

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT
PÚBLICA, CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ, TOXICOLOGIA
I MEDICINA LEGAL

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD Y NUTRICIONAL
DE PACIENTES CELÍACOS DE LA COMUNIDAD
VALENCIANA.

CRISTINA PELEGRÍ CALVO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2012

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 25 de novembre de 2011 davant un tribunal format per:

- Dra. Guillermina Font Pérez
- Dr. Isidro Vitoria Miñana
- Dra. María Dolores Contreras Claramonte
- Dra. María Teresa Marín Bosca
- Dr. Juan Carlos Moltó Cortés

Va ser dirigida per:

Dr. Jordi Mañes Vinuesa

Dr. José Miguel Soriano del Castillo

©Copyright: Servei de Publicacions
Cristina Pelegrí Calvo

I.S.B.N.: 978-84-370-8839-6

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultat de Farmàcia

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la
Alimentación, Toxicología y Medicina Legal

**EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD Y
NUTRICIONAL DE PACIENTES CELÍACOS DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA**

TESIS DOCTORAL

Presentada por
Cristina Pelegrí Calvo

Dirigida por:

Dr. José Miguel Soriano del Castillo
Dr. Jordi Mañes Vinuesa

Valencia, 2011

Dr. Jordi Mañes Vinuesa, Catedrático del Área de Nutrición y Bromatología y Dr. José Miguel Soriano del Castillo, Profesor Titular

CERTIFICAN QUE:

La Licenciada en Farmacia Cristina Pelegrí Calvo ha estado trabajando bajo nuestra dirección en la elaboración de la Tesis Doctoral "EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD Y NUTRICIONAL DE PACIENTES CELÍACOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA", razón por la cual autorizamos su presentación para optar al Grado de Doctora por la Universitat de València.

En Valencia, a 25 de noviembre de 2011.

Fdo. Dr Jordi Mañes Vinuesa

Fdo. Dr. José Miguel Soriano del Castillo

*A mi madre,
sin cuya ayuda
no hubiera podido
escribir estas líneas.*

ÍNDICES

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	8
Capítulo I: INTRODUCCIÓN	10
Capítulo II: ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	14
II.1. Antecedentes históricos de la enfermedad celíaca.	15
II.2. Etiopatogenia.	19
II.2.1. Factores genéticos.	19
II.2.2. Factores ambientales.	20
II.2.3. Teoría enzimática.	22
II.2.4. Acción lectina.	22
II.2.5. Alteración de la respuesta inflamatoria.	22
II.2.6. Inmunidad humoral.	23
II.2.7. Infiltración linfoide.	24
II.2.8. Linfocitos intraepiteliales.	26
II.2.9. Linfocitos en lámina propia.	26
II.2.10. Células intestinales formadoras de inmunoglobulinas.	26
II.2.11. Otros factores.	27
II.2.12. Hallazgos recientes.	27
II.3. Manifestaciones clínicas.	28
II.3.1. Forma clásica.	28
II.3.2. Formas atípicas.	31
II.3.2.1. Formas silentes.	33
II.3.2.2. Formas latentes.	34
II.3.2.3. Formas potenciales.	35
II.3.2.4. Enfermedad celíaca refractaria.	35
II.4. Enfermedades asociadas.	37
II.4.1. Dermatitis herpetiforme.	39
II.4.2. Alteraciones congénitas.	41
II.4.2.1. Síndrome de Down y síndrome de Turner.	41
II.4.2.2. La enfermedad celíaca asociada al déficit de IgA.	42
II.4.3. Enfermedades autoinmunes.	43
II.4.3.1. La EC y la diabetes tipo 1.	44
II.4.3.2. La EC y los trastornos hepáticos.	45
II.4.3.3. La EC y la tiroiditis.	46
II.4.3.4. La EC y la alopecia areata.	46
II.4.3.5. La EC y otras alteraciones.	47

II.5. Diagnóstico histopatológico.	47
II.5.1. Aumento de los linfocitos intraepiteliales.	48
II.5.2. Cambios en la lámina propia.	48
II.5.3. Lesión de los enterocitos.	49
II.5.4. Atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas	49
II.6. Diagnóstico serológico	51
II.6.1. Anticuerpos antigliadina.	52
II.6.2. Anticuerpos antirreticulina.	53
II.6.3. Anticuerpos antiendomiso.	54
II.6.4. Anticuerpos antitransglutaminasa.	54
II.7. Factores genéticos.	56
II.8. Epidemiología.	58
II.8.1. Prevalencia mundial de la EC.	58
II.8.2. Prevalencia de la EC en España.	62
II.8.3. Prevalencia de la EC en la Comunidad Valenciana.	63
II.8.4. Distribución por edad y sexo.	64
II.8.5. Formas de presentación clínica de la enfermedad.	65
II.9. Legislación.	66
II.9.1. Antecedentes.	66
II.9.2. Norma del <i>Codex Alimentarius</i> relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten.	67
II.9.2.1. Ámbito de aplicación.	67
II.9.2.2. Descripción.	68
II.9.2.3. Composición esencial y factores de calidad.	69
II.9.2.4. Etiquetado.	70
II.9.2.5. Métodos de análisis y muestreo.	73
Capítulo III. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	81
III.1. Objetivos.	82
III.2. Plan de trabajo.	83
Capítulo IV. MATERIALES Y MÉTODOS	84
IV.1. Sujetos objeto de estudio.	85
IV.1.1. Evaluación antropométrica	86
IV.1.1.1. Peso corporal.	87
IV.1.1.2. Altura, estatura o talla.	87
IV.1.1.3. Índice de masa corporal	87
IV.1.1.4. Percentil de peso y altura.	88
IV.1.2. Evaluación nutricional.	89
IV.1.3. Estudio de salud.	92
IV.1.4. Taller infantil sobre la EC.	95
IV.2. Análisis estadístico.	95

Capítulo V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	96
V.1. Evaluación antropométrica de pacientes celíacos de la Comunidad Valenciana.	97
V.1.1. Adultos.	97
V.1.2. Niños.	101
V.2. Evaluación nutricional de pacientes celíacos de la Comunidad Valenciana.	106
V.2.1. Adultos.	106
V.2.2. Niños.	130
V.2.2.1. Taller infantil sobre la EC.	145
V.3. Evaluación del estado de salud de pacientes celíacos de la Comunidad Valenciana.	147
V.3.1. Adultos.	148
V.3.2. Niños.	168
Capítulo VI. CONCLUSIONES	181
Capítulo VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	185
Capítulo VIII. ANEXOS	210
Anexo 1. Carta de presentación para participar en el estudio.	211
Anexo 2. Consentimiento informado para la participación en el estudio.	212
Anexo 3. Recordatorio de consumo de 24 horas.	213
Anexo 4. Cuestionario canadiense sobre el estado de salud (Cranney <i>et al.</i> , 2003).	214
Anexo 5. Cuestionario de conocimientos nutricionales y sobre la EC para el taller infantil.	228

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- a.C.:** Antes de Cristo.
- AAG:** Anticuerpos antigliadina.
- AAR:** Anticuerpos antifirretulina.
- ACECOVA:** Asociación de Celíacos de la Comunidad Valenciana
- aDGP:** *Deaminated Gliadin Peptide Antibody*; anticuerpos de péptidos deaminados de gliadina.
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- AESAN:** Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.
- AGM:** Ácidos Grasos Monoinsaturados.
- AGP:** Ácidos Grasos Poliinsaturados.
- AGS:** Ácidos Grasos Saturados.
- AHA:** *American Heart Association*; Asociación Americana del Corazón.
- AOAC:** *Association of Official Agricultural Chemists*.
- APPCC:** Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control.
- ATGt:** Anticuerpos antitransglutaminasa tisular.
- BMI:** *Body mass index*; índice de masa corporal.
- CAENPE:** Consumo de Alimentos y Estado Nutricional de la Población Escolar.
- CSIC:** Centro Superior de Investigaciones Científicas.
- DSG:** Dieta sin gluten.
- DE:** Desviación estándar o desviación típica.
- EA:** *European co-operation for Accreditation*.
- EC:** Enfermedad celíaca.
- ELISA:** *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*; ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.
- EmA:** *Endomysium Antibodies*; anticuerpos antiendomiso.
- ENAC:** Entidad Nacional de Acreditación.
- ESI:** *Electrospray ionization*; ionización por eselectrospray.
- ESPGHAN:** *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*.
- FACE:** Federación de Asociaciones de Celíacos de España.

GOT: *Glutamic-oxolacetic transaminase*; transaminas glutámico-oxalacética.

GPT: *Glutamic-pyruvate transaminase*; transaminasa glutámico-piruvato.

HLA: *Human leukocyte antigen*; sistema mayor de histocompatibilidad.

IFI: *Indirect Immunofluorescence*; Inmunofluorescencia indirecta.

IgA: Inmunoglobulina de tipo A.

IgE: Inmunoglobulina de tipo E.

IgG: Inmunoglobulina de tipo G.

IgM: Inmunoglobulina de tipo M.

IL-2: Interleukina 2.

IMC: Índice de masa corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IR: Ingesta recomendada.

LIE: Linfocitos intraepiteliales.

MALDI: *matrix-assisted laser desorption ionization*; ionización/desorción láser asistida por matriz.

MALT: *Mucosa-associated lymphoid tissue*; sistema linfóide asociado a las mucosas.

