

Mónica López Campos

Evaluación clínica de pacientes celíacos adultos diagnosticados durante la infancia

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Rodríguez Martínez, Gerardo

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CELIACOS ADULTOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LA INFANCIA

Autor

Mónica López Campos

Director/es

Rodríguez Martínez, Gerardo

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CELIACOS ADULTOS
DIAGNOSTICADOS DURANTE LA INFANCIA**

MÓNICA LÓPEZ CAMPOS

Zaragoza, Abril 2016



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

Tesis doctoral

**Evaluación clínica de pacientes celíacos adultos
diagnosticados durante la infancia**

presentada por

Mónica López Campos

*Máster Universitario en Condicionantes genéticos, nutricionales y
ambientales del crecimiento y desarrollo.*

Para optar al grado de

DOCTORA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Director:

Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

Don **Gerardo Rodríguez Martínez**, Profesor Titular de Pediatría del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA

Que la Tesis -Doctoral titulada “Evaluación clínica de pacientes celíacos adultos diagnosticados durante la infancia” recogida en la presente memoria y de la que es autora Doña Mónica López Campos, Máster Universitario en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo, y ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que el autor pueda optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

En Zaragoza, Abril 2016.

Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a todas las personas que han estado a mi lado y de una manera u otra me han ayudado.

En primer lugar a Ignacio Ros Arnal por sus ideas, por su tiempo y conocimientos. Por confiar en mí desde el principio, acompañarme y descubrirme el apasionante mundo de la Gastroenterología Pediátrica.

A mi director de tesis Gerardo Rodríguez por su impulso, su ayuda y colaboración inmediata siempre que se la he solicitado.

A Pilar Andrés, por su memoria prodigiosa, por ayudarme y animarme con todo lo que he necesitado, siempre con la mejor de las sonrisas.

A Luis Ros Mar por diagnosticar y tratar durante años a los pacientes que han hecho posible este trabajo.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Miguel Servet por dejarme desarrollar como pediatra y especialmente a la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica por ayudarme con este proyecto, por su formación y hacerme sentir uno de ellos. Al Servicio de Radiodiagnóstico por entender el proyecto y colaborar para su realización.

Debo expresar mi agradecimiento a todos los pacientes que han participado en el estudio, por dedicarme una pequeña parte de su vida.

A mi familia y amigos, por escucharme cuando lo necesitaba, por repetirme de forma incansable que lo iba a conseguir.

A mi madre, María Jesús, por su ánimo y su apoyo constante. Porque sin ella nada de esto sería posible. Por ayudarme tanto en este proyecto, como en toda mi vida.

Por último a Carlos, mi marido, por estar ahí siempre, por seguir de cerca todo el proyecto. Por comprender todas y cada una de las noches al ordenador. Por compartir conmigo la vida y darme el mejor regalo del mundo, nuestra hija Eva y otra gran ilusión ya en camino.

A Carlos, mi mitad, mi amor.

A Eva y Mar, por hacernos tan felices.

Os quiero.

Índice

AGRADECIMIENTOS	4
INDICE	7
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	16
1. Definición, epidemiología y etiología de la enfermedad celiaca	17
1.1 Antecedente histórico	17
1.2 Epidemiología de la enfermedad celiaca	20
1.3 Distribución por edad y sexo	23
1.4 Etiopatogenia de la enfermedad celiaca	24
2. Clínica y diagnóstico de la enfermedad celiaca	28
2.1 Formas fenotípicas	28
2.2 Patologías asociadas a la enfermedad celiaca	44
3. Diagnóstico de la enfermedad celiaca	48
3.1 Biopsia: Anatomía patológica	48
3.2 Serológico: Anticuerpos específicos de la enfermedad celiaca	50
3.3 Genética de la enfermedad celiaca	53
3.4 Algoritmos diagnósticos	55
4. Tratamiento	57
4.1 Tratamiento dietético	57
4.2 Causas comunes del fracaso de la dieta	61
4.3 Opciones terapéuticas futuras de la enfermedad celiaca	61

5. Prevención de la enfermedad celíaca	62
6. Legislación	63
6.1 Norma del Codex Alimentarius	64
6.2 Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE)	68
7. Seguimiento de los pacientes	72
OBJETIVOS	76
MATERIAL Y MÉTODOS	78
1. Diseño	79
2. Selección y procesamiento de pacientes	79
3. Metodología	81
3.1 Variables	82
3.2 Información de los resultados	84
3.3 Análisis de los resultados	84
3.4 Conflicto de intereses	85
3.5 Dificultades y limitaciones del estudio	85
3.6 Aspectos éticos	86

RESULTADOS	87
1. Definición, epidemiología y etiología de la enfermedad celiaca	88
2. Clínica y diagnóstico de la enfermedad celiaca	89
3. Antropometría en el momento de la entrevista clínica	91
4. Características de la dieta de los pacientes	92
5. Antropometría según la dieta	95
6. Hábitos de consumo y dieta	95
7. Presencia de síntomas en la actualidad según la dieta	99
8. Presencia de otras enfermedades en la actualidad según la dieta	103
9. Toma de suplementos vitamínicos, hierro u hormonas	107
10. Resultados analíticos	109
11. Presencia de síntomas ante la ingesta de gluten	124
12. Calidad del hueso	126
13. Pacientes rebiopsiados en el estudio actual	127
DISCUSIÓN	128
CONCLUSIONES	144
ANEXOS	146
BIBLIOGRAFÍA	159

Abreviaturas

AC	Anticuerpo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Anti GAD	Anticuerpos <i>anti</i> glutamato decarboxilasa
Anti-nDNA	Anticuerpo anti DNA nativo o bicatenario
Anti-ADN	Acticuerpos anti DNA
ANOVA	Prueba de análisis de la varianza
aDGP	Anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina
ANA	Anticuerpos antinuclear
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos
AMA	Anticuerpos antimitocondrial
ASMA	Antimúsculo liso
ATGt	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA
BOE	Boletín oficial del Estado
BPF	Buenas prácticas de fabricación
CEICA	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CL	Anticardiolipina
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Ddna	Anticuerpos anti ADN de cadena doble
DE	Desviación estándar
Desv. Tip	Desviación típica
DEXA	Absorciometría dual por rayos X

DGP	Gliadina desamidada péptido
DI	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DMO	Densidad mineral ósea
DPA	Absorciometría fotónica dual
DS	Dieta sin gluten
EA	European Cooperation for Accreditation
EAm	Anticuerpos antiendomiso
ELISA	Método de ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas
EC	Enfermedad celiaca
Enf	Enfermedad
ESPGHAN	European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FACE	Federación de Asociaciones de Celíacos de España
g	Gramos
GH	Growth hormone
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética o aspartato aminotransferasa
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica o alanina aminotransferasa
HLA	Antígeno leucocitario de Histocompatibilidad
HPCC	Hemoglobina glicosilada
HT	Hipotiroidismo
Ig A	Inmunoglobulina A

Ig G	Inmunoglobulina G
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
Kg	Kilogramo
LIE	Linfocitos intraepiteliales
LM	Lactancia materna
LKM	Anti microsoma hepático-renal
m ²	Metro cuadrado
Mg	Miligramo
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
N	Número de casos
ng	Nanogramo
NK	Linfocitos T Natural Killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de Naciones Unidas
OR	Odds Ratio
OS	Osteoporosis
OT	Osteopenia
P	Percentil
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa

Ppm	Partes por millón
QCT	Tomografía computarizada cuantitativa
QUS	Ultrasonidos cuantitativos
Sat	Saturación
Sig	Significación
SsDNA	Anticuerpos anti ADN de cadena simple
SSP	Cebadores específicos de secuencia
SXA	Absorciometría simple de rayos X
Th	T helper
TG3	Transglutaminasa tipo 3
TGt	Transglutaminasa tisular
TMA	Anticuerpo antimicrosomal tiroideo
TNF	Factor de necrosis tumoral
TSH	Tirotropina
U	Unidades
UA/ml	Unidades antitóxicas por mililitro
V	Versión

Introducción

1 DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS

La historia de la enfermedad celiaca (EC) data de antiguo: La primera descripción de la EC en niños y adultos la hizo un coetáneo del médico romano Galeno, conocido como Areteo de Capadocia²²⁸, en el siglo II antes de Cristo (a.C). Areteo de Capadocia²²⁸ describió una enfermedad con características similares a la enteropatía sensible al gluten, usó la voz griega *koeliakos* que significa “que sufren del intestino”, precursora de la voz actual celiaco o *coeliac*, en inglés, haciendo referencia a sujetos malnutridos, con abdomen prominente que emitían heces voluminosas y malolientes. En sus escritos podemos leer: “Si la diarrea no es debida a una causa menor y dura más de un día o dos y, además, el paciente presenta un estado general deteriorado por una atrofia corporal, se ha instaurado un esprúe celíaco de naturaleza crónica”¹⁰³. Sus escritos sobrevivieron al paso del tiempo hasta que en el año 1856 fueron traducidos por Francis Adams y editados por la *Sydenham Society* (Dowd y Walker-Smith, 1974)¹⁰³.

En el año 1888, el médico inglés Samuel Gee¹⁴³, en su escrito *On the Coeliac Affection*, hizo la primera descripción clínica de la EC clásica, aunque él mismo reconocía que ya había sido descrita en la antigüedad. En este artículo, Gee utiliza la palabra “celíaca”, extraída de la traducción de Francis Adams. Gee destaca que la celiaquía afecta a personas de todas las edades y se anticipa a los conocimientos actuales, aconsejando una reducción de las harinas de la dieta y promulgando que “si la celiaquía se pudiera curar, sería por los efectos de una alimentación adecuada”.

En 1918 y, en esta misma línea, otro importante pediatra, Frederick Hill, se lamentaba en una conferencia pronunciada en el *Royal College of Physicians* diciendo: “Desafortunadamente, el pan es una forma de almidón que parece particularmente responsable del agravamiento de los síntomas; no conozco ningún sustituto adecuado”²⁸.

En 1921, John Howland²⁷⁹, en el discurso *Prolonged Intolerance to Carbohydrates* dirigido a la *American Pediatric Society*, describió sus experiencias con niños celíacos y expuso la necesidad de seguir una dieta exenta de hidratos de carbono. Según el autor al reducir los carbohidratos al máximo el resto de componentes de la dieta se toleran mejor, aunque la absorción de grasas no es tan satisfactoria como en las personas sanas.

Durante muchos años hubo grandes dudas respecto al tratamiento, pese a las diversas propuestas planteadas; entre ellas, una de las más efectivas fue la dieta basada en plátanos maduros para los pacientes celíacos que impulsó Sydney Valentine Haas¹⁷¹ en búsqueda de un hidrato de carbono que se tolerara bien. A raíz de este experimento, se demostró que los celíacos toleran bien los hidratos de carbono de las frutas y algunas verduras y, por tanto, pueden mejorar su salud y disfrutar de una dieta más variada y agradable que la basada en proteínas y grasas. Durante los años posteriores, Haas y su hijo trataron a más de seiscientos celíacos con la Specific Carbohydrate Diet y convirtieron el pronóstico de la enfermedad en excelente²⁸.

Tras la Segunda Guerra Mundial, en 1953, apreciaron la ausencia de enfermedad celíaca coincidiendo con la carencia de harina. El pediatra holandés Willem Dicke¹⁰¹ relacionó el origen de la enfermedad con el consumo de trigo, al observar cómo las carencias en el suministro de trigo durante aquellos años se asociaron con la mejoría de los pacientes afectos, principalmente niños, y la recaída posterior tras su reintroducción al restablecerse el suministro apareciendo esteatorrea. En esta misma época de forma simultánea Charlotte Anderson¹⁰ también comprobaba que el gluten era el causante y que la extracción del almidón no eliminaba la toxicidad.

Posteriormente, el grupo de investigadores del Dr. Paulley describió, tras la operación de un paciente celíaco adulto, la presencia de una anomalía en la capa que recubre la superficie interna del intestino delgado. Además, de la inflamación, describió la pérdida de proyecciones microscópicas (vellosidades), necesarias para conferir al intestino su capacidad absorbente²⁹².

Para estudiar la lesión inflamatoria de la pared intestinal en los pacientes clínicamente sospechosos de EC era necesaria la obtención de una pequeña muestra de mucosa intestinal. Crosby y Kugler⁹¹ fabricaron una cápsula con un tubo flexible (sonda provista de corte y recogida de la mucosa) que facilitaba la toma de muestras por vía oral y con un riesgo mínimo, que fue utilizada durante muchos años.

La EC del niño y el esprúe no tropical del adulto, fueron englobadas por Frazer en 1959¹³¹ 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.

Posteriormente, las anomalías histológicas de la EC fueron ya universalmente reconocidas. Se comprobó la mayor intensidad de afectación en el duodeno y yeyuno proximal; pero Rubin³²³ aplicando gluten localmente, observó que también era sensible el íleon. La diferencia se explicó porque el gluten llegaba a las porciones distales en menor cantidad y parcialmente hidrolizado. En este mismo año, Charlotte Anderson observó la completa normalización de las vellosidades intestinales con la instauración de la dieta sin gluten¹¹.

La atrofia vellositaria fue inmediatamente investigada. Creamer⁸⁹ la explicó por un fallo en la producción de enterocitos, mientras que otros, como Padykuin o Yardley^{286, 408}, pronto sospecharon de una hiperproducción celular. Booth³⁹, por comparación biológica con las anemias hemolíticas hiperregenerativas, introdujo por primera vez los términos de “enteroblastos” y “enterocitos”.

En 1969 la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN), a fin de delimitar conceptualmente lo que debía entenderse por EC, 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 dieta²⁶⁶.

Walker-Smith⁴⁰⁰ (1975) aportó estudios de microscopía electrónica en los que mostraba anomalías de las vellosidades intestinales, pero sólo ocasionalmente encontró los depósitos de reticulina de la membrana basal comunicados por otros investigadores. En este mismo año, Ferguson y Carswell¹²⁵ describieron el aumento de los linfocitos intraepiteliales en el yeyuno de veinte pacientes celíacos adultos.

También en la década de los 70 dos grupos de investigadores independientes entre sí demostraron que la alfa-gliadina era el principal componente nocivo del gluten de trigo y que su efecto tóxico desaparecía con la eliminación de esta fracción proteica^{133, 179, 214}.

A partir de los años 90, investigadores franceses, encontraron similitudes entre las lesiones intestinales ocurridas en el rechazo de trasplantes con las lesiones intestinales de la EC^{66, 163}. La hipótesis concordaba con la estrecha relación de la EC con moléculas del sistema HLA (*human leukocyte antigen*), pero no pudo ser aceptada ni rechazada. A raíz de esto, se ha investigado mucho sobre la “apoptosis” o muerte celular programada en la EC, pero todavía no hay resultados concluyentes al respecto.

Paralelamente a estos estudios, desde mediados de los años 90 se fue imponiendo la idea de que la destrucción de los enterocitos ni era una lesión fundamental ni primaria en la EC y que el origen de la misma se debía buscar en la lámina propia.

En el momento actual se considera que la EC 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.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La distribución geográfica mundial de la EC parece haber seguido la expansión del cultivo del trigo y otros cereales a partir de la introducción de la agricultura y el movimiento de las poblaciones agrarias, a lo largo de toda la costa Mediterránea, avanzando hasta Escandinavia.

Se consideraba la EC una afección exclusiva de las poblaciones europeas, concretamente del fenotipo “ojos azules y pelo rubio” (Las áreas nórdicas eran muy dependientes del cultivo de cereales) y hasta hace dos décadas se consideraba como una enfermedad poco frecuente. Por contra, hoy en día se conoce que la prevalencia de la EC a nivel mundial es bastante homogénea^{55, 58, 138, 158, 252, 313, 333}, afectando a todas las razas y continentes ante el consumo de gluten, factor imprescindible para su desencadenamiento.

La prevalencia de la EC se ha mostrado similar en todas las regiones y países del mundo, debido a un fenómeno de globalización del consumo de alimentos, estando presente incluso en países en vías de desarrollo con agricultura no basada en el cultivo de cereales con gluten.

Podemos ver varios ejemplos en países cuya dieta no se base en los alimentos que poseen gluten pero que como en el caso del norte de la India se produce la “diarrea del verano” consecuencia del abandono del maíz en esta época del año y que es su dieta básica el resto del año^{58, 59}. Otro ejemplo de las consecuencias del cambio de la dieta se ha observado en la población Saharai, con una prevalencia de EC del 5%⁶³, con una población que presenta una frecuencia del haplotipo DQ2 del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) del 40%. Hasta hace unas décadas su dieta no contenía gluten, por lo que la enfermedad celiaca es de reciente aparición. Este hallazgo también plantea nuevas líneas de investigación, por una parte, se postula que esta diferencia podría deberse a una dieta rica en harinas, pan y cuscús, y por otra que la EC fuera un factor selectivo protector frente a enfermedades endémicas como la giardiasis o el cólera^{62, 63}.

Por lo tanto el aumento de la prevalencia de EC en países en desarrollo no debe interpretarse como un cambio genético sino como la adquisición de hábitos dietéticos diferentes, con consumo de trigo y desplazando sus cultivos tradicionales^{58, 64, 346}.

Hasta principios de los años 90, la EC se consideraba como una patología poco frecuente, con una prevalencia del 0,1% o inferior, que afectaba fundamentalmente a niños de origen caucásico y que cursaba con un cuadro de malabsorción intestinal³⁵⁹. Afecta tanto a niños como a adultos y que puede manifestarse con formas clínicas atípicas o silentes²⁸⁵. Actualmente con una prevalencia aproximada de 1 por cada 100-200 nacidos vivos, la EC es la enteropatía inducida por alimentos y con base genética más frecuente en el mundo occidental^{158, 322}. En los países occidentales, la prevalencia de la EC se aproxima al 1% en la población general, pero llega al 3-6% en los diabéticos de tipo 1, alrededor del 20% de los familiares de primer grado de los sujetos celíacos, del 3 al 15% de los individuos con anemia ferropénica y del 3 al 15% en caso de osteoporosis^{105, 397}. Este cambio conceptual se ha basado en³¹²:

- El desarrollo de métodos serológicos sensibles y específicos que han permitido seleccionar a individuos con alta probabilidad de padecer la enfermedad.
- La determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (ATGt) humana es hoy en día el método de laboratorio de elección para la búsqueda de casos. En los estudios epidemiológicos más antiguos se describían fundamentalmente cuadros de malabsorción intestinal en niños correspondientes a la presentación clásica de la enfermedad. Estos registros de casos de pacientes comunicaban una prevalencia muy baja, en torno al 0,02%. El desarrollo de los tests serológicos ha propiciado la búsqueda activa de casos y en otros estudios epidemiológicos se ha hallado una prevalencia mucho mayor como se ha comentado³⁷⁰.
-
- El conocimiento de las formas clínicas extradigestivas de presentación de la EC, así como los diferentes patrones histológicos de la enteropatía dentro del espectro de la sensibilidad al gluten.
- El conocimiento de una serie de condiciones, grupos de riesgo o procesos asociados, en las cuales el riesgo de padecer la EC es más elevado¹⁷.
- Es importante tener en cuenta la proporción de pacientes diagnosticados también va a depender del conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales sanitarios, de la accesibilidad a las pruebas diagnósticas (serología y biopsia

duodenal) y de la intensidad de las manifestaciones clínicas (en relación, fundamentalmente, con la edad de introducción del gluten y la cantidad de trigo ingeridos)⁶⁰. La EC es una enfermedad cada vez más conocida por lo que se piensa en ella en todos los ámbitos médicos, lo que facilita su diagnóstico.

La prevalencia de la EC en un área geográfica depende fundamentalmente de la frecuencia del HLA-DQ2/DQ8 en la población y de la ingesta de gluten. En países como Japón toman muy poco gluten y la frecuencia del HLA-DR3/DQ2 es muy baja, no es de esperar que desarrollen enfermedad celíaca, exceptuando el caso de los individuos con DQ8^{52, 69, 407}.

En España, se han publicado cuatro estudios epidemiológicos poblacionales, que han mostrado una prevalencia de la enfermedad de 1 de cada 220 niños de 10 a 12 años de edad en Madrid⁷⁴, 1 de cada 389 personas de la población general en Asturias (la muestra incluía, fundamentalmente, a adultos³¹³, 1 de cada 118 niños de 3 años en el País Vasco⁵⁵ y 1 de cada 370 donantes de sangre en Madrid¹³⁸). Es importante tener en cuenta el diagnóstico y que sea realizado sin retraso, se ha estimado que el periodo desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico cierto de la enfermedad se puede prolongar de 3 a 17 años^{127, 140, 280}. A pesar de lo expuesto, los distintos estudios son muy discordantes y suelen ofrecer cifras inferiores a las que se estiman reales, hecho muy probablemente derivado del frecuente infradiagnóstico de la EC en adultos^{92, 118}. Únicamente el 10% de casos que EC es diagnosticada por médicos de atención primaria; entre quienes el 55% desconoce su asociación con osteoporosis, según estudios disponibles⁴¹⁶. La amplia variabilidad en la presentación de la EC es uno de los motivos que justifican sus dificultades diagnósticas. La forma clásica de presentación clínica se caracteriza por diarrea (esteatorrea), pérdida de peso y déficits nutricionales, en especial de vitaminas liposolubles. Sin embargo, la enfermedad ha sido ilustrativamente definida como un trastorno “camaleónico”³¹⁷, que supone que habitualmente pueda presentarse como una inexplicable deficiencia de hierro, lesiones predominantemente cutáneas (dermatitis herpetiforme) o un aumento de transaminasas séricas^{8, 139}, estando a menudo ausentes los trastornos digestivos.

Notoriamente, las manifestaciones digestivas han dejado de ser las más frecuentes en el momento del diagnóstico²³⁸, y hoy en día en adultos las manifestaciones clínicas comunes de la EC incluyen osteoporosis, infertilidad, astenia o alteraciones neuropsiquiátricas como ataxia y depresión²⁴², e incluso en muchos casos la enfermedad puede cursar con síntomas múltiples inespecíficos, a veces leve y con manifestaciones digestivas incluso ausentes.

Es importante conocer cuál es la realidad epidemiológica pues no hay que extrapolar resultados de otras áreas geográficas¹⁷. En un estudio promovido por la Unión Europea se ha podido demostrar que existen variaciones importantes en la frecuencia de la EC entre varios países; así, la prevalencia en Finlandia e Irlanda es muy elevada (1:67,1:85), mientras que en Alemania es más baja. La explicación a estas diferencias estaría en la actuación de distintos factores ambientales (infecciones gastrointestinales, momento de inicio del consumo del gluten así como cantidad del mismo ingerido, etc.), que no tienen por qué ser los mismos en todos los sitios y momentos; de esta manera se explicarían las diferencias entre zonas geográficas próximas²²² y los cambios de incidencia en una misma área geográfica (por ejemplo, la llamada epidemia sueca)^{200, 201}.

El aumento bien documentado de la incidencia en los últimos 30-40 años no puede explicarse fácilmente. La nueva epidemiología de la EC se caracteriza ahora por un aumento de los nuevos casos en las áreas del norte de Europa y los Estados Unidos y más interesante en una propagación de la enfermedad en nuevas regiones (países asiáticos). Un cambio significativo en los hábitos de dieta, sobre todo en el consumo de gluten, así como en los patrones de alimentación infantil son probablemente los principales factores que pueden dar cuenta de estas nuevas tendencias en la epidemiología de EC⁶¹.

Los resultados de estudios seroepidemiológicos sugieren que por cada caso de EC diagnosticada existirían de tres a siete casos no diagnosticados y que del 1 al 3 % de la población europea y norteamericana puede desarrollar la EC en algún momento de su vida³¹⁰.

1.3 DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

La EC afecta tanto a niños como a adultos, como para el resto de enfermedades de base autoinmune existe una relación clásicamente atribuida de mujer/varón de 2:1, sin embargo en otras series se observa una mayor frecuencia de diagnóstico en mujeres, con una relación mujer/varón entre 3:1 a 4:1^{127, 241}. Sin embargo, parece que la prevalencia entre sexos se iguala, con un *ratio* 1:1, a partir de los 65 años¹⁶⁰. Respecto a la edad, existen dos picos donde es mayor el número de casos diagnosticados, entre 1 y 3 años en niños y 30-50 años en adultos. En Asturias, la edad media al diagnóstico en niños es de 42 meses, diagnosticándose el 67% de los casos antes de los 3 años de edad mientras que, en adultos, la edad media al diagnóstico es de 41 años, encontrando un porcentaje muy variable de pacientes diagnosticados por encima de los 60 años muy diferentes datos, entre el 8% y el 20%^{140, 314}.

En el resto de España, es probable que también pueda haber una disminución en la prevalencia de la EC con la edad (0,85% en el rango de 2-3 años, 0,45% en el de 10-13 años y 0,26% en los adultos). No obstante, en algunos países como el Reino Unido^{31, 404}, la curva por edad es plana, con igual frecuencia de la EC en niños y en adultos.

La incidencia, número de casos nuevos de EC diagnosticados en la población, ha aumentado de manera muy importante durante los últimos 30 años. Este aumento de la incidencia con el tiempo refleja probablemente el mejor reconocimiento de formas atípicas y silentes gracias a los test serológicos. Sin embargo, existen pocos estudios epidemiológicos prospectivos que reseñen la incidencia real de la EC en todo su espectro, incluyendo las formas latentes. Las diferencias de prevalencia de genes de predisposición y de prácticas de alimentación infantil precoz podrían explicar las variaciones geográficas y de la incidencia de la EC³¹⁰. El diagnóstico temprano podría influir a la hora de disminuir las complicaciones asociadas a la propia enfermedad, además de aquellas determinadas por su trasfondo autoinmune. Así, el aumento de la permeabilidad intestinal, y la subsiguiente exposición aumentada a antígenos, se ha relacionado con el desencadenamiento de distintas manifestaciones autoinmunes, siendo la prevalencia para todas las enfermedades de base autoinmune entre los pacientes celíacos superior a la presente en la población general. Es difícil esclarecer a día de hoy el peso de la propia constitución genética predisponente a ambas EC y otras enfermedades autoinmunes y la enteropatía de la propia EC en la génesis de estas manifestaciones, que no siempre remiten tras la exclusión del gluten de la dieta.

1.4 ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La etiopatogenia de la EC no ha sido claramente establecida si bien la mayoría de los modelos descritos 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.

La EC afecta a individuos genéticamente susceptibles. La base genética de la enfermedad está relacionada con los antígenos de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, ó HLA, codificados en una región del cromosoma 6²⁴⁰. Esta asociación con el HLA es mayor que la detectada en otras enfermedades autoinmunes³⁷³.

La importancia de los factores genéticos viene apoyada por la alta prevalencia de la enfermedad entre familiares (aproximadamente 10% en familiares de primer grado) y una concordancia de aproximadamente un 70% en los gemelos monocigotos³⁸⁰.

La susceptibilidad genética a padecer la EC en base a un carácter poligénico tuvo un gran respaldo a partir de 1972, cuando se relacionó la EC con genes del sistema HLA²⁷⁷. Este importante hito lo consiguieron simultáneamente Falchuk en EE.UU. y Stokes¹¹⁵ en Gran Bretaña. En 1978 se verificó una asociación más fuerte con el HLA-DR3 y en 1979 en heterocigosis para HLA-DR5/DR7. Posteriormente, se estableció que la asociación más fuerte de la EC era con HLA-DQ2 (HLA-DQ1*0501, HLA-DQ1*0201)^{207, 364, 389, 391}.

Los alelos DQ2 y DQ8 están presentes en más del 90% de los celíacos, y también en una alta proporción de la población general, que alcanza hasta entre el 20-25%, con estudios en gemelos monocigotos que muestran más de un 70% de concordancia^{283, 380}. Por tanto, la presencia de un HLA de riesgo parece ser una condición necesaria pero no suficiente para padecer EC.

Durante los últimos años se han realizado numerosos esfuerzos para localizar e identificar genes de susceptibilidad localizados fuera de la región HLA. Así, tanto los estudios de genes candidatos como los de asociación del genoma completo (siglas en inglés, GWAS) han permitido identificar múltiples loci (regiones del genoma) de susceptibilidad fuera de la región HLA que se asocian de forma significativa con la EC^{106, 195, 382}. La mayoría de los genes de estas regiones codifican para proteínas relacionadas con la regulación de células T y de las respuestas inflamatorias^{283, 379}. Sin embargo, no todas las asociaciones observadas se han podido confirmar en estudios posteriores. Se ha estimado que la contribución individual de cada una de estas regiones en la susceptibilidad a la enfermedad es pequeña y, de forma conjunta todas ellas explicarían el 5-13% del riesgo genético^{106, 195, 382}.

A pesar de que se ha progresado mucho en la identificación de los posibles genes causantes de la EC, quedaría por explicar el 50% restante del riesgo genético. Asimismo, continúan siendo objeto de discusión cuál sería la significación biológica de las asociaciones observadas y su contribución exacta a la patogénesis de la EC.

Inicialmente, a los factores ambientales, concretamente a la harina de trigo, se les atribuyó el papel de simples desencadenantes de la EC en personas genéticamente predispuestas. Posteriormente, al seguir casos de celíacos en provocation con gluten, surgió la duda de un efecto-dosis, así como de la influencia cultural en la dieta. La variabilidad interpersonal es tan grande que dificulta una prueba definitiva; aun así, la impresión general es que cantidades muy exiguas de gluten bastan para provocar una EC ya diagnosticada⁶.

Como factores ambientales, además del gluten y concretamente su fracción proteica la gliadina, se ha especulado sobre el papel de infecciones víricas y de la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como de la introducción temprana del mismo en la dieta.

El gluten tiene cuatro componentes proteicos (gliadinas, glutaminas, albúminas y globulinas), de los cuales los dos primeros son las proteínas más importantes. Otras proteínas similares, llamadas prolaminas, que se encuentran en la cebada (hordeínas) y el centeno (secalinas), también pueden producir lesión intestinal.

La EC no necesariamente se desarrolla tras la exposición inicial al gluten, sino que en la intolerancia al mismo pueden identificarse otros factores desencadenantes, entre los que cabe señalar antecedentes de una intervención quirúrgica, embarazo o infecciones virales. De este modo Cammarota y cols.⁴⁹ han descrito la relación del tratamiento prolongado con interferón-alfa y la aparición de una EC en pacientes genéticamente predispuestos. Ciertas infecciones intestinales producirían un aumento transitorio en la permeabilidad intestinal que da lugar a una liberación de transglutaminasa, lo que aumenta la inmunogenicidad del gluten, tal y como ha sido demostrado una elevada frecuencia de infecciones asociadas a rotavirus³⁷⁷ o adenovirus 12⁴¹².

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 lumbales 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 inmunogénicos³⁰⁵.

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 celíacos²⁵⁵. 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 gluten²⁵⁵.

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 EC 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 paracelular³³⁷. El grupo de Fassano y cols. han expuesto una hipótesis sobre la entrada del gluten a la submucosa³³⁷. Esta hipótesis afirma que el aumento de la permeabilidad se explicaría por la existencia de una mutación en la zonulina, proteína reguladora, que está más aumentada en la fase aguda de la EC¹²², de la apertura de las tight junctions intestinales y por lo tanto de la entrada de antígenos⁴⁰³. Esta mutación permitiría la entrada de grandes cantidades de gluten en la submucosa intestinal, donde podrían desencadenar una respuesta autoinmune^{104, 122, 337, 403}.

Además de esta mayor permeabilidad del gluten por la vía paracelular, en la EC 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^{68, 122, 255, 305, 337, 339, 403}. 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 IgA²⁵⁶, o el receptor neonatal Fc, que transportaría complejos gliadina-antigliadina IgG⁴⁰⁹.

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^{68, 122, 255, 256, 305, 337, 339, 355, 403, 409}. 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 cuáles 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^{298, 338}.

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 EC³⁶³.

2 CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

2.1 FORMAS FENOTÍPICAS

2.1.1 Manifestaciones clínicas

Samuel Gee, en 1888, describía la presentación clásica de la EC como *“indigestión crónica que se presenta en individuos de cualquier edad, afectando más a los niños de uno a cinco años. Los signos de la enfermedad son las deposiciones blandas, pero no líquidas, voluminosas y pálidas. El comienzo de la enfermedad es progresivo y la existencia de caquexia es constante. El vientre es especialmente blando y, frecuentemente, distendido...”*¹⁴³.

Sin embargo, la presentación clínica actual de la EC ha cambiado desde las últimas décadas del siglo XX²⁴⁹ describieron por primera vez presentaciones atípicas de la EC y, a partir de entonces, los síntomas clásicos de diarrea, fallo de medro y distensión abdominal han disminuido y dado paso a la EC asintomática o con pocos síntomas. El italiano¹³⁷ publicó que durante el período 1987-1990 el porcentaje de diagnósticos de EC con presentaciones típicas era del 75%, frente a un 25% de presentaciones atípicas. Sin embargo, en las últimas dos décadas cambia la tendencia, ya que en el período 2001-2006 sólo un 45% de las presentaciones son clásicas, frente a un 55% atípicas.

Por todo esto, la EC es un reto actual para los médicos, ya que presenta una elevada prevalencia unida a distintas formas de expresión. Los síntomas no son patognomónicos y no siempre conducen al diagnóstico de la EC, por lo que últimamente se denomina la EC más como una “condición” que como una enfermedad.

- **Forma clásica**

La forma clásica de la enfermedad, de sintomatología predominantemente gastrointestinal, aparece después de un tiempo de exposición al gluten. Este período, más o menos largo, comprendido entre la introducción del gluten en la alimentación y el inicio de los síntomas se denomina período de latencia. Los síntomas se pueden manifestar a cualquier edad, desde la infancia hasta la tercera edad, si bien en los lactantes suelen aparecer entre los 8 meses y los 2 años de edad²⁶⁷. La ingesta de gluten por el enfermo celíaco provoca una lesión progresiva que afecta a los primeros tramos del intestino delgado (duodeno y yeyuno) y se extiende de forma variable hacia zonas más distales, de manera que es difícil conocer la extensión en cada paciente.

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 clásico⁶⁷.

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 celíaco típico, y suele acompañarse de anorexia y cambio de carácter con irritabilidad⁶⁷.

La atrofia de las vellosidades y microvellosidades intestinales comporta una sustancial reducción de la superficie intestinal, lo que explicaría la malabsorción de nutrientes. Por otra parte, el intestino delgado tiene una gran capacidad de reserva funcional, es decir, que si el tramo afectado no es muy extenso, el resto de intestino compensaría la función deteriorada de la zona afectada. Este hecho justificaría el porqué muchos celíacos tienen pocos o ningún trastorno digestivo, mientras que otros padecen importantes diarreas y malabsorción de nutrientes³⁹⁴.

Los síntomas de los pacientes celíacos son variables en función de la edad, de la cantidad de gluten ingerida en la dieta, de la sensibilidad personal al gluten y de otros factores todavía desconocidos. Hay una amplia variedad de formas de manifestación clínica y algunos de los

síntomas son difíciles de relacionar con la patología digestiva propia de la EC. Los síntomas clásicos de malabsorción suelen aparecer durante los primeros años de vida, debido a factores como la inmadurez del tubo digestivo, el hecho de que la longitud del tramo de intestino afectado en niños es proporcionalmente más grande que en adultos y que la cantidad de gluten ingerida también es proporcionalmente mayor. Frecuentemente, los síntomas surgen después de situaciones de estrés, como infecciones intestinales (gastroenteritis) o extraintestinales (otitis), intervenciones quirúrgicas o situaciones emocionales dolorosas (divorcio, muerte de un familiar, etc.). Probablemente, estas circunstancias desenmascaran una situación previamente inestable³⁷¹. Otros síntomas relacionados son anemia, osteopenia, osteoporosis, dolor de huesos o articulaciones, parestesias, tetania, calambres musculares, manos, pies o tobillos hinchados, retraso en la menarquia. Antes del diagnóstico de la enfermedad, son muy características la apatía, tristeza y depresión¹⁶⁷. En niños, la distensión abdominal, las extremidades delgadas e hipotónicas, la piel sobrante en ingles y axilas, la ausencia de panículo adiposo y, en muchos casos, el carácter irritable inducen a sospechar de la EC¹¹⁹.

- **Formas atípicas**

Estas manifestaciones clínicas atípicas son aquellas situaciones en las que la sintomatología digestiva está ausente o es poco llamativa. Suele presentarse en niños mayores y estos son los principales síntomas:

- *Estreñimiento*. Asociado o no a dolor abdominal de tipo cólico⁴⁰⁹.

- *Retraso en el crecimiento o en la edad de la pubertad*. Aunque desde las primeras descripciones se ha asociado la EC a un retraso de talla y de peso, en la actualidad es menos frecuente esta complicación debido a que se diagnostica y se instaura la dieta sin gluten (DSG) más precozmente. Existe una prevalencia muy variable de EC 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 baja¹⁴⁸. A pesar de que los resultados son muy dispares, es aconsejable la búsqueda de EC en el protocolo de estudio de los niños con talla baja sin otra causa demostrada^{148, 262}. La patogénesis de la talla baja asociada a la EC 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 (si bien esta recuperación depende de la fase de crecimiento en la que se produjo y del tiempo de evolución de la enfermedad). 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 EC, no implica necesariamente que sea la causa de su fallo de crecimiento, ya que podría tratarse de formas de presentación de EC 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 baja¹⁴⁸.

Debemos tener en cuenta que las secuelas sobre el crecimiento pueden ser irreversibles si acontecen en la etapa puberal o en la etapa próxima a ella⁴⁰¹. En algunas ocasiones, son la primera e incluso única manifestación de la enfermedad³⁶².

- *Anemia*. Debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. Es el síntoma extraintestinal más frecuente en niños y adultos con EC silente⁴⁰ 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 EC es de un 10% a un 50% y así mismo, un 3% de los adultos con anemia ferropénica idiopática padecen EC²⁰⁸. 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 EC.

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 celíacos¹²⁹.

- *Hipoplasia del esmalte dentario*. Odontólogos escandinavos publicaron por primera vez este hallazgo en 1991 en pacientes celíacos no tratados²⁴⁷.

- *Calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales con crisis convulsivas*¹⁰⁰. En 1992, un estudio italiano asoció este síndrome a la EC y comprobó que puede desaparecer tras la retirada del gluten de la alimentación. Aunque todavía se desconoce la causa, el origen de estas calcificaciones se ha atribuido sin certeza al efecto tóxico de fragmentos del gluten no digerido, a un déficit de folatos o a causas genéticas¹⁵⁰. Posteriormente, Kieslich describió otras alteraciones en la sustancia blanca cerebral, probablemente relacionadas con lesiones isquémicas y vasculitis²¹⁵.