NNR: *Nordic Nutrition Recommendations*.

NS/NC: No sabe/No contesta.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de Naciones Unidas.

PCC: Punto Crítico de Control.

ppm: Partes por millón; mg/kg.

RP: Razón de prevalencia.

SDS-PAGE: *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis*; electroforesis en gel de poliacríamida con dodecilsulfato de sodio.

SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.

SPSS: *Statistical Package Social Sciences*; paquete estadístico de Ciencias Sociales.

TG†: Transglutaminasa tisular.

WGPAT: *Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity*.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía de base inmunológica debida a una intolerancia permanente al gluten del trigo, cebada, centeno y probablemente avena, que se presenta en individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por una reacción inflamatoria, de base inmune, en la mucosa del intestino delgado que dificulta la absorción de macro y micronutrientes (Riestra, 2009).

El tratamiento de la EC consiste básicamente en una dieta exenta de gluten de por vida, lo cual conduce a la normalidad clínica. 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. Tampoco se conocen las consecuencias nutricionales del seguimiento de una dieta sin gluten (DSG) a largo plazo (Fasano, 2001).

Se podría suponer, como hipótesis de trabajo, que el seguimiento de una DSG pudiera conducir a la instauración de ciertos hábitos dietéticos inadecuados, como la supresión de la ingesta de productos presumiblemente emparentados con el gluten o el consumo predominante de otros grupos de alimentos exentos *a priori* del mismo. Ello podría derivar en una alimentación desequilibrada en su contenido en principios inmediatos y deficiente en micronutrientes, con respecto a las ingestas recomendadas y objetivos nutricionales.

Los signos de desnutrición suelen desaparecer tras la DSG bien realizada, conduciendo a la recuperación especialmente del compartimento graso y posteriormente también del óseo, tal como apuntaron en sendos estudios Smecuol *et al.* (1997) y Rea *et al.* (1996). Este último, Barera *et al.* (2000) y Mora *et al.* (1999) corroboraron por separado que incluso la densidad mineral ósea suele normalizarse entre el primer y el quinto año de la instauración del tratamiento, aunque esto sólo puede asegurarse en series de niños y adolescentes.

De hecho, diversos estudios en adultos, como los de Semrad *et al.* (2000) y Mazure *et al.* (1994), 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 tardío (Semrad,

2000). Es más, Cellier *et al.* (2000) sostienen que hasta un tercio de los adultos asintomáticos con dieta estricta sin gluten, diagnosticados de EC en la infancia, pueden presentar osteoporosis.

Pero además, incluso hay excepciones a ese comportamiento en niños. Así, en una larga serie de adolescentes celíacos estudiados por De Lorenzo *et al.* (1999) con dieta estricta sin gluten durante más de un año, se observó que el peso, talla, masa magra, densidad mineral ósea e índice de masa corporal (IMC) medios eran menores que en los controles, aunque sin diferencias en el comportamiento graso.

Por lo tanto, en todo caso es importante un diagnóstico precoz de la enfermedad en la infancia, y una dieta correctamente realizada para alcanzar un adecuado pico de masa ósea al final de la pubertad (Mora *et al.*, 1998). Este aspecto ha sido ampliamente estudiado; sin embargo, pocas veces se ha planteado el extremo opuesto, es decir, las consecuencias nutricionales a largo plazo de DSG bien realizada en pacientes celíacos controlados adecuadamente que permanecen asintomáticos.

Por otra parte, la EC es una de las patologías digestivas crónicas más frecuentes. Además, los casos conocidos de la enfermedad seguramente suponen sólo la punta del iceberg del total de enfermos existentes, dado el elevado número de celíacos con formas atípicas (mono u oligosintomáticas), formas silentes con patología intestinal pero sin manifestaciones clínicas, o incluso latentes, que se manifestarán clínicamente en un futuro (Ferguson *et al.* 2003). En función de todo ello la prevalencia exacta no es conocida, pero se estima en países de nuestro entorno en al menos un caso por cada 300 personas. Su elevada frecuencia la convierte en un importante problema de salud.

El diagnóstico de la EC está muy bien estructurado y el tratamiento de la enfermedad está bien establecido, mediante la exclusión completa y definitiva del gluten de los alimentos. Sin embargo, se dispone de escasa información contrastada en la Comunidad Valenciana y no existen datos sobre la opinión de los pacientes acerca de la dificultad en seguir el tratamiento dietético, el grado de cumplimiento, cómo es la respuesta al tratamiento, etc. En Cataluña se llevó a cabo un estudio recientemente con el objetivo de conocer estos datos (Casellas *et al.*, 2006). En este sentido, Butterworth *et al.* (2005) identificaron en el Reino Unido una serie de factores, como pertenecer a una

Asociación de Enfermos Celíacos, conocer el etiquetado, tener facilidades para conseguir productos sin gluten, disponer de información y el control del seguimiento de la dieta, que se asocian a un buen cumplimiento de la DSG.

Por tanto, la falta de datos acerca de los motivos que conducen a los enfermos a consultar al médico, la demora diagnóstica, las fuentes de información y aspectos relativos al tratamiento de la EC en la Comunidad Valenciana han estimulado la realización del presente trabajo. Para ello se ha llevado a cabo un estudio observacional transversal mediante la administración de un cuestionario validado (Cranney *et al.*, 2003).

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La primera descripción de la EC en niños y adultos la hizo un coetáneo del médico romano Galeno, conocido como Areteo de Capadocia, en el siglo II a.C. En sus escritos se puede 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" (Dowd y Walker-Smith, 1974).

En el texto original, cuando Areteo se refiere a problemas intestinales, utiliza la palabra griega *koliakos*, derivada de *koilla*, que significa "vientre". El término latino *coeliacus*, procedente del griego fue utilizado por el poeta y gramático Publius Cato y finalmente derivó en la palabra castellana "celíaco". Areteo, además, definió la EC como "problemas digestivos acompañados de adelgazamiento y debilidad" y advirtió de "que el pan no es un alimento adecuado para los niños". Desde entonces, diferentes especialistas reiteraron la relevante figura de este médico. 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).

En el año 1856, el médico inglés Samuel Gee, en su escrito *On the Coeliac Affection*, hizo la primera descripción clínica precisa y detallada de la EC clásica tal como la conocemos hoy, aunque él mismo reconocía que la EC 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 celiacía 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 celiacía se pudiera curar, sería por los efectos de una alimentación adecuada" (Gee, 1888).

En 1908, el prestigioso pediatra C. Herter, publicó el primer libro sobre la EC en pediatría *On Infantilism from Chronic Intestinal Infection*. A Herter se le consideraba una autoridad en el tema, hasta el punto que la celiacía se llegó a conocer como la enfermedad de Gee-Herter. Su contribución más importante fue la declaración de que las grasas y las proteínas se toleran mejor que los hidratos de carbono.

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" (Blanco *et al.*, 2009).

En 1921, John Howland, 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. Curiosamente, no utilizó el término "enfermedad celíaca" porque en aquella época la celiacía se conocía por una gran variedad de nombres. Según el autor, con los carbohidratos reducidos 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. La dieta de Howland, organizada en tres fases, permitía una inclusión gradual y clínicamente controlada del pan, cereales y patatas en la última fase y, según este médico, "el tratamiento es largo, pero los pacientes se benefician del esfuerzo de hacerlo".

En el año 1924, Sydney Valentine Haas, colaborador de Howland, luchó por mejorar la calidad nutricional y la variedad dietética de los celíacos buscando algún hidrato de carbono que se tolerara bien. Con este objetivo y basándose en algunos antecedentes, Haas inició ensayos con una dieta basada en plátanos maduros en celíacos del centro *Home of Hebrew Infants*. Uno de estos niños rechazaba sistemáticamente la comida. Haas le ofreció un plátano maduro ante la estupefacción de los demás médicos, ya que los plátanos se consideraban alimentos indigeribles para los niños enfermos. El niño no sólo lo aceptó de buena gana, sino que pidió otro. Así inició Haas un estudio con la dieta de plátanos como única fuente de carbohidratos para el tratamiento de la celiacía. 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 excelente (Blanco *et al.*, 2009).

Hasta el año 1950, y con los síntomas clínicos de la enfermedad bien definidos, el desconocimiento del factor desencadenante de la celiaquía hizo que las orientaciones dietéticas fueran confusas. No se comprendía por qué los celíacos toleraban los hidratos de carbono de las frutas y, en cambio, parecía que no asimilaban bien los hidratos de carbono de los cereales. Mientras tanto, los celíacos seguían las recomendaciones de los especialistas de la época, todas basadas en alguna dieta y/o reposo físico. En la época del hambre sufrida en Holanda durante la II Guerra Mundial, se observó la ausencia de EC coincidiendo con la carencia de harina. Esta experiencia orientó a Dicke su Tesis Doctoral, presentada en 1950 en la Universidad de Utrecht. En ella describió el efecto nocivo del gluten y, en 1953, junto con Weijers y Van der Kamer, relacionó la ingesta de gluten con la aparición de esteatorrea (Dicke *et al.* 1953).

Aunque al Dr. Dicke se le atribuye habitualmente el descubrimiento del efecto nocivo del gluten, en Birmingham Charlotte Anderson también comprobaba simultáneamente cómo la toxicidad residía en el gluten y que la extracción del almidón no la eliminaba (Anderson *et al.*, 1952).