- *Hipertransaminasemia*. La inflamación hepática es uno de los signos extraintestinales más frecuentes de la EC. Las manifestaciones hepáticas de la EC varían desde una elevación asintomática de las enzimas hepáticas a un fallo hepático severo. Esta elevación de las

transaminasas remite con la dieta exenta de gluten. Se ha llegado a relacionar la EC como la causa de 10% de las hipertransaminasemias criptogénicas y de más de un 50% de las elevaciones de estas enzimas en pediatría, que se suelen regularizar en los primeros doce meses de retirada del gluten. La mayor frecuencia de elevación de enzimas hepáticas en niños celíacos respecto a los adultos podría sugerir un impacto mayor de los mecanismos fisiopatológicos de afectación hepática específicos en la EC pediátrica. Esto justificaría la determinación de unos marcadores serológicos en la primera línea de estudio de la hipertransaminasemia en pediatría. En pacientes adultos, se describen hasta tres tipos de enfermedad hepática asociada a la EC; sin embargo, la afectación en niños es más benigna¹¹⁶.

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 portal³⁹⁰. La EC 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^{132, 134}.

- *Aparición brusca de edemas o dolor abdominal agudo.* Ocurre, sobre todo, después de un evento precipitante como infección, cirugía, etc.⁴⁰.

- *Episodios de invaginación o pseudobstrucción intestinal.* En la literatura científica se designa frecuentemente la EC como la causa de invaginación intestinal en adultos, mientras que en niños la relación no está clara⁴³.

- *Disminución de la densidad mineral ósea y de la masa ósea total.* La manifestación ósea de la EC 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 adultos²¹⁰. 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 ósea¹³⁰. A este respecto se han publicado trabajos contradictorios: algunos demuestran que, a pesar de un diagnóstico precoz y una correcta dieta sin gluten,

los pacientes con EC tienen estos dos parámetros en valores inferiores a individuos sanos; por el contrario, otros describen que los celíacos tienen reducida su masa ósea total en el momento del diagnóstico, pero con la exclusión del gluten mejoran rápidamente hasta la normalización^{43, 213}. Se ha publicado que hasta un 75% de pacientes EC sin tratar presentan una pérdida de masa ósea⁸⁷, padeciendo osteoporosis hasta en un 27% de los casos²⁶⁷ estos porcentajes disminuyen drásticamente con la dieta exenta de gluten.

- *Otros síntomas carenciales.* Las aftas orales recurrentes pueden ser un síntoma de EC, 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 EC, 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 EC.

- *Deficiencias vitamínicas.* En la EC 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 hemorragia²⁴.

- *Alteraciones reproductivas.* Diversos estudios han implicado a la EC 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^{326, 141, 350, 126, 264}. 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 general³²⁶. 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.

Así, en la patología Obstétrica- ginecológica: la literatura es controvertida, ya que si bien se le ha atribuido a la mujer con EC no tratada, problemas de infertilidad, abortos de repetición, bajo peso al nacimiento y retrasos de crecimiento intrauterino^{108, 321, 350, 361}, en otras publicaciones esta asociación parece no estar tan clara, excepto en el caso del retraso en el crecimiento intrauterino^{371, 349}. También se ha relacionado con la infertilidad masculina.

- *Formas neurológicas.* Se ha relacionado la EC 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^{117, 46, 173, 174}. Igualmente, en adultos, la prevalencia de anticuerpos antigliadina en los pacientes con miopatía inflamatoria es del 37%^{83, 340}.

La asociación con epilepsia se describió como muy alta, encontrándose entre un 3,5 y un 5,5% de pacientes celíacos con epilepsia⁴⁷ si bien, donde más clara relación existe es con la epilepsia con calcificaciones occipitales⁴¹⁵, descrito por Visakorpi en 1970³⁹⁴. También hay diversos artículos que sugieren una asociación con el síndrome de déficit de atención e hiperactividad, si bien no son del todo concluyentes⁴¹⁵.

Dentro de las enfermedades neurológicas asociadas a la EC se ha referido la tríada epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca (enfermedad de Gobbi) en la población pediátrica¹⁵⁰ y la ataxia inducida por el gluten, descrita fundamentalmente en adultos¹⁷⁰, así como neuropatía, migraña y cefalea.

- *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 psiconeuróticas²⁶ o demencias en adultos, que mejoran con la dieta sin gluten^{218, 83, 79}. 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 central⁴⁷.

- *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 EC. 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 EC¹⁸¹. Menos de un 10% de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen síntomas gastrointestinales sugestivos de EC, pero todos tienen enteropatía sensible al gluten que varía

desde una mucosa lisa a una arquitectura normal de las vellosidades¹⁸¹. 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 intestinal¹⁸¹. La hipótesis actual que explicaría las lesiones de la dermatitis herpetiforme se basan en una reacción contra la transglutaminasa epidérmica o tipo 3 (TG3)⁷¹.

- **Formas silentes**

En esta forma de la EC, no hay sintomatología, pero sí lesiones típicas en la mucosa yeyunal. Dadas sus características, se suele diagnosticar casualmente o bien como fruto de estrategias de despistaje en familiares de celíacos o en estudios poblacionales^{74, 358, 381} que constataron una prevalencia de EC silente de 1/281. Ocurre con más frecuencia en familiares de primer grado de pacientes celíacos y puede cursar asintóticamente durante años. A estos familiares conviene hacerles un seguimiento clínico de marcadores serológicos y, en caso necesario, una biopsia intestinal. Estos individuos suelen presentar el antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ2.

La EC silente corresponde en gran parte a adultos que fueron diagnosticados en su infancia y que no siguen la dieta libre de gluten. Garampazzi *et al.*¹³⁷ demostraron un aumento de un 10% de esta forma de presentación en los últimos 10 años, quizás por la facilidad en el diagnóstico.

- **Formas latentes**

Las formas latentes se refieren a aquellos pacientes celíacos que, a pesar de ingerir gluten, no manifiestan sintomatología clínica o síntomas mínimos y presentan una biopsia intestinal normal o sólo con un aumento de los linfocitos intraepiteliales. Frecuentemente presentan serología positiva y el antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ2.

Potencialmente, podrían desarrollar la EC, posiblemente por inducción de factores ambientales todavía no identificados¹⁰⁷. Este grupo abarca a pacientes genéticamente predispuestos a padecer la enfermedad y sería el grupo más numeroso de todos. Posteriormente, se atrofian las vellosidades intestinales y se normaliza el tejido tras la retirada del gluten de la dieta; la lesión reaparece al reintroducirlo de nuevo²⁷².

Este es el tipo de EC que presentan alrededor del 20% de los pacientes que siguieron una dieta sin gluten en la infancia y la abandonaron posteriormente, cuando desaparecieron la clínica y

la lesión intestinal. Estos pacientes presentan cambios mínimos en la mucosa duodenal y la supresión del gluten dietético conduce a la desaparición de síntomas no reconocidos anteriormente²⁴⁸.

También se incluyen en la forma latente aquellos pacientes con una estructura normal de la mucosa y cuyas vellosidades se atrofiarán y presentarán sintomatología en un futuro; en este caso se realiza un diagnóstico retrospectivo. En algunos casos presentan serología positiva.

Las formas latentes se suelen detectar en familiares de primer grado de pacientes celíacos y, dadas las altas posibilidades de desarrollar la enfermedad, deben ser controlados periódicamente²⁷². Se refiere a pacientes con un estudio histológico de la mucosa intestinal normal estando con una dieta variada, sin restricciones, pero que en algún momento anterior han tenido una atrofia vellositaria que se ha recuperado tras una dieta exenta de gluten.

Es frecuente detectar anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antiendomiso en el suero, aunque su presencia no es constante. Como es fácilmente comprensible dadas sus características se trata del subgrupo que entraña mayor dificultad diagnóstica^{381, 21}.

Aunque las formas silentes y latentes son las que debutan sin sintomatología aparente, pueden llegar a ser las formas más graves, puesto que pueden desarrollarse complicaciones severas que se podrían solucionar con una dieta libre de gluten, como por ejemplo alteraciones hepáticas que pueden llevar al trasplante⁵⁴ u osteoporosis que en edad adulta es difícil de revertir³⁰. A su vez pueden desarrollarse linfomas intestinales u otros cánceres, como el linfoma de células T no-Hodgkin, muy asociado a celiaquía⁶⁴.

El seguimiento clínico y serológico es la actitud clínica recomendable en estos casos^{14, 15, 16, 76, 124, 378}.

- **Enfermedad celíaca refractaria**

La EC refractaria o esprúe refractario se diagnostica cuando la atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas persiste más allá de doce meses de dieta DSG, o cuando hay clínica grave que requiere reevaluación del paciente²²⁵. La EC refractaria se presenta en el 5% de los celíacos, con una incidencia superior en los mayores de 50 años, por lo que se sospecha que con un diagnóstico precoz de la EC se producirían menos casos.

La clínica característica incluye diarrea, dolor abdominal, malabsorción, sangrado digestivo y anemia. A nivel histológico se encuentran atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas

y aumento de los LIE. Para confirmar que se trata de la forma refractaria de la EC, debe estar claro el diagnóstico de celiaquía, asegurar que se cumple la DSG y descartar otras causas de la clínica y la lesión intestinal¹³⁵.

La EC refractaria se divide en dos grupos:

- *Tipo I:* Los LIE presentan un fenotipo normal.
- *Tipo II:* Hay una proliferación monoclonal de los LIE. Esta expansión clonal aberrante predispone al linfoma intestinal de tipo T asociado a la enteropatía; de hecho, se considera un linfoma oculto, lo que dificulta la decisión terapéutica. Antes de diagnosticar una forma refractaria de EC debe ser confirmada con veracidad y excluir, dentro de lo posible, la yeyunoileitis ulcerativa y, sobre todo, el linfoma. La sintomatología de este último incluye hepatoesplenomegalia, ascitis, masa abdominal y fiebre, por lo que llama más la atención²²⁵.

El pronóstico de la EC refractaria puede mejorar con tratamiento farmacológico con inmunosupresores (esteroides, azatioprina, infliximab, anticuerpos monoclonales CD52 y cladribina) y con nutrición enteral. También se postula el trasplante autólogo de células madre⁹. En la enfermedad de tipo II, el linfoma no responde a la inmunosupresión y requiere poliquimioterapia y, en algunas ocasiones, cirugía. En cualquier caso, la supervivencia de estos pacientes a los cinco años es menor del 50% y sólo un 30% superan los seis años¹³⁵.

Algunos autores denominan la EC refractaria como *enteropatía similar al esprúe* o *esprúe no clasificado* basándose en las pocas diferencias entre la forma refractaria de tipo II y el linfoma y en la falta de respuesta desde el primer momento a la DSG, con lo que no se cumpliría la definición de EC¹³⁵.

Fernández¹²⁷ explica la falta de respuesta a la DSG mediante estos hechos:

- Ingesta advertida o inadvertida de gluten.
- Diagnóstico erróneo (otras causas de atrofia vellositaria).
- Intolerancia a la lactosa o a la fructosa.
- Otras intolerancias a alimentos.
- Colitis microscópica.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Giardiasis.
- Síndrome de intestino irritable.

- Complicaciones de la enfermedad celíaca.
- Yeyunitis ulcerativa.
- Linfoma T asociado a enteropatía.
- Enfermedad celíaca refractaria.

2.1.2 Otras alteraciones inmunes asociadas a la enfermedad celíaca

La prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas está claramente aumentada en la EC.

En 1999, un estudio llevado a cabo por Ventura y cols.³⁹² demostró un incremento en la prevalencia de enfermedades autoinmunes en 909 pacientes que padecían EC 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 EC 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^{29, 329}.

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 EC, 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%)^{25, 56}.

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

- Asociación clara** (avalada por numerosos estudios) diabetes Mellitus insulino-dependiente, déficit de IgA, y síndrome de Down.
- Asociación probable** (avalada por bastantes estudios) como enfermedades tiroideas autoinmunes, asma y atopia, síndrome de Sjögren
- 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%^{3, 146, 184, 221, 249, 330, 332, 336, 353}.

Hasta el 8% de los pacientes con DM tienen las características clínicas de EC 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^{23, 249, 330}. Los síntomas de DM tipo 1 generalmente aparecen años antes de que lo hagan los síntomas de EC¹⁸⁷. La relación causal entre EC 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 EC a la DM 1, ya que los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa aparecen predominantemente en los pacientes DQ2 o DQ8^{20, 194}. Hasta un tercio de los diabéticos con HLA DQ2 tienen TTG positiva, apareciendo en menos del 2% de los diabéticos sin DQ2 o DQ8²⁰. En los familiares de primer grado de diabéticos, la EC aparece predominantemente en aquellos con DQ2 (80%) y el resto son DQ8²⁰.

- *Síndrome de Down /Turner*. Se ha encontrado evidencia de asociación entre el síndrome de Down y la EC. La prevalencia de EC entre los pacientes afectados de síndrome de Down varía entre el 5% y el 12%^{37, 136}. Aproximadamente un tercio de todos los pacientes con síndrome de Down y EC no tienen síntomas gastrointestinales, aunque tienen más frecuentemente anemia, sideremias y calcemias bajas, y menores percentiles de peso y talla³⁷. Las cohortes de pacientes con síndrome de Down de mayor edad, tienen una prevalencia de EC mayor que las de menor edad, lo que sugiere que ésta se incrementa con el tiempo³⁷. 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)^{38, 144, 147, 197, 325}. La EC 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 EC asociados al DQ8 han sido descritos⁵. Todas las niñas con síndrome de Turner y EC son portadoras de HLA DQ2, pese a que la prevalencia de DQ2 en el síndrome no está aumentada con respecto a la población general³⁵.

- *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 EC es del 2%^{57, 58, 263}. Entre el 2 y el 8% de los individuos europeos con déficit selectivo de IgA padecen también la EC⁵⁸. Estos pacientes con déficit de IgA y EC suelen ser asintomáticos con una mayor frecuencia de enfermedades alérgicas asociadas, incluyendo asma, dermatitis atópica y alergias gastrointestinales⁵⁸. Dado que los

títulos de los anticuerpos específicos de la EC 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 EC 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^{196, 369}.

- *Enfermedad tiroidea*. La prevalencia de EC 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)⁷⁰. Igualmente entre un 2,2 y un 13% de los enfermos celíacos adultos padecen hipotiroidismo^{70, 77}. Aunque la evidencia de asociación entre el hipotiroidismo y la EC en niños es débil^{27, 388}, en un trabajo se encontró una prevalencia del 8%, apareciendo anticuerpos antitiroideos en un 25% de los pacientes⁹⁵. Hay que tener en cuenta que algunos de los síntomas de la EC como la astenia, puede ser debido a un hipotiroidismo subyacente.

- *Otros*. La incidencia de la enfermedad de Addison y EC varía entre un 1,2% y un 8% en diversos estudios²⁵. Hace ya más de 20 años se describió la coexistencia de EC y cirrosis biliar primaria estableciéndose una prevalencia de hasta un 3% de los pacientes celíacos¹³². Existen algunos trabajos que encuentran una mayor incidencia de EC en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica, si bien no está del todo clara²⁵.

Además de los anticuerpos específicos de la EC, diferentes autoanticuerpos pueden ser positivos en la EC 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 sana⁹⁵. El autoanticuerpo no específico de EC 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)⁹⁵.

En una publicación realizada sobre 61 niños celíacos al diagnóstico²²⁶, 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. Otro trabajo describe un claro incremento de los anticuerpos antitiroideos, antiperoxidasa, antitiroglobulina y antireceptor de TSH en los niños celíacos¹³.

La EC se ha convertido en un auténtico problema de salud no solo por la prevalencia real de la enfermedad, sino también por la alta morbilidad asociada a la misma. Así casos de osteopenia, osteoporosis, abortos prematuros, infertilidad, enfermedades autoinmunes^{48, 295} o procesos neoplásicos¹⁸⁹, que generan una importante morbilidad y un elevado gasto sanitario, han impulsado el desarrollo de diversos proyectos europeos de investigación. Proyectos como Biomed "Coeliac disease and Non Hodgkin lymphoma" o el "ESPGHAN Multicenter Study on cancer mortality in relatives of coeliac disease patients". Igualmente la alta prevalencia de la enfermedad ha generado el desarrollo de proyectos ligados a estrategias de prevención como *PreventCD*.

El riesgo de desarrollar cáncer en pacientes celíacos se ha estimado que puede duplicar o triplicar al de la población general. Los carcinomas de la boca, faringe y esófago duplican su riesgo en la población celíaca. El linfoma de células T relacionado con enteropatía es 43 veces más frecuente que en la población general¹⁹⁰; sin embargo, estudios como el realizado en población sueca demuestran que, aunque el riesgo está aumentado (1.3 veces más), éste es inferior al previamente referido¹⁸. En el último estudio multicéntrico sobre el linfoma no-hodgkin²⁶¹ se establece que los pacientes con EC tienen un riesgo significativamente mayor de linfoma no-hodgkin con una Odds Ratio (OR) de 2.6, especialmente de intestino delgado (OR 11.8) y de linfoma de células T relacionado con enteropatía (OR 28). La presencia de estos tumores esta en relación con el tiempo de exposición al gluten y se da más en las formas de presentación con clínica, siendo la única forma de prevención la adherencia al tratamiento dietético, equiparándose el riesgo al de la población general tras 5 años de dieta exenta de gluten⁶⁴.

Existen complicaciones como la EC refractaria y la yeyunitis ulcerativa que pueden progresar a linfoma de células T relacionado con enteropatía⁴⁴.

Los mecanismos que causan la severidad de la presentación clínica se desconocen, observándose una ausencia de correlación entre el grado de atrofia de las vellosidades intestinales y la severidad de la clínica⁴¹.

2.1.3 Osteoporosis

La osteoporosis (OS) es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea que conduce a un incremento del riesgo de fragilidad ósea, pudiendo cursar asintomática hasta su complicación final, la fractura ósea^{82, 280}.

A pesar de ser considerada un problema de personas de edad avanzada debido a su asociación con la fractura, lo cierto es que la prevalencia de OS en gente joven es desconocida, por su carácter asintomático durante lustros.

La Organización Mundial de la Salud define la OS en base a las mediciones de masa ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca. Así establece OS cuando los valores de masa ósea se sitúan por debajo de -2.5 desviaciones estándar (DE) del pico de masa ósea (máximo valor de masa ósea alcanzado por el adulto), y osteopenia (OT) como aquellos valores situados entre -1 DE y -2,5 DE²⁰⁴.

En nuestro país en un estudio multicéntrico realizado en 2.442 españoles¹⁵² sin enfermedades óseas ni enfermedades o tratamientos que pudieran interferir con la correcta mineralización ósea, determinó mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) en columna lumbar y cadera la epidemiología del problema. Para mujeres entre 20 y 44 años se documentó una prevalencia de OT en columna lumbar del 13,08% y de OS del 0,34%, y en cuello femoral de 0,17% para osteoporosis y del 12,56% para OT. En el caso de los varones los datos para la columna lumbar mostraron una prevalencia de OS del 1,39% y de OT del 17,91% y en fémur de OS de 0,17% y OT de 6,1%, para el mismo rango de edad. A pesar de esta elevada prevalencia, menos del 30% de los pacientes estaban diagnosticados y menos del 10% recibían tratamiento³⁷⁵.

La medición de la densidad mineral ósea (DMO), determinada por el cociente entre la masa ósea medida en gramos y la superficie del hueso medida en cm², se ha convertido en el elemento esencial para el diagnóstico de la osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura. La densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) es el método mejor validado por su capacidad para predecir fracturas determinadas por fragilidad ósea; por su gran versatilidad, que hace posible realizar mediciones en los lugares de mayor importancia clínica como son las localizaciones lumbares y femorales, y por su adecuada precisión y su rapidez de medición, con una exposición a radiación mínima, por lo que se esta técnica se considera actualmente el patrón oro en el diagnóstico de la osteoporosis⁹⁷. Existen otras técnicas de estimación de masa ósea, como la absorciometría simple de rayos X (SXA), la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) y los ultrasonidos cuantitativos (QUS), capaces de predecir riesgo de fractura, pero su aplicación clínica no está establecida.

El que la EC provoca osteoporosis se conoce desde sus primeras descripciones^{30, 87, 205, 374}, a pesar de lo cuál y de la multitud de estudios al respecto no se ha llegado a reconocer la manera en que la EC, una enfermedad primariamente digestiva, puede afectar al hueso.

Se estima que en el momento del diagnóstico un tercio de los niños celíacos presentan osteoporosis, un tercio osteopenia y únicamente un tercio tienen conservada la densidad mineral ósea (DMO)¹⁵¹ y se ha descrito una prevalencia de OS entre celíacos doble a la de la población no afecta de su mismo rango de edad³⁶⁷. Incluso más de la mitad de los pacientes celíacos con marcadores inmunológicos positivos y asintomáticos desde el punto de vista digestivo, pueden presentar una afectación ósea en el momento del diagnóstico^{51, 86, 87, 273, 276}, y aún con grados de lesión duodenal Marsh 1 o 2.

Como consecuencia de esta mayor frecuencia de OS, los pacientes celíacos presentan un elevado riesgo de fractura, estimado entre 3,5 a 7 veces superior a la población de su misma edad y sexo no afecta³⁹⁹.

Valdimarsson³⁸⁷ desarrolló un estudio prospectivo sobre 63 pacientes, observando prevalencia de OS (estimada en función del Z score) del 22% en antebrazo, del 18% en cadera y del 15% en zona lumbar. Bardella²² únicamente observó baja masa ósea en las mujeres con el diagnóstico de EC en la edad adulta. Meyer (Meyer 2001), describió una prevalencia de baja masa ósea en columna lumbar de un 38%, y en cadera de un 44% de los pacientes analizados.

La osteopenia se ha demostrado tanto en pacientes con clínica clásica³⁹⁹, en subclínicos⁸⁵ y en asintomáticos²⁵⁷, en incluso Mustalahti²⁷⁶ observó paradójicamente mayor afectación en asintomáticos para clínica digestiva. Sin embargo, un grupo de expertos mantienen aún hoy en día que únicamente se debería realizar DMO en aquellos pacientes con clínica clásica³¹¹. Por tanto la presencia o el tipo de síntomas de la EC no predice la existencia de baja masa ósea y se han tratado de identificar otros factores determinantes.

Olmos *et al*²⁹⁰ en un metaanálisis que incluyó 21.000 pacientes celíacos y cerca de 100.000 controles confirmó un aumento de la prevalencia de fracturas del 43% en el grupo de EC (8,7% frente a 6,1%).

- **Tratamiento de la osteoporosis en la enfermedad celíaca**

El primer tratamiento para la osteoporosis en la enfermedad celíaca lo constituye la dieta exenta de gluten. Existen multitud de estudios sobre el efecto de la DSG sobre la densidad ósea y la absorción de calcio^{19, 51, 86, 155, 209, 213, 234, 258, 259, 271, 287, 329, 387}. Tras un año de su instauración, la DSG conduce a una recuperación de la masa ósea en torno a un 5%⁸⁷, pero sin llegar a normalizarse. El grado de recuperación es mayor entre los pacientes celíacos jóvenes²⁷² que entre los adultos^{272, 273, 383}, lo que se explica en parte por el hecho de que el 97%

de la masa ósea se gana en las dos primeras décadas de vida y, pasado este tiempo, es complicada la recuperación plena. Ciacci et al⁷² de hecho, considera que únicamente se puede producir un aumento de masa ósea si la DSG se inicia antes de los 25 años de edad. La mayor ganancia se establece el primer año^{258, 383}. De todos modos, una de las principales limitaciones del tratamiento es el cumplimiento de la DSG, lo que podría también contribuir en bajo grado de respuesta terapéutica general, en torno al 30%^{8, 159}.

El tratamiento farmacológico se indicaría para aquellos pacientes en los que no se consiguen los objetivos de recuperación de masa ósea, y no diferiría del de la OS de otras causas; sin embargo, carecemos de datos en la literatura de su empleo y efecto.

Diversos estudios en adultos, como los de^{342, 257}, afirman que la densidad mineral ósea (reducida hasta en un 70% de celíacos, quienes presentan además una mayor frecuencia de fracturas espontáneas), no llega nunca a normalizarse, especialmente en mujeres con diagnóstico tardío³⁴². Es más, Cellier et al.⁶⁵ sostienen que hasta un tercio de los adultos asintomáticos con dieta estricta sin gluten, diagnosticados de EC en la infancia, pueden presentar osteoporosis.

2.2 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELIACA

Si la EC permanece sin diagnóstico se ha relacionado con:

- Cáncer (sin contar el cáncer colorectal)
- Linfomas malignos
- Neoplasia del intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Adenocarcinomas del intestino grueso
- Infertilidad inexplicada (12%)
- Osteoporosis (Riesgo aumentado en los pacientes con sintomatología clásica)
- Detención del crecimiento
- Enfermedades autoinmunes ya comentadas

Otras enfermedades y trastornos asociados a la EC serían los siguientes¹⁷:

- Déficit selectivo de IgA.
- Tiroiditis.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

- Síndrome de Sjögren.
- Enfermedad de Addison.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Nefropatía por IgA.
- Hepatopatía crónica activa autoinmune.
- Artritis reumatoidea.
- Cirrosis biliar primaria.
- Psoriasis.
- Vitíligo.
- Alopecia areata.

Mención especial merecen otras manifestaciones como trastornos neurológicos, encefalopatía progresiva, síndromes cerebelosos, leucoencefalopatía, demencia con atrofia cerebral, epilepsia y calcificaciones. La prevalencia de complicaciones neurológicas puede llegar a alcanzar un 35,7% entre los pacientes celíacos no tratados³⁹³. Como ya se ha mencionado, es clásica la asociación entre EC, epilepsia y calcificaciones occipitales descrita por Gobbi en 1992^{150, 215}.

Por último, se ha relacionado la EC con enfermedades metabólicas, como el síndrome de Williams, la cistinuria y otras cromosomopatías como el síndrome de Turner, y enfermedades genéticas como la fibrosis quística de páncreas²²⁸. En la Tabla 2 se enumeran todas estas situaciones³⁰⁰.

Tabla 2. Enfermedades asociadas a la enfermedad celiaca³⁰⁰.

Enfermedades asociadas	
Enfermedades autoinmunes	Trastornos neurológicos y psiquiátricos
Dermatitis herpetiforme	Encefalopatía progresiva
Diabetes tipo I	Síndromes cerebelosos
Déficit selectivo de IgA	Demencia con atrofia cerebral
Tiroiditis	Leucoencefalopatía
Enfermedad inflamatoria intestinal	Epilepsia y calcificaciones
Síndrome de Sjögren	
Lupus eritematoso diseminado	Otras asociaciones
Enfermedad de Addison	Síndrome de Down
Nefropatía por IgA	Fibrosis quística
Hepatitis crónica	Síndrome de Turner
Cirrosis biliar primaria	Síndrome de Williams
Artritis reumatoidea	Enfermedad de Hartnup
Psoriasis, vitiligo y alopecia areata	Cistinuria

En la Tabla 3 se puede observar la prevalencia de la enfermedad celiaca en grupos de alto riesgo¹⁷.

Tabla 3. Prevalencia de la enfermedad celiaca en grupos de alto riesgo:

Dermatitis herpetiforme	100%
Familiar de primer grado	5-20%
Síndrome de Down	2,5-14%
Diabetes tipo 1	2,5-8%
Cirrosis biliar primaria	6%
Enfermedad tiroidea autoinmune	10%
Hipotiroidismo	4%
Hipertiroidismo	4-14%
Artritis reumatoidea	7%
Enfermedad de Sjögren	3%
Déficit selectivo de IgA	1,3-2,6%
Epilepsia y calcificaciones cerebrales	35,7%
Alopecia	1,8%

La literatura afirma que cuando el diagnóstico se realiza precozmente y la dieta se instaure en la infancia y se cumple de forma estricta, la incidencia de malignidad es idéntica a la de la población general¹⁷. Las publicaciones de Holmes^{188, 190} siguen siendo muy interesantes a este respecto, ya que revisan un número importante de celíacos y demuestran cómo aquellos que no seguían la dieta sin gluten presentaban una mayor incidencia de cualquier tipo de malignidad asociada que la población general, pero en los que llevaban al menos 5 años de dieta libre de gluten este riesgo relativo de enfermedades malignas había desaparecido.

3 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

3.1 BIOPSIA: ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia de intestino delgado se considera el “patrón oro” en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, y confirma los hallazgos serológicos. Sin embargo, la interpretación de la biopsia es compleja y presenta a menudo limitaciones: el número de especímenes obtenido, su tamaño y orientación, la afectación desigual o parcheada de la enfermedad y la experiencia del patólogo, así como el tipo de técnicas de tinción pueden influir en el resultado del diagnóstico¹⁸³.

Debido a que la EC afecta de manera parcheada o discontinua al intestino delgado, se recomienda tomar al menos 4 muestras de biopsias²⁹⁹ a lo largo del eje duodenal (del bulbo al duodeno distal o incluso en el yeyuno proximal), mientras el paciente se encuentra consumiendo gluten, y lo ha hecho durante las 6 semanas previas (con 3-4 rebanadas de pan al día suele ser suficiente) para aumentar la sensibilidad diagnóstica de la prueba. Además, es recomendable disponer de un estudio de coagulación previo a la biopsia, debido a la frecuente asociación de déficit de vitamina K.

El diagnóstico de certeza de la EC sólo se ha podido realizar, hasta Agosto de 2011^{93, 113, 216, 402, 406}, 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 intestinal¹¹⁷.

Los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, 1970)¹¹², incluían la realización de al menos tres biopsias intestinales para alcanzar el diagnóstico de EC, y resultaba imprescindible que en el momento de la primera biopsia el paciente se encontrara consumiendo gluten activamente. Estos criterios fueron revisados en 1990³⁰⁹, cuando se puntualizó que la segunda y la tercera biopsia sólo serían necesarias en niños pequeños cuando los hallazgos histológicos de la primera fueran dudosos o no específicos, o bien cuando la respuesta clínica a la exclusión del gluten no fuera concluyente.

En la ESPGHAN³⁶⁸ se ha revisado profundamente la indicación de biopsia duodenal, considerándose innecesaria, en aquellos casos pediátricos en los que los anticuerpos antitransglutaminasa alcanzan un valor muy elevado (por encima de 100 U/mL), debido a la repetidamente comprobada alta sensibilidad y especificidad de éstos títulos altos para

predecir atrofia vellositaria, un hecho que también ha sido comprobado en pacientes adultos³¹⁷. A este cambio radical en los criterios diagnósticos desde las 3 biopsias inicialmente necesarias hasta la posibilidad de omitirla en ciertas condiciones han contribuido importantes cambios en la epidemiología, los desarrollos analíticos serológicos y genéticos y el mejor conocimiento de la enfermedad a lo largo de estos últimos 40 años.

Existen dos métodos para obtener la biopsia intestinal, la endoscopia y la cápsula endoscópica. Ambos métodos son comparables para obtener un espécimen para el diagnóstico⁴². Con ambas técnicas se obtiene una muestra satisfactoria en aproximadamente el 90% de los casos según la literatura¹⁶⁸.

Estas alteraciones de la mucosa intestinal en la EC, que se van produciendo de forma secuencial, fueron clasificadas por Marsh²⁵³ y modificadas posteriormente por Oberhuber²⁸⁸:

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 EC, 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 tropical³⁴⁵.

Existe una buena evidencia de que la atrofia intestinal (Marsh tipo 3) es claramente un hallazgo de la EC. En cambio, la evidencia de que los cambios de hiperplasia (Marsh tipo 2) sean hallazgos distintivos de la EC no está tan clara.

La presencia de lesión Marsh tipo 2 es sugestiva de la EC, pero en estos casos el diagnóstico debe de reforzarse, al menos con serologías de EC positivas y, en el caso de que no aparecieran, deben buscarse otras causas para los cambios intestinales⁴¹¹.

Un reciente estudio que analiza el diagnóstico de la EC en una población de 596 niños, con diagnóstico de EC desde 1966 hasta 2013 afirman que la presentación clínica e histológica de la EC en los niños se hizo más leve, sobre todo en los años 1980 y 1990. Sin embargo, la mayoría de estos cambios han llegado a una situación estable en los últimos años²¹⁹. Otro artículo en niños diagnosticados con EC entre 1978 y 2007, en un único centro pediátrico académico Griego apoyan las mismas teorías sobre la evolución de la EC y su cambio de patrón³¹⁸.

3.2 SEROLÓGICO: ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE LA ENFERMEDAD

CELIACA

Las pruebas de diagnóstico serológico han revolucionado el diagnóstico de la EC, ya que en muchas ocasiones las pruebas de laboratorio son la primera sospecha de la enfermedad.

La aparición de los anticuerpos específicos⁷¹ redujeron las tres biopsias que se realizaban hasta 1977, tal como pautaban los criterios diagnósticos de Interlaken²⁶⁰. A partir de 1990, los análisis de anticuerpos séricos sustituyeron la biopsia intestinal en la monitorización de la lesión intestinal y se eliminó la provocación con gluten en los casos obvios. En pocos años, el aislamiento e identificación de la TgT, principal antígeno del endomisio, condujo a técnicas fácilmente automatizables y supuso la generalización de su uso¹⁰². Así se descubrió la alta prevalencia de la EC, mucho mayor de lo estimado hasta el momento y un espectro de presentaciones mucho más amplio y, sobre todo, se confirmó que la EC podía aparecer directamente en la edad adulta¹⁹². La facilidad diagnóstica ha llevado a un gran aumento de los casos de EC. Respecto a esto, Zeballos y Weisman⁴¹⁴, comentaron que “más grave que la sensibilidad al gluten es la insensibilidad para diagnosticarla”.

Aunque la biopsia intestinal se ha considerado necesaria para el diagnóstico de la EC, los test serológicos se usan muy frecuentemente para identificar individuos en los que se debe realizar la biopsia. Estos test son particularmente útiles en pacientes sin síntomas gastrointestinales, en aquellos que padecen enfermedades asociadas a la EC y en el *screening* de la enfermedad, especialmente durante la infancia.

En 1.983 se comenzó a implantar la determinación de anticuerpos antigliadina³³¹ y, posteriormente, se desarrollaron los anticuerpos antiendomiso IgA⁷¹.

El autoantígeno que es reconocido por los anticuerpos antiendomiso es el anticuerpo antitransglutaminasa IgA, que se descubrió en 1997¹⁰², y en poco tiempo reemplazó a los anticuerpos antigliadina IgA y antiendomiso IgA¹⁴⁵.

Numerosas publicaciones han evaluado la precisión de estos tests en diversas poblaciones en muchos países^{345, 411, 168}. El diseño de estos estudios incluye datos de cribado, 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^{168, 411}. La población utilizada en los estudios difiere de la realidad. 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 EC 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^{168, 411}.

La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos varían mucho entre diferentes estudios^{168, 169, 345, 411}. Para los anticuerpos antigliadina IgA, la sensibilidad en niños oscila entre 52% y 100%³³¹. En una revisión sistemática, la mitad de los estudios 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, en muchas publicaciones por debajo del 70%^{345, 168, 411}.

En 1997 se identificó el antígeno contra el que están dirigidos los anticuerpos antiendomiso que es la transglutaminasa, creándose técnicas de ELISA (Método de ensayo con sustancias inmuoabsorbentes unidas a enzimas) para su cuantificación, inicialmente frente a la proteína de conejillo de indias, y posteriormente contra proteína humana¹⁰².

La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso IgA y antitransglutaminasa IgA son claramente superiores a los anticuerpos antigliadina y los estudios que comparan la sensibilidad y especificidad de los mismos muestran resultados muy concordantes⁴¹¹.

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%^{345, 411, 169}. 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^{345, 411, 169}, siendo algo más baja en los anticuerpos antitransglutaminasa de cobaya¹⁶⁹.

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%⁴¹¹. 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, EC en fases iniciales o EC latente.

No obstante, ambos marcadores (los anticuerpos antitransglutaminasa IgA y los antiendomiso IgA) muestran una pérdida de sensibilidad en los casos de alteraciones parciales de la mucosa intestinal, pudiendo no hallarse AEm ni ATGt en muchos casos de lesiones parciales de tipo Marsh 3a de adultos^{153, 320}. En contraposición, también se pueden detectar estos marcadores en pacientes con la mucosa normal o con alteraciones leves (Marsh 0 ó 1)¹⁷².

La generalización del uso de los marcadores serológicos reticulín-like (AEm y ATGt) en el diagnóstico y seguimiento de la EC han demostrado que fallan en los casos con lesiones intestinales más leves y se cuestiona su utilidad para monitorizar la adhesión a la dieta. La recuperación de la arquitectura de la mucosa intestinal no siempre se asocia a una negativización de los AEm IgA y estos no son sensibles a las transgresiones leves². Quizás los ATGt sean más efectivos en la monitorización de la dieta, aunque se postulan como alternativa los anticuerpos TGt combinados IgA + IgG o los Adgp³⁰⁸. No obstante, el menor número de biopsias de control en dieta sin gluten dificulta la determinación efectiva del mejor marcador de control dietético.

En los últimos años se está constatando que el valor de la serología de la EC en adultos es mucho menor que en la población infantil, ya que se han encontrado muchos celíacos seronegativos. Sin embargo, resulta difícil comparar estos estudios, ya que no coincidían los criterios diagnósticos. Los estudios *in vitro* de producción de ATGt o AEm en cultivos de

biopsias intestinales pudieran ser una herramienta útil para aclarar los casos “seronegativos” o para evitar las pruebas de provocación in vivo³⁶.

En las situaciones de déficit de IgA asociado a la enfermedad es necesario el uso de anticuerpos IgG¹⁶⁸. Parece que la sensibilidad y la especificidad están en torno al 90% con un valor predictivo positivo del 63% en la población con síntomas compatibles⁴¹¹. En los últimos años se han comercializado los anticuerpos contra el péptido deaminado 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 IgA³⁰³.

Los últimos avances hablan de que los anticuerpos antigliadina desaminada están fuertemente correlacionada con la atrofia duodenal y debe considerarse una valiosa herramienta en el seguimiento y diagnóstico de la EC⁹⁶.

3.3 GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

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 trasplantes¹⁵⁷, ya que las personas que tienen un HLA idéntico son las que pueden trasplantarse, 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. La asociación de la EC con la región HLA es una de las más fuertes descritas en cualquier patología²⁴⁰.