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 absortiva (Paulley *et al.*, 1954).

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 Kugler fabricaron una cápsula con un tubo flexible que facilitaba la toma de muestras (cápsula de Crosby-Kugler; **Figura 1**) por vía oral y con un riesgo mínimo, que fue utilizada durante muchos años (Crosby y Kugler, 1957). Tres años después, Shiner y Doniach (1960) interpretaron los cambios producidos en el intestino de los enfermos celíacos mediante el uso de biopsias perorales.



Figura 1. Cápsula de Crosby-Kugler.

A partir de entonces, las anomalías histológicas de la EC fueron ya universalmente reconocidas. Se comprobó la mayor intensidad en el duodeno y yeyuno proximal; pero Rubin, 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 (Rubin *et al.*, 1960).

En este mismo año, Charlotte Anderson observó la completa normalización de las vellosidades intestinales con la instauración de la dieta sin gluten (Anderson, 1960).

La atrofia vellositaria fue inmediatamente investigada. Creamer la explicó por un fallo en la producción de enterocitos, mientras que otros, como Padykuin o Yardley, pronto sospecharon de una hiperproducción celular (Padykula *et al.*, 1961; Creamer, 1962; Yardley *et al.*, 1962).

Booth, por comparación biológica con las anemias hemolíticas hiperregenerativas, introdujo por primera vez los términos de "enteroblastos" y "enterocitos" (Booth, 1968). Trier y Browning (1970) insistieron sobre la escasa profundidad de las criptas de los celíacos. Walker-Smith (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 (Walker-Smith, 1975). En este mismo año, Ferguson y Carswell describieron el aumento de los linfocitos intraepiteliales en el yeyuno de veinte pacientes celíacos adultos (Ferguson y Carswell, 1972).

Croft y Cotton (1973) trataron de explicar cómo se perdían los enterocitos cayendo exageradamente a la luz intestinal. Este concepto de "exfoliación" imperó durante años, pero sin explicación patogénica. Los avances posteriores sobre la biología de los linfocitos epiteliales y su capacidad citotóxica abrieron la nueva hipótesis de una "histolisis" previa a su eliminación. Sin embargo, no pudieron confirmar *in vivo* los hallazgos observados en cultivos *in vitro*.

También en la década de los 70 dos grupos de investigadores independientes entre sí demostraron que la α -gliadina era el principal componente nocivo del gluten de trigo y que su efecto tóxico desaparecía con la eliminación de esta fracción proteica (Hekkens, *et al.*, 1970; Kendal, 1972).

A partir de los años 90, los investigadores franceses, encontraron similitudes entre las lesiones intestinales ocurridas en el rechazo de trasplantes con las lesiones intestinales de la EC (Guy-Grand y Vasalli, 1986; Cerf-Benussan *et al.*, 1990). 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.

II.2. ETIOPATOGENIA

II.2.1. Factores genéticos

Actualmente, se ha constatado una diferente prevalencia de la EC en distintas etnias y se ha evidenciado el primer factor genético independiente de las distintas culturas dietéticas. La EC es muy frecuente en europeos y rara en afroamericanos; también es muy rara en individuos asiáticos, como chinos, japoneses o hindúes, aunque

vivan inmersos en sociedades mayoritariamente de raza blanca (Farrell y Kelly, 2002). Sin embargo, Carlo Catassi, de la Universidad de Ancona, detectó una alta prevalencia entre los saharahuis, con un 5,6% de resultados serológicos positivos. Este hallazgo 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, como sugiere Catassi, que la EC fuera un factor selectivo protector frente a enfermedades endémicas como la giardiasis o el cólera (Catassi *et al.*, 1999).

La agrupación familiar de los casos sentenció la evidencia de la influencia genética. Aunque se defendía la propuesta de Mylotte de un gen dominante de baja penetrancia, ya desde 1966 se ponía en entredicho debido a la insuficiente coincidencia entre gemelos univitelinos. 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 HLA (Mylotte *et al.*, 1974). Este importante hito lo consiguieron simultáneamente Falchuk en EE.UU. y Stokes en Gran Bretaña. La primera asociación que se detectó fue con el antígeno HLA-8. 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-DQ α 1*0501, HLA-DQ β 1*0201) y, en menor grado, con el DQ8, debido a un desequilibrio de ligamiento entre estos genes (Falchuk y Strobes, 1972; Stokes, 1972).

II.2.2. Factores ambientales

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 provocación 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 diagnosticada (Agostoni *et al.*, 2008).

Otra cuestión ambiental no resuelta es si el momento de introducción del gluten en la dieta del lactante influye en la aparición de la enfermedad o sólo en las manifestaciones clínicas de la misma.

II.2.3. Teoría enzimática

La primera hipótesis que trataba de explicar la EC fue una deficiencia enzimática en el borde en cepillo intestinal que impediría la completa degradación del gluten y potenciaría su efecto tóxico. Se confirmaron deficiencias de dipeptidasas y otras enzimas, pero se corregían tras el tratamiento con la dieta exenta de gluten y, por ello, se las consideró secundarias. Aunque algunos autores defienden la persistencia de estas deficiencias enzimáticas, actualmente se reconoce que la digestión del gluten en cualquier persona y que la EC no se deben a la presencia de este péptido tóxico sino a una anómala respuesta frente a él (Cornell y Townley, 1973).

II.2.4. Acción lectina

Las lectinas son proteínas que se unen a azúcares con una elevada especificidad para cada tipo distinto. Su principal papel está en los fenómenos de reconocimiento, tanto a nivel molecular como celular. Durante un corto período de tiempo se postuló una hipótesis que defendía que el efecto tóxico del gluten se producía por la unión de la gliadina a receptores anormalmente expresados en los enterocitos, lo que ocasionaba una activación y posterior destrucción de las células intestinales, tal como ocurre con otras lectinas, como fitohemaglutinina, concanavalina, etc. (De Re *et al.* 2009).

II.2.5. Alteración de la respuesta inflamatoria

La teoría de una respuesta inmunitaria anormal frente al gluten predominó durante toda la historia de la EC. Se basó en unos cultivos celulares en los cuales se observó que *in*

vitro el gluten no es directamente lesivo sobre biopsias de celíacos en remisión, sino que se precisa una respuesta sistémica del organismo, que se supone que es inmunitaria. La cantidad de alteraciones inmunitarias presentes en la EC y la frecuente asociación con otras patologías de base inmune obligaron a buscar una patogenia inmunológica; no obstante, todavía no se ha podido resolver.

La Dra. Anderson ya observó que las vellosidades intestinales se recuperaban con la DSG (Anderson *et al.*, 1952) (**Figuras 2 y 3**). Durante la segunda mitad del siglo XX se comprobaron múltiples anomalías inmunitarias en la EC, si bien la mayoría de ellas revertían una vez se instauraba la dieta exenta de gluten.

II.2.6. Inmunidad humoral

En 1968, Hobbs y Hepner comunicaron por primera vez una disminución de la IgM plasmática en pacientes celíacos debida a un defecto en su síntesis, junto con un aumento de la IgA, siendo este hallazgo más constante en niños (Hobbs y Hepner, 1968). Curiosamente, este descubrimiento casi coincidió en el tiempo con la demostración, en el sentido contrario, del alto riesgo de EC en individuos con deficiencia de IgA (Mawhinney y Tomkin, 1971).

Las alteraciones de las inmunoglobulinas más llamativas se detectaron en las secreciones intestinales. En el año 1973 se publicaba que la más constante era el aumento de IgM en la saliva y, en menor medida, el de IgA (Shiner y Ballard, 1973). Aunque inicialmente se defendió lo contrario, paulatinamente se demostró que las modificaciones de inmunoglobulinas séricas y secretoras dependían de la evolución de la EC y que se normalizaban tras una correcta DSG. Asimismo, se comprobó que la normalización se producía más completa y rápidamente en los niños con EC que en los pacientes adultos.



Figura 2. Vellosidades intestinales normales.

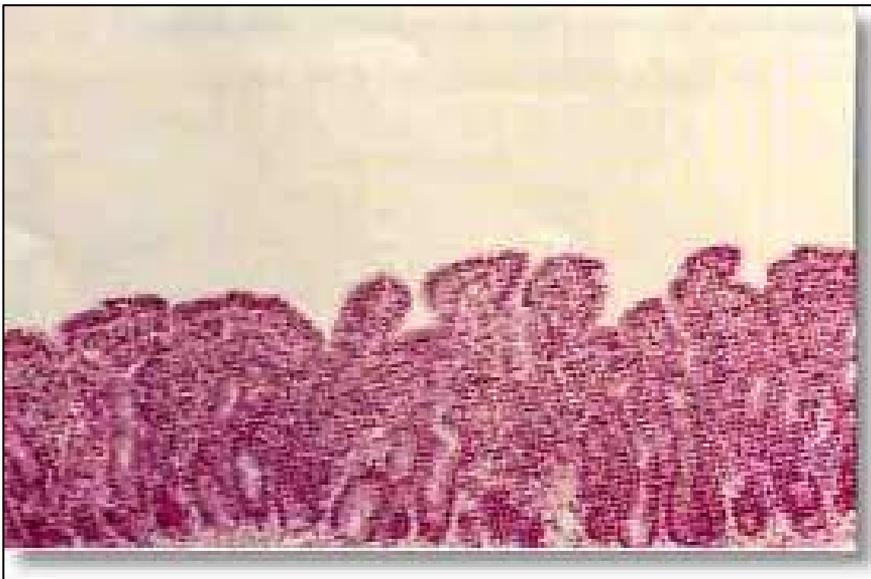


Figura 3. Vellosidades intestinales atrofiadas.