La utilidad de estos marcadores debe considerarse siempre en el contexto de la expresión clínica y de la evolución histológica de la mucosa intestinal. La identificación aislada de los alelos de riesgo que codifican para las moléculas DQ2 o DQ8 no permite el diagnóstico de la EC, pero es muy útil en las siguientes situaciones¹⁸²:

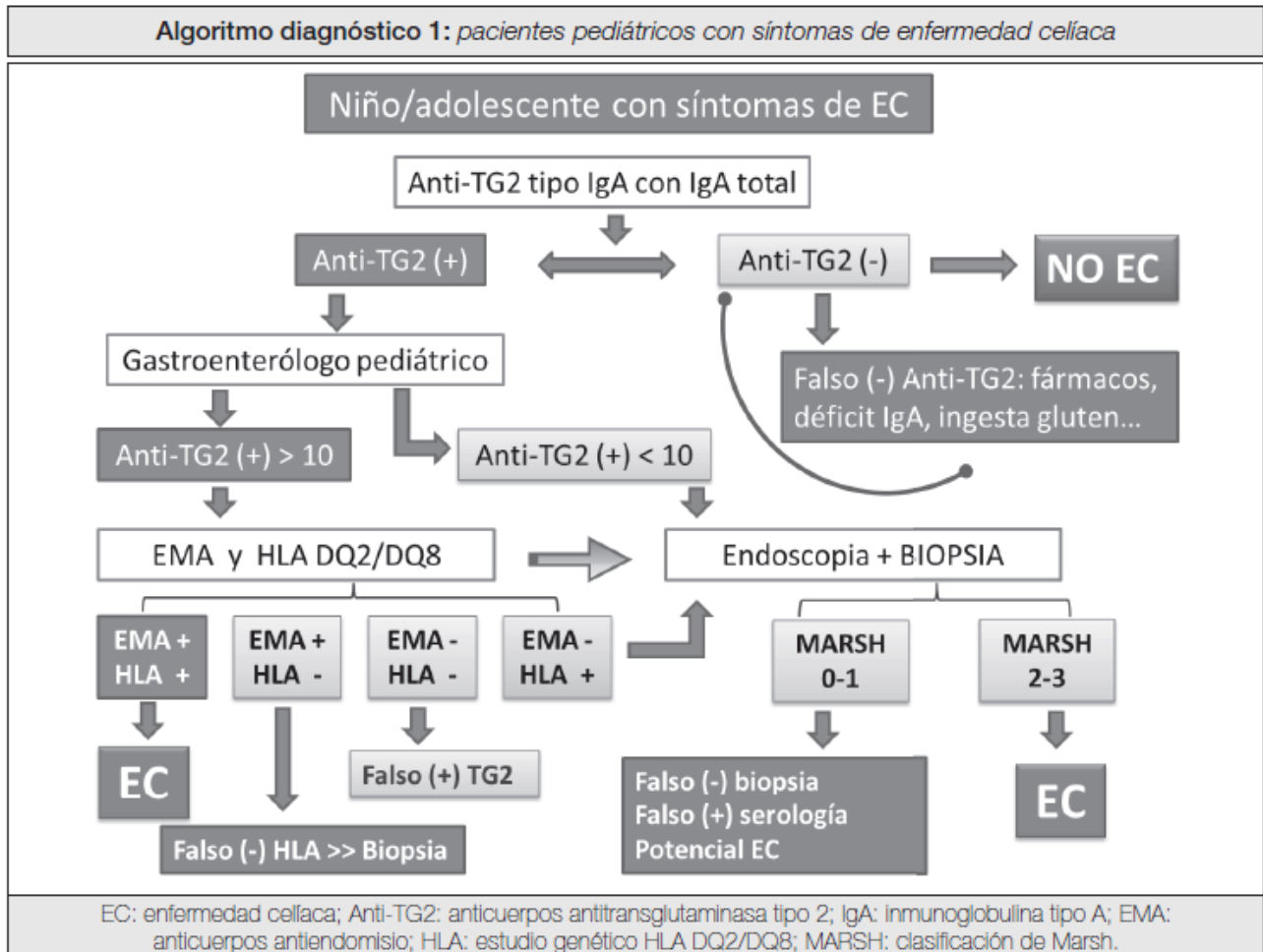
- Como ayuda diagnóstica ante la sospecha clínica en casos dudosos. Por ejemplo, en patrones histológicos de la mucosa intestinal poco claros; en pruebas serológicas dudosas (la sensibilidad de estas disminuye mucho en casos con atrofia vellositaria parcial -grados 2 y 3a de Marsh-); en casos de EC latente con AEm o ATGt positivos con mucosa normal; cuando el paciente ha iniciado la DSG sin un diagnóstico histológico apropiado. La especificidad de estas pruebas es baja y no pueden utilizarse como diagnóstico definitivo, puesto que el 25% de la población general es portadora del DQ2 y la mayoría de estos individuos no desarrolla la intolerancia al gluten.
- Para seleccionar a individuos con mayor susceptibilidad a la EC en grupos de riesgo: familiares de pacientes celíacos (comparando con el caso índice) y asumiendo que los familiares ya tienen un riesgo aumentado sobre la población general; individuos con déficit selectivo de IgA, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas, sobre todo las de carácter autoinmune, como la diabetes tipo 1 o la tiroiditis autoinmune, además de la dermatitis herpetiforme.

En cualquier caso, los individuos incluidos en grupos de riesgo con marcadores genéticos de EC positivos deben someterse a seguimiento clínico y analítico periódico, ya que un resultado negativo de la serología no implica una disminución del riesgo. Las pruebas genéticas aportan un valor predictivo negativo elevado, por lo que la ausencia de alelos de riesgo en un hijo o hermano de un paciente celíaco permitirían afirmar que el desarrollo de la enfermedad es improbable. Del mismo modo, con una fuerte sospecha clínica se puede obviar este resultado y proceder directamente a la biopsia intestinal¹⁷².

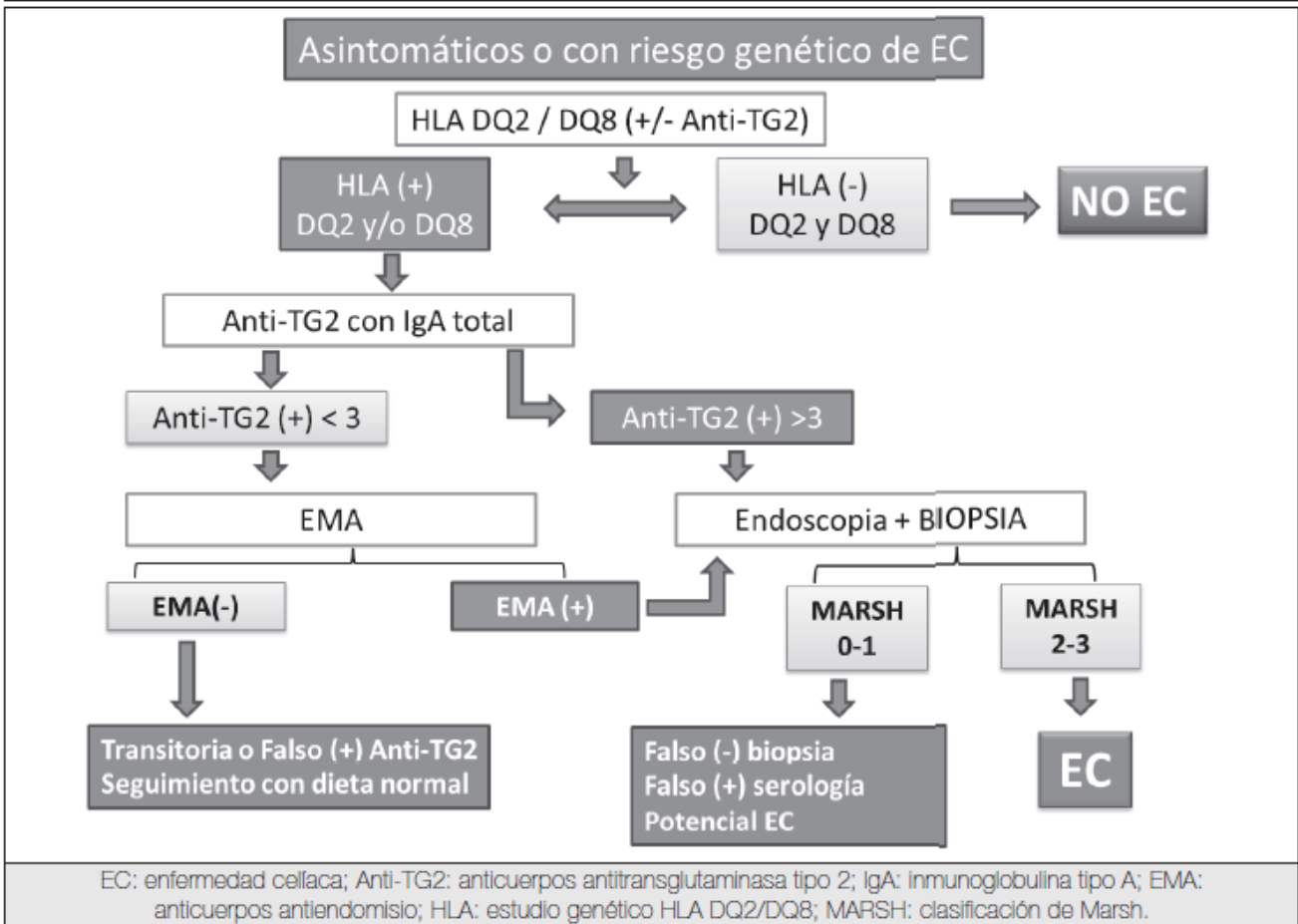
El uso de los alelos del DQ2 y DQ8 como herramienta diagnóstica de rutina junto con la serología no parece aportar mayor eficiencia que cada una de las pruebas por separado. En resumen, la mayor ventaja de la determinación de los alelos de riesgo de EC radica en su valor predictivo negativo¹⁷².

3.4 ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS

En el trabajo publicado por la ESPGHAN se valoran y reconsideran los cuatro pilares o herramientas diagnósticas clásicas: clínica, anticuerpos, genética y anatomía patológica¹¹². Estableciendo dos algoritmos diagnósticos para el diagnóstico.



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



4 TRATAMIENTO

4.1 TRATAMIENTO DIETÉTICO

El tratamiento de la EC consiste en una dieta exenta de gluten de por vida, lo cual conduce a la normalidad clínica y analítica, especialmente evidente en el caso de los niños. Sin embargo, existen pocos estudios sobre la composición real de la dieta de estos pacientes. La exclusión de los cereales que contienen gluten de la dieta podría conducir a una alimentación desequilibrada si no se compensan con otros carbohidratos de semejante composición nutricional^{120, 159, 376}.

Incluso pequeñas cantidades de gluten pueden conducir a alteraciones en la mucosa con modificaciones en la biopsia intestinal. La adherencia continuada a la dieta sin gluten es difícil a cualquier edad y el incumplimiento dietético es muy frecuente entre los celíacos, con tasas de entre el 50-80%^{73, 232}. Especial cuidado merecen los niños y adolescentes, en los que las limitaciones que implica la dieta pueden ser vividas como una pérdida. Además, los diferentes estudios realizados al respecto observan una disminución de la calidad de vida^{319, 413} entre pacientes celíacos debida a las restricciones en la dieta, y hasta el 23% de los niños reconocen sentirse tristes la mayoría del tiempo por este hecho^{121, 306}.

Se debe advertir a los pacientes de no ingerir gluten una vez comiencen a ganar peso y sentirse mejor. Se ha observado que pueden transcurrir varias semanas hasta el reinicio de los síntomas clínicos una vez se reinicia la dieta con gluten. Deben además identificarse y evitarse el consumo de todos los derivados de cereales que contienen gluten en los productos de alimentación, las bebidas y los medicamentos¹³⁹. Continúa generando polémica la inclusión de la avena entre las restricciones dietéticas, aunque en general se aconseja evitarla porque la avena comercial a menudo está contaminada con trigo o cebada. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la ingesta moderada de avena (50 g/día) es bien tolerada, siempre que se haya descartado su contaminación con gluten procedente de otros cereales tóxicos durante el proceso de elaboración del alimento, posteriormente se amplía el conocimiento actual sobre la ingesta de avena en la enfermedad celiaca.

En un estudio, por ejemplo, 52 adultos con enfermedad celiaca en remisión y 40 con enfermedad celíaca recién diagnosticada fueron asignados aleatoriamente a una dieta libre de gluten, sin avena, o una dieta libre de gluten, con un consumo total diario de 50 a 70 g de avena²⁰³. Al final de un año, no se observó ninguna diferencia significativa en el estado

nutricional, los síntomas, de laboratorio o medidas histológicas entre los dos grupos. Después de 6 a 12 meses de seguimiento, la tasa de desaparición de los anticuerpos de gliadina y de reticulina y la disminución de los linfocitos intraepiteliales fueron similares en los dos grupos²⁰². Un informe de seguimiento sugiere que la capacidad de tolerar la avena persistió durante al menos cinco años en la mayoría de los pacientes²⁰². Del mismo modo, dos ensayos aleatorios en niños con enfermedad celiaca en remisión sugieren que el consumo de avena es tolerada^{185, 186}. No hubo diferencias significativas en la clínica, histológica, o marcadores bioquímicos de la actividad de la enfermedad durante el seguimiento a largo plazo.

Otras conclusiones se alcanzaron en otro ensayo controlado con 39 adultos que fueron asignados al azar a una dieta libre de gluten, con 50 g de productos que contienen avena al día o para una dieta libre de gluten, sin avena por un año²⁹⁶. Puntuaciones de calidad de vida fueron similares entre los grupos, y no hubo diferencias significativas en la estructura de las vellosidades de biopsias del intestino delgado. Sin embargo, los pacientes que consumen avena tuvieron significativamente más síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento) y tenía una densidad significativamente mayor de linfocitos intraepiteliales.

Finalmente, puede haber variabilidad en la inmunogenicidad de diferentes cultivos de avena, lo que puede explicar algunos de los resultados dispares cuando se trata de la tolerabilidad de avena en pacientes con enfermedad celíaca⁸¹.

A pesar de estas observaciones, la seguridad a largo plazo del consumo de avena en los pacientes con enfermedad celíaca es incierta, y la mayoría de los estudios que examinaron la seguridad de la avena han incluido pacientes con enfermedad relativamente leve o cuya enfermedad estaba en remisión tras la reinstauración de la avena en la dieta. Además, algunos pacientes pueden ser muy sensibles a las prolaminas de avena²⁴³.

Las recomendaciones actuales de consenso se centran en pacientes con formas infantiles de la EC y sólo consideran tributarios de dieta sin gluten los pacientes con atrofia vellositaria. Sin embargo, los pacientes con una lesión histológica duodenal grado I de la clasificación de Marsh o enteritis linfocítica pueden presentar las mismas manifestaciones clínicas que el resto de celíacos¹¹¹, por lo que en ellos la dieta está también definitivamente indicada.

La dieta sin gluten se basa en dos premisas fundamentales: a) eliminar todo producto que tenga como ingredientes trigo, espelta, cebada, centeno y avena, y b) eliminar cualquier producto derivado de estos cereales (almidón, harina, sémola, pan, pasta, bollería y repostería).

A pesar de su sencillez aparente, en la práctica existe gran dificultad para realizar una dieta sin gluten en los países occidentales, donde el trigo es el cereal más consumido y utilizado. El 70% de los productos alimenticios manufacturados contienen gluten al ser éste incorporado como sustancia vehiculizante de conservantes, aromas, colorantes, espesantes, aditivos, antihumectantes, etc. Además, hasta ahora los empresarios no tenían la obligación de registrar en los etiquetados la existencia de gluten o almidón de trigo si su cantidad no era superior al 25% de peso final del producto³³. La espiga de trigo, símbolo internacional de ausencia de trigo, no asegura la ausencia total de gluten en el alimento: estos productos pueden contener hasta 200 partes por millón (ppm), cantidad excesivamente alta²⁰³. En algunos países como Italia, Australia, Canadá y Estados Unidos, se ha optado por prohibir por ley el uso de almidón de trigo para la elaboración de productos sin gluten, al no garantizar niveles inferiores a 200 ppm. Una nueva legislación establece que aquellos productos etiquetados como “sin gluten” no deberían contener más de 20 ppm (partes por millón), y todos los productos que contienen cualquiera de los ocho alérgenos más comunes deben ir correctamente etiquetados por ley³⁴. No obstante, lo recomendable es que la dieta se base en el consumo de alimentos naturales evitando productos manufacturados.

Para evitar que el paciente celíaco reciba información errónea, debe ser remitido a un dietista con experiencia⁵³. Cuando se carece de esta figura la remisión a un grupo de apoyo o asociativo puede proporcionar una información exacta y provechosa^{413, 160}.

La dieta en el paciente celíaco debe cubrir siempre las recomendaciones nutricionales, ser equilibrada y aportar los nutrientes necesarios. Al limitar principalmente el consumo de hidratos de carbono, se ha observado un aumento de la ingesta de grasa¹²⁸, algo a tener en cuenta para evitar un aumento de peso. Debe tenerse en cuenta que antes del inicio de la dieta los pacientes pueden tener carencias nutricionales como consecuencia de la malabsorción y de una ingesta insuficiente. Para corregir estas deficiencias pueden ser necesarios suplementos vitamínicos durante un tiempo hasta la completa recuperación de la mucosa intestinal, momento en el que ya no suelen ser necesarios¹⁹.

El seguimiento analítico de los pacientes es importante, ya que a pesar de ser más habitual al inicio de la dieta, el déficit nutricional también puede ser frecuente tras años de dieta sin gluten, como así lo han demostrado Hallert y colaboradores¹⁷⁶, principalmente debido a la baja fortificación de los alimentos específicos. Puede ser necesario limitar el consumo de lactosa el primer mes tras el inicio de la dieta sin gluten en un celíaco^{289, 32, 162}, debido a la deficiencia relativa de lactasa, en torno al 30-60%, especialmente en los casos con mayor afectación y

malabsorción. En estos casos se debe tener en cuenta suplementar con calcio y vitamina D a partir de otros alimentos sin lactosa. Algunos autores implican a la insuficiencia pancreática exocrina como el origen primero del déficit de lactasa, al ser necesaria la tripsina para transformarla en una enzima activa¹⁷⁶.

Si la diarrea es intensa, pueden ser necesarios suplementos de electrolitos durante los primeros días de tratamiento. En caso de malabsorción grave las concentraciones sanguíneas de calcio y magnesio pueden ser bajas, lo que unido a su frecuente asociación con la osteoporosis, hace que se deba analizar mediante densitometría mineral ósea (DMO) a todos los celíacos adultos y suplementar a largo plazo con calcio y vitamina D, en base a un criterio de estado óseo más que a unos niveles sanguíneos. En niños en época de crecimiento y en mujeres premenopáusicas el aporte de calcio junto con vitamina D y suplementos es más importante si cabe.

Los pacientes con anemia deberán recibir preparados de hierro, folato y vitamina B12 según las necesidades, a pesar de que los diferentes estudios muestran que una dieta sin gluten, por sí sola es capaz de revertir la anemia entre un 78% y un 94% de los pacientes¹².

El soporte nutricional en la EC rara vez es necesario, pero en ocasiones debe valorarse si aparece desnutrición importante, empleando fórmulas de nutrición enteral que incluyan triglicéridos de cadena media, oligopéptidos y/o aminoácidos. Para los pacientes que no responden al tratamiento y que tienen un elevado riesgo nutricional, un ensayo de alimentación enteral u oral sin gluten, como única fuente de ingesta, podría ser beneficioso y diagnóstico al diferenciar un verdadero caso de refractariedad de uno de ingesta inadvertida de gluten en la dieta.

Aproximadamente un 70% de pacientes presentan una clara mejoría clínica, al cabo de 2 semanas de iniciada la dieta¹³⁹. Los objetivos del cuidado nutricional son la remisión de los síntomas clínicos, la normalización de la función de la absorción y la regeneración de las vellosidades de la mucosa intestinal. En el lactante y el niño el objetivo es un crecimiento, desarrollo y actividad óptimos. Aproximadamente a los 6-12 meses de iniciada la dieta se normalizan los niveles de anticuerpos y se recupera la lesión intestinal de forma paralela, y finalmente, una completa resolución histológica puede no producirse hasta los 2 años de iniciada la dieta sin gluten¹⁶¹.

4.2 CAUSAS COMUNES DEL FRACASO DE LA DIETA

- La mala adaptación de la enfermedad por parte de los pacientes, que ven suprimidos alimentos de la gastronomía diaria (pan, pasta, repostería)
- La toma accidental de gluten formando parte de productos poco imaginables.
- La toma de inadvertida de pequeñas cantidades que pueden desencadenar la recaída.
- La dificultad de realizar una dieta sin gluten toda la vida.
- Diagnóstico erróneo (otras causas de atrofia vellositaria).
- Intolerancia a la lactosa o a la fructosa.
- Otras intolerancias a alimentos.
- Colitis microscópica.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Giardiasis.
- Síndrome de intestino irritable.
- Complicaciones de la enfermedad celíaca.
- Yeyunitis ulcerativa.
- Linfoma T asociado a enteropatía.
- Enfermedad celíaca refractaria.

4.3 OPCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA

En el momento actual, el único tratamiento disponible para la EC sigue siendo la DSG. Sin embargo el conocimiento del mecanismo molecular intrínseco ha llevado el estudio y ensayo de varios fármacos. Los objetivos terapéuticos incluyen³⁵⁷:

- a) La suplementación con enzimas diseñadas para acelerar la degradación del gluten o polímeros secuestradores de gluten
- b) Estrategias contra la activación de linfocitos T específicos
- c) Inhibición de la actividad de la transglutaminasa tisular intestinal, mediante el bloqueo de la unión del gluten a las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8; o finalmente
- d) Mediante la terapia con citoquinas, como ha sido ensayado en otras enfermedades inflamatorias crónicas

5 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La EC tiene una etiología multifactorial. El riesgo a desarrollar la enfermedad puede depender de factores tanto genéticos como ambientales, o de una interacción de ambos, que conduce al desencadenamiento de una respuesta inmune anormal frente al gluten con el intestino como órgano diana^{6, 376}. Entre los factores ambientales, el gluten es el principal factor desencadenante de la EC, especialmente cuando la introducción de estas proteínas se realiza muy pronto en la vida del niño, y la cantidad ingerida durante el primer año de vida podría tener un valor determinante²⁰⁰. Otros factores contribuyentes incluyen las infecciones y la duración de la lactancia materna^{94, 199}. La contribución de las infecciones podría reflejarse en las variaciones estacionales observadas respecto a la aparición de la enfermedad, dado que los niños nacidos en verano podrían tener un riesgo mayor a desarrollar la enfermedad, quizá debido a que la retirada de la lactancia materna se realiza en invierno, cuando es más frecuente sufrir infecciones^{177, 198}.

Hace unos años (2008), la ESPGHAN recomendó introducir el gluten en pequeñas cantidades y con aumentos graduales, a partir de los 4 meses y antes de los 7 meses, en niños con riesgo genético de enfermedad celíaca (EC), alimentados con LM, debiendo continuar la LM después de la introducción del gluten⁶. Hasta entonces, se iniciaba el gluten a partir del 6º mes y no más tarde de los 7 meses.

Estas pautas se apoyaban en estudios que habían puesto de manifiesto que la LM, en el momento y después de iniciar aportes progresivos de gluten, se relacionaba con un menor riesgo de EC en niños con predisposición genética de desarrollarla, aunque no estaba claro si solo retrasaba el comienzo de los síntomas o si confería una protección permanente frente a dicha enfermedad⁷. Por otro lado, se había definido el intervalo entre los 4-6 meses de vida, como un “período de ventana inmunológica”, durante el cual el desarrollo del sistema inmune favorecía la tolerancia de alimentos potencialmente alergénicos³⁰⁴. La lactancia materna tiene ventajas de tipo inmunológico, además de prevenir frente a las infecciones¹⁷. Una revisión sistemática con metaanálisis de los distintos estudios observacionales caso-control publicados sobre el tema concluía que la lactancia materna en el momento de la primera introducción de gluten en la dieta del niño podía reducir el riesgo de EC, en relación con los que ya tomaban lactancia artificial en ese momento⁷. En el mismo trabajo se señala que una duración mayor de la lactancia materna está asociada también con un riesgo menor de EC, aunque no queda claro si la lactancia natural proporciona una verdadera protección a largo plazo, o si simplemente retrasa la aparición de los síntomas y, por tanto, el diagnóstico de la enfermedad. Aunque no

se conoce bien como actúa la lactancia materna para proteger frente a la EC, se ha sugerido que podría modular el proceso de exposición del neonato a la flora intestinal, además de prevenir la inflamación del intestino, y disminuir el paso de péptidos de gluten potencialmente tóxicos a la lamina propia mucosa, también se ha pensado que el periodo ventana de presentación de Ag de gluten durante LM haría de inmunomodulador^{164,165}.

Sin embargo, en un reciente estudio europeo multicéntrico (Estudio Europeo PREVENT)³⁹⁸, se ha observado que la introducción precoz de gluten entre los 4 y los 6 meses, en niños genéticamente predispuestos, y con LM, no reduce el riesgo de enfermedad celíaca. A su vez, otros investigadores han constatado que retrasar el gluten hasta los 12 meses en niños con riesgo genético tampoco previene la EC, aunque sí retrasa su aparición, afectando menos el desarrollo del niño²³⁶. Actualmente, se siguen generando controversias con el tema, sin llegar a un consenso sobre el mejor momento para introducir el gluten en la AC²⁵⁴. A la vista de estos resultados, parece una medida prudente seguir con la recomendación general de introducir el gluten no antes de los 6 meses ni después de los 7 meses de vida, independientemente de que el niño tome LM o una fórmula artificial.

6 LEGISLACIÓN

Una dieta completamente exenta de gluten sería lo ideal, pero hoy por hoy, es algo inalcanzable. Incluso los productos naturalmente libres de gluten pueden contener cantidades significativas⁸⁰. Además, unos límites muy rigurosos podrían ocasionar una disponibilidad muy reducida de productos sin gluten, lo que dificultaría aún más el cumplimiento de la dieta. Por otro lado, la sensibilidad al gluten es variable en cada celíaco, lo que complica más aún la elección de unos límites aceptables de trazas de gluten en los alimentos sin gluten⁷⁸.

La Comisión *Codex Alimentarius*, dependiente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y dentro del marco de la ONU (Organización de Naciones Unidas) es la encargada a nivel internacional de las normativas para la identificación y control de los alimentos. La finalidad de este Código consiste en proteger la salud de los consumidores y garantizar la integridad en el comercio internacional con alimentos³⁵⁶.

Dentro de la OMS funciona la Comisión de Nutrición y Alimentos para Usos en Dietas Especiales, en la cual se trabaja con los alimentos libres de gluten. La primera norma para alimentos exentos de gluten apareció en 1981⁷⁵. Dicha recomendación para alimentos sin gluten ha sido revisada últimamente y, entre otras cosas, se ha reducido de forma

considerable el límite para la clasificación “Sin gluten”; el límite máximo para productos incluidos en el estándar se ha puesto en 100 ppm. El nuevo estándar contiene asimismo una definición de prolamina, así como un método de análisis recomendado (Método de ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas R5 Méndez)²⁶⁵.

En Europa existe una normativa que se desarrolla en el Reglamento 41/2009 de 20 de enero de la Unión Europea. En uno de los apartados podemos leer: “Un producto alimenticio normal que convenga para una dieta sin gluten al no contener ningún ingrediente derivado de cereales o de avena que contengan esta sustancia, debería poder indicar esta ausencia. La Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de marzo de 2000, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios (DO L 109 de 6.5.2000, p. 29), establece que esta declaración no resulte engañosa para el consumidor, sugiriéndole que el producto alimenticio posee características particulares cuando todos los productos similares posean estas mismas características.”

La normativa comunitaria se consigue gracias a una propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo español²⁹⁹, desarrollada a través de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), presentada a la Comunidad Europea en enero de 2008 y aprobada un año más tarde (Reglamento 41/2009 de 20 de enero de la Unión Europea). En ella se establece el límite de cantidad de gluten que debe figurar en la composición y el etiquetado de todos los alimentos para ser considerados sin gluten. Se contemplan dos categorías:

- Alimentos sin gluten, que son aquellos cuyo contenido en gluten es inferior a 20 ppm (partes por millón) o mg de gluten /kg de alimento.
- Alimentos con muy bajo contenido en gluten, cuyo contenido en gluten es inferior a 100 ppm o mg/kg.

6.1 NORMA DEL CODEX ALIMENTARIUS

Norma del Codex Alimentarius relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten(<http://www.codexalimentarius.org/standards/list-of-standards/>).

Codex stan 118–1979. Adoptado en 1979; enmendado en 1983 y 2015; revisado en 2008.

1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

1.1 La presente Norma se aplica a los alimentos para regímenes especiales que se han formulado, procesado o preparado para cubrir las necesidades dietéticas especiales de las personas intolerantes al gluten.

1.2 En los alimentos para consumo general que por su naturaleza son aptos para las personas con intolerancia al gluten, se puede indicar dicha aptitud de acuerdo con las disposiciones de la Sección 4.3.

2. DESCRIPCIÓN

2.1 Definiciones

Los productos regulados por la presente Norma son los siguientes:

2.1.1 Alimentos exentos de gluten

Los alimentos exentos de gluten son alimentos dietéticos que:

a) están constituidos por, o son elaborados únicamente con, uno o más ingredientes que no contienen trigo (es decir, todas las especies de *Triticum*, como el trigo duro, la espelta y el trigo “khorasan”, que también se comercializa con diferentes marcas como KAMUT), el centeno, la cebada, la avena¹ o sus variedades híbridas, y cuyo contenido de gluten no sobrepasa los 20 mg/kg en total, medido en los alimentos tal como se venden o distribuyen al consumidor. La avena es tolerada por la mayoría de las personas intolerantes al gluten, pero no por todas. Por consiguiente, la cantidad de avena no contaminada con trigo, centeno o cebada permitida en los alimentos regulados por la presente Norma podrá determinarse a nivel nacional.

b) Están constituidos por uno o más ingredientes procedentes del trigo (es decir, todas las especies de *Triticum*, como el trigo duro, la espelta y el trigo “khorasan”, que también se comercializa con diferentes marcas como KAMUT), el centeno, la cebada, la avena¹ o sus variedades híbridas que han sido procesados de forma especial para eliminar el gluten, y cuyo contenido de gluten no sobrepasa los 20 mg/kg en total, medido en los alimentos tal como se venden o distribuyen al consumidor.

2.1.2 Alimentos procesados de forma especial para reducir el contenido de gluten a un nivel comprendido entre 20 mg/kg y 100 mg/kg

Estos alimentos están constituidos por uno o más ingredientes procedentes del trigo (es decir, todas las especies de *Triticum*, como el trigo duro, la espelta y el trigo “khorasan”, que también se comercializa con diferentes marcas como KAMUT), el centeno, la cebada, la avena¹ o sus variedades híbridas que han sido procesados de forma especial para reducir el contenido de gluten a un nivel comprendido entre 20

mg/kg y 100 mg/kg en total, medido en los alimentos tal como se venden o distribuyen al consumidor.

Las decisiones relativas a la comercialización de los productos descritos en esta sección podrán adoptarse a nivel nacional.

2.2 Definiciones auxiliares

2.2.1 *Gluten*

A los efectos de la presente Norma, se entiende por “gluten” una fracción proteínica del trigo, el centeno, la cebada, la avena¹ o sus variedades híbridas y derivados de los mismos, que algunas personas no toleran y que es insoluble en agua y en 0,5M NaCl.

2.2.2 *Prolaminas*

Por prolaminas se entiende la fracción del gluten que puede extraerse con etanol al 40-70 %. La prolamina del trigo es la gliadina, la del centeno es la secalina, la de la cebada es la hordeína y la de la avena¹ es la avenina.

No obstante, es habitual referirse a la sensibilidad al gluten. Por lo general se considera que el contenido de prolamina del gluten es del 50 %.

3. COMPOSICIÓN ESENCIAL Y FACTORES DE CALIDAD

3.1 En los productos a los que se hace referencia en la Sección 2.1.1 a) y b), el contenido de gluten no deberá ser superior a 20 mg/kg en los alimentos tal como se venden o distribuyen al consumidor.

3.2 En los productos a los que se hace referencia en la Sección 2.1.2, el contenido de gluten no deberá ser superior a 100 mg/kg en los alimentos tal como se venden o distribuyen al consumidor.

3.3 Los productos regulados por la presente Norma que sustituyan a alimentos básicos importantes deberían suministrar aproximadamente la misma cantidad de vitaminas y minerales que los alimentos originales a los que sustituyen.

3.4 Los productos regulados por la presente Norma deberán prepararse con especial cuidado con arreglo a buenas prácticas de fabricación (BPF) a fin de evitar la contaminación con gluten.

4. ETIQUETADO

Además de las disposiciones generales sobre etiquetado que figuran en la Norma general para el etiquetado de los alimentos preenvasados (CODEX STAN 1-1985) y en la Norma general para el etiquetado y declaración de propiedades de alimentos preenvasados para regímenes especiales (CODEX STAN 146-1985) y de toda otra disposición específica sobre etiquetado que

figure en una norma del Codex aplicable al alimento concreto de que se trate, se aplicarán las siguientes disposiciones para el etiquetado de los “alimentos exentos de gluten”:

4.1 En el caso de los productos descritos en la Sección 2.1.1, el término “exento de gluten” deberá aparecer en la etiqueta muy cerca del nombre del producto.

4.2 El etiquetado de los productos descritos en la Sección 2.1.2 debería regularse a nivel nacional. No obstante, estos productos no deben denominarse “exentos de gluten”. Los términos empleados en las etiquetas de esos productos deberían indicar la verdadera naturaleza del alimento y deberán aparecer en la etiqueta muy cerca del nombre del producto.

4.3 Un alimento que por su naturaleza sea apto para su uso como parte de una dieta exenta de gluten no deberá designarse “para regímenes especiales”, “para dietas especiales” o con otro término equivalente. No obstante, en la etiqueta de dicho alimento podrá declararse que “este alimento está exento de gluten por su naturaleza”, siempre y cuando el alimento se ajuste a las disposiciones que regulan la composición esencial de los alimentos exentos de gluten establecidas en la Sección 3.1 y siempre que dicha declaración no confunda al consumidor. Podrán establecerse reglas más detalladas, con el fin de evitar confundir al consumidor, a nivel nacional.

5. MÉTODOS DE ANÁLISIS Y MUESTREO

5.1 Descripción general de los métodos

- La determinación de la cantidad de gluten presente en los alimentos e ingredientes deberá basarse en un método inmunológico o en otro método que ofrezca como mínimo la misma sensibilidad y especificidad.
- El anticuerpo utilizado debería reaccionar a las fracciones de las proteínas de los cereales que son tóxicas para las personas intolerantes al gluten y no deberían reaccionar a otras proteínas de los cereales ni a otros constituyentes de los alimentos o ingredientes.
- Los métodos utilizados para la determinación deberían validarse y calibrarse en relación con material de referencia certificado, de haberlo.
- El límite de detección debe ser el apropiado con arreglo a la norma técnica y a los métodos más avanzados. Dicho límite debería ser igual o inferior a 10 mg/kg.
- El análisis cualitativo que indique la presencia de gluten deberá basarse en métodos pertinentes (p. ej. métodos de ensayo con sustancias inmuno absorbentes unidas a enzimas [ELISA] o basados en el ADN).

5.2 Método de determinación del gluten

Método de ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas (ELISA).

6.2 FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES DE CELÍACOS DE ESPAÑA (FACE)

La espiga barrada es un símbolo internacionalmente reconocido por todas aquellas personas que deben seguir una dieta sin gluten. Desempeña un papel importante ya que aporta confianza entre los celíacos. En España, FACE es una de las encargadas de otorgar el número de licencia para el uso de la espiga barrada¹¹⁴.



El símbolo de la espiga barrada ha proporcionado a los consumidores una referencia rápida cuando se enfrentan a la hora de comprar productos sin gluten. También aporta una ventaja comercial a los fabricantes que se mueven en este mercado creciente y cada día más competitivo.

La certificación europea (ELS), tiene la siguiente simbología:



ZZ-XXX-YYY

El símbolo tiene que tener la espiga barrada y debajo un código de ocho dígitos:

- ZZ: código de país. Por ejemplo si la empresa y/o marca comercial está aquí en España el ELS lo debe conceder FACE, y el código será ES. Si por el contrario si está en Italia será IT (debiéndose de solicitar la licencia a la Asociación de Celíacos Italiana).
- XXX: este código corresponde a la empresa y todos sus productos tendrán el mismo código
- YYY: cada producto deberá tener su propio código (sería como el código de barras o el DNI)

Cada vez es más habitual en los comercios españoles encontrar productos con el símbolo de una espiga de FACE que es la propietaria a nivel nacional de este símbolo y permite su uso en publicaciones y actividades que organizan las asociaciones de celíacos¹¹⁴.

Logotipo de alimentos con la marca de garantía de FACE (hasta 10 ppm de gluten).



La Marca de Garantía "Controlado por FACE", es propiedad de FACE, entidad federativa que engloba a 16 Asociaciones de Celíacos, correspondientes a las Comunidades Autónomas de Andalucía, Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, Islas Baleares, Islas Canarias, La Rioja, Melilla, Murcia, Navarra y País Vasco, e inscrita en el Registro de Federaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo como entidad sin ánimo de lucro cuya función principal es garantizar el bienestar y calidad de vida de aquellas personas que padecen la enfermedad celíaca.

La Marca de Garantía "Controlado por FACE" tiene como objeto garantizar al consumidor celíaco que los productos que la portan han cumplido con los requisitos que FACE establece, respecto a niveles máximos de gluten, que garanticen que los productos verificados son aptos para el consumo por personas celíacas.

Estos niveles máximos de gluten, estarán controlados:

- A través de laboratorios acreditados por ENAC, o cualquier otro organismo de acreditación miembro de EA (European Cooperation for Accreditation, para este parámetro por la Norma 17025 (UNE-EN ISO) y autorizados por FACE.
- Y mediante el control de los sistemas de Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos (APPCC), certificados por una tercera parte (Entidad de Certificación acreditada por ENAC o cualquier otro organismo de acreditación miembro de EA (European Cooperation for Accreditation), en cumplimiento de la norma EN: EN 45011:98 para el alcance de la Marca de Garantía “Controlado por FACE”).

El límite crítico se establece en un nivel de 10 ppm (mg/kg) de gluten, FACE podrá disminuir el límite crítico en función de los avances que se vayan produciendo en las técnicas de análisis de gluten.

Podrán utilizar la Marca de Garantía aquellas empresas fabricantes de productos alimenticios específicos para personas celíacas o aquellas empresas fabricantes de productos alimenticios ordinarios o convencionales que, sin ser específicos para personas celíacas, puedan ser consumidos por éstas, siempre que quede garantizada la seguridad de ausencia de contaminación por gluten en el producto alimenticio.

Además la Marca de Garantía también exige el control de los proveedores de materias primas consideradas de riesgo, por lo que se establece un control más eficaz de calidad de los productos para celíacos.

La Marca "Controlado por FACE" solo podrá ser utilizada en el etiquetado y en la información comercial (publicidad en prensa, folletos publicitarios, catálogos y medios similares de comunicación) de el/los producto/s que reúnan los requisitos expuestos en este Reglamento General y en el Reglamento Técnico¹¹⁴.