La especificidad de los anticuerpos alterados fue motivo de múltiples estudios, como reflejaron Taylor *et al.* (1961), quienes encontraron anticuerpos séricos aglutinantes contra antígenos de la fracción III del gluten. Posteriormente, con las técnicas de precipitación en agarosa, se descubrieron precipitinas contra antígenos alimentarios, incluida la gliadina, tanto en suero como en heces y secreciones (Katz *et al.*, 1968). Estos resultados, junto con los de otros investigadores, confirmaron que estas inmunoglobulinas eran poco específicas de la EC, ya que aparecían en otras enfermedades, incluso respiratorias, o en individuos sanos, aunque los niveles eran más elevados en las fases activas y disminuían en la remisión (Heiner *et al.*, 1962).

En 1971, Seah *et al.* (1971) comunicaron la presencia de anticuerpos antirreticulina, lo cual coincidió con el hallazgo de Shiner y Ballard (1973) sobre depósitos de colágeno subepiteliales. Esto condujo a la sospecha de que estas inmunoglobulinas pudieran tener más especificidad que las de tipo alimentario. Finalmente, se demostró que, tanto el valor de los anticuerpos antirreticulina como el de los depósitos carecían de relevancia.

II.2.7. Infiltración linfoide

Las células linfoides T y B, así como las células plasmáticas formadoras de anticuerpos, infiltran la mucosa intestinal de los enfermos celíacos, tanto en la lámina propia como en el epitelio. Desde que se generalizaron las biopsias intestinales, se comprobó que el grado de infiltración de células linfoides está directamente relacionado con la actividad de la enfermedad y ha constituido una importante línea de investigación. Distintos autores encontraron una hipersensibilidad linfocitaria al gluten y propugnaron el papel de la inmunidad celular en la patogenia de la EC. Una curiosidad fue la demostración de la independencia de la inmunidad intestinal respecto de la sistémica, lo que dificultaba el estudio (Ferguson *et al.*, 1975; Marsh, 1980).

II.2.8. Linfocitos intraepiteliales (LIE)

En 1971, un equipo de trabajo de la Universidad de Edimburgo, comunicó un aumento de los linfocitos entre las células epiteliales del intestino. Aunque se cuestionó el sistema de recuento, muy superior si se refería a número de células epiteliales (muy disminuidas con la actividad) o a superficie de mucosa, se aceptó un aumento general de estos linfocitos. Pero lo que realmente interesó en los años posteriores fue la naturaleza y la función de los LIE. Ferguson y Murray (1971) propusieron que los LIE participan en la tolerancia alimentaria, o en la defensa contra patógenos intestinales, aunque no se ha comprobado definitivamente hasta la actualidad. Por su proximidad con las células epiteliales, se asumió una íntima transferencia de información, tampoco demostrada.

La peculiar naturaleza de esos linfocitos desencadenó nuevas hipótesis. Se comprobó que los LIE eran linfocitos T CD3+ y muchos de ellos CD8+, presumiblemente citotóxicos. Llamó la atención que un porcentaje significativo era CD3+ CD8+ CD4-. Además, estas células tenían un receptor de células T (TCR) con dos cadenas que no eran las habituales α/β (TCR1), sino γ/δ (TCR2), y se le adjudicó una expansión independiente del timo (Halstensen *et al.*, 1989). Este descubrimiento era característico de la EC y no se presentaba en otras patologías gastrointestinales. Además, aparecían en familiares de celíacos y en formas latentes; la población γ/δ , pero no la α/β , persistía aumentada tras la remisión de la EC, por lo que se le atribuyó un papel causal de la EC y no una mera consecuencia de la inflamación (Savilahti *et al.*, 1990).

Posteriormente, se propuso que los LIE destruían los enterocitos, posiblemente por citotoxicidad, si bien nunca se llegó a demostrar definitivamente (MacDonald y Spencer, 1988). Mientras tanto, se descubrió la apoptosis, pero todavía no se puede designar como el causante de la destrucción de los enterocitos.

II.2.9. Linfocitos en la lámina propia

Los linfocitos B que llegan a la lámina propia se convertían en su mayoría en células plasmáticas formadoras de IgA. También llegan linfocitos T y las poblaciones varían dependiendo de la localización y son casi opuestas: así, los linfocitos T CD4+ predominan en la lámina propia (>70%) y los CD8+ en el epitelio (Selby *et al.*, 1983). La activación de los linfocitos T en la EC y su evolución pudieron ser estudiadas incluso en el suero, reflejándose en la elevación de marcadores como la β 2-microglobulina (Blanco *et al.*, 1985), el receptor de IL-2 (Crabtree *et al.*, 1989; Blanco *et al.*, 1992) o la molécula soluble de CD4 (Blanco *et al.*, 1995).

II.2.10. Células intestinales formadoras de inmunoglobulinas

A partir de 1970, la biopsia peroral facilitó diferentes trabajos que cuantificaban el número de células plasmáticas de la lámina propia con una técnica de planimetría original de Crabbe (Douglas *et al.*, 1970). En ellos se determinó un aumento de células formadoras de IgM e IgG, con menor modificación, disminución o aumento, de las células formadoras de IgA (Soltoft, 1970; Douglas *et al.*, 1970). Dos años después, se comprobó esto mismo en niños celíacos (Jos y Frézal, 1972; Blanco, 1972; Savilanti, 1972). Y años más tarde, se insinuó que, tal como ocurre en los alérgicos alimentarios, estaban aumentadas las células formadoras de IgE, pero este descubrimiento fue rápidamente rechazado. Con la dieta exenta de gluten, las células formadoras de IgM se normalizaban en algunos enfermos, aunque no en todos. Finalmente se comprobó que en los adultos la normalización era lenta e inconstante y que podría tardar años (Holmes *et al.*, 1974). Esto confirmaba las sospechas de Blanco Quirós, de la Universidad de Valladolid, quien demostró en 1972 que las anomalías encontradas eran consecuencia, y no causa, de la EC (Blanco, 1972).

II.2.11. Otros factores

En 1984, se descubrió la homología exacta entre doce aminoácidos del gluten y otros doce del ADN del adenovirus tipo 12, lo que causó un enorme impacto científico. Con este hallazgo, se contemplaba la posibilidad de que infecciones por adenovirus, o cualquier otro virus no identificado, modificasen la respuesta inmune al gluten y desencadenaran la EC. Esta hipótesis, todavía no corroborada, podría explicar el incremento actual de la EC, el cual otras opiniones atribuyen a la facilidad diagnóstica (Kagnoff *et al.*, 1984).

II.2.12. Hallazgos recientes

En julio de 2010, científicos del Instituto de Investigación Médica *Walter & Eliza*, de Melbourne, publicaron el descubrimiento de los tres péptidos del gluten más tóxicos para los celíacos. El estudio fue llevado a cabo durante más de nueve años y participaron más de 200 pacientes de dos continentes. Tras la ingestión de distintos cereales con gluten, se identificaron 90 péptidos del gluten que causaban algún tipo de reacción inmune, pero tres de estos resultaban particularmente tóxicos. A partir de este hallazgo, se está trabajando para desarrollar una vacuna contra la EC a partir de estos tres péptidos (Tye-Din *et al.*, 2010).

En otra línea de investigación, científicos del Instituto de Agricultura Sostenible (dependiente del CSIC) han logrado eliminar en un 95% los péptidos tóxicos presentes en el gluten de trigo mediante técnicas biotecnológicas. De este modo, se están desarrollando harinas de trigo con gluten exento de las gliadinas más inmunogénicas. Estas variedades conservan en gran parte sus propiedades nutricionales y su características organolépticas y no son reactivas para la mayoría de los pacientes (Gil-Humanes *et al.*, 2010).

II.3. 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...*” (Gee, 1888).

Sin embargo, la presentación clínica actual de la EC ha cambiado desde las últimas décadas del siglo XX. Mäki *et al.* (1998) 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. Recientemente, el italiano Garampazzi *et al.* (2007) publicaron 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 patognómicos 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.

II.3.1. 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 edad (Milchalski y McCombs, 1994). 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.

La atrofia de las vellosidades y microvellosidades intestinales comporta una sustancial reducción de la superficie intestinal, lo que explicaría la malabsorción de nutrientes (**Figuras 2 y 3**). 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 nutrientes (Visakorpi y Mäki, 1994).

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 inestable (Telega *et al.*, 2008).

La sintomatología de tipo digestivo incluye diarrea malabsortiva, con heces fétidas, pálidas y flotantes, flato, gases, borborismos, dolor abdominal, náuseas y vómitos. De estos síntomas pueden derivar otros como anorexia, cambios de carácter, malestar general, palidez, cabello ralo, aftas o úlceras bucales, estacionamientos en la curva ponderal y, en la mayoría de casos, también en la de crecimiento. 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 depresión (Hill *et al.*, 2005).

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 EC (Fasano y Catassi, 2005) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Síntomas y signos de la EC en niños, adolescentes y adultos.