Para la correcta adquisición de productos sin gluten, la FACE distribuye unas listas actualizadas entre sus socios, recogidas en un libro, con aquellos alimentos que se pueden consumir sin peligro alguno, aun siendo: manufacturados, medicamentos, fabricantes, etc. Y se pueden consultar dudas, no solo por vía web sino también por teléfono 24 horas, el contenido de esta lista de forma general y también resumida o “chiquilista”(FEDERACION 2015).

FACE confecciona la “Lista de alimentos aptos para celíacos” a partir de la información facilitada por los fabricantes de alimentos en lo referente a las materias primas utilizadas,

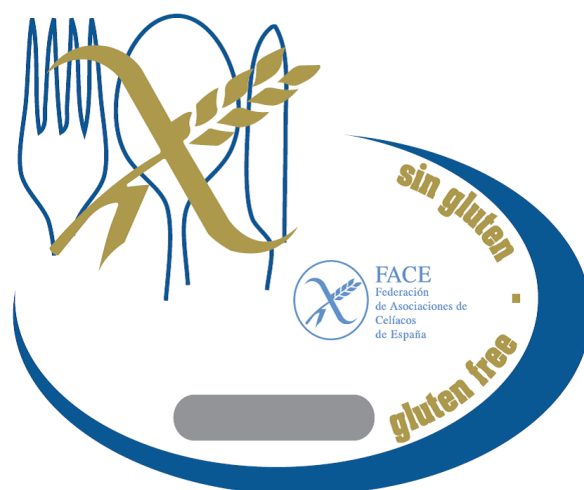
proceso de elaboración, análisis de los puntos críticos en las diferentes fases de producción y certificación del producto final¹¹⁴.

Existen aplicaciones móviles y un nuevo dispositivo tecnológico consistente en un lector de código de barras de alimentos sin gluten que se puede adquirir a través de la FACE (EDERACION 2015), que emite una señal roja o verde al pasarlo por la etiqueta de los diferentes productos y permite acortar significativamente el tiempo dedicado a las compras o bien despejar dudas sobre su idoneidad de consumo, permitiendo actualizaciones periódicas.

Entre los avances recientes para controlar la idoneidad de un producto, destaca el test de “GlutenTox Home®”, de venta en farmacias, que contiene un nuevo anticuerpo G12, desarrollado para reconocer específicamente la fracción tóxica del gluten con una sensibilidad de 10-20 ppm y que tiene la garantía de “regulado por FACE”¹²³.

El número de personas que no pueden comer gluten está creciendo año tras año y es sabido que uno de los principales inconvenientes que tiene el celíaco es comer fuera de casa. Esta situación puede ser preocupante y muchas veces angustiada¹²³.

Aquellas empresas que firman convenio con FACE o las asociaciones pertenecientes a FACE, tienen derecho a utilizar el logotipo reconocible y característico de FACE para la restauración¹¹⁴.



7 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Como regla general, hay seis elementos clave en el manejo de los pacientes con enfermedad celíaca, que pueden resumirse^{278, 291}.

- La consulta con un dietista experto.
- Educación sobre la enfermedad.
- Cumplimiento de por vida de una dieta libre de gluten.
- La identificación y el tratamiento de las deficiencias nutricionales.
- El acceso a un grupo de apoyo.
- Seguimiento continuo a largo plazo por un equipo multidisciplinario.

Las recomendaciones sobre este tema se basan generalmente en las directrices del Instituto Nacional Británico para la Salud y la Excelencia Clínica, la Asociación Americana de Gastroenterología, el Colegio Americano de Gastroenterología, y una declaración de consenso publicado por los Institutos Nacionales de Salud^{4, 278, 324}.

La piedra angular del tratamiento de la enfermedad celíaca es la eliminación del gluten de la dieta. El tratamiento del paciente con enfermedad celíaca comienza con el asesoramiento dietético²⁹¹. Una dieta libre de gluten se recomienda en pacientes con enfermedad celíaca (enfermedad clásica, enfermedad celíaca atípica, y enfermedad celíaca asintomática o silenciosa). Los pacientes con enfermedad celíaca deben ser derivados a un dietista bien informado en la enfermedad celíaca.

En los pacientes con enfermedad celiaca latente (anticuerpos IgA antiendomiso positivo, pero una biopsia normal de intestino delgado), actualmente no se aconseja seguir una dieta libre de gluten, pero deben seguir siendo controlados y rebiopsiados si desarrollan síntomas. Sin embargo, es importante que la enfermedad celíaca histológicamente evidente se evalúe adecuadamente con múltiples biopsias intestinales ya que las anomalías histológicas pueden ser irregulares³⁰⁷.

Suele ser útil para proporcionar información por escrito y asesoramiento dietético para mejorar el cumplimiento.

Como normas generales, los siguientes consejos dietéticos pueden aconsejarse a todos los pacientes:

- Los alimentos que contienen trigo, centeno y cebada deben ser evitados.
- La soja o tapioca, arroz, maíz y las patatas son seguras.
- Lea las etiquetas de los alimentos y condimentos preparados con cuidado, prestando especial atención a los aditivos tales como estabilizantes o emulsionantes que pueden contener gluten.
- Bebidas alcohólicas y vinagres, así como el vino, son sin gluten. Sin embargo, las cervezas se debe evitar ya que a menudo se hacen de granos que contienen gluten y no se destilan. Sin embargo, en Europa están comercializadas diversas cervezas sin gluten y se pueden obtener en todo el mundo.
- Los productos lácteos pueden no ser bien tolerados inicialmente ya que muchos pacientes con enfermedad celíaca pueden tener intolerancia a la lactosa secundaria. Como resultado, los productos que contienen lactosa inicialmente deben evitarse en pacientes cuyos síntomas parecen empeorar con ellos.

Aunque el gluten también se encuentra en la avena, la toxicidad de avena en la enfermedad celíaca está ahora en duda debido a que algunos estudios sugieren que la harina de avena pura puede ser tolerada sin recurrencia de la enfermedad^{84, 178, 185, 202, 203, 354}, mientras que otros no lo hacen²⁹⁶.

En general se aconseja evitarla porque la avena comercial a menudo está contaminada con trigo o cebada. Otros estudios han puesto de manifiesto que la ingesta moderada de avena (50 g/día) es bien tolerada, siempre que se haya descartado su contaminación con gluten procedente de otros cereales tóxicos durante el proceso de elaboración del alimento^{84, 335, 351}.

A medida que la eliminación del gluten plantea varias restricciones de estilo de vida, el cumplimiento de una estricta dieta libre de gluten es limitada¹⁷⁵. Esto es en parte debido a que la capacidad de tolerar el gluten en la dieta es muy variable entre los pacientes. Mientras que algunos pacientes son muy sensibles a pequeñas cantidades de gluten, otros pacientes pueden tolerar la reintroducción de pequeñas cantidades en su dieta después de lograr la remisión. Puede haber trazas de gluten en los productos que están etiquetados como "sin gluten". Sin

embargo, la pequeña cantidad de gluten contenido en estos productos no necesariamente causa el fracaso del tratamiento. Un estudio que evaluó la ingesta de gluten oculto (de los contaminantes del grano) entre los 76 pacientes que seguían una dieta libre de gluten, estimó que la contaminación de gluten de hasta 100 partes por millón (hasta un total de 30 mg por día) no dio lugar a la lesión histológica⁸⁰. Curiosamente, 13 de 59 productos naturalmente libres de gluten y 11 de 24 productos libres de gluten a base de almidón de trigo contiene gluten entre 20 y 200 mg / kg. Los medicamentos (pastillas) generalmente contienen gluten mínimo y no tienen que ser evitados. Esta información debe ser aclarada y valorada en las diversas revisiones de los pacientes.

SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN

La rapidez de la respuesta a una dieta libre de gluten es variable. Aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes tienen una mejoría clínica notable el plazo de dos semanas [Pink 1967]. Como regla general, los síntomas mejoran más rápido que la histología, especialmente cuando se obtienen biopsias en el intestino proximal. La razón es desconocida, sin embargo, una posible explicación es que el intestino delgado distal que suele estar menos dañado recupera más rápido que el delgado proximal, que es típicamente más afectado debido a la mayor exposición al gluten²⁴⁴.

Los pacientes con enfermedad celíaca deben seguir controles a intervalos regulares para revisar los síntomas residuales o de nueva aparición, evaluar la adherencia a la dieta sin gluten, la evolución de las pruebas serológicas y de complicaciones de la enfermedad celíaca. Este seguimiento debe realizarse por un médico con conocimientos de enfermedad celíaca^{180, 322}.

Las pruebas serológicas transglutaminasa tisular IgA contra (tTG) o IgA (o IgG) gliadina desamidada péptido (DGP) se debe utilizar para controlar la respuesta a la dieta sin gluten³²⁴. Los niveles normales de IgA tTG no indican de forma fiable la recuperación de la atrofia de las vellosidades¹⁹¹. Por el contrario, si los niveles no caen como se espera, el paciente generalmente sigue ingiriendo gluten, ya sea intencional o inadvertidamente^{98, 211}.

Aunque los patrones generales anteriores pueden ser útiles, la exactitud de estas pruebas para establecer el cumplimiento de una dieta libre de gluten es incierto^{191, 231}.

La prueba es inútil si los niveles de anticuerpos no están elevados antes del tratamiento. La persistencia de niveles altos de anticuerpos por lo general refleja la continua exposición a grandes cantidades de gluten de la dieta. Sin embargo, los niveles de anticuerpos disminuyen

cuando se reduce la ingesta de gluten de la dieta, y no son un indicador sensible de las transgresiones dietéticas ocasionales o menores^{45, 206, 227, 385}. Sin embargo, el descenso de anti gliadina IgG es más gradual que para la anti gliadina IgA^{212, 217}, por lo que es menos útil en el seguimiento de la adherencia dietética reciente. Los niveles de anticuerpos de anti endomisio IgA son más costosos y los resultados son más difíciles de cuantificar que la anti gliadina IgA o IgA tTG. Desde el año 2000 se utilizan los anticuerpos Anti-Péptidos Deaminados de Gliadina (anti-DGP), dirigidos contra fragmentos de gluten, una vez han sido deaminados por el enzima transglutaminasa tisular a nivel del intestino. Los más empleados son los de la clase IgG, que se determinan especialmente en niños menores de 18 meses y en pacientes con deficiencia de IgA. Los de la clase IgA parecen ser los más indicados para el seguimiento de los pacientes con dieta sin gluten³²⁷.

Un riesgo poco frecuente tras la provocación con gluten es el desarrollo de diarrea fulminante, con la deshidratación resultante, acidosis y otros trastornos metabólicos²²⁴. Estos pacientes deben ser tratados con glucocorticoides.

El mal cumplimiento la ingesta inadvertida de gluten son las razones más comunes para la falta de respuesta^{1, 99, 231}. En los pacientes que continúan teniendo síntomas o anormalidades histológicas persistentes, o en aquellos en los que los títulos de anticuerpos en suero no se han reducido, se debe obtener una historia dietética meticulosa, y si es posible un asesoramiento dietético capacitado y con experiencia en la enfermedad celíaca.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Valorar la situación clínica en la edad adulta de los pacientes afectados de enfermedad celiaca desde la infancia en nuestra población.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar los siguientes aspectos clínicos y alimentarios en la edad adulta de los pacientes que fueron diagnosticados de esta enfermedad durante la infancia.
 - Dieta
 - Antropometría
 - Aparición de clínica específica de la enfermedad celiaca y patología asociada
 - Alteraciones analíticas bioquímicas y hematológicas
 - Densidad mineral ósea
 - Anatomía patológica
- Relación de los aspectos clínicos y analíticos de estos pacientes con el grado de cumplimiento de la dieta exenta en gluten.

MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO

Se realizará un estudio analítico observacional transversal en pacientes celíacos adultos, con una parte retrospectiva recogida de la historia clínica desde su diagnóstico.

2 SELECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE PACIENTES

Para recoger un número suficiente de pacientes a los que poder incluir en el estudio se realizó una búsqueda en la base de datos de la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Miguel Servet, utilizando la base de datos File Maker Pro 5.0 para Macintosh. Se comprobaron el resultado de las biopsias de cada uno de los pacientes, incluyendo únicamente aquellos pacientes que disponían de un mínimo de 3 biopsias que fueran compatibles con el diagnóstico de enfermedad celíaca (Al diagnóstico, tras retirada de gluten y con provocación con gluten), según las pautas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) que en 1970 (Interlauken) definió los criterios para el diagnóstico de la EC¹⁷⁹ y modificados posteriormente en 1989 (Budapest)²¹⁴.

Se detectaron los adultos diagnosticados de enfermedad celíaca en edad pediátrica presentes en dicha base de datos que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EC en Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza realizado entre el 1 de Enero de 1970 y el 31 de Diciembre de 1990.
- Diagnóstico de EC 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 EC¹⁷⁹ y vigentes hasta 1989 (Budapest)²¹⁴.
- Disponer de datos del paciente con las biopsias válidas y necesarias para el diagnóstico de la enfermedad celíaca según dichos criterios.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión enumerados.
- Pacientes no localizados por falta de información.
- Pacientes que no aceptaron entrar en el estudio.
- Pacientes con imposibilidad de realizar el estudio por lejanía.
- Pacientes que no continuaron con la realización de las pruebas del estudio.

A través de la base del Sistema Aragonés de Salud y en contacto con los diferentes Centros de Salud, se consiguió localizar la dirección/teléfono de los pacientes incluidos en la base de datos. Posteriormente se estableció contacto telefónico con los mismos para ofrecer la participación en el estudio por carta (ANEXO 1).

En el estudio se contabiliza 68 pacientes afectados de EC que cumplieran los criterios de inclusión. 54 pacientes aceptaron participar en el proyecto y fueron finalmente incluidos. Entre los 14 pacientes no incluidos en el estudio, los motivos fueron:

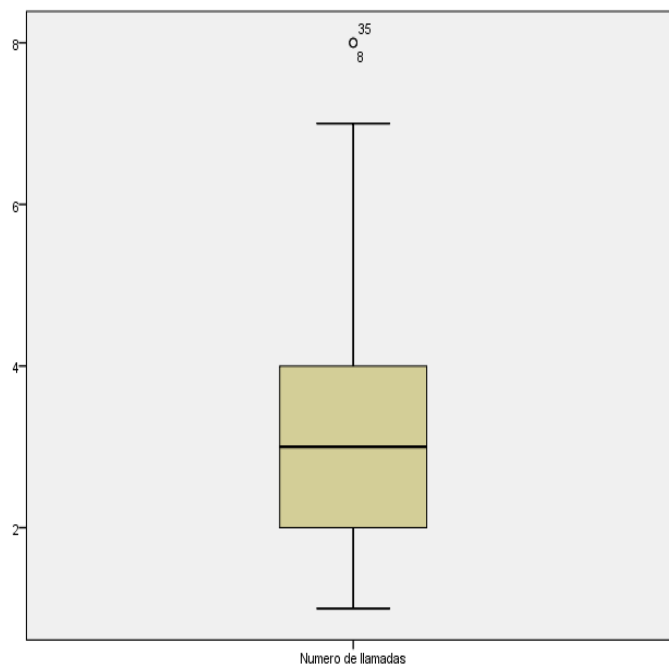
- 1 Pacientes decidió no participar.
- 6 Pacientes residían lejos.
- 6 Pacientes no respondieron a las cartas ni a las llamadas siendo imposible contactar con ellos.
- 1 paciente no completó las pruebas del estudio.

Se enviaron un total de 63 cartas de presentación (ANEXO 1) y posteriormente se intentó comunicar telefónicamente con todos ellos para confirmar su voluntad de participar en el estudio. Se realizaron un total de 169 llamadas para conseguir contactar con los 63 pacientes (En muchos de los casos fueron los familiares, los titulares del teléfono, los que facilitaron el número del paciente). Finalmente, 55 pacientes accedieron a participar, aunque uno de ellos no continuó con todas las fases del estudio.

Para ser incluidos en el estudio se hizo firmar la hoja de consentimiento informado (ANEXO 7) y se entregó la hoja de información al paciente (ANEXO 6).

Tabla 4 y Figura 1. Número de llamadas por pacientes que se realizaron.

Pacientes	54
Mínimo de llamadas	1
Máximo de llamadas	8
Total de llamadas	169
Media de llamadas por paciente	3,13
Moda	2
Desviación típica	1,81
Límite inferior IC 95%	2,63
Límite superior IC 95%	3,62



3 METODOLOGÍA

El estudio se realizó en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, el Servicio de Radiodiagnóstico y el Laboratorio de Hematología, Bioquímica y Genética del Hospital Miguel Servet.

- Inicialmente, en Abril de 2013 se comenzaron a recopilar los datos disponibles de todos los pacientes del estudio.
- Tras localizar a todos los pacientes se les citó en la consulta de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Miguel Servet.
- El día de la cita se les explicó y se dio por escrito la información necesaria sobre el estudio. Los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se realizó la entrevista clínica (ANEXO 5), se dio el volante para la analítica sanguínea (ANEXO 4) y densitometría ósea (ANEXO 3). Se tomaron las medidas de peso y talla.
- Los pacientes en los que se consideró fueron remitidos a las Consultas de Endocrino o Digestivo de adultos.
- A los pacientes con dieta libre, o sea sin gluten, se les propuso realización de biopsia duodenal. Accedieron 6 pacientes.

3.1 VARIABLES

3.1.1 Recopilación de datos

Se recopilaron retrospectivamente los siguientes datos disponibles de los pacientes:

- Fecha de nacimiento
- Fecha del diagnóstico
- Edad de diagnóstico
- Biopsias realizadas
- Fecha de realización de biopsias
- Resultado de las biopsias
- Fecha de inicio de la dieta sin gluten
- Fecha de la provocación con gluten
- Fecha de inicio de la dieta definitiva sin gluten

3.1.2 Entrevista clínica

Se realizó una entrevista clínica siempre por la misma persona. Con múltiples preguntas que se recopilan en ANEXO 5.

3.1.3 Antropometría

Se empleo tallímetro Hapender para la talla con apoyo de talones, nalgas y región occipital. La talla se midió con estadiómetro horizontal no flexible con la cabeza fija en la tabla cefálica según plano de Frankfurt perpendicular al tronco. Para el peso se utilizó una báscula de columna mecánica seca con pesas deslizantes capacidad 250 kg x 100 g.

3.1.4 Analítica sanguínea

La analítica sanguínea se realizó en todos los pacientes por los Servicios de Bioquímica o Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Las determinaciones fueron las siguientes (Se acompaña de valores de normalidad):

- **Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA** <5 UA/ml (*Enzimoinmunoensayo con proteína humana*)
- **Antigliadina IgG** <9 UA/ml (*Enzimoinmunoensayo*)
- **Anticuerpos Antiendomiso IgA** Negativo Positivo (+) Positivo (++) (*Inmunofluorescencia*)

- **Albúmina** 3,4-4,8 g/dl (*Verde de bromocresol*)
- **Colesterol** 120-220 mg/dl (*Colesterol oxidasa*)
- **Hierro** 45-182 mg/dl (*Colorimetría*)
- **Ferritina** 10-250 ng/ml (*Inmunoquimiolumiscencia*)
- **Transferrina** 180-329 mg/dl (*Inmunoturbidimetria*)
- **Glucosa** 74-106 mg/dl (*Glucosahexoquinasa*)
- **GOT** 15-41 U/L (*Enzimática*)
- **GPT** 17-63 U/L (*Enzimática*)
- **Inmunoglobulinas Nefelometría cinética**
 1. **Ig G (mg/dl):** 880-950
 2. **Ig M (mg/dl):** 80-103
 3. **Ig A (mg/dl):** 75-97
- **Hemoglobina y hematocrito Contador automatizado**
 1. **Hemoglobina:** 13,5-17,5 g/dl en hombres. 12-16 g/dl en mujeres.
 2. **Hematocrito:** 41-53% en hombres. 36-46% en mujeres
- **Hemoglobina glicosilada** 4,4-6% (HPCC)
- **Tirotropina (TSH)** 0,34-5,6 microUI/ml (*Inmunoquimilumiscencia*)
- **T4 Libre** 0,58-1,64 ng/dl (*Inmunoquimilumiscencia*)
- **Ac. Antitiroglobulina** 0-4 UI/ml (*Inmunoquimilumiscencia*)
- **ANA** Negativo Positivo (+) Positivo (++) (*Inmunofluorescencia*)
- **Ac. Antiperoxidasa** 0-9 UI/ml (*Inmunoquimilumiscencia*)
- **Ac. Anti GAD** 0-1,5 UI/ml (*Enzimoimmunoensayo*)
- **Ac. anti-nDNA** 0-240 UI/ml (*Inmunofluorescencia*)
- **Ac. antimúsculo liso** Negativo Positivo(+) Positivo(++) (*Inmunofluorescencia*)
- **Ac. Anti células parietales** Negativo Positivo(+) (*Inmunofluorescencia*)
- **Ac. Antimitocondriales** Negativo Positivo(+) (*Inmunofluorescencia*)
- **Sat. De transferrina** 20-40% (Fe x 70/transferrina)
- **Urea** 17-43 mg/dl (*Espectrofotometria (ureasa/GLDHcinético)*)
- **Creatinina** 0,51-0,95 mg/dl (*Espectrofotometria (Jaffe modificado)*)
- **Ácido úrico** 2,60-6 mg/dl (*Espectrofotometria (uricasa/peroxidasa-trinder)*)
- **HLA DQ y HLA DR** 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 genético. Se ha empleado la técnica

de biología molecular aprovechando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y utilizando cebadores específicos de secuencia (SSP).

3.1.5 Densitometría ósea

La densitometría ósea se ha valorado mediante DEXA. Todas las pruebas fueron llevadas a cabo en el mismo centro y con el mismo aparato, para evitar posible variaciones resultantes de problemas de calibración de distintos equipos. Se empleó un densitómetro Norland XR- 46 Quick Scan (Norland Medical systems Inc., White Plains, USA) con tecnología de haz lineal (Pencil beam) y absorciometría fotónica dual.

3.2 INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

Al finalizar el estudio, a todos los pacientes se les envió una carta de agradecimiento por su participación y se comunicaron por carta los resultados analíticos (ANEXO 2). Aquellos en los que se apreció alguna alteración se les comunicó telefónicamente, en caso necesario, se les remitió al especialista correspondiente. 20 pacientes fueron remitidos a la Unidad de Digestivo de adultos, 11 pacientes fueron remitidos la Unidad de Endocrinología de adultos. El total de cartas enviadas fue de 248.

3.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los pacientes fueron clasificados en tres grupos según la dieta realizada: Pacientes con dieta estricta exenta en gluten, pacientes con dieta restrictiva en gluten y pacientes con dieta libre.

1) Dieta estricta exenta en gluten: No toman gluten en ningún alimento ingerido, con precaución también en los alimentos fuera de casa y en su preparación.

2) Dieta restrictiva en gluten: Pacientes que no toman gluten en su dieta habitual pero no tienen en cuenta salsas, aceites, sartenes etc; especialmente cuando salen a comer fuera de casa.

3) Dieta libre: Pacientes que toman alimentos con gluten frecuentemente.

En los resultados se han analizado los datos divididos en dos apartados, por una parte analizando los 3 grupos ya mencionados y por otro lado analizando 2 grupos, por un lado dieta con gluten (Suma de dieta restrictiva y dieta con ingesta libre de gluten) y por otro la dieta exenta en gluten.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS para Windows v.20. En el estudio se utilizó estadística descriptiva en función de las características de las variables que se describen. Para las variables numéricas se ha utilizado la media, la desviación típica y los valores mínimos y máximos cuando se ha considerado apropiado. Para las variables nominales se ha utilizado el estudio de las frecuencias y de los porcentajes, así como el uso de tablas de contingencia.

Para el estudio de las diferencias entre los grupos se ha utilizado estadística inferencial, con contrastes según las características de las variables a analizar. Así, para las variables nominales se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado y para las variables continuas se han usado pruebas t de Student, para los casos en que la comparación era de dos variables, ANOVA de un factor cuando había que comparar más de dos grupos.

Debido al tamaño de muestra reducido, en ocasiones los contrastes se realizarán con técnicas estadísticas no paramétricas (U de Mann Whitney para la comparación de variables cuantitativas).

3.4 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.

3.5 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- A lo largo de la realización del estudio se incluyó en el laboratorio del HUMS la realización del Ac anti IgG DP por lo que este valor no se ha podido realizar en toda la muestra.
- Hay que tener en cuenta los inconvenientes provocados por las influencias externas sociales y personales. Los pacientes con dieta libre pueden ser más proclives a no querer colaborar. Tras dialogar personalmente con los pacientes ha sido posible hacer que sí participaran la mayoría de ellos.
- La dispersión de los pacientes en distintas zonas geográficas era otro factor que podría disminuir la muestra. Gracias a la colaboración de los pacientes y de otros centros hospitalarios ha sido posible incluir pacientes que vivían en Valencia, Teruel, Sevilla y Navarra. Sólo los pacientes que viven fuera de España han sido excluidos.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue aprobado el 27 de Marzo de 2013 por el CEIC Aragón en su reunión del día 27 de Marzo de 2013 en el Acta 06/2013 con número de proyecto: CP-CI. P113/0029. (Anexo 8)

En todos los casos se obtuvo consentimiento informado de los pacientes y se realizó una adecuada codificación y disociación identificativa en la base de datos para el correcto mantenimiento de la confidencialidad respecto a la información de los pacientes. Se facilitó a todos ellos una nota informativa, sobre la importancia del problema y los estudios que se llevarían a cabo y su justificación, para mayor sensibilización del problema.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica). Antes del comienzo del estudio, se explicó detalladamente, lo que se pretendía realizar y se pidió conformidad previa por escrito.

Los datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetó la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Por tanto, la información generada en este ensayo fue considerada estrictamente confidencial, entre las partes participantes.

RESULTADOS

1 DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Se seleccionaron 68 pacientes afectados de EC, 54 pacientes aceptaron participar en el estudio, de los cuales 27 eran varones y 27 mujeres (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la muestra por sexos.

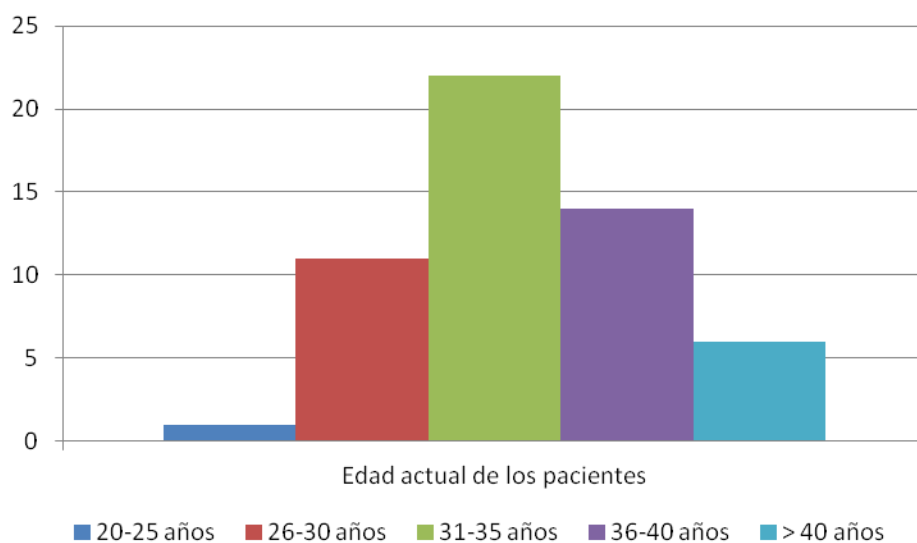
	Número	Porcentaje
Ambos sexos	54	100%
Varón	27	50%
Mujer	27	50%

La edad media actual de los pacientes era de 34,31 años ($\pm 5,1$) (Tabla 2). La edad se distribuye según la Figura 1.

Tabla 2. Edad actual del paciente. N=54

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	24	51	34,3	5,1	32,8	35,7

Figura 1. Distribución de los pacientes según edad actual.



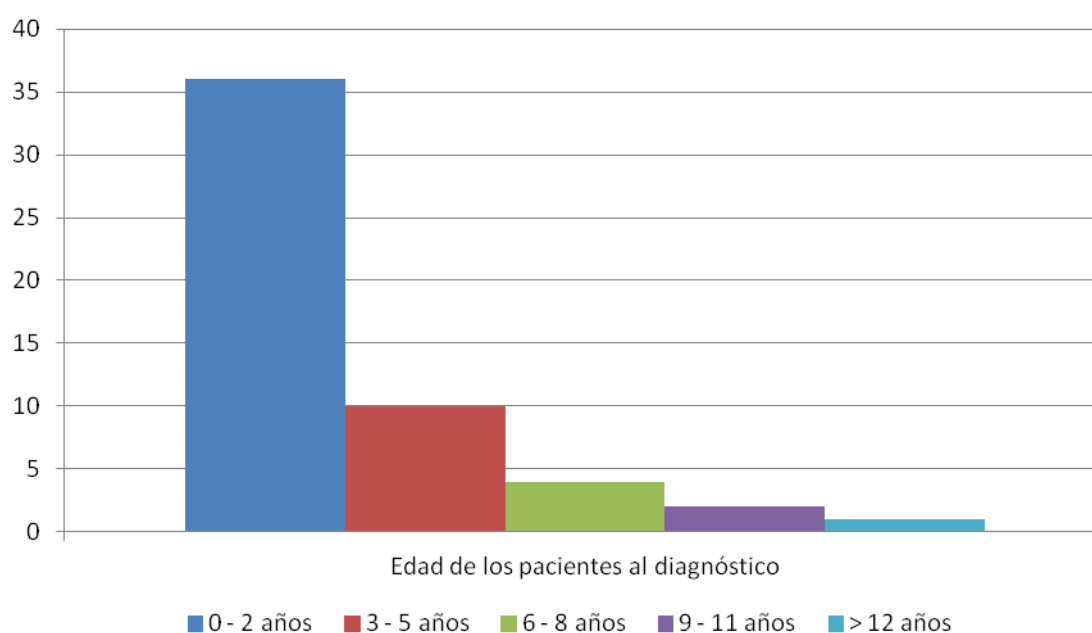
2 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

El nacimiento de los pacientes fue entre Julio de 1962 y Junio de 1989. Las fechas de diagnóstico de enfermedad celiaca se encuentran entre Noviembre de 1972 y Mayo de 1990 (Figura 2). La edad de diagnóstico media fue de 2,4 años ($\pm 2,7$) (Tabla 3).

Tabla 3. Edad del paciente al diagnóstico de la enfermedad celiaca. N=54

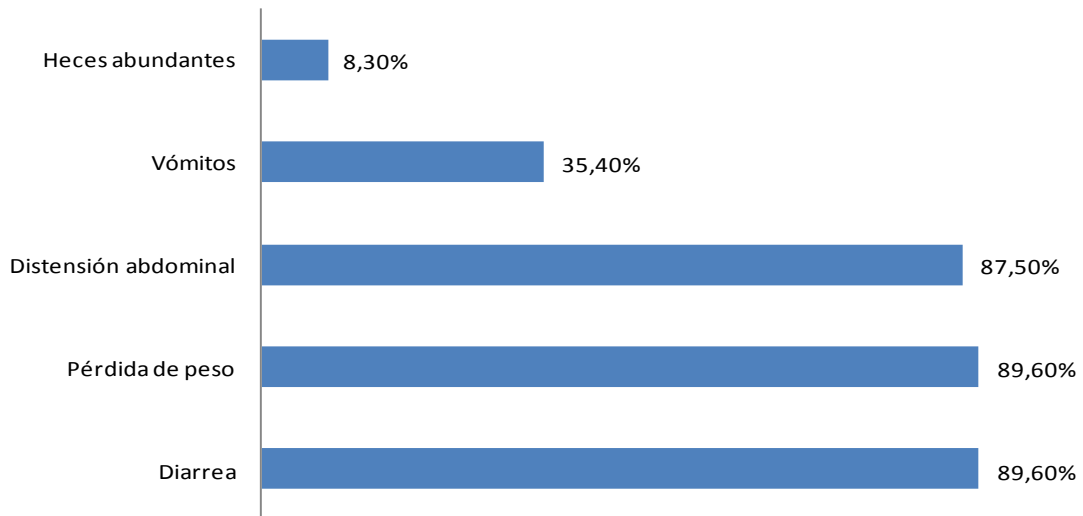
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	0	12	2,4	2,7	1,6	3,1

Figura 2. Distribución de los pacientes según edad de diagnóstico.



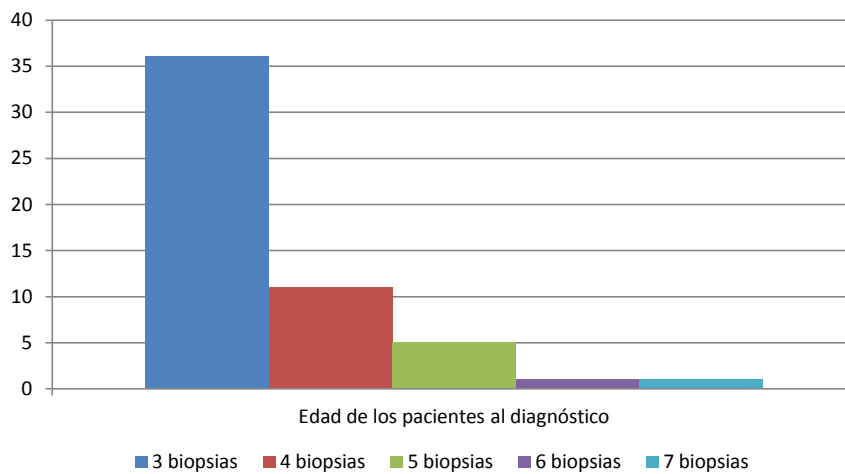
El 88,9% de los pacientes dicen recordar los síntomas al diagnóstico (en ocasiones tras ser consultados sus padres), el resto reconoce no recordarlos. En todos los casos los pacientes refieren síntomas digestivos, característicos del diagnóstico clásico de la enfermedad celiaca. En la Figura 3 se detallan los síntomas referidos.

Figura 3. Distribución de la sintomatología al diagnóstico.



Se realizaron un total de 188 biopsias para el diagnóstico, con un mínimo de 3 y un máximo de 7 biopsias por paciente. Todas presentaron atrofia (total o subtotal) en la primera biopsia, normalizándose tras la retirada del gluten. En todos los pacientes se reintrodujo el gluten tras la normalización de la biopsia presentando de nuevo atrofia intestinal en todas ellas (Figura 4).

Figura 4. Número de biopsias realizadas al diagnóstico de la enfermedad celiaca.



3 ANTROPOMETRÍA EN EL MOMENTO DE LA ENTREVISTA CLÍNICA

El IMC medio fue de 22,4 kg/m² ($\pm 3,13$). Si se analiza este dato por sexos, el IMC medio, es de 23,49 kg/m² ($\pm 3,2$) y en mujeres es del 21,19 kg/m² ($\pm 2,65$). Los valores de peso y talla se pueden ver en la Tabla 4.

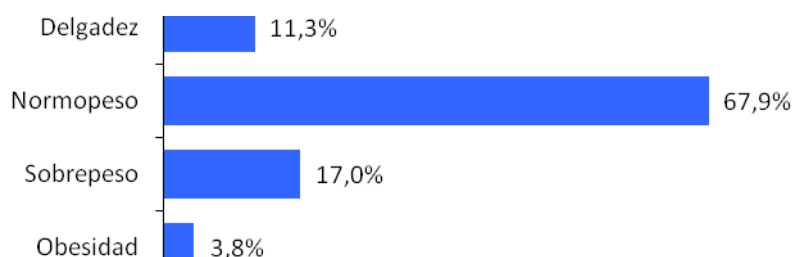
Se analiza con estos datos la delgadez, normopeso, sobrepeso y obesidad en relación al IMC. Tomando como referencia: Delgadez <18,5, normopeso 18,5-25, sobrepeso 25-30 y obesidad >30 de IMC. El 68,5% de los pacientes presentaron normopeso, un 11,1% delgadez, un 16,6% sobrepeso y un 3,7% de obesidad (Tabla 5).

Tabla 4. Peso, talla e IMC de los pacientes. N= 53

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Peso (Kg)	44	97	63,3	12,4	59,7	66,7
Talla (cm)	149	185	167,8	8,9	165,3	170,2
IMC (kg/m²)	17,3	30,2	22,4	3,1	21,4	23,2

Tabla 5 y Figura 5. Distribución de pacientes según IMC.

	N	Porcentaje
Ambos sexos	54	100,0%
Delgadez	6	11,1%
Normopeso	37	68,5%
Sobrepeso	9	16,6%
Obesidad	2	3,7%



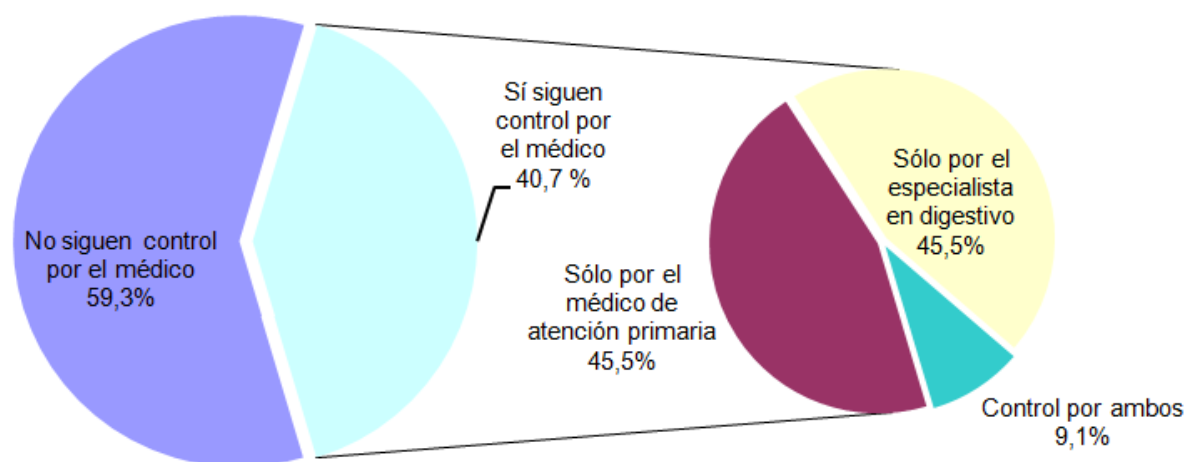
4 CARACTERISTICAS DE LA DIETA DE LOS PACIENTES

4.1 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES Y SU DIETA

En la etapa adulta el 59,3% de los pacientes no seguían ningún tipo de control médico (Tabla 6 y Figura 6). De los que sí (40,72%, N=22), 12 pacientes lo hacían por su médico de atención primaria y 12 pacientes por un especialista de digestivo. Dos de los pacientes llevaban control por ambos.

Tabla 6 y Figura 6. Control médico de los pacientes

	N	Porcentaje
Siguen control por el médico		
Total	54	100,0%
No	32	59,3%
Sí	22	40,7%



4.2 DIETA ACTUAL DE LOS PACIENTES

En el análisis se dividieron los pacientes en tres grupos, los pacientes con dieta exenta en gluten, restrictiva en gluten o dieta libre, es decir, este último con ingesta de gluten.

Al entrevistar a los pacientes el 59,3% afirmaban llevar una dieta exenta en gluten, un 22,2% dieta restrictiva en gluten y un 18,5% reconocía llevar una dieta libre (con ingesta de gluten). Tras la entrevista clínica los porcentajes reales de dieta exenta en gluten era del 31,5%, dieta restrictiva en gluten un 22,2% y un 24,1% dieta libre con ingesta de gluten. Los resultados aparecen en la Tabla 7 y Figura 7 mostrando diferencias entre a dieta referida por los pacientes y la entrevista. En la Tabla 8 se puede ver como 17 de los pacientes no manifestaban la dieta real que realizaban. De ellos 14 pacientes decían llevar dieta exenta en gluten pero realmente realizaban una dieta restrictiva en gluten. Este es el grupo que mayoritariamente refieren erróneamente su ingesta (Tabla 8).

Tabla 7. Dieta según lo autorreferido por los pacientes y tras encuesta.

	Según pacientes		Según especialista		
	N	%	N	%	
Total	54	100,0%	54	100,0%	
Dieta exenta en gluten	32	59,3%	17	31,5%	
Dieta restrictiva en gluten	12	22,2%	24	44,4%	
Dieta libre	10	18,5%	13	24,1%	p<0,001

Figura 7. Distribución de pacientes según la dieta.

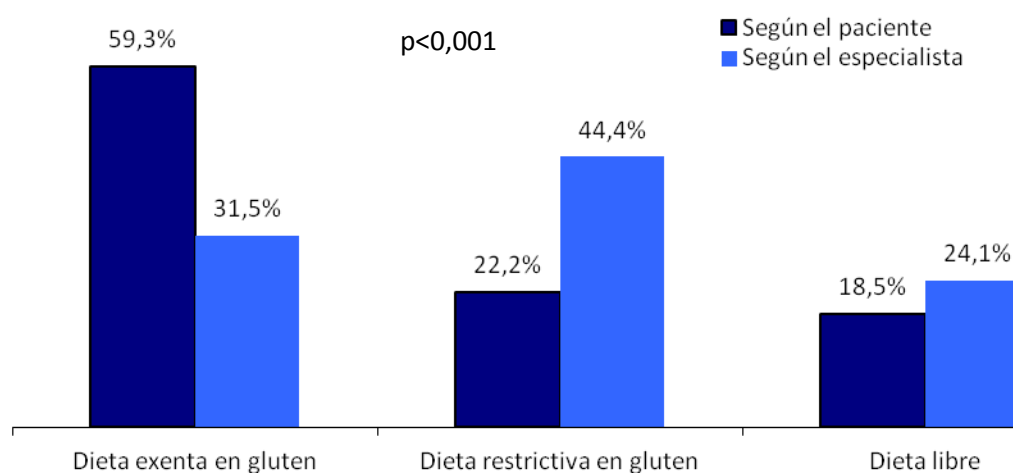


Tabla 8. Contraste entre dieta según lo autorreferido por los pacientes y tras encuesta.

		Dieta actual tras entrevista			Total
		Dieta exenta en gluten	Dieta restrictiva en gluten	Dieta libre	
Dieta autorreferida	Dieta exenta en gluten	17	14	1	32
	Dieta restrictiva en gluten	0	10	2	12
	Dieta libre	0	0	10	10
Total		17	24	13	54

En un segundo análisis se divide la muestra en dos grupos, los pacientes con dieta exenta en gluten y los que toman algo de gluten en su dieta. La Tabla 9 refleja que según lo autorreferido por los pacientes, un 59,3% presentaban una dieta exenta en gluten y un 40,7% una dieta con gluten. Tras la entrevista clínica el especialista indicó que un 31,5% de los pacientes realizaba dieta exenta en gluten y un 68,5% ingería una cierta cantidad de gluten. En la Tabla 10 se observa que 15 pacientes no llevaban la dieta que referían. Estos 15 pacientes pertenecen a un mismo grupo, los que dicen que hacen una dieta exenta en gluten pero sí lo consumen.

Tabla 9. Dieta según lo autoreferido y según la dieta realizada tras entrevista.

	Según pacientes		Según especialista	
	N	%	N	%
Total	54	100,0%	54	100,0%
Dieta exenta en gluten	32	59,3%	17	31,5%
Dieta con gluten	22	40,7%	37	68,5%

Tabla 10. Contraste entre dieta según lo autoreferido y la dieta realizada tras entrevista.

		Dieta según el especialista		Total	
		Dieta exenta de gluten	Dieta con gluten		
Dieta autorreferida	Dieta exenta de gluten	17	15	32	
	Dieta con gluten	0	22	22	
	Total	17	37	54	p<0,001*

*Test McNemar

5 ANTROPOMETRÍA SEGÚN LA DIETA

Al dividir la muestra en grupos de peso según el IMC. Un 50% de los pacientes con obesidad realizaba dieta exenta en gluten y otro 50% dieta libre. De los pacientes con delgadez la mitad de ellos presentaban dieta exenta en gluten y sólo un 16,7% dieta libre. No se encontró relación el sobrepeso y la dieta (Tabla 11).

Tabla 11. Antropometría según la dieta.

	Dieta actual tras entrevista			
	Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	
Delgadez	50 (3)	33,3 (2)	16,7 (1)	
Normopeso	25 (9)	50 (18)	25 (9)	
Sobrepeso	33,3 (3)	44,5 (4)	22,2 (2)	
Obesidad	50 (1)	0 (0)	50 (1)	p=0,231

6 HÁBITOS DE CONSUMO Y DIETA

La entrevista clínica incluía una encuesta de hábitos de consumo, cuyos resultados se reflejan en la Tabla 12. El 42,6% de los pacientes consumían alimentos cuya etiqueta afirma que puede contener trazas de gluten y el 63% de los pacientes no llevaba una dieta exenta cuando salen a comer fuera de casa.

Existe una relación estadísticamente significativa entre los que tienen en cuenta los alimentos libres de gluten según el libro FACE y el tipo de dieta realizada. Seguían el libro el 82,4% de los pacientes con dieta exenta de gluten y sólo un 50% entre los que su dieta era simplemente restrictiva en gluten (Tabla 12).

De las etiquetas sin gluten se fiaban prácticamente todos los pacientes (salvo 1) al margen del tipo de dieta que lleven (Tabla 12).

Los pacientes se fiaban de las etiquetas que indican que el alimento puede contener trazas de gluten en función de si restringen o no el gluten en su dieta, no confiando en estas etiquetas el

94% de los pacientes que sigue una dieta exenta de gluten, frente a tan solo un 8% de los que siguen dieta libre (p<0,001).

El 97,1% de los pacientes con dieta restrictiva ingieren gluten fuera de casa, mientras que los que realizan dieta exenta jamás lo hacen (p<0,001).

Tabla 12. Distribución de pacientes según la dieta realizada y hábitos de consumo

		Dieta exenta en gluten		Dieta restrictiva en gluten		Dieta libre		
		N	%	N	%	N	%	
Siguen el libro de FACE	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Si	14	82,4%	12	50,0%	1	7,7%	
	No	3	17,6%	12	50,0%	12	92,3%	p<0,001
Se fían de las etiquetas SIN gluten	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Si	16	94,1%	24	100,0%	13	100,0%	
	No	1	5,9%	0	0,0%	0	,0%	P=0,330
Se fían de las etiquetas de TRAZAS	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Si	1	5,9%	10	41,7%	12	92,3%	
	No	16	94,1%	14	58,3%	1	7,7%	p<0,001
Comen dieta estricta fuera de casa	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Si	17	100,0%	2	8,3%	1	7,7%	
	No	0	0,0%	22	91,7%	12	92,3%	p<0,001
Comen dieta restrictiva fuera de casa	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Si	0	0,0%	22	91,7%	2	15,4%	
	No	17	100,0%	2	8,3%	11	84,6%	p<0,001
Comen dieta libre fuera de casa	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Si	0	0,0%	0	0,0%	10	76,9%	
	No	17	100,0%	24	100,0%	3	23,1%	p<0,001

En la entrevista realizada a cada uno de los pacientes de forma personal se preguntó por la ingesta de ciertos alimentos para conocer su consumo.

Todos los pacientes con dieta exenta o restrictiva en gluten afirmaban no comer nunca pan, galletas, pasta, sopas ni pasteles. Sin embargo en los pacientes con dieta libre comían todos los días pan o galletas el 70%. Respecto a comer fuera de casa lo realizaban 3-4 veces por semana o todos los días el 17,7% de los pacientes con dieta exenta en gluten, el 20,8% de los pacientes con dieta restrictiva en gluten y el 7,7% de los pacientes con dieta libre ($p=0,930$). Respecto a la ingesta de comida preparada, el 5,9% de los pacientes con dieta exenta en gluten lo hacían 3-4 veces por semana o más, frente al 8,3% de los pacientes con dieta restrictiva y el ninguno de los pacientes con dieta libre; estas diferencias no son estadísticamente significativas. Respecto a las etiquetas, el 100% de los pacientes con dieta exenta en gluten las miraban, el 87,5% de los pacientes con dieta restrictiva y el 7,7% de los pacientes con dieta libre ($p<0,001$).

Tabla 13. Distribución de pacientes según dieta realizada e ingesta de alimentos con gluten.

		Dieta exenta en gluten		Dieta restrictiva en gluten		Dieta libre		
		N	%	N	%	N	%	
Toma pan	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Nunca	17	100,0%	22	91,6%	1	7,7%	
	Casi nunca	0	0,0%	1	4,2%	1	7,7%	
	1-2 veces a la semana	0	0,0%	1	4,2%	2	15,4%	
	3-4 veces a la semana	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Todos los días	0	0,0%	0	0,0%	9	69,2%	$p<0,001$
Toma galletas	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
	Nunca	17	100,0%	24	100,0%	1	7,7%	
	Casi nunca	0	0,0%	0	0,0%	1	7,7%	
	1-2 veces a la semana	0	0,0%	0	0,0%	4	30,8%	
	3-4 veces a la semana	0	0,0%	0	0,0%	3	23,1%	
	Todos los días	0	0,0%	0	0,0%	4	30,8%	$p<0,001$
Toma	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	

pasteles	Nunca	17	100,0%	24	100,0%	3	23,1%	
	Casi nunca	0	0,0%	0	0,0%	4	30,8%	
	1-2 veces a la semana	0	0,0%	0	0,0%	5	38,5%	
	3-4 veces a la semana	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Todos los días	0	0,0%	0	0,0%	1	7,7%	p<0,001
	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
Toma pastas y sopas	Nunca	17	100,0%	24	100,0%	1	7,7%	
	Casi nunca	0	0,0%	0	0,0%	3	23,1%	
	1-2 veces a la semana	0	0,0%	0	0,0%	5	38,5%	
	3-4 veces al día	0	0,0%	0	0,0%	3	23,1%	
	Todos los días	0	0,0%	0	0,0%	1	7,7%	p<0,001
	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
Come fuera	Nunca	0	0,0%	1	4,2%	0	0,0%	
	Casi nunca	6	35,3%	9	37,5%	5	38,5%	
	1-2 veces a la semana	8	47,1%	9	37,5%	7	53,8%	
	3-4 veces a la semana	2	11,8%	3	12,5%	1	7,7%	
	Todos los días	1	5,9%	2	8,3%	0	0,0%	p=0,930
	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
Come comida preparada	Nunca	3	17,6%	2	8,3%	1	7,7%	
	casi nunca	8	47,1%	11	45,8%	10	76,9%	
	1-2 veces por semana	5	29,4%	9	37,5%	2	15,4%	
	3-4 veces por semana	1	5,9%	2	8,3%	0	0,0%	
	Todos los días	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	p=0,527
	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	
Mira las etiquetas al comprar	No	0	0,0%	1	4,2%	12	92,3%	
	Si	17	100,0%	21	87,5%	1	7,7%	
	Casi siempre	0	0,0%	1	4,2%	0	0,0%	
	Ocasionalmente	0	0,0%	1	4,2%	0	0,0%	p<0,001
	Total	17	100,0%	24	100,0%	13	100,0%	

7 PRESENCIA DE SÍNTOMAS EN LA ACTUALIDAD SEGÚN LA DIETA

El 77,8% de los pacientes afirmaba tener síntomas tipo cansancio (46,3%), dolor abdominal (24,1%), diarreas (24,1%), estreñimiento (22,2%), malas digestiones (20,4%), decaimiento (7,4%) u otros (13%) en el momento de la entrevista (Tabla 14, Figura 8).

De los pacientes cuya dieta incluía gluten, presentaban síntomas el 83,3%, frente al 70,6% de que seguían una dieta exenta de gluten (Tabla 16). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 14 y Figura 8. Distribución de pacientes según síntomas

	N	%
Total pacientes	54	100,0%
Presentan síntomas	42	77,8%
Cansancio	25	46,3%
Dolor abdominal	13	24,1%
Diarreas	13	24,1%
Estreñimiento	12	22,2%
Malas digestiones	11	20,4%
Decaimiento	4	7,4%
Otros	7	13,0%

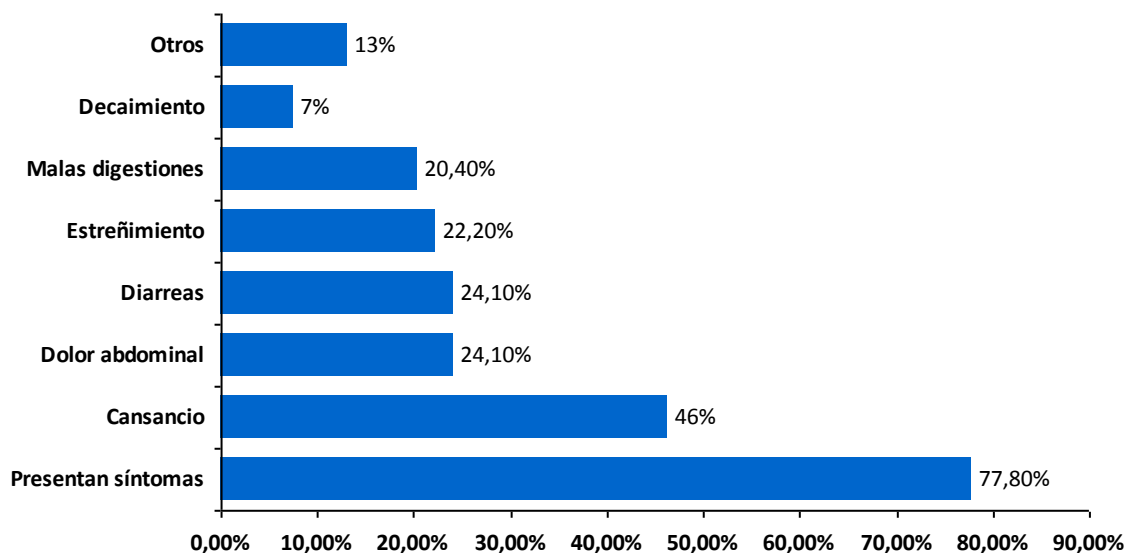


Tabla 15. Presencia de síntomas según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	Total % (N)	
Presentan síntomas	No	29,4 (5)	12,5 (3)	23,1 (3)	20,4 (11)	
	Si	70,6 (12)	87,5 (21)	76,9 (10)	79,6 (43)	
	Total	100,0 (17)	100,0 (24)	100,0 (13)	100,0 (54)	p=0,4

Tabla 16. Presencia de síntomas según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	Total % (N)	
Presentan síntomas	No	29,4 (5)	16,2 (6)	20,4 (11)	
	Si	70,6 (12)	83,8 (31)	79,6 (43)	
	Total	100,0 (17)	100,0 (37)	100,0 (54)	p=0,263

Se analizó la presencia de cansancio, dolor abdominal, diarreas, estreñimiento, malas digestiones, decaimiento, dificultad para conseguir embarazo, dolores óseos y caída de pelo. Los resultados se pueden ver en las Tabla 17 y 18.

En general, hay mayor porcentaje de pacientes que presentaban síntomas entre los que seguían una dieta con gluten. Sin embargo, hay algunos síntomas como cansancio, diarreas, estreñimiento, decaimiento y dolores óseos que los presentaban en mayor porcentaje los pacientes que seguían la dieta exenta de gluten. Todas las diferencias encontradas al respecto no son significativas estadísticamente.

Tabla 17. Presencia de síntomas específicos según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten %(N)	Dieta restrictiva en gluten %(N)	Dieta libre %(N)	Total %(N)	
Presentan síntomas	No	29,4 (5)	12,5 (3)	23,1 (3)	20,4 (11)	
	Si	70,6 (12)	87,5 (21)	76,9 (10)	79,6 (43)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,401
Presentan cansancio	No	47,1 (8)	54,2 (13)	61,5 (8)	53,7 (29)	
	Si	52,9 (9)	45,8 (11)	38,5 (5)	46,3 (25)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,732
Presentan dolor abdominal	No	82,4 (14)	66,7 (16)	84,6 (11)	75,9 (41)	
	Si	17,6 (3)	33,3 (8)	15,4 (2)	24,1 (13)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,359
Presentan diarreas	No	70,6 (12)	75 (18)	84,6 (11)	75,9 (41)	
	Si	29,4 (5)	25 (6)	15,4 (2)	24,1 (13)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,666
Presenta estreñimiento	No	76,5 (13)	83,3 (20)	69,2 (9)	77,8 (42)	
	Si	23,5 (4)	16,7 (4)	30,8 (4)	22,2 (12)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,608
Presenta malas digestiones	No	88,2 (15)	79,2 (19)	69,2 (9)	77,8 (43)	
	Si	11,8 (2)	20,8 (5)	30,8 (4)	22,2 (11)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,439
Presentan decaimiento	No	88,2 (15)	95,8 (23)	92,3 (12)	92,6 (50)	
	Si	11,8 (2)	4,2 (1)	7,7 (1)	7,4 (4)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,657
Otros	No	76,5 (13)	66,7 (16)	69,2 (9)	70,4 (38)	
	Dificultad para conseguir embarazo	5,9 (1)	16,7 (4)	15,4 (2)	13 (7)	

Dolores óseos	17,6 (3)	12,5 (3)	15,4 (2)	14,8 (8)	
Caída de pelo	0,0 (0)	4,2 (1)	0,0 (0)	1,9 (1)	
Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,684

Tabla 18. Presencia de síntomas específicos según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten %(N)	Dieta con gluten %(N)	Total %(N)	
Presentan síntomas	No	29,4 (5)	16,2 (6)	20,4 (11)	
	Si	70,6 (12)	83,8 (31)	79,6 (43)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,263
Presentan cansancio	No	47,1 (8)	56,8 (21)	53,7 (29)	
	Si	52,9 (9)	43,2 (16)	46,3 (25)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,507
Presentan dolor abdominal	No	82,4 (14)	73 (27)	75,9 (41)	
	Si	17,6 (3)	27 (10)	24,1 (13)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,454
Presentan diarreas	No	70,6 (12)	78,4 (29)	75,9 (41)	
	Si	29,4 (5)	21,6 (8)	24,1 (13)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,534
Presenta estreñimiento	No	76,5 (13)	78,4 (29)	77,8 (42)	
	Si	23,5 (4)	21,6 (8)	22,2 (12)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,876
Presenta malas digestiones	No	88,2 (15)	75,7 (28)	79,6 (43)	
	Si	11,8 (2)	24,3 (9)	20,4 (11)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,287
Presentan decaimiento	No	88,2 (15)	94,6 (35)	92,6 (50)	
	Si	11,8 (2)	5,4 (2)	7,4 (4)	

	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,407
	No	76,5 (13)	67,6 (25)	70,4 (38)	
Otros	Dificultad para conseguir embarazo	5,9 (1)	16,2 (6)	13 (7)	
	Dolores óseos	17,6 (3)	13,5 (5)	14,8 (8)	
	caída de pelo	0,0 (0)	2,7 (1)	1,9 (1)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,640

8 PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES EN LA ACTUALIDAD SEGÚN LA DIETA

En la entrevista clínica se preguntó acerca de las enfermedades más frecuentemente relacionadas con la enfermedad celiaca en la literatura médica. El 85,2% de los pacientes presentaba alguna de las enfermedades. En la Tabla 19 se exponen los resultados, destacando que el 44,4% reconoció haber padecido anemia a lo largo de su edad adulta, el 35,2% dermatitis y el 42,6% alergias.

Tabla 19 y Figura 9. Pacientes que presentan otras enfermedades y tipo de enfermedad.

	N	%
Total pacientes	54	100,0%
Total de enfermedades	46	85,2%
Anemia	24	44,4%
Osteoporosis/Osteopenia	10	18,5%
Cáncer	0	0,0%
Diabetes	2	3,7%
Problemas de tiroides	7	13,0%
Dermatitis	19	35,2%
Alergias	23	42,6%
Otras	1	1,9%

Ninguna de las enfermedades descritas según la ingesta de gluten o no en las Tablas 20-21 muestran diferencias estadísticamente significativas.

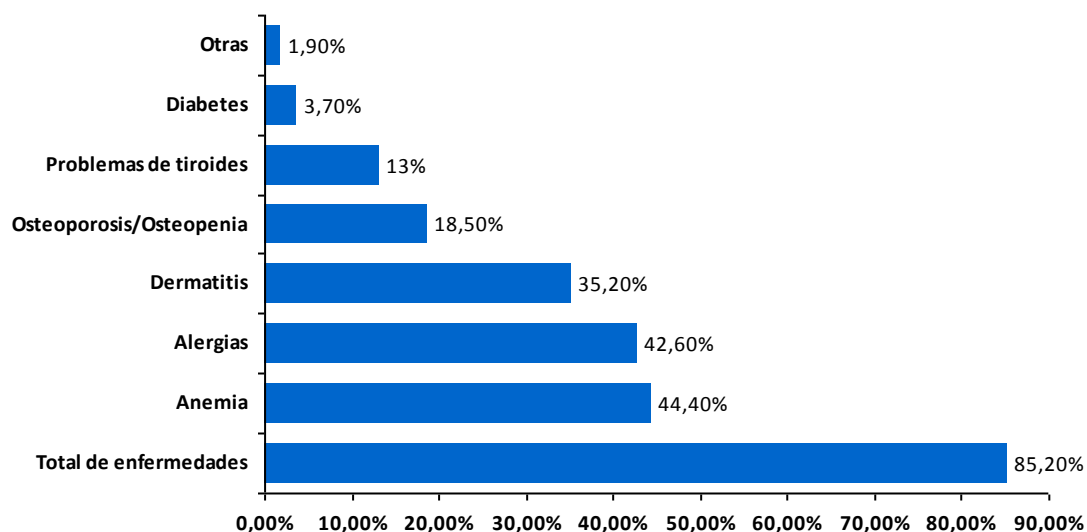


Tabla 20. Presencia de enfermedades según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	Total % (N)	
Total enfermedades	No	5,9 (1)	16,7 (4)	23,1 (3)	14,8 (8)	
	Si	94,1 (16)	83,3 (20)	76,9 (10)	85,2 (46)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,398
Presenta anemia	No	47,1 (8)	66,7 (16)	46,2 (6)	55,6 (30)	
	Si	52,9 (9)	33,3 (8)	53,8 (7)	44,4 (24)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,339
Presenta osteoporosis/ Osteopenia	No	70,6 (12)	87,5 (21)	84,6 (11)	81,5 (44)	
	Si	29,4 (5)	12,5 (3)	15,4 (2)	18,5 (10)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,368
Cáncer	No	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	
	Si	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	

Presenta diabetes	No	94,1 (16)	95,8 (23)	100 (13)	96,3 (52)	p=0,691
	Si	5,9 (1)	4,2 (1)	0,0 (0)	3,7 (2)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	
Presenta problemas de tiroides	No	82,4 (14)	87,5 (21)	92,3 (12)	87 (47)	p=0,721
	Si	17,6 (3)	12,5 (3)	7,7 (1)	13 (7)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	
Presenta dermatitis	No	64,7 (11)	62,5 (15)	69,2 (9)	64,8 (35)	p=0,920
	Dermatitis	35,3 (6)	37,5 (9)	30,8 (4)	35,2 (19)	
	Psoriasis	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Urticaria	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	
Alergias	No	52,9 (9)	58,3 (14)	46,2 (6)	53,7 (29)	p=0,828
	Rinoconjuntivitis	41,2 (7)	37,5 (9)	53,8 (7)	42,6 (23)	
	Fármacos	5,9 (1)	4,2 (1)	0,0 (0)	3,7 (2)	
	Alimentos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	
Otras	No	100 (17)	95,8 (23)	100 (13)	98,1 (53)	p=0,529
	Asma	0	4,2 (11)	0,0 (0)	1,9 (1)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	

Tabla 21. Presencia de enfermedades según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten	Dieta con gluten	Total	
		% (N)	% (N)	% (N)	
Total de enfermedades	No	5,9 (1)	18,9 (7)	14,8 (8)	p=0,210
	Si	94,1 (16)	81,1 (30)	85,2 (46)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	

Presenta anemia	No	47,1 (8)	59,5 (22)	55,6 (30)	p=0,394
	Si	52,9 (9)	40,5 (15)	44,4 (24)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Presenta osteoporosis/ Osteopenia	No	70,6 (12)	86,5 (32)	81,5 (44)	p=0,162
	Si	29,4 (5)	13,5 (5)	18,5 (10)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Cáncer	No	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
	Si	0	0	0	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Presenta diabetes	No	94,1 (16)	97,3 (36)	96,3 (52)	p=0,566
	Si	5,9 (1)	2,7 (1)	3,7 (2)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Presenta problemas de tiroides	No	82,4 (14)	89,2 (33)	87 (47)	p=0,487
	Si	17,6 (3)	10,8 (4)	13 (7)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Presenta dermatitis	No	64,7 (11)	64,9 (24)	64,8 (35)	p=0,991
	Dermatitis	35,3 (6)	35,1 (13)	35,2 (19)	
	Psoriasis	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Urticaria	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Alergias	No	52,9 (9)	54,1 (20)	53,7 (29)	p=0,847
	Rinoconjuntivitis	41,2 (7)	43,2 (16)	42,6 (23)	
	Fármacos	5,9 (1)	2,7 (1)	3,7 (2)	
	Alimentos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	
Otras	No	100 (17)	97,3 (36)	98,1 (53)	p=0,494
	Asma	0,0 (0)	1	1	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	

9 TOMA DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS, HIERRO U HORMONAS

En la entrevista clínica se pregunta acerca de la toma de vitaminas, hierro u hormonas a lo largo de su vida. Del total de pacientes 19 habían tomado en algún momento vitaminas, a 9 se le administraron hormonas y 17 pacientes ingirieron hierro.

Aunque no se pueda afirmar la relación estadística entre la ingesta de vitaminas y el tipo de dieta, descriptivamente un 47% de los pacientes que seguían dieta exenta en gluten tomaron vitaminas, frente a un 29,7% que lo hicieron en el grupo que tomaba dieta con gluten. Entre los pacientes entrevistados había una frecuencia mayor de consumo de vitaminas, hormonas y hierro entre los pacientes que llevaban una dieta exenta de gluten.

Tabla 23 y Figura 10. Pacientes que han recibido suplementos vitamínicos, hierro u hormonas.

	N	Porcentaje
Total pacientes	54	100,0%
Toma o tomó vitaminas	19	35,2%
Toma o tomó hormonas	9	16,7%
Toma o tomó hierro	17	31,5%

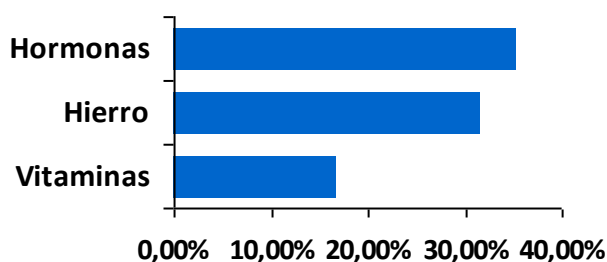


Tabla 24. Ingesta de vitaminas, hormonas o hierro según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	Total % (N)	
Toma o tomó vitaminas	No	52,8 (9)	62,5 (15)	84,6 (11)	64,8 (35)	
	Si	47,1 (8)	37,5 (9)	15,4 (2)	35,2 (19)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,188
Toma o tomó hormonas	No	76,5 (13)	87,5 (21)	84,6 (11)	83,3 (45)	
	Si	23,5 (4)	12,5 (3)	15,4 (2)	16,7 (9)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,640
Toma o tomó hierro	No	64,7 (11)	75 (18)	61,5 (8)	68,5 (37)	
	Si	35,3 (6)	25 (6)	38,5 (5)	31,5 (17)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,645

Tabla 25. Ingesta de vitaminas, hormonas o hierro según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	Total % (N)	
Toma o tomo vitaminas	No	52,9 (9)	70,3 (26)	64,8 (35)	
	Si	47,1 (8)	29,7 (11)	35,2 (19)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,216
Toma o tomo hormonas	No	76,5 (13)	86,5 (32)	83,3 (45)	
	Si	23,5 (4)	13,5 (5)	16,7 (9)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,359
Toma o tomo hierro	No	64,7 (11)	70,3 (26)	68,5 (37)	
	Si	35,3 (6)	29,7 (11)	31,5 (17)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,683

10 RESULTADOS ANALÍTICOS

10.1 ENFERMEDAD TIROIDEA

Un 13% de los pacientes de la muestra presentaba hipotiroidismo. Con estos datos no puede establecerse que existe evidencia para afirmar una relación entre la dieta y los problemas de tiroides. Sin embargo, se aprecia un 17,6% de hipotiroidismo en pacientes con dieta exenta en gluten y un 7,7% en pacientes con ingesta de gluten.

Tabla 26. Relación de pacientes con hipotiroidismo.

		Porcentaje
Hipotiroidismo	No	87,0%
	Si	13,0%
	Total	100,0%

Tabla 27. Valores medios de TSH y T4 libre.

	TSH en suero μUI/ml	T4 libre ng/dl
Media	1,8853	0,9192
N	53	53
Std. Deviation	1,18092	0,36588

Tabla 28. Distribución de pacientes con hipotiroidismo según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	Total % (N)	
Hipotiroidismo	No	82,4 (14)	87,5 (21)	92,3 (12)	87,0 (47)	
	Si	17,6 (3)	12,5 (3)	7,7 (1)	13,0 (7)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,721

Tabla 29. Distribución de pacientes con hipotiroidismo según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten	Dieta con gluten	Total	
		% (N)	% (N)	% (N)	
Presenta problemas de tiroides	No	82,4 (14)	89,2 (33)	87,0 (47)	
	Si	17,6 (3)	10,8 (4)	13,0 (7)	
	Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,487

10.2 METABOLISMO DEL HIERRO

Ferropenia

Se estudiaron los parámetros relativos al metabolismo del hierro en el total de los pacientes (Tabla 30). No existen evidencias estadísticas para afirmar con un 95% de confianza que la diferencia entre el hierro en suero en hombres y mujeres es significativa. Sin embargo, el 25,9% de los varones presenta ferropenia frente a un 44,4% de las mujeres (Tabla 31).

Al analizar la ferropenia en relación con la dieta no se puede afirmar que exista relación. En la Tabla 32 se aprecia que los pacientes con dieta exenta tenían un 29,4% de ferropenia, en los pacientes con dieta restrictiva un 33,3% y en los pacientes con dieta libre un 46,2% esta tendencia en los resultados no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 30 y Figura 11. Descripción de parámetros del hierro según sexo.

	Sexo	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Hierro (µg/dl)	Varones	38	139	85,69	33,55	72,13	99,24	
	Mujeres	30	179	74,85	34,58	61,17	88,53	p=0,252

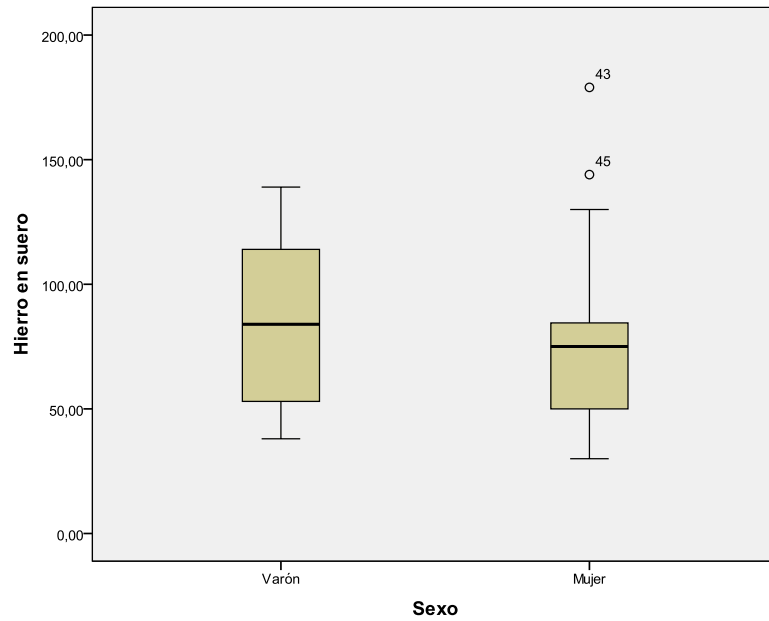


Tabla 31. Ferropenia en los pacientes según sexo.

	Varón	Mujer	Total	
	% (N)	% (N)	% (N)	
Ferropenia	25,9 (7)	44,4 (12)	35,2 (19)	
Hierro normal	74,1 (20)	55,6 (15)	64,8 (35)	
Total	100 (27)	100 (27)	100 (54)	p=0,154

Tabla 32. Ferropenia según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

	Dieta exenta en gluten	Dieta restrictiva en gluten	Dieta libre	Total	
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	
Ferropenia	29,4 (5)	33,3 (8)	46,2 (6)	35,2 (19)	
Hierro normal	70,6 (12)	66,7 (16)	53,8 (7)	64,8 (35)	
Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,616

Tabla 33. Ferropenia según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

	Dieta exenta de gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	Total % (N)	
Ferropenia	29,4 (5)	37,8 (14)	35,2 (19)	
Hierro normal	70,6 (12)	62,2 (23)	64,8 (35)	
Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,547

Transferrina

La transferrina era más elevada en el grupo de pacientes que seguían una dieta exenta de gluten.

Tabla 34 y Figura 12. Valores de transferrina en la muestra

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Transferrina (mg/dl)	176,5	371,5	256,38	43,39	244,42	268,34

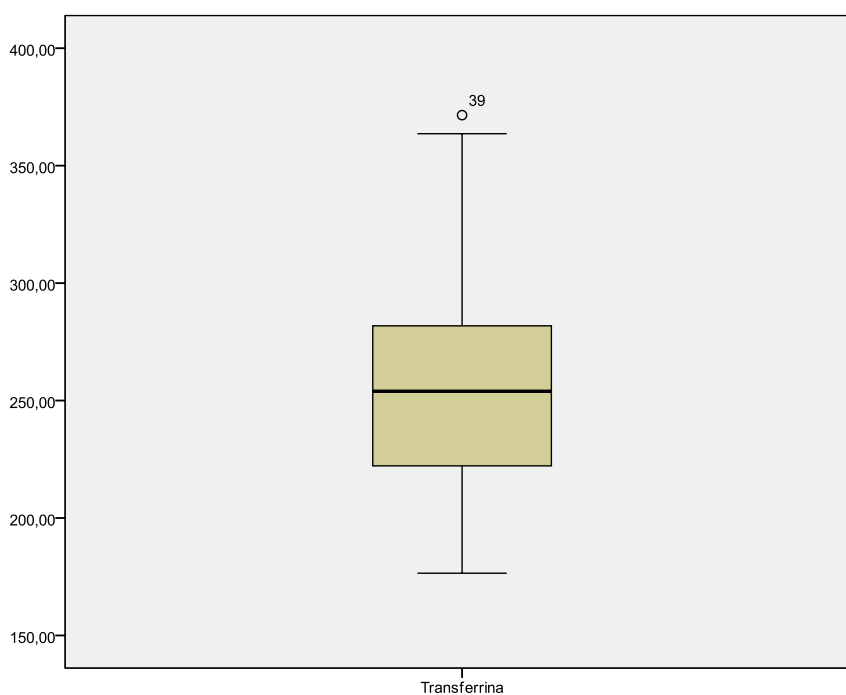
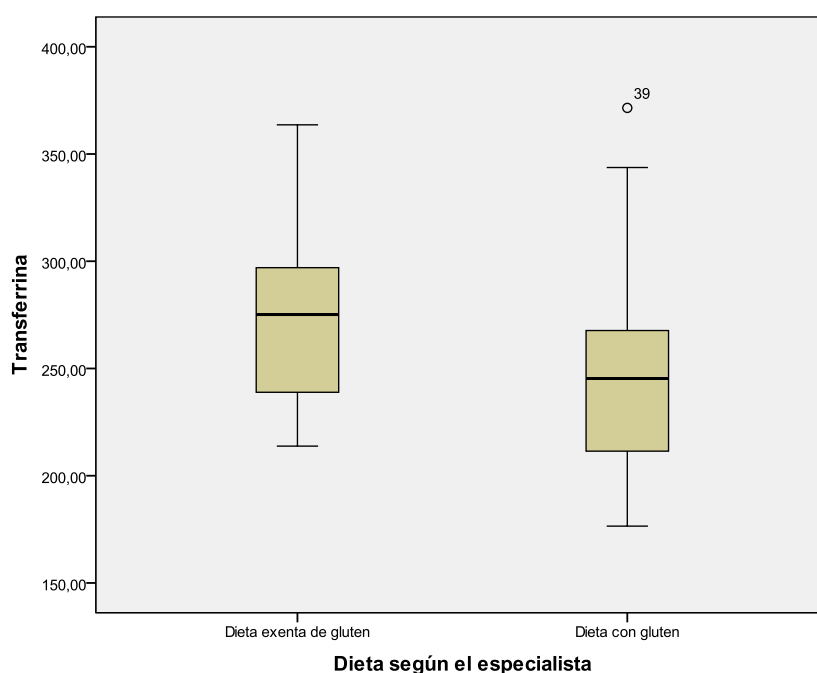


Tabla 35. Transferrina, valores descriptivos, según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Transferrina (mg/dl)	Dieta exenta en gluten	213,8	363,8	274,83	42,4	253,03	296,63	
	Dieta restrictiva en gluten	176,5	303,1	239,33	32,91	225,43	253,23	
	Dieta libre	202,1	371,5	264,35	52,84	230,77	297,92	p=0,024

Tabla 36 y Figura 13. Hierro, valores descriptivos, según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Transferrina (mg/dl)	Dieta exenta en gluten	213,8	363,6	274,83	42,4	253,03	296,63	
	Dieta con gluten	176,5	371,5	247,67	41,62	233,58	261,75	p=0,032



Ferritina

La ferritina es más elevada de media en pacientes con dieta restrictiva en gluten y los pacientes que consumen gluten libremente. Sin embargo los valores máximos se encuentran en los pacientes con dieta exenta en gluten (Tabla 35). Pese a que no hay diferencias significativas entre los distintos grupos, en la Figura 13 se ve unos valores más altos en pacientes con dieta exenta en gluten y mayor dispersión en pacientes con dieta con gluten.