NIÑOS	ADOLESCENTES	ADULTOS
SÍNTOMAS		
Deposiciones blandas Anorexia Vómitos Dolores abdominales Irritabilidad Apatía Introversión Tristeza	Frecuentemente asintomáticos Dolor abdominal Cefaleas Artralgias Retraso menstrual Irregularidades menstruales Estreñimiento Deposiciones blandas	Dispepsia Deposiciones blandas crónicas Dolor abdominal Síndrome intestino irritable Dolores óseos Infertilidad, abortos recurrentes Parestesias, tetania Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia
SIGNOS		
Distensión abdominal Malnutrición Hipotrofia muscular Retraso ponderoestatural Dislexia, autismo, hiperactividad Raquitismo Hematomas Anemias mixtas	Aftas orales Hipoplasia del esmalte Distensión abdominal Debilidad muscular Baja talla Artritis, osteopenia Queratosis folicular Anemia ferropénica	Malnutrición con o sin pérdida de peso Edemas periféricos Baja talla Neuropatía periférica Miopatía proximal Anemia ferropénica Hipertransaminemia Hipoesplenismo

II.3.2. 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 cólico (Young y Pringle, 1971).
- 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. Tras el tratamiento con la DSG se recupera la talla, si bien esta recuperación depende de la fase de crecimiento en la que se produjo y del tiempo de evolución de la enfermedad. Las secuelas sobre el crecimiento pueden ser irreversibles si acontecen en la etapa puberal o en la etapa próxima a ella (Walker-Smith, 1998). En algunas ocasiones, son la primera e incluso única manifestación de la enfermedad (Stenhammar *et al.*, 1986).
- Anemia. Debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. Es el síntoma extraintestinal más frecuente en niños y adultos con EC silente (Bottaro *et al.*, 1999).
- Hipoplasia del esmalte dentario. Odontólogos escandinavos publicaron por primera vez este hallazgo en 1991 en pacientes celíacos no tratados (Mäki *et al.*, 1991).
- Calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales con crisis convulsivas (Díaz *et al.*, 2005). 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 genéticas (Gobbi *et al.*, 1992). Posteriormente, Kieslich describió otras alteraciones en la sustancia

blanca cerebral, probablemente relacionadas con lesiones isquémicas y vasculitis (Kieslich *et al.*, 2001).

- Hipertransaminasemia. 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 benigna (Farré *et al.*, 2002).
- Aparición brusca de edemas o dolor abdominal agudo. Ocurre, sobre todo, después de un evento precipitante como infección, cirugía, etc. (Bottaro *et al.* 1999).
- 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 clara (Bret *et al.*, 1980).
- Disminución de la densidad mineral ósea y de la masa ósea total. 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 (Bret *et al.*, 1980; Kempainen *et al.*, 1999).

Los estudios de Catassi *et al.* (1994) demostraron por primera vez la importancia numérica de las formas paucisintomáticas al detectar a través de un programa de screening siete casos de enfermos celíacos no conocidos por cada caso de EC

previamente identificada. Logan (1992) representó gráficamente la EC como un iceberg, en el que sólo las formas sintomáticas (tanto clásicas como atípicas) serían la parte emergente, mientras que las formas asintomáticas o paucisintomáticas constituirían la parte sumergida del iceberg. Los nuevos conceptos de EC silente, EC latente y EC potencial constituyen un nuevo espectro clínico de esta enfermedad y corresponderían a la parte sumergida del iceberg (Ferguson *et al.*, 1993).

En la **Tabla 2** se esquematizan las diferencias clínicas, serológicas e histológicas de los distintos tipos de EC.

Tabla 2. EC clásica, silente, latente y potencial. Diferencias clínicas, serológicas e histológicas.

	BIOPSIA YEYUNAL	MARCADORES SEROLÓGICOS	SINTOMATOLOGÍA
FORMA CLÁSICA	+	+	+
FORMA SILENTE	+	+	-
FORMA LATENTE	-	-	+ / -
FORMA POTENCIAL	+ / -	+ / -	-

El descubrimiento de marcadores más sensibles y específicos, junto con un mejor conocimiento de todas las posibles presentaciones clínicas, ha triplicado el número de casos diagnosticados y ha disminuido la edad de detección (De Lecea *et al.*, 1996).

II.3.2.1. 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 (Troncone, 1995). Cilleruelo *et al.* (2002) constataron una prevalencia de EC silente de 1/281. Ocurre con más frecuencia en familiares de primer grado de pacientes celíacos y

puede cursar asintómicamente durante años. A estos familiares conviene hacerles un continuo 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.* (2007) demostraron un aumento de un 10% de esta forma de presentación en los últimos 10 años, quizás por la facilidad en el diagnóstico.

II.3.2.2. 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. 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 nuevo (Mora *et al.*, 1998).

Este es el tipo de EC que presentan alrededor del 20% de los pacientes que siguieron una DSG en la infancia y la abandonaron posteriormente, cuando desaparecieron la clínica y la lesión intestinal. Estos pacientes presentan cambios mínimos y anticuerpos característicos en la mucosa duodenal y la supresión del gluten dietético conduce a la desaparición de síntomas no reconocidos anteriormente (Mäki, 1990). 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 periódicamente (Mora *et al.* 1998).

II.3.2.3. Formas potenciales

No se encuentran alteraciones histológicas en la mucosa intestinal, pero presentan algún marcador positivo propio de la EC o un aumento de los linfocitos intraepiteliales. En ocasiones, también son HLA-DQ2 positivos. Potencialmente, podrían desarrollar la EC, posiblemente por inducción de factores ambientales todavía no identificados (Eiras *et al.*, 2002). Este grupo abarca a pacientes genéticamente predispuestos a padecer la enfermedad y sería el grupo más numeroso de todos.

II.3.2.4. 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 paciente (Krauss y Schuppan, 2006). 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 intestinal (Freeman, 2008).

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. En esta forma de EC refractaria, los LIE expresarían CD3 en citoplasma pero no CD3, CD8, TCR $\alpha\beta$ o TCR $\gamma\delta$ en superficie. La expresión de

CD3 pero no de CD8 permiten diferenciar el tipo I del tipo II y de la EC con mala adherencia al tratamiento, en la que ambos marcadores son expresados por los LIE. 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 hepatoesplenomegalía, ascitis, masa abdominal y fiebre, por lo que llama más la atención (Krauss y Schuppan, 2006).

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 madre (Al-toma *et al.*, 2007). 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 años (Freeman, 2008).

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 EC (Freeman, 2008).

Fernández (2009) 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.

II.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se ha observado que los pacientes celíacos tienen una especial predisposición a padecer otras enfermedades autoinmunes. Ventura *et al.* (1999) demostraron la importancia de la duración de la exposición al gluten en los individuos susceptibles al comprobar que, en niños diagnosticados más tardíamente, el riesgo de manifestar una enfermedad de base inmunológica aumentaba del 3,3% en los diagnosticados antes del año de vida hasta el 26,3% en aquellos diagnosticados después de los tres años de vida.

Esto refuerza la importancia de instaurar la DSG inmediatamente después del diagnóstico y, preferiblemente, durante los primeros años de vida para reducir el riesgo de aparición de anticuerpos y de otras enfermedades autoinmunes (Ruiz-Díaz y Polanco, 2002).

Una posible explicación de esto, podría ser que la EC y otros trastornos compartan algún mecanismo patogénico. Quizás, la estimulación crónica de los linfocitos en personas celíacas actúa como detonante de otras enfermedades autoinmunes. Las personas no tratadas padecen más enfermedades autoinmunes graves, posiblemente porque el riesgo de desarrollar anticuerpos se asocia con la exposición al gluten.

Las patologías asociadas pueden preceder a la EC, manifestarse simultáneamente a la EC o, incluso, después del diagnóstico. El Comité para el estudio de EC de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda, en los casos de celíacos ya diagnosticados, prestar atención a la aparición de enfermedades relacionadas (**Tabla 3**) y viceversa; en estas enfermedades asociadas hay que realizar siempre un estudio de EC (Hill *et al.*, 2005).

Cuando se habla de enfermedades asociadas a la EC, se distinguen dos situaciones:

1. Que la patología asociada no tenga nada que ver con la celiaquía, pero que los pacientes que la padecen tengan un riesgo superior de EC que la población general. Este es el caso de los pacientes con síndrome de Down, síndrome de Turner o déficit aislado de IgA (**Tabla 4**). Cuando se diagnostica la celiaquía en estos pacientes no se altera en ningún momento la patología de base y el tratamiento de la EC sólo mejorará la patología digestiva, si la hubiera.

Tabla 3. Enfermedades asociadas a la EC.

<p>Enfermedades autoinmunes</p> <p>Dermatitis herpetiforme</p> <p>Diabetes tipo 1</p> <p>Déficit selectivo de IgA</p> <p>Tiroiditis</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Síndrome de Sjögren</p> <p>Lupus eritematoso diseminado</p>	<p>Trastornos neurológicos y psiquiátricos</p> <p>Encefalopatía progresiva</p> <p>Síndromes cerebelosos</p> <p>Demencia con atrofia cerebral</p> <p>Leucoencefalopatía</p> <p>Epilepsia y calcificaciones</p>
<p>Enfermedad de Addison</p> <p>Nefropatía por IgA</p> <p>Hepatitis crónica</p> <p>Cirrosis biliar primara</p> <p>Artritis reumatoide</p> <p>Psoriasis, vitíligo</p> <p>Alopecia areata</p>	<p>Otras asociaciones</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Síndrome de Turner</p> <p>Síndrome de Williams</p> <p>Enfermedad de Hartnup</p> <p>Cistinuria</p>

2. Que la enfermedad asociada esté relacionada con la EC por factores genéticos o ambientales, desconocidos hasta ahora, que favorezcan la presencia concomitante de las dos enfermedades o más. En estas

enfermedades el organismo desarrolla autoinmunidad y, según el órgano afectado, desencadenará una enfermedad u otra; por ejemplo, diabetes tipo 1 si actúa contra el páncreas, tiroiditis autoinmunitaria si se lesiona la glándula tiroides o procesos hepáticos como hepatitis autoinmune o colagenitis. La EC se ha de considerar una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta o puede afectar a distintos órganos y no sólo al intestino (Ch'ng *et al.*, 2007).

Tabla 4. Prevalencia de la EC en grupos de riesgo.

PATOLOGÍA	PREVALENCIA DE EC
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 reumatoide	7 %
Enfermedad de Sjögren	3 %
Déficit selectivo de IgA	1,3-2,6 %
Epilepsia y calcificaciones cerebrales	36 %
Alopecia areata	1,8 %

II.4.1. Dermatitis herpetiforme

Esta alteración dermatológica fue descrita en 1884 por Duhring, cuatro años antes de que Gee definiera la EC (Duhring, 1884).

La *dermatitis herpetiforme*, también conocida como “enfermedad de Duhring”, “enfermedad celíaca de la piel” o “expresión cutánea de la intolerancia al gluten”, es la

manifestación cutánea exclusiva de la EC. De hecho, el 90% de los niños con dermatitis herpetiforme presentan alteraciones histológicas compatibles con la EC (Calvo y Marugán, 2009)

Los pacientes afectados padecen unas lesiones características pequeñas, encarnadas y con pequeñas vesículas que recuerdan las provocadas por los herpes, acompañadas de prurito intenso en la piel. Se localizan en cualquier parte del cuerpo, pero preferentemente en los codos, rodillas y cuero cabelludo. El picor es tan molesto que, con mucha frecuencia, las vesículas se revientan a causa del rascado y sólo quedan las heridas provocadas (Chorzelski *et al.*, 1984). Esta es la forma de comienzo de la EC en un buen número de niños celíacos y algunos trabajos demuestran la presencia de estas lesiones dermatológicas un el 25% de los adultos.

Se diagnostica mediante una biopsia de piel. Todos los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen, en mayor o menor grado de lesión intestinal, una EC intestinal. Sin embargo, la lesión cutánea no se relaciona con la intensidad de la lesión intestinal y en más del 50% de los casos no sufren ningún síntoma digestivo (Westerberg *et al.*, 2006).

Por tanto, al igual que los celíacos, los pacientes con esta sintomatología cutánea también tienen el factor de predisposición genética y una alta prevalencia de familiares afectados (Katz *et al.*, 1972).

Sárdy *et al.* (2002) confirmaron definitivamente la relación entre la EC y la dermatitis herpetiforme: la transglutaminasa intestinal es el autoantígeno de la primera, mientras que la epidérmica es el de la segunda.

El tratamiento, al igual que en la EC clásica, consiste en una dieta exenta de gluten.

II.4.2. Alteraciones congénitas

II.4.2.1. Síndrome de Down y síndrome de Turner

Tanto el síndrome de Down como el síndrome de Turner son enfermedades puramente genéticas causadas por alteraciones cromosómicas. Estos pacientes pueden presentar malformaciones cardíacas, del tubo digestivo, de los ojos o de otros órganos y tienen unos rasgos físicos externos característicos (Cerqueira *et al.*, 2010; Dias Mdo *et al.*, 2010).

Pueden presentar retraso de talla o de peso, distensión abdominal o incluso diarrea o vómitos a causa de las complicaciones propias de la enfermedad, por lo que la sospecha de EC pasa a menudo desapercibida (Farré y Vilar, 2008).

En el síndrome de Down, también llamado trisomía 21, la incidencia de EC del 2,5 al 6% supera notablemente la de la población general, que oscila entre el 0,5 y el 1%. Zubillaga realizó pruebas serológicas de EC a 70 niños asintomáticos con esta trisomía y detectó marcadores propios de la EC en 3 de ellos, lo que representa una incidencia del 4,3% (Zubillaga *et al.*, 2003). Posteriormente, el equipo del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona comunicó en 1997 en el curso del *World Down Syndrome Conference Medical Workshops* una incidencia de EC del 13,6% en los pacientes con Down. Algunos autores presentan una prevalencia de EC en estos pacientes del 16%, lo que supondría un riesgo cien veces superior al de la población general (Carnicer *et al.*, 2001).

En cuanto al síndrome de Turner, patología causada por una ausencia del cromosoma 10 en las mujeres, se comprobó en el año 2000 que entre un 4 y un 8% de las niñas que lo padecen también sufre la EC (Farré y Vilar, 2008).

II.4.2.2. La EC asociada al déficit de IgA

La IgA se sintetiza fundamentalmente en las mucosas de los sistemas respiratorio, digestivo y urinario y desempeña una función protectora de estas mucosas. Se ha

detectado en la población general un déficit de IgA en una persona de cada 500. Esta situación frecuentemente no origina sintomatología infecciosa pero, sin embargo, el 5% de las personas con déficit de IgA también padecen la EC. En la mayoría de los casos, la enfermedad se detecta por el análisis de los marcadores serológicos de clase IgG, que se determinan sistemáticamente en todos los pacientes con déficit de IgA (Marietta *et al.*, 2009).

Para evitar que los pacientes con déficit de IgA y marcadores de celiaquía positivos pasen desapercibidos, conviene analizar siempre la IgA total junto con los marcadores de la EC. Si la IgA sale negativa por un déficit de la misma, se determinarán los anticuerpos IgG (Farré y Vilar, 2008).

II.4.3. Enfermedades autoinmunes

Para explicar la asociación entre EC y otras enfermedades autoinmunitarias, se barajan dos teorías (Abadie *et al.*, 2011):

1. La que atribuye la asociación a una constitución genética que predispone a padecer ambas enfermedades.
2. La que sugiere que la EC no tratada induce a la aparición de más enfermedades autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles. En este sentido, un diagnóstico y tratamiento precoz de la EC evitaría la aparición de estas enfermedades asociadas. La frecuencia de enfermedades autoinmunes entre la población celíaca es diez veces superior a la de la población general. En estos casos, la EC generalmente es atípica y suele diagnosticarse después de la enfermedad inmunitaria. Las razones para sospechar que la EC no tratada favorece la aparición de estas enfermedades se basan en los siguientes hechos:
 - Los pacientes celíacos con más enfermedades asociadas son los que se han diagnosticado más tardíamente. Los celíacos diagnosticados y tratados

precozmente tienen las mismas posibilidades de sufrir estas enfermedades que la población general.

- Algunas de estas patologías asociadas mejoran con la DSG.
- Algunos estudios demuestran una incidencia mayor de estas enfermedades en pacientes que se han sometido a una provocación con gluten para elaborar una tercera biopsia de confirmación, una práctica habitual hasta hace pocos años.

De aquí se plantea la hipótesis de si el tratamiento con la DSG podría ser preventivo en estos casos (Farré y Vilar, 2008).

II.4.3.1. La EC y la diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 o insulino dependiente es una de las primeras enfermedades autoinmunitarias que se asoció con la EC. Entre el 2,5 y el 5% de la población diabética de tipo 1 también padece la EC y se estima que el 3,5% de los hijos de padres diagnosticados con este tipo de diabetes padecerán la EC (Mont-Serrat *et al*, 2008). Un estudio con 463 adultos de Navarra con pacientes diabéticos de tipo 1 detectó una prevalencia del 3% de EC, si bien la mayoría no refería síntomas relacionados con la enfermedad (Vicuña *et al*, 2010).

Estos datos son inferiores a los de un reciente estudio multicéntrico que abarcaba 31 hospitales italianos Y 77 pacientes con diabetes tipo 1, en el cual se detectó una prevalencia de EC del 7,2% mediante métodos serológicos y del 12,2% de EC potencial entre dichos pacientes con serología positiva (Franzese, 2011). Asimismo, en un estudio con 33 niños diabéticos llevado a cabo por Hansen (2006), se detectó la mayor prevalencia de celiaquía hallada en Europa; al 12,3% de estos niños diabéticos se les diagnosticó también EC mediante análisis de anticuerpos y atrofia vellositaria. Dichos datos se repiten en otro estudio realizado en la India con 189 niños diabéticos de tipo 1,

en el cual se detectó que el 11,1% padecían además la EC, mediante análisis serológico e histología duodenal (Bhadada *et al.*, 2010).

De esta situación surgen algunos interrogantes. Si estos pacientes ya eran celíacos antes del debut diabético, quizás el gluten de la dieta haya contribuido al desarrollo de la diabetes. Por el contrario, si la EC se detecta después, o bien el paciente no era celíaco en el momento del debut diabético y la EC se desarrolló después, o bien el paciente ya era celíaco y no se había detectado porque los métodos utilizados no ofrecen una seguridad absoluta. Se ha comprobado que la respuesta de los marcadores serológicos con la DSG en pacientes diabéticos es algo diferente a la de los celíacos no diabéticos y se detectan resultados falsamente positivos (marcadores positivos con biopsia normal) con más frecuencia de lo habitual (Hansen *et al.*, 2006).