Tabla 34 y Figura 12. Valores de ferritina en la muestra.

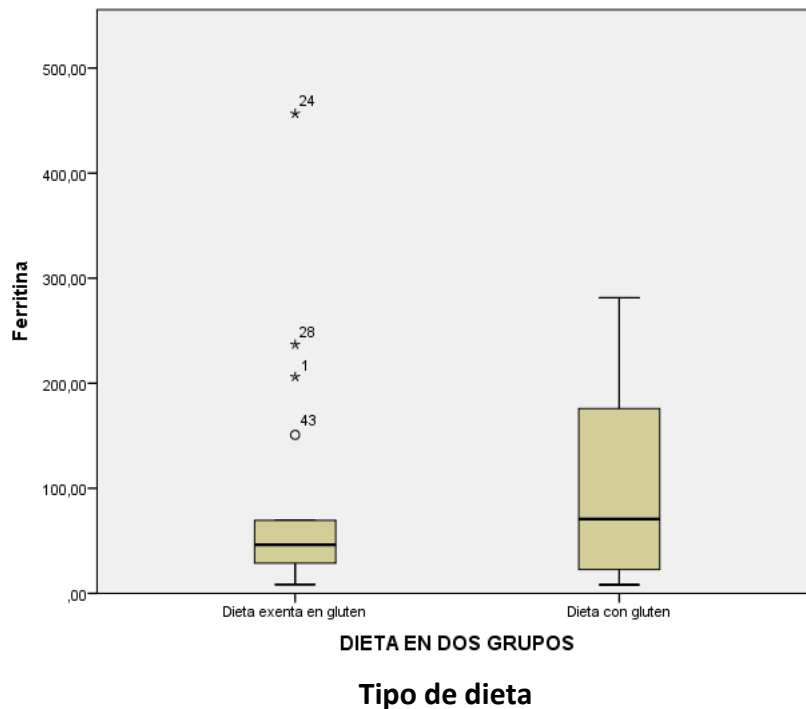
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Ferritina (ng/ml)	8,2	456,6	95,12	94,43	72,59	121,36

Tabla 35 y Figura 13. Ferritina, valores descriptivos, según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Ferritina (mg/dl)	Dieta exenta en gluten	8,40	456,60	89,33	115,84	44,18	148,26	
	Dieta restrictiva en gluten	8,20	275,40	97,80	82,25	67,62	129,89	
	Dieta libre	9,70	281,40	97,95	91,72	49,55	119,92	p=0,785

Tabla 35 y Figura 13. Ferritina, valores descriptivos, según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Ferritina (ng/ml)	Dieta exenta en gluten	8,40	456,60	89,33	115,84	44,18	148,26	
	Dieta con gluten	8,20	281,40	97,85	84,20	70,38	124,80	p=0,805



10.3 COLESTEROL

Entre los parámetros nutricionales analizados se encuentra el colesterol. En la muestra aparecen tres valores del colesterol, uno en hombres y dos en mujeres que sobresalen de la distribución.

En la Tabla 38 se muestra la relación de pacientes con hipercolesterolemia. Se podría afirmar con un 90% de confianza que la media del colesterol por sexo es mayor en hombres que en mujeres.

En la Tabla 40 se puede afirmar con un 90% de confianza la dependencia entre el colesterol mayor que 200 y la dieta exenta en gluten o con ingesta de gluten. El porcentaje de pacientes con colesterol alto es mayor en aquellos que siguen dieta con gluten (Tabla 40).

Tabla 37 Colesterol, valores descriptivos.

	Sexo	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Colesterol (mg/dl)	Varones	134	392	202	51,19	181,32	222,67	
	Mujeres	146	280	191,62	30,03	179,74	203,51	p=0,370

Tabla 38 y Figura 14. Distribución de los pacientes según su sexo y colesterol.

	Varón % (N)	Mujer % (N)	Total % (N)	
Colesterol menor o igual a 200	55,6 (15)	77,8 (21)	66,7 (36)	
Colesterol mayor de 200	44,4 (12)	22,2 (6)	33,3 (18)	
Total	100 (27)	100 (27)	100 (54)	p=0,083

Porcentaje de pacientes con colesterol mayor o igual que 200 según sexo

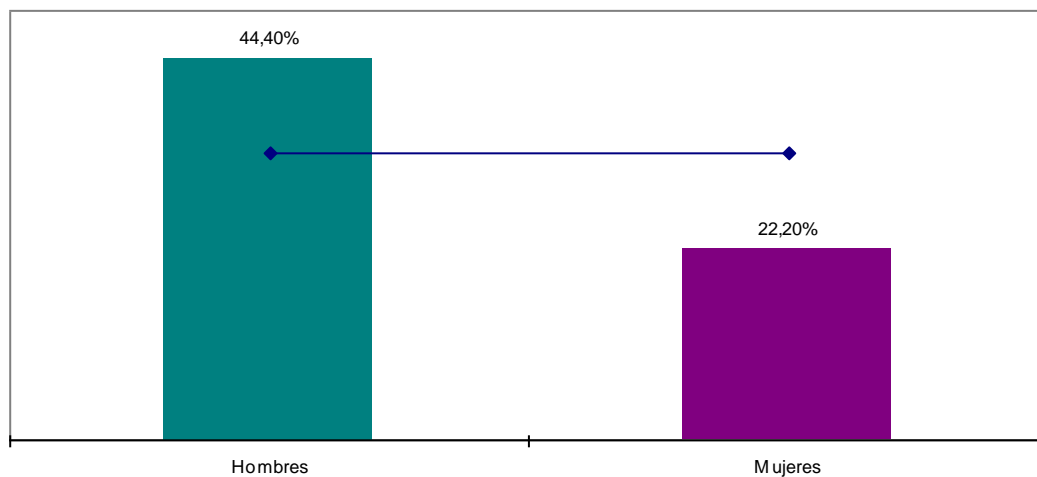


Tabla 39. Distribución de los pacientes según su colesterol y según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

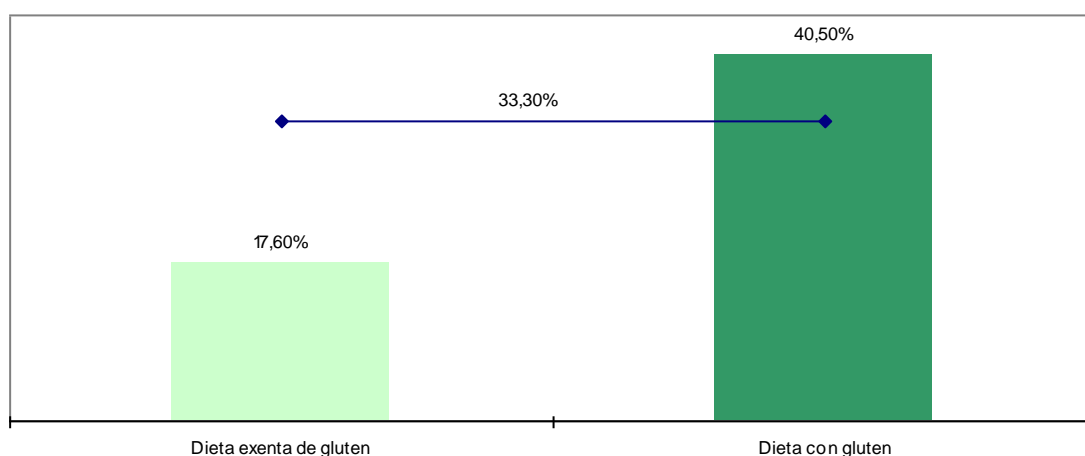
	Dieta exenta en gluten	Dieta restrictiva en gluten	Dieta libre	Total	
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	
Colesterol menor o igual a 200	82,4 (14)	62,5 (15)	53,8 (7)	66,7 (36)	
Colesterol mayor de 200	17,6 (3)	37,5 (9)	46,2 (6)	33,3 (18)	
Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,220

El colesterol es independiente de la dieta en tres grupos.

Tabla 40 y Figura 15. Distribución de los pacientes según su colesterol y según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta gluten.

	Dieta exenta de gluten	Dieta con gluten	Total	
	% (N)	% (N)	% (N)	
Colesterol menor o igual a 200	82,4 (14)	59,5 (22)	66,7 (36)	
Colesterol mayor de 200	17,6 (3)	40,5 (15)	33,3 (18)	
Total	100 (17)	100 (37)	100 (54)	p=0,097

Porcentaje de pacientes con colesterol mayor o igual que 200 la dieta que siguen



10. 4 ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA IGA

En la analítica sanguínea se analizan los marcadores específicos de la enfermedad celiaca, todos fueron negativos salvo los anticuerpos antitransglutaminasa IgA. Del total de pacientes sólo 2 de ellos presentaban anticuerpos antitrasnglutaminasa IgA positivos en el momento del estudio ambos realizaban dieta con gluten.

En la Tabla 41 se describen los valores de los anticuerpos antitransglutaminasa IgA. En la Figura 16 se ve la distribución de los valores donde sólo 2 son positivos y el resto negativos. En la Tabla 42 se analizan los valores según la dieta sea exenta en gluten, restrictiva o con gluten. En la Figura 17 destacan los dos casos mencionados pero el resto de casos su distribución es muy similar en ambos grupos.

No existen diferencias significativas para el valor de TGT entre los pacientes que siguen una dieta exenta de gluten y los que toman dieta con gluten, ni tampoco en el porcentaje de positivos para dicha variable (Tabla 43-44).

Tabla 41 . Anticuerpos Antitransglutaminasa IgA, valores descriptivos.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
ATGt (U/ml)	0	61	2,56	9,22	0,021	5,107

Figura 16. Valores descriptivos de los Anticuerpos Antitransglutaminasa IgA.

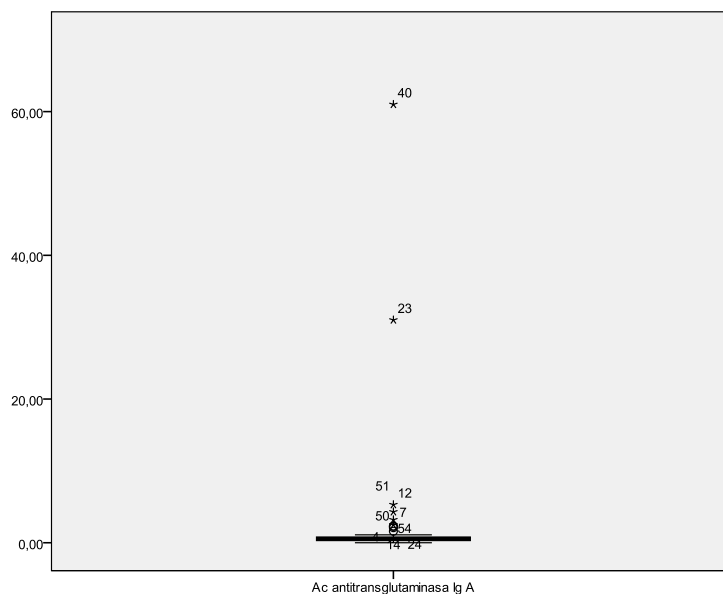


Tabla 42 . Ac Antitransglutaminasa IgA según la dieta, valores descriptivos.

Dieta	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%			
					Límite inferior	Límite superior		
ATGt (U/ml)	Exenta en gluten	0	5,30	1,14	1,36	0,44	1,84	
	Con gluten	0	61	3,23	11,14	-0,53	7,00	p=0,301

Figura 17. Distribución de Ac. Antitransglutaminasa IgA según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

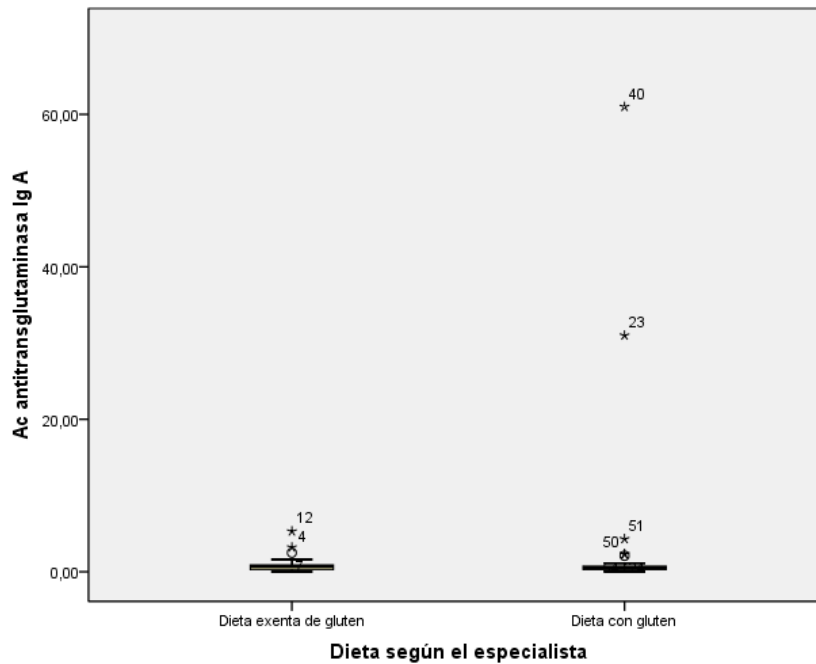


Tabla 43. Marcadores de celiaquía positivos según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	Total % (N)	
ATGt (U/ml) positivos	No	100 (17)	95,8 (23)	95,8 (12)	92,3 (52)	
	Sí	0 (0)	4,2 (1)	4,2 (1)	7,6 (3)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (13)	100 (54)	p=0,175

Tabla 44. Marcadores de celiaquía positivos según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	
ATGt (U/ml) positivos	No	100 (17)	94,6 (35)	
	Sí	0,0 (0)	5,4 (2)	
	Total	100 (17)	100 (37)	p=0,227

10.5 ANTICUERPOS ANTI GLUTAMATO DECARBOXILASA (AC ANTIGAD)

En la Tabla 45 y 46 se puede ver la distribución de los Anticuerpos AntiGAD según el tipo de dieta de los pacientes. Sólo en 3 pacientes aparecen estos anticuerpos positivos, sin encontrar diferencias según el tipo de dieta.

Tabla 45. Ac AntiGAD según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	
AntiGAD (U/ml)	Negativos	94,1 (16)	91,7 (22)	100 (12)	
	Positivos	5,9 (1)	8,3 (2)	0,0 (0)	
	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	p=0,594

Tabla 46. Ac AntiGad según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta de gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	
AntiGAD (U/ml)	Negativos	94,1 (16)	94,4 (34)	
	Positivos	5,9 (1)	5,6 (2)	
	Total	100 (17)	100 (36)	p=0,962

10.6 AUTOINMUNIDAD Y GENÉTICA

Se han estudiado otros parámetros relacionados con la autoinmunidad, así como la genética de los pacientes. Los anticuerpos que aparecen positivos en un mayor número de pacientes son los anticuerpos antinucleares, 6 pacientes los presentan positivos, reflejado en la Tabla 47 sin existir relación entre Ac antinucleares y dieta.

Tabla 47. Anticuerpos según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	
Ac antinucleares	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Negativo	88,2 (15)	91,7 (22)	83,3 (10)	
	Positivo	11,8 (2)	8,3 (2)	16,7 (2)	p=0,756
Ac antimitocondriales	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Negativo	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Positivo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AntiDNA	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Negativo	(17)	(24)	(12)	
	Positivo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ac antimusculo liso	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Negativo	94,1 (16)	95,8 (23)	100 (12)	
	Positivo	5,9 (1)	4,2 (1)	0 (0)	
Ac anti células parietales	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Negativo	94,1 (16)	100 (24)	100 (12)	
	Positivo	5,9 (1)	0 (0)	0 (0)	
Ac antiendomiso	Total	100 (17)	100 (24)	100 (12)	
	Negativo	100 (17)	100 (24)	100 (11)	
	Positivo	0 (0)	0 (0)	8,3 (1)	

Tabla 48. Anticuerpos según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

		Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	
Ac antinucleares	Total	100 (17)	100 (36)	
	Negativo	88,2 (15)	88,9 (32)	
	Positivo	11,8 (2)	11,1 (4)	p=0,944
Ac antimitocondriales	Total	100 (17)	100 (36)	
	Negativo	100 (17)	100 (36)	
	Positivo	0 (0)	0 (0)	
AntiDNA	Total	100 (17)	100 (36)	
	Negativo	100 (17)	100 (36)	
	Positivo	0 (0)	0 (0)	
Ac antimusculo liso	Total	100 (17)	100 (36)	
	Negativo	94,1 (16)	97,2 (35)	
	Positivo	5,9 (1)	2,8 (1)	
Ac anti células parietales	Total	100 (17)	100 (36)	
	Negativo	94,1 (16)	100 (36)	
	Positivo	5,9 (1)	0 (0)	
Ac antiendomiso	Total	100 (17)	100 (36)	
	Negativo	100 (17)	97,2 (35)	
	Positivo	0 (0)	2,8 (1)	

Se realizó estudio genético en 52 pacientes, los resultados se reflejan en la Tabla 49 y 50. Se estudia la relación entre la genética con la dieta y distintas enfermedades ya mencionadas sin encontrar diferencias entre la distribución de HLA y los distintos grupos.

Tabla 49. Distribución de los pacientes del HLA.

	Pacientes % (N)
Homocigoto Q2	51,9 (27)
Heterocigoto Q2	48,1 (25)
Total	100 (52)

Tabla 50. HLA de los pacientes, según la dieta sea exenta en gluten o con ingesta de gluten.

	Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)	Total % (N)	
Homocigoto Q2	37 (10)	63 (17)	100 (27)	
Heterocigoto Q2	28 (7)	72 (18)	100 (25)	p=0,562
Total	32,7 (17)	67,3 (35)	100 (52)	

Tabla 51. HLA y su relación con la enfermedad tiroidea.

	Presenta problemas de tiroides % (N)		Total % (N)	
	No	Si		
Homocigoto Q2	81,4 (22)	18,6 (5)	100 (27)	
Heterocigoto Q2	92 (23)	8 (2)	100 (25)	p=0,267
Total	86,5 (45)	13,5 (7)	100 (52)	

Tabla 52. HLA y su distribución en los pacientes con diabetes.

	Presenta diabetes % (N)		Total % (N)	
	No	Si		
Homocigoto Q2	96,2 (26)	3,8 (1)	100 (27)	
Heterocigoto Q2	96 (24)	4 (1)	100 (25)	p=0,956
Total	96,1 (50)	3,9 (2)	100 (52)	

Tabla 53. HLA y su distribución en los pacientes con osteopenia/osteoporosis.

	Presenta osteoporosis/osteopenia % (N)		Total % (N)	
	No	Si		
Homocigoto Q2	85,1 (23)	14,9 (4)	100 (27)	
Heterocigoto Q2	80 (20)	20 (5)	100 (25)	p=0,621

Tabla 54. HLA y su distribución según el control médico de los pacientes.

	Siguen control por medico % (N)		Total % (N)	
	No	Si		
Homocigoto Q2	55,5 (15)	44,5 (12)	100 (27)	
Heterocigoto Q2	72 (18)	38 (7)	100 (25)	p=0,219

10.7 INMUNOGLOBULINAS IgG, IgA, IgM

Los valores medios encontrados no difieren de los parámetros normales. No existen déficits de Ig A. No se encuentran diferencias entre grupos (Valores no mostrados).

Tabla 55. Valores medios de Inmunoglobulina IgG, IgA, Ig M.

N=53	Inmunoglobulina Ig G	Inmunoglobulina Ig A	Inmunoglobulina Ig M
Media	1066,5094	213,4951	123,4736

11 PRESENCIA DE SÍNTOMAS ANTE LA INGESTA DE GLUTEN

El 29,6% de los pacientes presentaban síntomas ante la ingesta de gluten (Tabla 56). Los dos pacientes que tenían Ac. antitransglutaminasa positivo no presentaban síntomas a la ingesta de gluten.

De los 16 pacientes que sí presentan síntomas a la ingesta de gluten ninguno de ellos presentan marcadores de celiacía positivos (Tabla 57, Figura 18).

Tabla 56. Síntomas ante la ingesta de gluten.

		% (N)
Presenta síntomas ante la ingesta de gluten	No	70,4 (38)
	Sí	29,6 (16)
	Total	100 (54)

Tabla 57 y Figura 18. Ac Antitransglutaminasa y relación con la presencia de síntomas ante la ingesta de gluten.

Síntomas	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de confianza para la media al 95%			
					Límite inferior	Límite superior		
ATGT (U/ml)	No	0	61	3,66	11,97	-0,72	8,05	
	Si	0,2	0,7	0,58	0,21	0,31	0,84	p=0,370

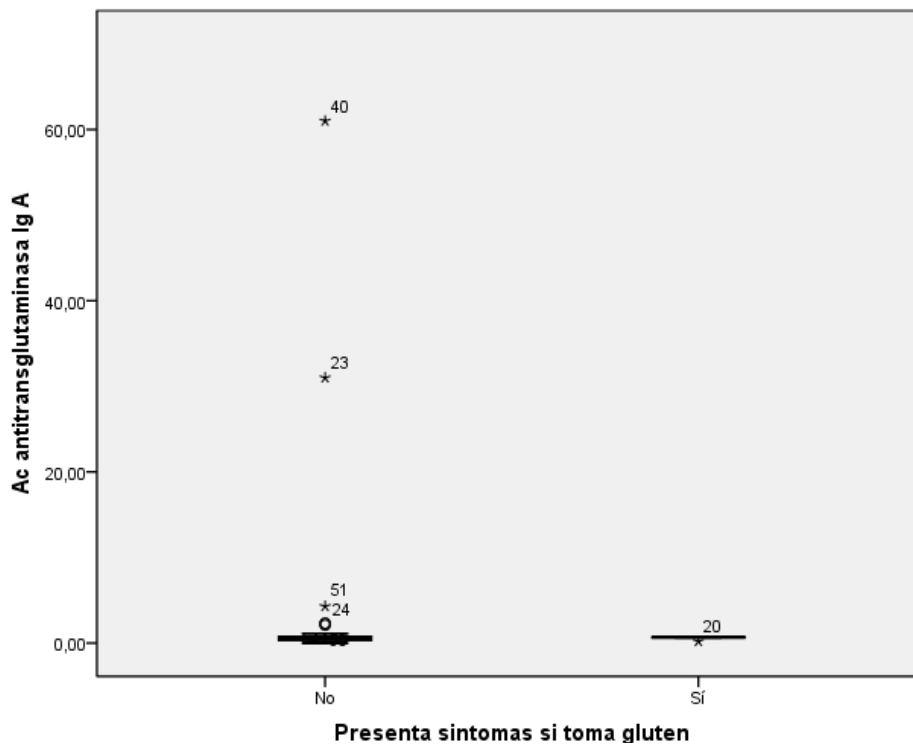
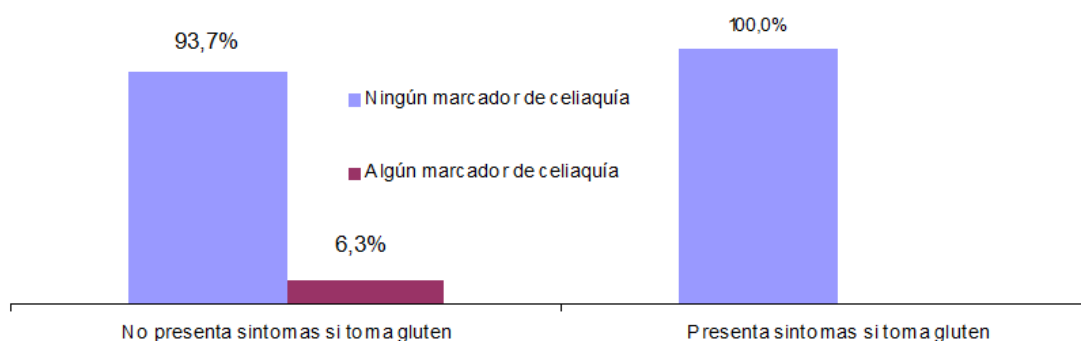


Tabla 58 y Figura 19. Relación entre la presencia de síntomas y ATGt positivos.

	Presenta síntomas si toma gluten		
	No % (N)	Sí % (N)	
ATGt positivos (U/ml)	No	94,7 (36)	100 (16)
	Sí	5,2 (2)	0 (0)
	Total	100 (38)	100 (5)



12 SALUD ÓSEA

El 35,4% de los pacientes presenta osteopenia u osteoporosis.

No existe relación entre la dieta que seguían los pacientes y la presencia de osteopenia u osteoporosis (Tabla 59-60).

Tabla 59. Relación de la calidad del hueso según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

	Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)
Normal	64,7 (11)	63,2 (12)	66,7 (8)
Osteopenia	29,4 (5)	36,8 (7)	25 (3)
Osteoporosis	5,9 (1)	0 (0)	8,3 (1)
Total	100 (17)	100 (19)	100 (12)

Tabla 60. Relación de la calidad del hueso (Normal/patológico) según la dieta sea exenta, restrictiva o con ingesta libre de gluten.

	Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)	
Normal	64,7 (11)	63,2 (12)	66,7 (8)	
Osteopenia u osteoporosis	35,3 (6)	36,8 (7)	33,3 (4)	
Total	100 (17)	100 (19)	100 (12)	p=0,980

13 SUBGRUPO DE PACIENTES REBIOPSIADOS EN EL ESTUDIO ACTUAL

En el estudio se ofreció a los pacientes con dieta libre (Ingesta de gluten sin restricciones) la realización de una biopsia intestinal, 6 pacientes con dieta libre fueron rebiopsiados.

Todas las biopsias realizadas en los pacientes fueron estrictamente normales.

Tabla 61. Relación de la dieta y los pacientes rebiopsiados.

	Total % (N)	Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta restrictiva en gluten % (N)	Dieta libre % (N)
Total	100 (11)	36,3 (4)	18,2 (2)	45,5 (5)
No han sido rebiopsiados	100 (5)	80 (4)	20 (1)	0 (0)
Sí han sido rebiopsiados	100 (6)	0 (0)	16,7 (1)	83,3 (5)

Tabla 62. Situación de los pacientes derivados a la consulta de Digestivo.

	Total % (N)	Dieta exenta en gluten % (N)	Dieta con gluten % (N)
Total	100 (11)	36,4 (4)	63,6 (7)
No han sido rebiopsiados	100 (5)	80 (4)	20 (1)
Sí han sido rebiopsiados	100 (6)	0 (0)	100 (6)

DISCUSIÓN

La EC es una intolerancia al gluten del trigo, cebada, centeno y probablemente avena, en individuos genéticamente predispuestos. Tiene una base inmune con una reacción inflamatoria intestinal. Los conocimientos sobre la EC han evolucionado progresivamente desde su descripción hasta el día de hoy, especialmente en estos últimos años, con la integración de conceptos inmunológicos y genéticos. Es una de las patologías digestivas en las que más se ha investigado tanto en diagnóstico como terapéutica. La base de la EC es autoinmune, con un claro desencadenante, el gluten. La clínica es muy variable y ha merecido numerosas publicaciones a lo largo de los años, así como la genética (HLA) asociada a esta enfermedad⁸.

La EC constituye un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada prevalencia y a la morbilidad y complicaciones a corto y largo plazo que puede acarrear la falta de diagnóstico o un control inadecuado³⁰¹. Los últimos estudios indican que la gran mayoría de los enfermos permanecen sin diagnosticar durante años, permaneciendo expuestos a los riesgos que la enfermedad conlleva³¹⁷.

Durante mucho tiempo el diagnóstico de los pacientes ha sido en base a los síntomas digestivos clásicos. En los últimos años es cada vez más frecuente el diagnóstico de niños con enfermedad celiaca con clínica extraintestinal. Se busca la enfermedad celiaca ante distintas circunstancias como el retraso del crecimiento, anemia, pérdida de peso, cansancio prolongado etc. Y también se estudia ante el diagnóstico de otras enfermedades asociadas (Enfermedad tiroidea autoinmune, dermatitis herpetiforme, diabetes...). Esta búsqueda activa de casos cambia mucho las características de los pacientes respecto al diagnóstico de hace años. Sigue siendo una incógnita la evolución futura de los pacientes y la relación de la DSG con la aparición de enfermedades autoinmunes³⁰¹.

La DSG no conlleva ningún problema de salud y cada día resulta más sencilla gracias a la comercialización de productos sin gluten. No obstante imponer restricciones alimenticias a veces difíciles de seguir fuera del domicilio, sobre todo, en jóvenes. Los problemas suelen aparecer en la adolescencia, siendo frecuentes las transgresiones, dado que el paciente se puede encontrar bien y sin síntomas, aunque ingiera, en ocasiones determinadas cantidades de gluten. El consumo de pequeñas cantidades de gluten puede causar trastornos clínicos, biológicos e histológicos aunque se necesitan más estudios para fijar la cantidad inofensiva de gluten que puede ser ingerida³⁹⁶.

Entre los diversos trastornos asociados a la enfermedad celiaca está la aparición de malignidad, que parece igualar su incidencia a la población general cuando el diagnóstico se realiza precozmente y la dieta se instaura en la infancia y se cumple de forma estricta¹⁷. Diversas enfermedades autoinmunes se han relacionado con la EC pero, no está claro como la DSG afecta al desarrollo de las demás enfermedades autoinmunes relacionadas con la EC^{156, 233}.

Está en discusión si un diagnóstico más temprano y la supresión del gluten de la dieta pueden conllevar una disminución de la prevalencia o incluso un mejor control de los trastornos autoinmunes asociados^{17, 299}. Se plantea si las enfermedades autoinmunes se relacionan con la dieta sin gluten o existen otras circunstancias como la genética, la edad de diagnóstico, el desarrollo inmunitario del paciente etc. que puedan influir en su aparición, sin esa relación tan directa con la exclusión del gluten de la dieta, o si existen diferentes fenotipos que puedan relacionarse con distintas enfermedades autoinmunes.

Pese a estas discrepancias, la piedra angular del tratamiento de la enfermedad celíaca es la eliminación del gluten de la dieta. Por tanto, el tratamiento del paciente con enfermedad celíaca comienza con el asesoramiento dietético. La aparición de posibles patologías a lo largo de la evolución de la EC hace necesario el seguimiento de los pacientes, aunque no existe un protocolo de actuación que defina cómo debería ser dicho seguimiento.

Son pocos los estudios que en la actualidad evalúan la evolución de los pacientes celíacos diagnosticados en la infancia en las circunstancias descritas¹⁵⁴. Ese es el motivo de realizar el presente estudio en una muestra uniforme de pacientes diagnosticados en la edad pediátrica con los mismos criterios diagnósticos, con una dieta exenta en gluten hasta la adolescencia.

Para poder recoger un número suficiente de pacientes a los que poder incluir en el estudio, y que fuera representativo se realizó una búsqueda en la base de datos de la consulta de Gastroenterología del Hospital Infantil Miguel Servet, comprobando que cada uno de los pacientes seleccionados cumpliera los criterios de inclusión.

Una de las fases más complicadas del estudio fue localizar a todos los pacientes a través de la base del Salud y distintos Centros de Salud de Aragón, La Rioja y Navarra. Una vez localizados el contacto se realizó por correo postal y vía telefónica.

Se enviaron un total de 63 cartas de presentación y posteriormente se realizaron un total de 169 llamadas para conseguir contactar con los 63 pacientes. Finalmente, 54 pacientes accedieron a participar, aunque uno de ellos no continuó con todas las fases del estudio.

Se citó en consulta a todos los pacientes, adaptando las consultas a los horarios laborales y personales de cada uno de los pacientes. En esa consulta se explicó el proyecto y se dieron los volantes necesarios. El resto de información al paciente se realizó vía telefónica para informar de los resultados anormales y por carta para enviar resultados y otras citas en caso de ser necesarias.

Los pacientes que se citaron para el estudio fueron diagnosticados en la infancia a la misma edad que la literatura sitúa el diagnóstico en la actualidad, entre 1 y 3 años^{140, 314}. Los síntomas presentados al diagnóstico fueron signos guía de la enfermedad celiaca. Hay que establecer el marco clínico de los diagnósticos realizados entre 1970 y 1990. Es importante tener en cuenta que la proporción de pacientes diagnosticados también va a depender del conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales sanitarios, de la accesibilidad a las pruebas diagnósticas (serología y biopsia duodenal) y de la intensidad de las manifestaciones clínicas⁶⁰. Durante el diagnóstico de nuestros pacientes la clínica y las biopsias duodenales fueron determinantes ya que no se disponía como en la actualidad de los marcadores serológicos y la genética.

En los estudios epidemiológicos más antiguos se describían fundamentalmente cuadros de malabsorción intestinal en niños correspondientes a la presentación clásica de la enfermedad como en nuestro caso. Estos registros de casos de pacientes comunicaban una prevalencia muy baja. El desarrollo de los tests serológicos ha propiciado la búsqueda activa de casos y en estudios epidemiológicos se ha hallado una prevalencia de hasta 1 de cada 100-400 individuos³⁷⁰.

1. DIETA Y SEGUIMIENTO CLÍNICO

Uno de los resultados más importantes del estudio radica en la observación de la dieta actual de los pacientes celiacos. Por una parte la dieta que los pacientes afirman realizar y por otro la dieta real.

El cumplimiento de la dieta es muchas veces no satisfactorio debido a las ingestas inadvertidas de gluten por falta de información precisa sobre productos aptos y errores de identificación de los productos comerciales.

Sin embargo, el mayor problema lo constituyen las transgresiones voluntarias, principalmente debido al desconocimiento de los pacientes sobre sus consecuencias, a un espectro limitado

de productos libre de gluten apetecibles que hacen poco atractiva la dieta a largo plazo y al costo elevado de los productos. En nuestra muestra más de la mitad de los pacientes refieren llevar una dieta exenta en gluten, el resto se dividen de forma similar entre pacientes con dieta restrictiva y dieta libre. Al realizar la entrevista clínica y encuesta nutricional se comprobó que realmente menos de un tercio de los pacientes realizaban dieta exenta en gluten, aumentando hasta casi la mitad del total los pacientes que realizaban una dieta restrictiva y una cuarta parte de pacientes dieta libre. El cambio de estos pacientes fue en su mayoría como se ha expuesto debido a las transgresiones en las ingestas fuera de casa.

Los pacientes referían realizar dieta exenta en gluten pero no advertir en los establecimientos de su enfermedad celiaca, no fijándose en situaciones como aceites de freír, salsas etc. Tres de los pacientes que afirmaban realizar dieta restrictiva y reconocían desayunar cereales (Con trigo), magdalenas o galletas y uno de ellos tomar 2-3 bocadillos a la semana. Respecto a comer fuera de casa, en similar frecuencia lo hacían los pacientes con dieta exenta o restrictiva en gluten y curiosamente, un porcentaje muy inferior de los pacientes con ingesta de gluten sin restricciones. Una tendencia similar se aprecia en la toma de vitaminas (suplementos), estos datos se relacionan posiblemente con un nivel socioeconómico mayor en pacientes que han seguido la dieta de forma correcta a lo largo de los años.

La adherencia al tratamiento dietético ha sido estudiada por muchos autores en la literatura^{60,324}. El porcentaje de personas que logran la adherencia estricta a tratamientos que implican modificación en hábitos de alimentación como la EC se encuentra entre los más bajos, comparado con otras modalidades de tratamiento médico³²⁴.

En la literatura actual el cumplimiento de la dieta exenta en gluten es más bajo en los pacientes adultos con escasa o nula sintomatología al momento de su diagnóstico, o en aquellos que han sido diagnosticados mediante un protocolo de screening^{302, 316}. En los pacientes del presente estudio, todos sintomáticos al diagnóstico, muchos pacientes abandonaron la dieta estricta al dejar de ser controlados por el médico especialista en Digestivo pediátrico y en mayor medida los pacientes asintomáticos al reintroducir el gluten. Todos estos pacientes llevaron una dieta exenta en gluten hasta la adolescencia, durante su desarrollo físico, lo que diferencia esta muestra de los pacientes celíacos que son diagnosticados en la edad adulta. Teniendo en cuenta el escaso seguimiento de la dieta exenta en gluten en la muestra, se puede afirmar que la instauración de una dieta de este tipo requiere una instrucción extensa y repetida del paciente por parte del médico, que además de

no contener gluten, intentará equilibrarla con cantidades normales de grasa, hidratos de carbono y proteínas.

La evaluación de parámetros de calidad de vida, muestra claramente que muchos pacientes encuentran difícil sobrellevar la dieta libre de gluten de forma estricta. Por esta razón, se ha propuesto que la ingesta en bajas cantidades de gluten, en ciertas ocasiones como viajes o eventos sociales, o el empleo de terapias complementarias a la dieta, podría mejorar la calidad de vida de los pacientes^{319, 413}. Este estudio podría apoyar en parte esta teoría al no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la situación clínica de los pacientes con dieta exenta en gluten/restrictiva en gluten y dieta libre. Pero para realizar afirmaciones así debemos realizar estudios más amplios y multicéntricos que comprueben estos resultados en un mayor número de pacientes.

Al analizar los hábitos de consumo aparece una relación estadísticamente significativa entre los que siguen el libro FACE y el tipo de dieta según el especialista, aquellos que lo siguen son los que siguen una dieta exenta de gluten y dieta restrictiva.

De las etiquetas sin gluten se fían prácticamente todos los pacientes, salvo uno, al margen del tipo de dieta que lleven. Esto supone que a pesar de insistir en la consulta en confiar en los alimentos recomendados por la Federación de Asociaciones de Celíacos de España, los pacientes se fían de todos los alimentos que indiquen que no contienen gluten.

En la encuesta dietética todos los pacientes con dieta exenta o restrictiva en gluten afirman no comer nunca pan, galletas, pasta, sopas ni pasteles. En los pacientes con dieta libre comen pan todos los días más de dos terceras partes, galletas más de la mitad y pastas y sopas una tercera parte. Los porcentajes de ingesta de hidratos de carbono con gluten en nuestra muestra son inferiores a los referidos por la población. La ingesta de pan a diario de los casos de dieta libre se acerca a los de la población Aragonesa.

Los pacientes que más veces comen fuera de casa son los que hacen dieta restrictiva al gluten, en estas comidas es donde la mayoría de ellos transgreden la dieta. Curiosamente, los pacientes con dieta libre, en contra de lo que podría esperarse, comen menos fuera de casa que los que hacen dieta restrictiva o exenta en gluten.