Dado que la presentación de la EC puede ser "silente" o sin clínica digestiva, se recomienda analizar los anticuerpos de la EC a todos los pacientes con diabetes tipo 1, tanto al principio como periódicamente (Polanco, 2005). Si los marcadores serológicos salen negativos pero el paciente muestra clínica digestiva, se le debe practicar una biopsia intestinal y con más motivo si tiene algún familiar celíaco o presenta marcadores de susceptibilidad genética HLA-DQ2.

Aunque no hay muchos estudios al respecto, no parece que la DSG mejore el control de la diabetes (Barera *et al.*, 2002).

II.4.3.2. La EC y los trastornos hepáticos

El hígado también puede lesionarse por las alteraciones inmunitarias relacionadas con la EC. El grado de afectación hepática en la EC es tan variable que oscila entre un ligero aumento de las transaminasas (GOT y GPT) hasta un fallo hepático. Se han descrito casos de pacientes candidatos a trasplantes hepáticos que, al descubrirse que eran celíacos, evitaron el trasplante con la instauración de la DSG (Volta, 2008).

La EC puede asociarse a la cirrosis biliar primaria, a la colagenitis esclerosante y a la hepatitis autoinmune. Estas enfermedades cursan con lesión de las células y de los conductos hepáticos y a largo plazo pueden presentar complicaciones graves. Se desconoce por qué unos pocos pacientes celíacos desarrollan simultáneamente estas patologías hepáticas, por lo que se recomienda que ante una enfermedad hepática de causa desconocida se investigue la EC (Farré y Vilar, 2009). De hecho, de un 3 a un 7% de los pacientes con cirrosis biliar primaria, de un 3 a un 6% con hepatitis autoinmune y de un 2 a un 3% con colagenitis esclerosante primaria están afectados también de EC (Volta, 2008).

La alteración más común en los celíacos no tratados es un ligero incremento de la GPT en suero. Un estudio publicado por investigadores del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona demuestra que un 32% de los celíacos no tratados tienen este valor alterado y que se normaliza con la DSG. Mediante el análisis sistemático de marcadores de EC en pacientes con una elevación ligera e inesperada de esta transaminasa, se han descubierto muchos nuevos pacientes celíacos con la enfermedad "silente" o con mínima sintomatología (Farré *et al.*, 1999).

II.4.3.3. La EC y la tiroiditis

Los pacientes con una tiroiditis autoinmune o tiroiditis de Hashimoto, tienen en torno al 4% de posibilidades de padecer, además, una EC. La lesión de la glándula tiroidea puede conducir a un hipotiroidismo y a la necesidad de recibir tratamiento farmacológico para paliar el déficit hormonal. Aunque la instauración de la DSG en los nuevos celíacos afectados de tiroiditis parece que no mejora la evolución, quizás un diagnóstico precoz de la EC prevendría la aparición de la tiroiditis (Fröhlich-Reiterer *et al.*, 2008).

II.4.3.4. La EC y la alopecia areata

La alopecia areata consiste en una pérdida de cabellos en forma de calvas sin causa aparente. Un grado más sería la alopecia total, con una pérdida completa de los cabellos de la cabeza y otro más la alopecia universal, en la que se pierde todo el pelo del cuerpo (King *et al.*, 2008).

La alopecia puede deberse a una alteración inmunitaria, aunque también puede derivarse de déficits de vitamina A o de zinc o a una alteración de la tiroides. Como enfermedad autoinmune, la alopecia areata y la EC pueden estar relacionadas. En los pacientes que padecen la forma parcial o la universal, la alopecia retrocede con la instauración del tratamiento sin gluten. Por tanto, se aconseja que los pacientes afectados por esta alteración cutánea se sometan al análisis de marcadores serológicos de la EC. Bardella *et al.*, (2000b) publicaron que la administración de una DSG en niños con alopecia areata les hizo crecer el pelo completamente.

II.4.3.5. La EC y otras alteraciones

También se ha relacionado la EC con otras enfermedades metabólicas, como el síndrome de Williams (pérdida de material genético en el cromosoma 7), la cistinuria y con enfermedades genéticas como la fibrosis quística de páncreas (Polanco, 2005).

Las patologías neurológicas pueden alcanzar un 35,7% entre los celíacos no tratados, como encefalopatía progresiva, síndrome cerebeloso, leucoencefalopatía, demencia con atrofia cerebral, epilepsia y calcificaciones. Merece una mención especial la frecuente asociación entre EC y epilepsia y calcificaciones occipitales, como se ha comentado anteriormente (Vinken y Bruyn, 1984).

Debido a la alta prevalencia de enfermedades concomitantes, se recomienda la inclusión de los marcadores serológicos en los controles analíticos de estos pacientes. La determinación de anticuerpos debe ser periódica, ya que un resultado negativo en un

momento no descarta la presencia actual de la EC ni su activación posterior (Holmes *et al.*, 1989).

Si el celíaco se expone durante mucho tiempo al gluten, aumentan las posibilidades de desarrollar enfermedades malignas. Este riesgo disminuye a los niveles de la población normal cuando se diagnostica precozmente y la dieta se instaura en el momento de aparición de la enfermedad. Holmes *et al.* (1974) revisaron un amplio número de celíacos y demostraron que aquellos que no seguían la dieta sin gluten presentaban una mayor incidencia de cualquier tipo de malignidad asociada, pero los que llevaban por lo menos cinco años de dieta exenta de gluten este riesgo relativo había desaparecido.

II.5. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

El diagnóstico de la EC se establece mediante una combinación de hallazgos clínicos, serológicos y morfológicos y con la prueba de recuperación clínica tras el tratamiento con la dieta exenta de gluten. Sin embargo, la biopsia endoscópica de intestino delgado constituye el *gold standard* o la clave diagnóstica de la enfermedad (Murray y Green, 1999).

Para un buen diagnóstico es esencial una buena toma de tejido intestinal, así como la preparación de la muestra. Para ello se debe obtener la muestra del duodeno distal o yeyuno proximal mediante una o más biopsias endoscópicas. A continuación, se orienta la muestra hacia arriba sobre un pequeño trozo de papel y se sumerge en formol. Se secciona transversal y secuencialmente la biopsia para conseguir cortes seriados y así observar las criptas paralelas longitudinalmente. La muestra la debe analizar un patólogo experimentado y describir unos hallazgos patológicos determinados (Drut y Rúa, 2001).

II.5.1. Aumento de los linfocitos intraepiteliales

Convencionalmente, se considera un incremento de los LIE (linfocitos intraepiteliales) más de 40 linfocitos por 100 enterocitos, si bien algunos autores estiman un aumento significativo más allá de 20-25 LIE por 100 enterocitos (Hayat *et al.*, 2002).

El aumento de LIE es el primer y más sensible signo producido por el gluten en la mucosa intestinal y constituye por sí solo la característica histopatológica más relevante. Esto, junto con la atrofia vellositaria y la hiperplasia de las criptas inducidas por el gluten, constituye las características histológicas de esta enteropatía (Mäki y Collin, 1997).

Los LIE están aumentados en la mucosa del intestino delgado, si bien también se detectan niveles altos en otras mucosas, como la estomacal, oral o del intestino grueso (Cellier *et al.*, 1998).

En las formas latentes, a menudo el incremento de LIE es la única alteración histológica que se observa, puesto que la estructura de las vellosidades y la lámina propia tienen aspecto normal. No obstante, no es patognómico de la EC, ya que en muchas enfermedades intestinales también se encuentran aumentados, como en la giardiasis, enteropatía inmune, esprúe tropical o intolerancias alimentarias (Marsh y Crowe, 1995).

Los LIE son una subpoblación heterogénea de linfocitos T que se entremezclan con las células epiteliales y que tienen un papel inmunológico importante ante la respuesta a antígenos en la mucosa intestinal. Más del 95% de los LIE son CD3+ CD2+ y alrededor del 70-80% son CD8+, mientras que la mayoría de los individuos sanos son CD3+ CD8+ (Hayat *et al.*, 2002). Para identificar los LIE, se tiñen con xilina-eosina o se marcan con anticuerpos monoclonales anti-CD3.

II.5.2. Cambios en la lámina propia

La mucosa intestinal de individuos sanos no contiene neutrófilos, pero sí células plasmáticas y linfocitos T en número variable, junto a macrófagos y, puntualmente,

eosinófilos. Estas células presentes fisiológicamente en la mucosa constituyen el sistema linfoide asociado a las mucosas (MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue*) (Oberhuber *et al.*, 1998).

En las mucosas con las vellosidades atrofiadas suele aumentar el número de células en los dos tercios superiores de lámina propia, predominantemente los linfocitos y las células plasmáticas. La detección de muchos eosinófilos sugeriría una etiología alérgica, si bien el incremento paralelamente del número linfocitos conduciría al diagnóstico de EC. En el infiltrado inflamatorio también se pueden encontrar neutrófilos. Los pacientes con EC asociada a déficit de IgA muestran menos proporción de células inflamatorias en la lámina propia (Oberhuber *et al.*, 1998).

No obstante y aunque el estudio de lámina propia puede ayudar al diagnóstico, ninguno de estos hallazgos es específico ni suficiente para confirmar la EC.