Respecto a la ingesta de comida preparada los pacientes de nuestra muestra la ingieren en un bajo porcentaje. Estos datos concuerdan con la menor oferta de comida preparada sin gluten.

Hay evidencias estadísticas para afirmar que los pacientes se fían de las etiquetas de trazas en función de la dieta que siguen, no confiando en estas prácticamente el total de los pacientes que siguen una dieta exenta de gluten, más de la mitad de los casos con dieta restrictiva y menos de una décima parte de los pacientes con dieta libre.

En la encuesta afirman mirar las etiquetas de los alimentos consumidos todos los pacientes con dieta exenta en gluten, casi 9 de cada 10 pacientes con dieta restrictiva y prácticamente ninguno de los pacientes con dieta libre. En el caso de los pacientes con dieta restrictiva que no miran las etiquetas se correspondía con pacientes que sólo ingieren alimentos naturales o productos de los que están seguros no contienen gluten en su compra diaria. De los pacientes con dieta libre corresponden a aquellos pacientes que consumen alimentos sin gluten en su compra habitual pero posteriormente comen cereales con trigo o ingieren pan o similares habitualmente.

Estos hábitos de consumo deben ser valorados por el equipo médico que siga la evolución del paciente, sin embargo, el seguimiento que nuestros pacientes tras ser dados de alta del servicio de pediatría es sorprendentemente bajo. Dado que la enfermedad celiaca es una enfermedad hasta ahora crónica y de por vida, es lógico pensar que el seguimiento de estos pacientes también debe serlo. Sin embargo no existe consenso sobre el seguimiento médico que debe seguirse en la práctica ya que son pocos los estudios realizados para establecer pautas de seguimiento¹⁸⁰. Hay autores que apoyan su seguimiento por parte de los especialistas en Digestivo, otros autores apoyan su seguimiento conjunto con médicos de atención primaria. Sea cual sea la opción, en la muestra de este estudio más de la mitad de los pacientes no siguen ningún tipo de control. De los pacientes que sí lo siguen, la gran mayoría lo hacen en su médico de Atención Primaria y no llega a la cuarta parte los que acuden al especialista de Digestivo.

Un estudio que trataba sobre el seguimiento de los pacientes celíacos publicado en 2012¹⁸⁰ confirma que el seguimiento médico de los pacientes con enfermedad celíaca es muy variable y con frecuencia inadecuado. Otro estudio en 2013³²⁴ viene a recalcar la necesidad de facilitar el seguimiento de la dieta sin gluten y controlar la respuesta del enfermo al tratamiento. Desafortunadamente, el seguimiento médico es deficiente en la mayoría de los enfermos celíacos y en muchos casos inexistente.

La mayoría de los protocolos recomiendan realizar controles periódicos de síntomas, serología (anticuerpos anti-transglutaminasa), realizar consultas con una dietista experta, y pertenecer a

un grupo de soporte local y/o regional³²⁴. No existe consenso sobre el tipo de estudios necesarios para controlar de rutina al paciente celíaco (analíticas, densitometrías, biopsias de duodeno...), ni estudios que indiquen que guía o protocolo es mejor.

Por ello, en la práctica clínica habitual se suele llevar a cabo siguiendo las recomendaciones basadas en opiniones de expertos o en protocolos locales³⁰¹.

2. CLÍNICA ACTUAL

Al preguntar por la presencia de síntomas en la actualidad tres cuartas partes de los pacientes afirma tener síntomas tipo cansancio, dolor abdominal, diarreas, estreñimiento, malas digestiones, decaimiento u otros.

Es difícil analizar estos datos ya que no existen encuestas de salud que puedan compararse con la población normal. En los resultados hay que destacar un alto porcentaje de cansancio (casi la mitad de los encuestados) y casi una cuarta parte de los pacientes presentan diarreas y malas digestiones.

No hay una gran diferencia en la presencia de síntomas según la dieta realizada. Al observar los datos, como cabría esperar, hay mayor porcentaje (Aunque discreto) de pacientes que presentan síntomas en aquellos que ingieren gluten aunque algunos síntomas como cansancio, diarreas, estreñimiento, decaimiento y dolores óseos los presentan en mayor porcentaje los pacientes que siguen la dieta exenta en gluten. Habría que plantear en próximos estudios que esto pudiera relacionarse con la ingesta inadecuada de nutrientes en una dieta exenta en gluten. Esto ha sido estudiado en diversas publicaciones ya que al limitar principalmente el consumo de hidratos de carbono, se ha observado un aumento de la ingesta de grasa¹²⁸. El déficit nutricional es frecuente tras años de dieta sin gluten, como así lo han demostrado Hallert y colaboradores¹⁷⁶, principalmente debido a la baja fortificación de los alimentos específicos.

3. ASPECTOS NUTRICIONALES

Para valorar los aspectos nutricionales es importante comenzar por la antropometría de los pacientes. En otros artículos realizados en España^{293, 294} en pacientes con dieta sin gluten, de edad similar a nuestra muestra, los resultados son parecidos tanto en mujeres como en

hombres. Hay que destacar que en pacientes con dieta estricta presentan un menor índice de masa corporal que en pacientes con dieta libre.

Los valores del IMC indicaron que la media de la población celiaca estudiada en el estudio mencionado^{293, 294} se encontraba en el rango de normopeso. Tanto en el grupo de mujeres como de varones, tres cuartas partes se encontraba dentro de esta franja de peso normal. En la muestra de este estudio se encuentran en normopeso la mitad de los pacientes con dieta exenta en gluten y las tres cuartas partes de los pacientes con dieta restrictiva.

En nuestra muestra, en global presentan normopeso 7 de cada 10 pacientes. Según la última Encuesta Europea de Salud en España¹⁰⁹, 4 de cada 10 ciudadanos de la Comunidad Autónoma de Aragón mayores de 18 años presentan un IMC que consideramos normopeso. Si lo comparamos con la población Española los datos son muy parecidos. Se aprecia según estos datos que los pacientes celíacos se mantienen en una relación peso/talla menor que la población general. De hecho según la Encuesta Nacional de Salud 2011-12¹⁰⁹, solo el 2,2% de la población general presenta un peso deficiente, en la muestra es cinco veces superior a la de la población general. Los datos obtenidos relativos al IMC corroboran los hallazgos de otros autores de pesos corporales inferiores en los pacientes celíacos que en los controles sanos⁵⁰.

Los resultados globales de sobrepeso y obesidad de nuestro estudio son similares a los encontrados en el estudio de la Comunidad Valenciana²⁹⁴ pero ambos superan a los de un estudio llevado a cabo en Italia²². Si se compara con la población general; según la última Encuesta Europea de Salud en España¹⁰⁹, casi 6 de cada 10 ciudadanos de la Comunidad Autónoma de Aragón mayores de 18 años padece sobrepeso u obesidad. En el presente estudio los porcentajes son notablemente inferiores. Si lo comparamos con la población Española los datos son muy similares.

Otros parámetros nos indican también la situación nutricional de los pacientes, como el metabolismo del hierro. En nuestra muestra existe mayor ferropenia en las mujeres que en los hombres. Si este dato lo comparamos con la dieta realizada observamos que casi la mitad de los pacientes con dieta libre tienen ferropenia, frente a algo más de una cuarta parte de los pacientes con dieta exenta, estos porcentajes son llamativos aunque no se puede demostrar una diferencia estadísticamente significativa. En la literatura se encuentran descritos porcentajes similares¹³⁹.

A pesar de que diversos estudios hablan de la baja fortificación de los alimentos aptos para celíacos en hierro^{154, 105} en nuestra muestra hay más ferropenia en pacientes con dieta libre, lo

que podría apoyar la malabsorción asociada a la enfermedad celiaca. La transferrina está más elevada en el grupo de pacientes que siguen una dieta exenta de gluten, de forma significativa, dato que coincide con los niveles de hierro.

La literatura afirma que entre el 3 y el 15% de los individuos con anemia ferropénica son celíacos¹⁰⁵. Debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. Es el síntoma extraintestinal más frecuente en niños y adultos con EC silente⁴⁰ y puede ser su única manifestación. Es mayoritariamente ferropénica microcítica, aunque también se puede encontrar macrocítica por déficit de vitamina B12 o de folato.

Otro valor nutricional son los niveles de colesterol. Se puede afirmar que existe un mayor grado de hipercolesterolemia en varones. Lo mismo ocurre si comparamos la hipercolesterolemia con la dieta en dos grupos. Es bastante significativo que el porcentaje de pacientes con colesterol es mucho más elevado en aquellos que siguen dieta con gluten, frente a los pacientes con dieta exenta en gluten. Esto no coincide con las diversas publicaciones que afirman que en la dieta del paciente celíaco, al limitar principalmente el consumo de hidratos de carbono, se ha observado un aumento de la ingesta de grasa¹²⁸. Este hecho se debe tener en cuenta para evitar un aumento de peso o colesterol. No obstante es importante informar a los pacientes que van a seguir este tipo de dieta de por vida la importancia de controlar los productos manufacturados y la ingesta de grasa.

4. AUTOINMUNIDAD

Una vez analizados los síntomas y la situación nutricional es importante valorar la asociación con otras enfermedades autoinmunes. Es difícil compararlo, ya que no hay datos de referencia en población sana de similares características. Las dos patologías más comunes son la anemia y las alergias, cercanas a la mitad de la muestra. Patologías muy frecuentes en la población general. Según la Encuesta Nacional de Salud 2011-12¹⁰⁹, existe diabetes en un 3,34% de la población en Aragón, siendo casi igual en este estudio. Hay que tener en cuenta que la muestra de este estudio es gente joven, frente a la población total de Aragón donde incluye pacientes ancianos con diabetes tipo II. En la misma encuesta un 6,42% de la población presenta enfermedades de la piel (Incluyendo reacciones alérgicas y deformaciones severas), en los datos presentados la proporción es 5 veces mayor. Estas patologías al relacionarlas con la dieta de los pacientes, tanto en dos grupos como en tres grupos son independientes.

Aparecen 3 pacientes con Anticuerpos anti glutamato decarboxilasa (Ac AntiGAD) positivos, dos en pacientes con dieta restrictiva y uno en pacientes con dieta exenta, curiosamente ningún paciente con dieta libre presenta este marcador elevado. Es un número muy bajo de pacientes pero los resultados indican que la dieta exenta en gluten en principio no parece proteger. La prevalencia de la diabetes tipo 1 en un estudio en pacientes celíacos de la comunidad Valenciana²⁹⁴ es del 2% de los encuestados, también coincide con la detectada por otros autores^{88,90} pero supera ligeramente la prevalencia de otros estudios⁴⁸.

Una de las enfermedades relacionadas con la EC que ha sido más estudiada es la patología tiroidea. Para valorar la presencia de hipotiroidismo se debe valorar la prevalencia en la población general. Se dispone de datos de prevalencia de 1999 en Aragón: 4,92 casos de hipotiroidismo por cada 1000 habitantes²⁷⁴.

En el conjunto del Estado español, el consumo de hormona tiroidea (T4) experimentó, en el período 1996-1999, un incremento y pasó de 3,2 a 4,3 diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes²⁷⁴. Los datos arrojan una cifra cercana al 1% de la población adulta en tratamiento con T4243. Los resultados de estudios españoles realizados con determinación de niveles plasmáticos de hormonas tiroideas revelan unos porcentajes de población afectada más elevados^{244, 142}.

Los datos de prevalencia del estudio de Sempere et al³⁴¹ son superiores a los comunicados por Serna et al²⁴³, que indican cifras de consumo de T4 del 0,4% en el grupo de mujeres de 15 a 64 años muy inferior al 1,9 y 2,7%, del estudio de Sempere. Aunque las cifras obtenidas son ciertamente elevadas, son similares a las referidas en Gran Bretaña, donde más del 1% de la población toma T4¹⁴⁸.

En un estudio de la comunidad Valenciana²⁹⁴ en 2013 realizado en 98 pacientes celíacos, el 12% de los encuestados que refirieron hipotiroidismo, dato que coincide con otros estudios semejantes^{88, 90}. Este dato está cercano a la muestra del presente estudio, muy por encima de cualquiera de las poblaciones mencionadas en nuestro país. Parece lógico pensar que hay un mayor porcentaje de hipotiroideos en los pacientes celíacos al tratarse ambas de enfermedades autoinmunes. Lo que resulta muy llamativo es que no encontramos diferencias entre la prevalencia de hipotiroidismo según la dieta que hayan realizado. Esto plantea la cuestión ya mencionada que la dieta exenta en gluten no proteja de la aparición de otras enfermedades autoinmunes en nuestra muestra. Otros factores no estudiados podrían marcar la aparición de estas enfermedades.

Los parámetros serológicos relacionados con la enfermedad celiaca que han sido estudiados en todos los pacientes han sido positivos en sólo dos casos, uno de ellos realizando dieta libre y otro dieta restrictiva en gluten. La media del valor de TGT es muy superior en los pacientes que siguen dieta con gluten, pero es debido a dos pacientes en concreto. Si nos fijamos en la media recortada se observa que es algo más elevado el valor de TGT en los pacientes que siguen dieta exenta de gluten.

Estadísticamente no se puede concluir nada con tan solo 2 pacientes con valores positivos. Pero se puede afirmar que estos resultados son muy llamativos ya que desde hace unos años ha surgido la preocupación de que los títulos de anticuerpos AAtTG utilizados ampliamente para el diagnóstico no sean suficientes en el caso de los casos adultos²⁴¹ ya que no son positivos, a diferencia de lo que ocurre en los niños, por lo que la EC puede ser infradiagnóstica en muchos casos. El presente estudio apoya este infradiagnóstico descrito en estudios previos y que condiciona todos los resultados hasta ahora conocidos.

En nuestra muestra es interesante que solo 2 pacientes presentan AAtTG positivo, del total de pacientes con dieta libre sólo lo presenta positivo 1 paciente. Este resultado apoya que el cribado para EC con títulos de anticuerpos resulta poco útil para la reevaluación en población adulta por su bajo valor predictivo negativo con un elevado número de falsos negativos. Con la duda de si servirían para el cribado de adultos prácticamente sanos y pacientes que debutan con clínica en la edad adulta.

Por otro lado, de los 23 pacientes con dieta restrictiva sólo 1 de ellos presenta marcadores positivos, este dato cuestiona su utilidad para monitorizar la adhesión a la dieta ya que estos no son sensibles a las transgresiones leves².

Al plantearse si los marcadores positivos se podrían relacionar con la presencia de síntomas ante la ingesta de gluten, sólo 1 de cada 10 pacientes que ingieren gluten presentan síntomas con su ingesta. Los dos pacientes que presentan marcador de Ac. TGT elevado no presentan síntomas a la ingesta de gluten. El marcador de Ac. Antitransglutaminasa es más elevado en pacientes que no experimentan síntomas a la ingesta de gluten aunque el resultado no es significativo. Este dato podría relacionar los Ac TGT con la sintomatología ante la ingesta de gluten, pero hay que tener en cuenta que las cifras son negativas ya que sólo dos pacientes mantienen el marcador positivo.

Han sido estudiados otros marcadores de inmunidad, en el caso de los Ac antinucleares, antimitocondriales, antiDNA, antimúsculo liso, anticélulas parietales y antiendomiso no hay ninguna relación con la dieta.

A día de hoy, persiste la controversia sobre el papel de la exposición al gluten sobre el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes asociadas a la EC y sobre si la dieta estricta sin gluten evita o disminuye el riesgo de padecerlas³⁰¹. Aunque la evidencia disponible se basa en estudios generalmente retrospectivos y con poco número de pacientes, la mayor parte de los trabajos parecen indicar que no existe un efecto protector claro de la exclusión del gluten sobre el desarrollo de estas enfermedades asociadas. Tal y como se refleja en este estudio.

En este sentido, existen estudios retrospectivos amplios como el de Ouaka-Kchaou y cols.³²⁸ en los que hay una ausencia de relación entre la duración de la exposición al gluten y el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes asociadas. Los autores concluyen, igualmente, que la dieta sin gluten no protege del desarrollo de estas enfermedades. El problema de todos estos trabajos es que la duración real de la exposición al gluten es difícil de precisar con exactitud. Por una parte, tanto la EC como las enfermedades asociadas pueden permanecer largo tiempo sin detectar, por lo que es difícil saber cuánto tiempo han estado los enfermos celíacos sin tratamiento. Por otra parte, es difícil garantizar que los pacientes ya diagnosticados cumplen de manera rigurosa la dieta sin gluten, lo que podría subestimar la exposición real³⁰¹.

Este estudio se suma a los anteriores, dejando claro que se necesitan estudios a gran escala, multicéntricos, con un mayor número de pacientes, prospectivos y a largo plazo para tratar de resolver las numerosas dudas existentes. La diferencia de este estudio es que todos los pacientes mantuvieron una dieta exenta en gluten durante los años de su infancia/adolescencia, en el desarrollo hacia la edad adulta y fueron diagnosticados de forma temprana. Por otro lado todos ellos eran enfermos celíacos sintomáticos con manifestaciones clásicas de la enfermedad.

Cabría pensar que hay pacientes en la edad adulta con biopsia normal y serología normal que hayan podido pasar desapercibidos en el diagnóstico de la EC.

Por otro lado numerosos estudios publicados concluyen lo contrario, afirmando que el desarrollo de enfermedades autoinmunes en pacientes celíacos se incrementa al aumentar el tiempo de exposición al gluten y cuanto mayor sea la edad al diagnóstico, siendo hasta 7 veces más frecuentes en pacientes diagnosticados por encima de 20 años con respecto a los diagnosticados en los 2 primeros años de vida, en un hallazgo que sugiere que la exposición al

gluten durante periodos más prolongados podría contribuir al desarrollo de estas entidades. Por ello al realizar una dieta estricta de gluten de forma permanente podría en cierto modo disminuir la incidencia de dichas patologías³⁰¹. Pero como ya se ha comentado otros muchos estudios ponen en duda esta afirmación.

Los resultados de nuestro estudio tras un mínimo de 25 años de desarrollo de la enfermedad hasta un máximo de 45 años no encuentra relación entre la dieta exenta en gluten con la aparición de enfermedades autoinmunes aunque es importante recalcar que estos pacientes fueron diagnosticados de forma precoz y mantuvieron una dieta exenta en gluten durante los primeros años, coincidiendo con su desarrollo físico hasta alcanzar la edad adulta.

5. CALIDAD DEL HUESO

La asociación de la EC y la baja DMO se conoce desde las primeras descripciones de la enfermedad, entre los pacientes celíacos se ha descrito clásicamente una mayor frecuencia de osteopenia/osteoporosis que la observada en la población general (para la misma edad y sexo).

Más de un tercio de los pacientes de la muestra presenta osteopenia u osteoporosis. No se puede relacionar la osteopenia/osteoporosis con el tipo de dieta realizada, en los resultados se aprecia prácticamente el mismo porcentaje en los 3 grupos de dieta.

Que la tasa de osteopenia en nuestra muestra es elevada puede comprobarse con diversos estudios en población sana. Un estudio realizado en población laboral activa en 2007 concluye que en trabajadores cuya edad media fue 42 años, la prevalencia de osteoporosis/osteopenia fue casi de una cuarta parte en mujeres y casi una tercera parte en hombres³⁸⁹. En un estudio sobre la prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española en 2001³¹¹ indican que la prevalencia de osteopenia en la columna lumbar fue de una decima parte en el grupo de 20 a 44 años.

Existe un trabajo que analiza la población española de celíacos adultos al diagnóstico, en la que encuentran una prevalencia casi la mitad de la muestra de bajo estado de mineralización óseo, entendiendo como tal una osteopenia u osteoporosis en las dos localizaciones clásicamente estudiadas mediante densitometría¹³⁹, este dato es algo superior a nuestros resultados.

Diversos artículos han descrito una prevalencia de osteoporosis en adultos al momento del diagnóstico de EC y asintomáticos para enfermedad digestiva muy baja, difiriendo con otros autores que lo cifran en casi 7 de cada 10 pacientes^{30, 86, 155, 258, 273}, en función de la edad de la población estudiada.

Algunos autores proponen medir la DMO en todos los pacientes al diagnóstico de la enfermedad, aunque en la edad pediátrica esta afirmación podría no ser válida ya que tras iniciar la dieta exenta en gluten esta situación mejora notablemente⁷². No hay protocolos claros que indiquen el momento exacto para valorar la calidad del hueso. Son varios los estudios que demuestran una ganancia ósea después del primer año de la instauración de una DSG^{85, 259, 386}, e incluso posteriormente, siendo esta recuperación de masa ósea independiente de la edad del paciente y del grado de malabsorción inicial. En adultos, sin embargo, estas afirmaciones se ponen en duda como ya se ha comentado, ya que en muchas ocasiones la DMO raramente revierte y también influye la variabilidad interindividual. En nuestro estudio aparece una baja calidad ósea sin relación con la dieta realizada, partiendo en principio según los estudios de una adecuada calidad ósea tras una dieta exenta en gluten durante la infancia.

6. PACIENTES REBIOPSIADOS

Existe un estudio²⁵⁵ de seguimiento a largo plazo en la edad adulta de 61 pacientes con EC diagnosticados en la infancia que permanecieron libres de síntomas después de reanudar una dieta normal. Afirman que en su muestra hasta un 10% de los pacientes pueden recuperarse de manera espontánea una arquitectura de las vellosidades normal a pesar de un largo período de dieta normal sin conservar ninguna secuela clínica o biológica de la enfermedad celiaca. Aunque afirman que existe un riesgo de recaída (Dos de sus pacientes recayeron posteriormente), por lo que la remisión no debe considerarse una recuperación definitiva.

El mismo estudio afirma que la mayoría de los pacientes a pesar de llevar una dieta normal tienen una enfermedad celiaca activa en la edad adulta, incluso en la ausencia de síntomas. Además, se comenta que estos pacientes deben ser examinados para detectar la presencia de atrofia de las vellosidades y la osteopenia, y se les debe recomendar volver a realizar una dieta sin gluten en el caso de persistir la atrofia de las vellosidades.

En nuestro estudio en los 6 pacientes en los que se ha podido realizar la biopsia, en todos los casos ha sido normal. Una cuestión importante, si se apoya el periodo de latencia de la EC, sería distinguir los factores que promueven volver a la enfermedad latente. Se debería estudiar

los posibles factores que puedan influir como un diagnóstico precoz, una dieta exenta en gluten temprana, la presencia de dermatitis herpetiforme etc.

La historia natural de la enfermedad celiaca podría incluir alternancias de remisiones espontáneas y recaídas, impulsados por algunos factores externos, la dieta, el estrés o tal vez factores infecciosos. La recuperación definitiva, sin embargo, no puede excluirse, sólo un seguimiento más largo (de por vida) de un gran grupo de pacientes latentes permitirá saber si la enfermedad celiaca puede ser “transitoria”.

Se han descrito casos bien documentados en adultos, con una EC diagnosticada en la infancia que más tarde han reintroducido gluten en su dieta, pero han continuado teniendo pruebas serológicas negativas y una arquitectura vellositaria normal³⁰¹. Los pacientes con hallazgos serológicos que se negativizan con el tiempo, a pesar de tomar gluten en su dieta, deben ser seguidos, ya que el estado serológico y el daño intestinal pueden variar a lo largo de la vida.

La historia natural de la EC es un motivo muy importante de investigación desde hace años y continúa en la actualidad, se requieren seguimientos a largo plazo de los pacientes ya que los nuevos conocimientos podrían en el futuro conducir a nuevas actitudes terapéuticas.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio se describen las características clínicas y analíticas de una muestra representativa de pacientes celíacos adultos diagnosticados durante la infancia en Aragón.
2. La mitad de los pacientes celíacos diagnosticados durante la infancia no realizan seguimiento médico por este motivo.
3. Al analizar los aspectos clínicos y alimentarios de los pacientes que fueron diagnosticados de esta enfermedad durante la infancia, se puede concluir que en la edad adulta:
 - a. Infraestiman su ingesta real de gluten cuando se les encuesta.
 - b. Existe un alto porcentaje de incumplimiento de la dieta. Solo uno de cada tres pacientes siguen una dieta exenta en gluten.
 - c. La prevalencia de obesidad es inferior que en la población general y la de delgadez es superior.
 - d. La prevalencia de diabetes, dermatitis, hipotiroidismo y osteoporosis es globalmente elevada en este grupo de pacientes. En ninguna de estas enfermedades existe relación con la ingesta o no de gluten; por lo tanto, la exclusión de gluten de la dieta podría no ser determinante en la aparición de otras enfermedades autoinmunes y de cierta patología asociada en la evolución de la enfermedad celíaca.
 - e. Los marcadores serológicos de enfermedad celíaca no se relacionan con el consumo de gluten en este grupo de pacientes, por lo que no sirven para el control del cumplimiento dietético.
 - f. Los pacientes con ingesta libre de gluten biopsiados no presentan lesiones intestinales. Este hecho indica que la relación entre dieta y anatomía patológica al diagnóstico de la enfermedad celíaca durante la infancia no se mantiene en la edad adulta.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE INVITACIÓN AL ESTUDIO

Buenos días Sra. XXXXXXXX:

Desde la Unidad de Gastroenterología Pediátrica nos dirigimos a usted por formar parte de las personas diagnosticadas de Enfermedad Celiaca en nuestra unidad entre 1970 y 1990. Como bien sabe, los conocimientos sobre la enfermedad han evolucionado enormemente en los últimos 30 años, considerándose actualmente que un 1% de la población padece la enfermedad y que pueden presentar múltiples patologías asociadas (Dermatitis herpetiforme, enfermedades hepáticas, enfermedades del tiroides, osteoporosis...). Hemos constatado que un número de pacientes diagnosticados en la infancia llevan actualmente una dieta normal sin referir síntomas asociados.

Dada las múltiples patologías asociadas y las dudas planteadas sobre la evolución natural de la enfermedad en los adultos que fueron diagnosticados en la infancia, consideramos muy interesante conocer los hábitos dietéticos y la situación analítica de las personas que fueron valoradas por enfermedad celiaca en nuestra consulta hace más de 20 años.

Para ello queremos contar con su colaboración mediante una analítica rutinaria en los controles de personas celiacas y una breve entrevista clínica en la misma visita (unos 10 minutos). Posteriormente se le informará de los resultados (telefónica o presencialmente) y de, si fuera preciso, los controles o actuaciones necesarios en el servicio de Gastroenterología de adultos del hospital.

En un plazo de 10-15 días intentaremos contactar con usted en el teléfono indicado en su historia clínica. Si este no fuera válido, no se encuentre en su domicilio habitualmente o si quisiera contactar con nosotros, le rogamos nos llame al teléfono directo de nuestra Unidad: 976768793 (Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet)

Un saludo.

Dra. López Campos

Dr. Ros Arnal

ANEXO 2. CARTA PARA INFORMAR RESULTADOS



Buenos días Sr. XXXXXX:

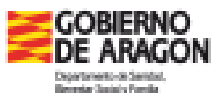
Queremos agradecerle su participación en este estudio. Le enviamos los resultados de la analítica realizada, si tuviera cualquier duda estamos a su disposición en nuestra consulta. Así como la posibilidad de ser remitido a la unidad de Digestivo de adultos del Hospital Miguel Servet si no siguiera controles actualmente y lo deseara.

Un saludo.

Dra. López Campos

Dr. Ros Arnal

ANEXO 3. CARTA INVITACIÓN A DENSITOMETRÍA



Buenos días Sra. XXXXXXXX:

Dada la incidencia en la enfermedad celiaca de osteopenia, osteoporosis, artralgias... se le facilita por su participación en estudio la posibilidad de realizarse una densitometría ósea (Prueba que no precisa nueva extracción), cuyos resultados son de gran interés preventivo, especialmente en su enfermedad celiaca.

Recibirá la citación en esta misma dirección a partir de septiembre, si no desea realizarla rogamos anule la citación previamente o se ponga en contacto con nosotros.

Si desea información acerca de esta prueba puede contactar con nosotros en el 976768793.

Un saludo.

Dra. López Campos

Dr. Ros Arnal

ANEXO 4. CARTA CON VOLANTE DE ANALÍTICA



Buenos días Sr. XXXXXXXX:

Le adjuntamos el volante de analítica. Puede realizarse la extracción en el Edificio de Consultas Externas del Hospital Miguel Servet de 7:30 a 10:00 horas de lunes a viernes.

Un saludo.

Dra. López Campos

Dr. Ros Arnal

CUESTIONARIO.

Fecha:

Sexo:

Código:

Fecha de nacimiento:

Peso: kg.

Talla: cm

Talla de su padre: cm

Talla de su madre: cm

¿Cuándo fue diagnosticado de la enfermedad celiaca? Año:

¿Recuerda los síntomas que le llevaron a realizar el diagnóstico?

Si la respuesta es sí: ¿Cuáles de los siguientes presentaba?

- Diarrea
- Pérdida de peso
- Distensión abdominal
- Vómitos
- Heces abundantes

¿Comenzó dieta libre de gluten al diagnóstico?

En estos últimos 20 años. Ha llevado a cabo dieta sin gluten:

- Siempre
- Casi siempre
- Actualmente
- En los primeros _____ años.
- Nunca
- **Si no ha seguido la dieta**
- ¿Por qué? (Señale lo que corresponda)
 - ➔ Decisión propia.
 - ➔ Opinión médica
 - ➔ Ambas

→ Otras:

- **Si ha seguido la dieta:**

¿Ha seguido las recomendaciones del libro de FACE?

¿Lee las etiquetas de los productos antes de comprarlos?

- Ha llevado dieta sin gluten estricta durante _____ años.
- Ha reducido la ingesta de gluten durante _____ años.
- Ha llevado dieta libre durante _____ años.
- ¿Ha vuelto en algún momento a retirar gluten de su dieta?
- ¿Por qué?

¿Ha seguido controles recomendados en su médico de familia de celiaquía?

¿Ha sido controlado en la Unidad de Digestivo por su celiaquía?

¿Cuál?

¿Presenta habitualmente alguno de los siguientes síntomas?

- Cansancio
- Dolor abdominal
- Diarreas
- Estreñimiento
- Mala digestión
- Malestar general
- Dificultad para conseguir embarazo, abortos...
- Otras. ¿Cuál?:

¿Ha sido diagnosticado en algún momento de...?

- Anemia
- Osteoporosis
- Cáncer
- Diabetes

- Problemas de tiroides. ¿Cuáles?
- Problemas cutáneos.
- Alguna otra patología importante:

¿Alguno de estos síntomas o diagnósticos ha mejorado al retirar el gluten?

¿Cuál?

¿Ha recibido suplementos vitamínicos, hierro, hormonas... en algún momento?

¿Cuáles y cuál fue el motivo?

¿Desea añadir o comentar alguna respuesta que relaciona con la enfermedad celiaca?

¿Con que frecuencia ingiere o realiza las siguientes actividades? Redondee la respuesta.

- Pan

Nunca días	1-2veces/semana	3-4 veces/semana	Todos los días
---------------	-----------------	------------------	----------------

- Galletas

Nunca días	1-2veces/semana	3-4 veces/semana	Todos los días
---------------	-----------------	------------------	----------------

- Pasteles

Nunca días	1-2veces/semana	3-4 veces/semana	Todos los días
---------------	-----------------	------------------	----------------

- Pastas y sopas

Nunca días	1-2veces/semana	3-4 veces/semana	Todos los días
---------------	-----------------	------------------	----------------

- Come fuera de casa

Nunca días	1-2veces/semana	3-4 veces/semana	Todos los días
---------------	-----------------	------------------	----------------

- Come comida preparada

Nunca días	1-2veces/semana	3-4 veces/semana	Todos los días
---------------	-----------------	------------------	----------------

- ¿Mira el etiquetado de los alimentos antes de consumirlos?

SI NO OCASIONALMENTE

ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

PROPOSITO DEL ESTUDIO:

La presente investigación es conducida por la Unidad de Gastroenterología del Hospital Universitario Miguel Servet. La meta de este estudio es evaluar el control y la situación clínica y analítica de pacientes diagnosticados entre los años 1970-1990 de enfermedad celiaca en la unidad de Gastroenterología Infantil del Hospital Miguel Servet.

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celiaca mediante biopsia y estudio anatomopatológico en el Hospital Universitario Miguel Server durante los años 1970-1990. Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista. Esto tomará aproximadamente 10 minutos de su tiempo. Las preguntas están relacionadas con sus hábitos alimentarios y las diferentes patologías que hayan podido aparecer a lo largo de los últimos 20-30 años en su vida y que pudieran estar en relación con la enfermedad celiaca.

PROCEDIMIENTOS:

En el estudio se realizará un control analítico y una entrevista clínica personal y confidencial. Posteriormente se realizará una extracción de sangre para comprobar los parámetros básicos de un control rutinario en la enfermedad celiaca. Se trata de una extracción rutinaria que se realiza en la consulta de Gastroenterología de forma habitual con los riesgos inherentes a toda extracción sanguínea.

RIESGOS O INCOMODIDADES:

La extracción de sangre puede causar dolor, hematomas, mareos, y en raras ocasiones infección.

BENEFICIOS:

Durante el estudio usted no recibirá ningún beneficio personal económico por participar. Si a lo largo del estudio se observaran datos clínicos o analíticos que pudieran resultar de interés para el paciente se le comunicará y se le pondrá en contacto con el servicio de Gastroenterología de adultos para su evaluación y seguimiento.

COSTOS:

Ningún costo económico recaerá en usted.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS:

La participación en este estudio es voluntaria. Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión no resultará en ninguna penalidad o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio o por el patrocinador sin su consentimiento.

ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ mayor de edad, con DNI N° _____ autorizo al Dr. _____, para la realización del proyecto: Valoración de la situación actual en pacientes adultos diagnosticados de enfermedad celiaca en la infancia. He sido informado de que la meta de este estudio es evaluar el control y la situación clínica y analítica de pacientes diagnosticados entre los años 1980-1990 de enfermedad celiaca en la unidad de Gastroenterología Infantil del Hospital Miguel Servet. Participo de forma voluntaria y teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre los riesgos que se pueden presentar.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a Dr. Ros Arnal al teléfono 976768793.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar al Dr. Ros Arnal en el teléfono anteriormente mencionado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

ANEXO 8. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI13/0029
27 de marzo de 2013

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/03/2013, Acta Nº 06/2013 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Valoración de la situación actual en pacientes adultos diagnosticados de enfermedad celiaca en la infancia.

Investigador Principal: Ignacio Ros Arnal. HU Miguel Servet.

Versión Protocolo: versión 1, de marzo de 2013

Hoja de Información al paciente y consentimiento informado: marzo de 2013

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 27 de marzo de 2013

Fdo:



Dña. María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2016-21.
- 2 Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 546-50.
- 3 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.
- 4 AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1977-80.
- 5 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: 34-38.
- 6 Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 99-110.
- 7 Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effects of breastfeeding on risk of celiac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 39-43.
- 8 Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 289-98.
- 9 Al-toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis.* 2007; 25: 230-36.
- 10 Anderson CM, Frazer AC, French JM, Gerrard J, Sammonds H, Smelli JM. Coeliac disease: gastro-intestinal studies and the effect on dietary wheat flour. *Lancet.* 1952; 1: 836-42.

- 11 Anderson CM. Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet. *Arch Dis Child*. 1960; 35: 419-27.
- 12 Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, Iannoni C, Monarca B, Delle FG. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 132-37.
- 13 Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, Baldassarre M, Rea F, Pluvio R, Bonamico M, Lazzari R, Corrao G. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 63-66.
- 14 Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: Association with gamma/delta T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut*. 1994; 35: 476-82.
- 15 Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: Occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1263-72.
- 16 Arranz E, Ferguson A. Jejunal fluid antibodies and mucosal gamma/delta IEL in latent and potential coeliac disease. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 371: 1345-48.
- 17 Arranz E, Garrote JA. Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. Ergon. Madrid, 2011.
- 18 Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1428-35.
- 19 Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, Smecuol E, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, Boerr LA, Maurino E. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11: 157-64.

- 20 Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, Eisenbarth GS. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase antibodies. *J Autoimmun.* 1999; 13: 143-48.
- 21 Barbato M, Viola F, Miglietta MR. Value of AGA in latent coeliac disease. Nápoles: Eighth International Symposium on Coeliac disease. 1999; 207.
- 22 Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 937-39.
- 23 Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, Bianchi C, Chiumello G. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002; 109: 833-38.
- 24 Barton SH, Nelly DG, Murray JA. Nutritional Deficiencies in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2007; 36: 93-108.
- 25 Barton SH, Murray JA. Celiac Disease and Autoimmunity in the Gut and Elsewhere. *Gastroenterol Clin N Am.* 2008; 37: 411-28.
- 26 Benson GD, Kowlessar OD, Sleisenger MH. Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten-free diet. *Medicine.* 1964; 43: 1-40.
- 27 Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O, Giammarini A, Ventura A, Not T. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 403–06.
- 28 Blanco A. Enfermedad celíaca Evolución histórica de los conocimientos sobre la enfermedad celíaca. En: Arranz E, Bernardo D, Blanco A, Calvo C, Chirido FG, Fernández F. Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. Ed. Ergon. Madrid. 2009; 1-28.
- 29 Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Corazza GR. Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut.* 2002; 51: 140-41.

- 30 Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1705-16.
- 31 Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW, Avn Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Undiagnosed celiac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ.* 2004; 328: 322-23.
- 32 Bode S, Gudmand-Hoyer E. Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23: 484-88.
- 33 Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1334/1999, de 31 de Julio. Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de productos alimenticios. Agosto 1999 [Acceso 10 de Octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-17996>
- 34 Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2220/2004, de 26 de Noviembre. Modificaciones a la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios. Diciembre 2004. [Acceso 14 de Octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2004-20122>
- 35 Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nicoletti M, Mariani P, Gemme G, Paradiso E, Ragusa MC, Spina M. Celiac disease and Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 496-99.
- 36 Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, Picarelli A, Magliocca FM, Mora B, Bardella MT, Verrienti A, Fiore B, Uccini S, Megiorni F, Mazzilli MC, Tiberti C. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 150-54.
- 37 Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, Quartino AR, Giannotti A, Castro M, Balli F, Lecora M, Andria G, Guariso G, Gabrielli O, Catassi C, Lazzari R, Balocco NA, De Virgili S, Culasso F, Romano C; 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.

- 38 Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G; 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: 5495-98.
- 39 Booth CC. Enteropoiesis: structural and functional relationships of the enterocyte. *Postgrad Med J.* 1968; 44: 12-16.
- 40 Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 691-96.
- 41 Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2007; 39: 26-29.
- 42 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.
- 43 Bret P, Francoz JB, Bret P, Cuche C, Gérard C. Images lacunaires et invagination dans 25 cas de maladie coeliaque. *J Radiol.* 1980; 61: 723-27.
- 44 Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 401-12.
- 45 Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, Reymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 941-47.
- 46 Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, Besenthal I, Skalej M, Ruck P, Ferber S, Klockgether T, Dichgans J. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain.* 2001; 124: 1013-19.

- 47 Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 92-97.
- 48 Calero P, Ribes-Koninckx C, Albiach V, Carles C, Ferrer J. IgA antigliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23: 29-33.
- 49 Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet*. 2000; 356: 1494-95.
- 50 Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA, Gasbarrini G. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 76-81.
- 51 Caraceni MP, Molteni N, Bardella MT, Ortolani S, Nogara A, Bianchi PA. Bone and mineral metabolism in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83: 274-77.
- 52 Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41: 553-58.
- 53 Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology*. 2005; 128: 128-34.
- 54 Casswall, T.H., Papadogiannakis, N., Ghazi, S. & Nemeth, A. Severe liver damage associated with celiac disease: findings in six toddler-aged girls. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21: 452-59.
- 55 Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Nunez J, Bilbao JR, Rica I, Martul P, Vitoria JC. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 80-84.
- 56 Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36: 470-73.

- 57 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: 362-65.
- 58 Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 2153-59.
- 59 Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis*. 2007; 39: 908-10.
- 60 Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ventura A. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412: 29-35.
- 61 Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease.. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59: 7-9.
- 62 Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994; 343: 200.
- 63 Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El AR, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999; 354: 647-48.
- 64 Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005; 35: 37-55.
- 65 Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of celiac disease. *Lancet*. 2000; 355: 806.

- 66 Cerf-Bensussan N1, Brousse N, Jarry A, Goulet O, Revillon Y, Ricour C, Guy-Grand D. Role of in vivo activated T cells in the mechanisms of villous atrophy in humans: study of allograft rejection. *Digestion*. 1990; 46: 297-301.
- 67 Chand N, Mihas A. Celiac Disease. *Current Concepts in Diagnosis and Treatment*. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 3-14.
- 68 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.
- 69 Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Med J*. 2007; 28: 11-23.
- 70 Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoinmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007; 5: 184-92.
- 71 Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, Kapuscinska A. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1984; 111: 395-402.
- 72 Ciacci C, Maurelli L, Klain M, Savino G, Salvatore M, Mazzacca G, Cirillo M. Effects of dietary treatment on bone mineral density in adults with celiac disease: factors predicting response. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 992-96.
- 73 Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten-free diet--what is toxic? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19: 359-71.
- 74 Cilleruelo ML, Román E, Jiménez J, Rivero MJ, Barrio J, Castaño A, Campelo O, Fernández A. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr*. 2002; 57: 321-26.
- 75 Codex Alimentarius. Normas internacionales de los alimentos. [Acceso el 23 de Agosto de 2015]. Disponible en: http://www.codexalimentarius.org/normas-oficiales/lista-de-las-normas/es/?no_cache=1

- 76 Collin P, Helin H, Mäki M, Hallstrom O, Karvonen AL.. Follow-up of patients positive in reticulín and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 595-98.
- 77 Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002; 23: 464-83.
- 78 Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Safe gluten threshold for patients with celiac disease: some patients are more tolerant than others. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 260-01.
- 79 Collin P, Pirttilä T, Nurmikko T, Somer H, Eirilä T, Keyriläinen O. Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology.* 1991; 41: 372-75.
- 80 Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Mäki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of celiac disease? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004; 19: 1277-83.
- 81 Comino I, Real A, de Lorenzo L, Cornell H, López-Casado MÁ, Barro F, Lorite P, Torres MI, Cebolla A, Sousa C. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut.* 2011; 60: 915-22.
- 82 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94: 646-50.
- 83 Cooke WT, Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications. In: Cooke WT, Holmes GKT, eds. *Coeliac disease.* London: Churchill Livingstone. 1984; 196-213.
- 84 Cooper SE, Kennedy NP, Mohamed BM, Abuzakouk M, Dunne J, Byrne G, McDonald G, Davies A, Edwards C, Kelly J, Feighery CF. Immunological indicators of coeliac disease activity are not altered by long-term oats challenge. *Clin Exp Immunol.* 2013; 171: 313-18.
- 85 Corazza GR, Di SA, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di SM, Minguzzi L, Brusco G, Bernardi M, Gasbarrini G. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone.* 1996; 18: 525-30.

- 86 Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De FL, Quaglino D, Gasbarrini G. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 153-56.
- 87 Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 453-65.
- 88 Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C. The Canadian celiac health survey. *BMC Gastroenterology.* 2007; 1087-95.
- 89 Creamer B. Dynamics of the mucosa of the small intestine in idiopathic steatorrhoea. *Gut.* 1962; 3: 295-300.
- 90 Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus., *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 2210-12.
- 91 Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine;the intestinal biopsy capsule. *Am J Dig Dis.* 1957; 2: 236-41.
- 92 Csizmadia CGDS, Mearin ML, von Blomberg BME, Brand R, Verloove-Vanhorick. An iceberg of childhood celiac disease in the Netherlands. *Lancet.* 1999; 353: 813-14.
- 93 Dahlbom I, Korponay-Szabo IR Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of celiac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 140-46.
- 94 D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, Kazlow PG, Green PH. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr.* 2005; 44: 249-58.
- 95 Da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, Carvalho RF, de Carvalho EG, de Sena MG, de Messias Reason IJ. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 2624-30.

- 96 De Chaisemartin L, Meatchi T, Malamut G, Fernani-Oukil F, Hosking F, Rault D, Bellery F, Cellier C, Dragon-Durey MA. Application of Deamidated Gliadin Antibodies in the Follow-Up of Treated Celiac Disease. *PLoS One*. 2015; 10: e0136745.
- 97 De la Higuera Lopez-Frias, Fernandez GD, Munoz-Torres M. Bone densitometry: clinical applications and scientific evidence. *Rev Clin Esp*. 2004; 204: 480-82.
- 98 De Lecea A, Ribes-Koninckx C, Polanco I, Calvete JF. Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412: 54-55.
- 99 Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 1348-56.
- 100 Díaz RM, González-Rabelino G, Delfino A. Epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celíaca. La importancia de un diagnóstico precoz. *Rev Neurol*. 2005; 40: 417-20.
- 101 Dicke WKWHA. Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr*. 1953; 42: 1-34.
- 102 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997; 3: 797-801.
- 103 Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974; 6: 45-47.
- 104 Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Sapone ATA, Thakar M, Iacono G, Carroccio A, D'Agate C, Not T, Zampini L, Catassi C, Fasano A. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2006; 41: 408-19.

- 105 Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128: 57-67.
- 106 Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos K, Curlotti A, Zhernakova A, Heap GA, Adány R, Aromaa A. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010; 42:295-302.
- 107 Eiras P, León F, Camarero C, Roy G. Los linfocitos intraepiteliales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca latente-potencial. *Rev Clin Esp*. 2002; 202: 497-99.
- 108 Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 51: 3-7.
- 109 Encuesta Europea de Salud en España. Año 2009. [Consultado 20 de Septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p420&file=inebase>.
- 110 Encuesta Nacional de Salud. Año 2011-2012. [Consultado 22 de Septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.
- 111 Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, Vilar P, Abad-Lacruz A, Forne M, Marine M, Santaolalla R, Espinos JC, Viver JM. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006; 55: 1739-45.
- 112 European Society for Paediatric Gastroenterology. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 1970; 59: 461-64.
- 113 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. ESPGHAN Working Group on

- Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *JPGN*. 2012; 54: 136–160.
- 114 FACE. Simbología de los productos. [Consultado el 1 de Junio de 2015]. Disponible en: <http://www.celiacos.org/la-dieta-sin-gluten/simbologia-de-los-productos.html>.
- 115 Falchuk ZM, Strober W. HL-A antigens and adult coeliac disease. *Lancet*. 1972; 2: 1310.
- 116 Farré C, Esteve M, Curcoy A, Cabré E, Arranz E, Amat LL, Garcia-Tornel S. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 3176-81.
- 117 Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002; 346: 180-98.
- 118 Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 286-92.
- 119 Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19: 467-78.
- 120 Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An involving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120: 636-51.
- 121 Fasano A. Modulation of intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human diseases. *Mol Genet Metab*. 1998; 64: 12-18.
- 122 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: 1518-9.

- 123 Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE). ¿Qué es FACE? [Consultado el 4 de Enero de 2015]. Url disponible en: <http://www.celiacos.org/face/i-que-es-face.html>.
- 124 Ferguson A., Arranz E., O'Magibú S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993; 34: 150-51.
- 125 Ferguson A, Carswell F. Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children. *Br Med J*. 1972; 8: 75-77.
- 126 Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 17: 65-68.
- 127 Fernández A, Gonzalez L, de la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102: 466-71.
- 128 Ferrara P, Cicala M, Tiberi E, Spadaccio C, Marcella L, Gatto A, Calzolari P, Castellucci G. High fat consumption in children with celiac disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 2009; 72: 296-300.
- 129 Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1163-67.
- 130 Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, González D, Díez RA, Vázquez H, Mazure R, Sugai E, Smecuol E, Boerr L, Mauriño E, Bai JC. 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: 413-18.
- 131 Frazer AC, Fletcher RE, Ross CAC, Shaw B, Sammons HG, Schneider R. Gluten-induced enteropathy. The effect of partially digested gluten. *Lancet*. 1959; 252-55.
- 132 Freeman H. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 1503-08.

- 133 Frazer KA., Murray SS, Schork NJ, Topol E.J. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet.* 2009; 10: 241-51.
- 134 Freeman H. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 1503-08.
- 135 Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 828-30.
- 136 Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut.* 1997; 40: 492-96.
- 137 Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, Oderda G. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 611-14.
- 138 García MD, Garfia C, Acuña MD, Asensio J, Zancada G, Barrio S, Manzanares J, Solís JA. Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99: 337-42.
- 139 García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract.* 2011; 26: 163-73.
- 140 Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De V, I, Corazza GR. Coeliac Disease in the Elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology.* 2001; 47: 306-10.
- 141 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: 399-400.
- 142 Gascó E, Serna MC, Vázquez A, Permiquel M, Ibarz M, Serra L. Prevalencia de trastorno de la función tiroidea en la provincia de Lleida. *Aten Primaria.* 1999; 24: 475-79.
- 143 Gee SJ. On the celiac affection. *St Bartholomew's Hospital Reports.* 1888; 24: 17-20.

- 144 Giannotti A, Tiberio G, Castro M. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet.* 2001; 38: 767-68.
- 145 Gil-Humanes J, Pistón F, Tollefsen S, Sollid LM, Barro F. Effective shutdown in the expression of celiac disease-related wheat gliadin T-cell epitopes by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010; 107: 17023-28.
- 146 Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. 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.
- 147 Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14: 915-18.
- 148 Giaravan, W.F. Chau, N. Roberts, K. Vedhara, R. Greenwood, C.M. Dayan Psychological well-being in patients on «adequate » doses of 1-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrin (Oxf)*, 57 (2002), pp. 575–576
- 149 Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messini B, Citro G, Delvecchio M, Di Maio S, Bozzola M. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res.* 2006; 4: 180-83.
- 150 Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet.* 1992; 340: 439-43.
- 151 Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J.* 2006; 82: 705-12.
- 152 Gómez C, Díaz JB, Naves ML, Altadill A, Fernández JL, Cannata JB. Diagnóstico densitométrico de osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 1995; 4: 18.

- 153 Gómez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, Castelletto R, Echeverría R, Vazquez H, Mazure R, Crivelli A, Sugai E, Mauriño E, Bai JC. Value of screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2785-90.
- 154 González Frutos. Dieta sin gluten en enfermedad celiaca: Efecto en el estado de salud, ingesta dietética y calidad de vida. [Tesis Doctoral]. Leioa: Universidad del País Vasco; 2014.
- 155 González D, Mazure R, Mautalen C, Vázquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone*. 1995; 16: 231-34.
- 156 González L, Rodríguez M, Valle L, Villar G, Fernández A, de la Fuente J. Enfermedades autoinmunes asociadas a enfermedad celiaca diagnosticada en adultos. *Rev Clin Esp*. 2014; 214: 63.
- 157 Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 1937; 44: 691-97.
- 158 Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1731-43.
- 159 Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003; 362: 383-91.
- 160 Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 126-31.
- 161 Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol*. 1988; 41: 886-91.
- 162 Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38: 756-60.

- 163 Guy-Grand D, Vasalli P. Gut injury in graft-versus-host reaction. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1584-95.
- 164 Hanson LA, Korotkova M, Haversen L, Mattsby-Balzer I, Hahn-Zoric M, Silfverdal SA, Strandvik B, Telemo E. Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int.* 2002; 44: 347-52.
- 165 Hanson LA, Korotkova M. The role of breast-feeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 275-81.
- 166 Harmon GS, Lebeck LK, Weidner N. Gluten-dependent enteropathy and atypical human leukocyte antigen alleles. *Hum Pathol.* 2011; 42: 1112-16.
- 167 Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 283: 996-1003.
- 168 Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S. 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: 1-19.
- 169 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: 25-32.
- 170 Hjadjivassiliou M, Davis-Jones GA, Sanders DS, Grunewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1221-24.
- 171 Haas SV. The value of the banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dis Child.* 1924; 28: 421-37.
- 172 Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Peña AS. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 294-302.

- 173 Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodroffe N, Wood N, Davies-Jones A. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126: 685-91.
- 174 Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, Sharrack B, Wharton SB, Davies-Jones GA. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1262-66.
- 175 Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 315-30.
- 176 Hallert C, Grant C, Grehn S, Granno C, Hulten S, Midhagen G, Strom M, Svensson H, Valdimarsson T. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1333-39.
- 177 Hanson LA, Korotkova M. The role of breast-feeding in prevention of neonatal infection. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 275-81.
- 178 Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN, Thomas HJ, Walker MM, Lortan JE, Lister A, Fry L. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1884-87.
- 179 Hekkens WT, Haex AJ, Willighagen RGJ. Some aspects of gliadin fractionation and testing by a histochemical method. En: Booth CC, Dowling H (eds.) *Coeliac disease*. Edimburgo: Churchill Livingstone. 1970; 11-19.
- 180 Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 893-99.
- 181 Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8: 383-89.

- 182 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: 213-18.
- 183 Hill ID, Dirks MH, Liptak G, Colleti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 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: 1-19.
- 184 Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uhlhorn C, Haas JE, Sokol RJ, Rewers M. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr*. 2000; 137: 356-60.
- 185 Högborg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, Jansson G, Ascher H, Browaldh L, Hammersjö JA, Lindberg E, Myrdal U, Stenhammar L. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*. 2004; 53: 649-54.
- 186 Holm K, Mäki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1463-72.
- 187 Holmes GKT. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus: the case for screening. *Diabet Med*. 2001; 18: 169–77.
- 188 Holmes GKT. Coeliac disease, malignancy and the effect of gluten-free. En: Mearin ML, Mulder JJ (eds.). *Coeliac disease: 40 years gluten-free*. The Netherland: Kluwer Academic Publishers. 1991; 137-45.
- 189 Holmes GKT. Non-malignant complications of celiac disease. *Acta Paediatr Supplement*. 1996; 412: 68-75.
- 190 Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease-effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989; 30: 333-38.

- 191 Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, Wild G, Sanders DS. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 314-20.
- 192 Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Zutanito E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust.* 2001; 175: 247-50.
- 193 Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity.* 2004; 21: 367-77.
- 194 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.
- 195 Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, Romanos J, Dinesen LC, Ryan AW, Panesar D, Gwilliam R, Takeuchi F, McLaren WM, Holmes GK, Howdle PD, Walters JR, Sanders DS, Playford RJ, Trynka G, Mulder CJ, Mearin ML, Verbeek WH, Trimble V, Stevens FM, O'Morain C, Kennedy NP, Kelleher D, Pennington DJ, Strachan DP, McArdle WL, Mein CA, Wapenaar MC, Deloukas P, McGinnis R, McManus R, Wijmenga C, van Heel DA. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet.* 2008; 40: 395-402.
- 196 Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Mäki M. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1042-46.
- 197 Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, Kriström B, Marcus C, Moëll C, Nilsson KO, Tuvemo T, Westphal O, Albertsson-Wikland K, Aman J. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 933-36.

- 198 Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for celiac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57: 36-39.
- 199 Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 914-21.
- 200 Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, Lindquist B, Stenhammar L, Hernell O. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 165-71.
- 201 Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. 1999; 245: 63-68.
- 202 Janatuinen EK, Kempainen TA, Pikkarainen PH, Holm KH, Kosma VM, Uusitupa MI, Mäki M, Julkunen RJ. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut*. 2000; 46: 327-331.
- 203 Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, Kosma VM, Jarvinen RM, Uusitupa MI, Julkunen RJ. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1033-37.
- 204 Johnston CC, Jr., Slemenda CW, Melton LJ, III. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1105-09.
- 205 Jones RB, Robins GG, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 117-23.
- 206 Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, Sulej J, Beutner EH, Kumar V, Rossi T. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6: 529-34.
- 207 Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2)

- heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003; 64: 469-77.
- 208 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.
- 209 Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasanen T, Sievanen H, Maki M, Collin P. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 1237-45.
- 210 Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, Ozen H. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 434-36.
- 211 Kelly CP. Coeliac disease: Non-invasive tests to screen for gluten sensitive enteropathy and to monitor response to dietary therapy, Dublin University, Trinity College, Dublin. 1995.
- 212 Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Gibney MJ, Weir DG. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig Dis Sci.* 1991; 36: 743-51.
- 213 Kemppainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone.* 1999; 24: 249-55.
- 214 Kendall MJ, Cox PS, Schneider W, Hawkins CF. Gluten subfractions in coeliac disease. *Lancet.* 1972; 2: 1065.
- 215 Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics.* 2001; 108: 21.

- 216 Killander A, Arnell H, Hagenäs L, Finkel Y. Omitting control biopsy in paediatric coeliac disease: a follow-up study. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 1190-94.
- 217 Kilander AF, Nilsson LA, Gillberg R. Serum antibodies to gliadin in coeliac disease after gluten withdrawal. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 29.
- 218 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: 9-22.
- 219 Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, Hiltunen P, Visakorpi J, Mäki M, Kurppa K. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr.* 2015; 167: 1109-15.
- 220 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.
- 221 Koletzko S, Bürgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Grünekle D, Herz G, Ruch W, Thon A, Wendel U. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents: a multicenter study. *Eur J Pediatr.* 1988; 148: 113-17.
- 222 Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM, Ilonen J, Knip M, Mäki M, Hyöty H; EpiVir Study Group. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med.* 2008; 40: 223-31.
- 223 Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 373-87.
- 224 Krainick HG, Debatin F, Gautier E, Tobler R, Velasco JA. Additional research on the injurious effect of wheat flour in celiac disease. I. Acute gliadin reaction (gliadin shock). *Helv Paediatr Acta.* 1958; 13: 432-54.
- 225 Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006; 16: 317-27.

- 226 Kuloglu Z, Kirsacıoglu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J.* 2009; 50: 617-23.
- 227 Kumar V, Lerner A, Valeski JE, Beutner EH, Chorzelski TP, Rossi T. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest.* 1989; 18: 533-44.
- 228 Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8: 678-85.
- 229 Laín Entralgo P. Areteo de Capadocia. *Historia de la Medicina.* Barcelona: Salvat Editores. 1978; 102.
- 230 Lander ES. et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409: 860-921.
- 231 Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 445-50.
- 232 Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1227-35.
- 233 Lerner A, Blank M, Lahat N, Shoenfeld Y. Increased prevalence of autoantibodies in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 723-26.
- 234 Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 1065-70.
- 235 Limbach A, Hoepffner W, Tannapfel A, Müller DM, Mothes T, Richter T. Long-term study of patients with coeliac disease in childhood and adolescence: latent and transient coeliac disease. *Klin Padiatr.* 2003; 215: 76–81.

- 236 Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1295-303.
- 237 Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of celiac disease. En: Auricchio S, Visakorpi JK, eds. *Common food intolerance 1: Epidemiology of celiac disease*. Basel, Karger. 1992; 14-24.
- 238 Logan RFA, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *Br Med J. (Clin Res Ed)*. 1983; 286: 95-97.
- 239 López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, López-Larrea C. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut*. 2002; 50: 336-40.
- 240 Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003; 61: 105-17.
- 241 Lucendo AJ, García-Manzanares A, Arias A, Fuentes D, Alvarez N, Pérez I, Guagnozzi D, Rodrigo L. Coeliac Disease in the 21st Century: No Longer "Kids' Stuff". *Gastroenterology Research*. 2011; 4: 268-76.
- 242 Lucendo Villarín AJ, Martín Plaza J, Comas Redondo C. Enfermedad celíaca en adultos: Un espectro clínico diferente. *An Med Interna*. 2006; 23: 195-96.
- 243 Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Løvik A, Kett K. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1649-52.
- 244 Macdonald WC, Brandborg LL, Flick AL, Trier JS, Rubin CE. Studies of celiac sprue. Iv. The response of the whole length of the small bowel to a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1964; 47: 573-89.

- 245 Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Maki M., Holm K., Lipsanen V., Hallstrom O., Viander M., Collin P., Savilahti E., Koskimies S. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Lancet*. 1991; 338: 1350-53.
- 246 Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, Brown V, Quarantino S and Londei M. Interleukin 15 mediate epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology*. 2000; 119: 996-1006.
- 247 Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet*. 1991; 337: 763-64.
- 248 Mäki M, Holm K, Koskimies S, Hällström O, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 1137-41.
- 249 Mäki M, Huupponen T, Holm K, Hallstrom O. Seroconversion of reticulín autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut*. 1995; 36: 239-42.
- 250 Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77: 408-12.
- 251 Mäki M, Lähdeaho ML, Hallstrom O, Viander M, Visakorpi JK. Postpubertal gluten challenge in coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 1604-07.
- 252 Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2517-24.
- 253 Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992; 102: 330-54.
- 254 Martínez-Ojinaga Nodal, E. "Gluten y lactancia materna": adiós a la ventana inmunológica". *Evid Pediatr*. 2014; 10: 58.

- 255 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.
- 256 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.
- 257 Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, Bai JC. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: 2130-34.
- 258 McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut*. 1995; 36: 710-14.
- 259 McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut*. 1996; 39: 180-84.
- 260 McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the ESPGAN. *Arch Dis Child*. 1979; 54: 783-86.
- 261 Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, Schweizer JJ, Abuzakouk M, Szajewska H, Hallert C, Farre Masip C, Holmes GK; Biomed Study Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin Lymphoma. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18: 187- 94.
- 262 Meazza C, Pagani S, Laarej K, Cantoni F, Civallero P, Boncimino A, Bozzola M. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009; 6: 457-63.
- 263 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: 333-36.

- 264 Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2759-61.
- 265 Méndez E, Vela C, Immer U, Janssen FW. Report of a collaborative trial to investigate the performance of the R5 enzyme-linked immunoassay to determine gliadin in glutenfree food. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 1053-63.
- 266 Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970; 59: 461-64,
- 267 Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 112-19.
- 268 Michalski JP, McCombs CC. Celiac disease: clinical features and pathogenesis. *Am J Med Sci.* 1994; 307: 204-11.
- 269 Molberg O, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998; 4: 731-17.
- 270 Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, Sollid LM. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol.* 2001; 31: 1317-23.
- 271 Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G, Pozzoli E, Bianchi P. Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 2025-28.
- 272 Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 477-81.

- 273 Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, Bianchi C, Chiumello G. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57: 224-28.
- 274 Morant C, Criado-Àlvarez JJ, García-Pina R, Pérez B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública.* 2001; 75: 337-44.
- 275 Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 331-41.
- 276 Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet.* 1999; 354: 744-45.
- 277 Mylotte M, Egan-Mitchell B, Fottrell PF, McNicholl B, McCarthy CF. Family studies in coeliac disease. *Q J Med.* 1974; 43: 359-69.
- 278 National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. [Consultado el 28 de Junio de 2015]. Disponible en: <http://consensus.nih.gov.proxy1.athensams.net/>
- 279 Newland, J. Prolonged intolerance to carbohydrates. *Transactions of American Pediatric Society.* 1921; 44: 11.
- 280 NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *NIH Consens State Sci Statements.* 2004; 21: 1-23.
- 281 Nilsen EM, Jahnsen F, Lundin KEA, Johansen F, Fausa O, Sollid LM, Jahnsen J, Scott H, Brandtzaeg P. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1998; 115: 551-63.
- 282 Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM and Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut.* 1995; 37: 766-76.

- 283 Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzu G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006; 55: 803-8.
- 284 Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005; 293: 2343-51.
- 285 Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33: 494-98.
- 286 Padykula HA, Strauss EW, Ladman AJ, Garner FH. A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue. *Gastroenterology*. 1961; 40: 735-65.
- 287 Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, Heaney RP, Zaidi M, Maxwell JD. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 56-63.
- 288 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: 1185-94.
- 289 Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, Zocco MA, Nista EC, Cammarota G, De LA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion*. 2005; 71: 106-10.
- 290 Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 46-53.

- 291 Paul J Ciclitira. Management of celiac disease in adults. J Thomas LaMont, MD Deputy. 2011.
- 292 Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. Br Med J. 1954; 2: 1318-21.
- 293 Pelegri Calvo C, Soriano del Castillo JM, Manes Vinuesa J. Evaluación antropométrica de celíacos adultos de la Comunidad Valenciana. Nutr Clin Diet. Hosp. 2013; 33: 18-22.
- 294 Pelegri Calvo C, Soriano del Castillo JM, Manes Vinuesa J. Evaluación del estado de salud en celíacos adultos de la Comunidad Valenciana. Nutr Clin Diet. Hosp. 2013; 33: 43-50.
- 295 Peña AS. Systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, and purpura in a patient with coeliac disease. Neth J Med. 1987; 31: 305-07.
- 296 Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, Collin P. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. Scand J Gastroenterol. 2004; 39: 27-31.
- 297 Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. Lancet. 1967; 1: 300-04.
- 298 Pinkas DM, Strop P, Brunger AT, Khosla C. Transglutaminase 2 undergoes a large conformational change upon activation. Biology. 2007; 5: 32.
- 299 Polanco I. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
- 300 Polanco I. Enfermedad celíaca: Un reto diagnóstico. Alpe Editores. Madrid. 2005.
- 301 Polanco I. Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Editorial ICM. Madrid. 2008.
- 302 Polanco I, Molina M, Prieto G. Aspectos actuales de la nutrición en la enfermedad celíaca. Alim Nutr Salud 2000. 7: 34-36.

- 303 Prause C, Ritter M, Probst C, Daehrich C, Schlumberger W, Komorowski L, Lieske R, Richter T, Hauer AC, Stern M, Uhlig HH, Laass MW, Zimmer KP, Mothes T. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49: 52-58.
- 304 Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. Discussion Paper. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 375-80.
- 305 Qiao SW, Sollid LM, Blumberg RS. Antigen presentation in celiac disease. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21: 111-7.
- 306 Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, Molloy M, Warren RE, Burrows V, Butzner JD. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005; 116: 754-59.
- 307 Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 177-85.
- 308 Reeves GE, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, Gibson RA, Steele RH, Pollock WK. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 493-501.
- 309 Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 909-11.
- 310 Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: 47-51.
- 311 Reyes GR, Jodar GE, Garcia MA, Romero MM, Gomez Saez JM, Luque F, I, Varsavsky M, Guadalix IS, Cano R, I, Ballesteros Pomar MD, Vidal CA, Rozas MP, Cortes BM, Fernandez GD, Calleja CA, Palma MM, Martinez Diaz-Guerra G, Jimenez Moleon JJ, Munoz TM. Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis

- associated to endocrine and nutritional conditions. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59: 174-196.
- 312 Riestra S, Arranz E, Bernardo D, Blanco A, Calvo C, Chirido FG, Fernández F. Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca: Epidemiología de la enfermedad celíaca. Ed. Ergon. Madrid. 2009; 29-38.
- 313 Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 398-402.
- 314 Riestra S, Rodrigo L. Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas: Estrategias diagnósticas en la enfermedad celíaca. *Acción Médica, SA.* Madrid. 2006; 127-35.
- 315 Robinson J, Mistry K, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res.* 2011; 39: 1171-76.
- 316 Rocandio AM. Dieta controlada en gluten. En: Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Salo ME, eds. *Nutrición y dietética clínica.* Barcelona: Doyma. 2000; 259-270.
- 317 Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Niño-García P, de Francisco-Garon R, Riestra-Menéndez S. Enfermedad Celiaca en el 2009. *RADP Online.* 2009; 32: 339-57.
- 318 Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion.* 2009; 80: 185-91.
- 319 Roos S, Karner A, Hallert C. Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years. *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 177-80.
- 320 Rostami K, Kerckhaert JP6, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 439-42.

- 321 Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96: 146-49.
- 322 Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA). Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1981-2002.
- 323 Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC. Studies of coeliac sprue. *Gastroenterology.* 1960; 38-49.
- 324 Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 656-76.
- 325 Rujner J, Wisniewski A, Gregorek H, Wozniwicz 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: 114-15.
- 326 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: 168-73.
- 327 Santaolalla R, Fernández-Bañares F, Rodríguez R. Diagnostic value of duodenal anti-tissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 820-29.
- 328 Sategna C, Ouaka-Kchaou A, Ennaifer R, Elloumi H, Gargouri G, Hefaiiedh R, Kochlef A. Autoimmune diseases in coeliac disease: effect of gluten exposure. *Ther Adv Gastroenterol.* 2008; 1: 169-72.
- 329 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: 502-05.

- 330 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.
- 331 Savilathi E, Viander M, Perkiö M, Vanio E, Kalimo K, Reunala T. IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet.* 1983; 1: 320-22.
- 332 Savilahti E, Simell O, Kroskimies S, Rilva A, Akerblom HK. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1986; 108: 690-93.
- 333 Schapira M, Maisin JM, Ghilain JM, De MS, Deltenre P, Henrion J. Epidemiology of coeliac disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2003; 66: 234-36.
- 334 Schmitz J, Arnaud-Battandier F, Jos J, Rey J. Long term follow-up of childhood coeliac disease (CD): is there a "natural recovery?". *Pediatr Res.* 1984; 18: 1052-54
- 335 Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ.* 1997; 314: 159-60.
- 336 Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber WD, Hüppe A, Jäger A, Oberhuber G, Rami B, Reichel G. Screening by antiendomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30: 391-96.
- 337 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: 435-41.
- 338 Schuppan D, Hahn EG. Biomedicine. Gluten and the gut-lessons for immune regulation. *Science.* 2002; 297: 2218-20.
- 339 Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmerman, Kordmann M, et al. Mechanisms of epithelial translocation of the $\alpha 2$ -gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut.* 2008; 57: 747-54.

- 340 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: 49-54.
- 341 Sempere Verdú E, Feliu Sagala M, Hernández Ruiz R, Ajenjo Navarro A. Prevalencia del hipotiroidismo tratado en la población adulta. *Aten Primaria*. 2005; 35: 163-64.
- 342 Semrad CE. Bone mass and gastrointestinal disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 904: 564-70.
- 343 Serna C, Galvan L, Gascó E, Manrique M, Foix MM, Martín E. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida a partir de la prevalencia de la prescripción de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Pública*. 2003; 77: 405-10.
- 344 Serna MC, Serra L, Gascó E, Muñoz J, Ribas L. Situación de la endemia de bocio y del consumo de yodo en la población del Pirineo y de la comarca del Segrià de Lleida. *Aten Primaria*. 1998; 22: 642-48.
- 345 Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51: 717-20.
- 346 Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, Elahyfar A, Rostami K. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 475-78.
- 347 Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or 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: 2859-94.
- 348 Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002; 297: 2275-79.
- 349 Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 129: 41-45.

- 350 Sher KS, Berry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412: 76-77.
- 351 Shidrawi RG, Day P, Przemioslo R, Ellis HJ, Nelufer JM, Ciclitira PJ. In vitro toxicity of gluten peptides in coeliac disease assessed by organ culture. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 758-63.
- 352 Shmerling DH, Franckx J. Childhood celiac disease: a long-term analysis of relapses in 91 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986; 5: 565-9.
- 353 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.
- 354 Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, Feighery C. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. *BMJ.* 1996; 313: 1300-01.
- 355 Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 53-81.
- 356 Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2: 140-47.
- 357 Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med.* 2011; 269: 604-13.
- 358 Sollid LM, Thosby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and Role in the pathogenesis. *Gastroenterology.* 1993; 105: 910-22.
- 359 Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21: 1622-25.
- 360 Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, Van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, Van Soest L, Smulders MJ, Bosch D, Gilissen LJ, Koning F. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology.* 2005; 129: 797-806.

- 361 Stazi AV, Mantovani A. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol*. 2000; 14: 454-63.
- 362 Stenhammar L, Fällström SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. *Eur J Pediatr*. 1986; 145: 185-86.
- 363 Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol*. 2006; 67: 460-68.
- 364 Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet*. 1972; 7769: 162-64.
- 365 Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic response to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 207-13.
- 366 Sturgess R, Day P, Ellis HJ, Lundin KE, Gjertsen HA, Kontakou M, Ciclitira PJ. What peptide challenge in coeliac disease. *Lancet*. 1994; 343: 758-61.
- 367 Sundar N, Crimmins R, Swift G. Clinical presentation and incidence of complications in patients with coeliac disease diagnosed by relative screening. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 273-76.
- 368 Symposium Gastroenterology: New Diagnostic criteria for Coeliac disease. The ESPGHAN Working Group For CD diagnosis. 43 rd Annual Meeting of ESPGHAN. 2010.
- 369 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: 278-82.
- 370 Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, Carpenter HA, Melton LJ 3rd. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: 843-46.
- 371 Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 849-55.

- 372 Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 164-68.
- 373 Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol.* 2005; 14: 175-82.
- 374 Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008; 57: 684-94.
- 375 Torrijos-Eslava A. Osteoporosis: definición, etiopatogenia, epidemiología y clasificación. Osteoporosis secundaria. *Manual Ser de Las Enfermedades Reumaticas. Medica Panamericana.* 2004: 391-94.
- 376 Troncone R, Auricchio R, Granata V. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 329-33.
- 377 Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 527-8.
- 378 Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, Mugione P and Auricchio S. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1996; 412: 10-14.
- 379 Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H, Mearin ML. On behalf of the members of the European multi-stakeholder platform on CD (CDEUSSA). Future research on Celiac disease. A position report from the European multi-stakeholder platform on Celiac disease (CDEUSSA). *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 1030-43.
- 380 Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med.* 2011; 269: 582-90.
- 381 Troncone R. Latent coeliac disease in Italy. The SIGEP Working Group on Latent Coeliac Disease. Italian Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 1252-57.

- 382 Trynka G1, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, Bakker SF, Bardella MT, Bhaw-Rosun L, Castillejo G, de la Concha EG, de Almeida RC, Dias KR, van Diemen CC, Dubois PC, Duerr RH, Edkins S, Franke L, Fransen K, Gutierrez J, Heap GA, Hrdlickova B, Hunt S, Plaza Izurieta L, Izzo V, Joosten LA, Langford C, Mazzilli MC, Mein CA, Midah V, Mitrovic M, Mora B, Morelli M, Nutland S, Núñez C, Onengut-Gumuscu S, Pearce K, Platteel M, Polanco I, Potter S, Ribes-Koninckx C, Ricaño-Ponce I, Rich SS, Rybak A, Santiago JL, Senapati S, Sood A, Szajewska H, Troncone R, Varadé J, Wallace C, Wolters VM, Zhernakova A; Spanish Consortium on the Genetics of Coeliac Disease (CEGEC); PreventCD Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), Thelma BK, Cukrowska B, Urcelay E, Bilbao JR, Mearin ML, Barisani D, Barrett JC, Plagnol V, Deloukas P, Wijmenga C, van Heel DA. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet.* 2011; 43: 1193-201.
- 383 Tye-Din JA, Stewart JA, Dromei JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, Henderson K, Mannering SI, Gianfrani C, Jewell DP, Hill AVS, McCluskey J, Rossjohn J, Anderson RP. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *SciTransl Med.* 2010; 2: 41-51.
- 384 Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, Spaenij L, Koning F. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 12390-95.
- 385 Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1079-87.
- 386 Valdimarsson T, Lofman O, Toss G, Strom M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut.* 1996; 38: 322-27.
- 387 Valdimarsson T, Toss G, Lofman O, Strom M. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 274-80.

- 388 Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, Micillo M, Paparo F, Petrone E, Lombardi G, Troncone R. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res.* 1999; 51: 124–27.
- 389 Vacente-Herrero MT, López Gonzalez AA, Marí Solivellas B. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en población laboral activa. *Arch Prev Riesgos Labor* 2007; 10:25-28.
- 390 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: 354-57.
- 391 Venter JC et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001: 291: 1304-51.
- 392 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: 297-303.
- 393 Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of Clinical Neurology.* New York: Neurological manifestations of malabsorption. Elsevier. 1984; 225-41.
- 394 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.
- 395 Visakorpi JK, Mäki M. Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 83: 10-13.
- 396 Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78: 1-5.
- 397 Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1500-05.

- 398 Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, te Marvelde C, Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1304-15.
- 399 Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut*. 1995; 37: 220-24.
- 400 Walker-Smith JA. Diseases of the small intestine in childhood. Pitman Medical. Londres, 1975.
- 401 Walker-Smith JA. Growth of children with gastrointestinal disease. En: Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA (eds.) *The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development*. Cambridge University Press. Cambridge, United Kingdom. 1998; 286-87.
- 402 Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitzj, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 909-11.
- 403 Wang W, Uzzau S, Goldblum SE and Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000; 113: 4435-40.
- 404 West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003; 52: 960-65.
- 405 Westerholm-Ormio M, Garioch J, Ketola I and Savilahti E. Inflammatory cytokines in small intestinal mucosa of patients with potential coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2002; 128: 94-101.
- 406 Wolters VM, van de Nadort C, Gerritsen SA, Kneepkens CM, Ten Kate FJ, Gijsbers CF, Schweizer JJ, Nikkels PG, Benninga MA, Houwen RH. Is gluten challenge really

- necessary for the diagnosis of coeliac disease in children younger than age 2 years?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 566-70.
- 407 World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines:. Bai J., Zeballos E., Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Catassi C, Greco L, Cohen H, Krabsuid J.H Enfermedad celiac. 2005.
- 408 Yardley JH, Bayless TM, Norton JH, Hendrix TR. Celiac disease. A study of the jejuna epithelium before and after a gluten-free diet. *N Engl J Med.* 1962; 267: 1173-79.
- 409 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.
- 410 Young WF, Pringle EM. 110 children with coeliac disease, 1950-1969. *Arch Dis Child.* 1971; 46: 421-36.
- 411 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: 35-39.
- 412 Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, Beri R, Dolcino M, Valletta E, Corrocher R, Puccetti A. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* 2006; 3: 358.
- 413 Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burrows V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* 2006; 19: 41-49.
- 414 Zeballos RJ, Weisman IM. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med.* 2001; 22: 679-701.
- 415 Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of Neurologic Disorders in Patients With Celiac Disease. *Pediatrics.* 2004; 113: 1672-76.

416 Zipser RD, Farid M, Baisch D, Patel B, Patel D. Physician awareness of celiac disease: a need for further education. *J Gen Intern Med.* 2005; 20: 644-46.