II.5.3. Lesión de los enterocitos

En las fases iniciales o latentes de la enfermedad, los enterocitos no presentan cambios llamativos. Pero cuando la lesión es severa, el epitelio adopta un aspecto pseudo-estratificado a causa de cambios inespecíficos, como la atenuación del borde en cepillo, basofilia, apariencia cuboidal, vacuolización citoplasmática supranuclear y pérdida de polaridad. El incremento del índice mitótico en las criptas apoya el hecho de que la proliferación intenta reparar el daño epitelial causado (Trier, 1998).

Esos hallazgos tampoco diagnostican por sí mismos la EC.

II.5.4. Atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas

La atrofia del borde en cepillo del enterocito es la característica histológica más llamativa en la EC e implica un daño intestinal severo. Además es fácilmente reconocible tanto por endoscopia como por cortes histológicos (Drut y Rúa, 2001).

Como norma, se puede valorar el cociente vellosidad/cripta si se identifican cuatro o más criptas paralelas, no tangenciales y adyacentes. Valores inferiores a 2,5 del cociente vellosidad / cripta implican atrofia. Asimismo, en una mucosa normal se distinguen al menos cuatro vellosidades normales con morfología "en dedo de guante" en el mismo corte (Antonidi, 2003).

Parece que los factores de crecimiento liberados por células mesenquimales y por los LIE son los responsables de la hiperplasia de las criptas (Takahasi *et al.*, 1996).

Las nomenclaturas que describen los grados de atrofia vellositaria varían según centros y autores. Oberhuber clasifica la atrofia en atrofia vellositaria leve, marcada atrofia vellositaria y mucosa plana o atrofia vellositaria completa (Oberhuber *et al.*, 1998).

Drut y Rúa (2001) proponen otra gradación cuantificable con el cociente vellosidad/cripta, de manera que la mucosa normal presenta un valor de 2,5; grado 1 entre 2,5 y 2; grado 2 entre 1 y 2; grado 3 entre 1 y 0,5 y grado 4 menor de 0,5.

Pero la nomenclatura más aceptada actualmente es la clasificación modificada de Marsh, que de forma corta y precisa permite la comparación de las lesiones intestinales en las distintas fases de la enfermedad en el mismo paciente o entre ellos (Marsh 2001).

- Marsh 0: *mucosa normal*. No hay signos de enfermedad; se cuentan al menos 4 vellosidades normales "en dedo de guante" consecutivas en el mismo corte histológico.
- Marsh 1: *lesión infiltrativa*. En la mucosa con estructura normal se observa un aumento en el número de LIE. Este tipo de lesión se observa en pacientes celíacos que consumen una DSG e indica que ingieren mínimas cantidades de gliadina o que el paciente aún no está en remisión completa. Si se manifiesta en familiares de celíacos, significaría una celiacía potencial.
- Marsh 2: *lesión hiperplásica*. La estructura de las vellosidades es normal, pero se caracteriza por un incremento de los LIE sobre unas criptas hiperplásicas.

Este tipo de lesión se encuentra básicamente en estudios experimentales o raramente en pacientes con dermatitis herpetiforme.

- Marsh 3: *lesión destructiva*. Estas lesiones son diagnósticas de EC. Aunque el aumento en el número de LIE es un criterio necesario para este tipo de lesión, en alguna ocasión puede observarse un número normal si el paciente acaba de comenzar la DSG. Según el tipo de atrofia, se subdivide en:

-Tipo 3a: atrofia vellositaria leve.

-Tipo 3b: atrofia vellositaria marcada.

-Tipo 3c: mucosa plana o atrofia vellositaria total.

- Marsh 4: *lesión hipoplásica*. En esta lesión, muy poco frecuente, se caracteriza por una mucosa plana con criptas normales y sin aumento de los LIE. Parece un tipo de lesión "histórica" que se producía en niños desnutridos.

II.6. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

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 antiendomiso (EmA) (Chorzelski *et al.*, 1984) redujeron las tres biopsias que se realizaban hasta 1977, tal como pautaban los criterios diagnóstico de Interlaken (McNeish *et al.*, 1979). 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 transglutaminasa tisular (TGt), principal antígeno del endomiso, condujo a técnicas fácilmente automatizables y supuso la generalización de su uso (Dieterich *et al.*, 1997). 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 adulta.

La facilidad diagnóstica ha llevado a un gran aumento de los casos de EC. Respecto a esto, Zeballos y Weisman (2001) comentaron que "más grave que la sensibilidad al gluten es la insensibilidad para diagnosticarla".

II.6.1. Anticuerpos antigliadina (AAG)

Debido a su alto contenido en prolina, las enzimas del tracto gastrointestinal degradan con gran dificultad las proteínas del gluten (Shan *et al.*, 2002). En el intestino delgado de los celíacos, las proteínas del gluten, parcialmente degradadas, son modificadas por la actividad de la enzima transglutaminasa tisular (TGt) (Arentz-Hansen *et al.*, 2000).

Los AAG constituyeron la primera herramienta serológica útil en el diagnóstico de la EC. Estos anticuerpos contra elementos de la dieta se dirigen contra determinantes antigénicos muy conservados de la α -gliadina compartidos con las fracciones β , γ y ω de este antígeno. Sin embargo, estos anticuerpos no son específicos de la EC, ya que se encuentran en otras enteropatías o incluso en individuos normales, quizás por un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal (Ferguson y Carswell, 1972).

Los AAG séricos de clase IgA son los más específicos de la EC y se negativizan rápidamente tras la retirada del gluten. El isotipo IgG resulta más sensible, pero inespecífico, y se detecta también en controles no celíacos. Las IgG presentan una cinética más lenta; permanecen más tiempo en plasma e incluso no desaparecen, por lo que se utilizan las IgA para el control evolutivo. Los AAG de tipo IgE e IgM carecen de valor diagnóstico para la EC (Juto *et al.*, 1985).

En su conjunto, los AAG aportan una sensibilidad y especificidad del 70 al 80%, muy inferior a las de otros marcadores serológicos, razón por la cual se ha limitado mucho su uso. La falta de sensibilidad de los anticuerpos antiendomiso IgA por debajo de los dos

años de edad y el seguimiento de la DSG justificarían la utilización de estos marcadores, pero en estas indicaciones son superados por sus sucesores naturales: los anticuerpos anti-peptidos deaminados de gliadina (aDGP) (Ferfaglia *et al.*, 1995).

II.6.2. Anticuerpos antirreticulina (AAR)

Inicialmente, se descubrieron este tipo de anticuerpos en pacientes con dermatitis herpetiforme y más tarde se detectaron en la EC (Seah *et al.*, 1971). Los AAR también se pueden asociar a muchas patologías, ya que no son organoespecíficos.

En un estudio de autoanticuerpos en roedores con esta enfermedad, se describieron unos patrones de inmunofluorescencia similares a los de las tinciones argénticas específicas para reticulina, por lo que se les denominó así. Más tarde, se detectaron también en la EC. Rizzeto y Doniach desglosaron varios patrones de inmunofluorescencia distintos y asociaron el patrón R1 a la EC, con localización característica en hígado, riñón, glándulas y musculatura estomacal (Rizzeto y Doniach, 1973).

Se observó que las gliadinas del trigo y las prolaminas de otros cereales se unían específicamente a estas zonas con un patrón similar al R1. Actualmente se sabe que se debe a la presencia de transglutaminasas tisulares en estas zonas (Unsworth y Holborow, 1985).

Los AAR de clase IgA son los que presentan un mayor valor diagnóstico de la EC, si bien hay que descartar un déficit de IgA previo. Los estudios les atribuyeron unos notables, pero muy variables, valores de efectividad para el diagnóstico de la EC activa, ya que se publicaron datos de hasta el 97% de sensibilidad y de un 84 a un 100% de especificidad. No obstante, no se llegó a generalizar su uso, posiblemente por problemas técnicos y de interpretación de los patrones (Mäki *et al.*, 1984).

II.6.3. Anticuerpos antiendomiso (AEm)

La descripción del patrón de autoanticuerpos AEm IgA en la dermatitis herpetiforme y en la EC por inmunofluorescencia (IFI) sobre cortes de cordón umbilical humano (Anderson y Husebekk, 1998) o sobre esófago de mono (Cholzelski *et al.*, 1984) revolucionó el diagnóstico de la EC. Estos marcadores superaban la eficiencia de los AAR IgA patrón R1 sobre tejidos de roedor, alcanzando una sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Se detectan anticuerpos de clase IgG e IgA, pero es el isotipo A el de valor diagnóstico en individuos IgA competentes (Rostom *et al.*, 2005).

El problema principal de la utilización de estos anticuerpos es de tipo técnico, ya que la técnica de IFI requiere de la interpretación del analista y, por lo tanto, es subjetiva y precisa de personal muy entrenado y experimentado. En cuanto a eficiencia, no hay diferencia entre la utilización de cordón umbilical humano o *muscularis mucosae* de esófago de simio, pero estos últimos son caros y escasos, mientras que el patrón sobre cordón umbilical es más difícil de interpretar (Rostom *et al.*, 2005).

II.6.4. Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATGt)

Los problemas técnicos de los AEm se solventaron con la aparición de los ATGt, que permitieron automatizar las determinaciones (Dieterich *et al.*, 1997). Inicialmente, se utilizó el hígado de cobaya como fuente de antígeno pero aparecían falsos positivos en hepatopatías. Con el uso de antígenos humanos de eritrocitos o recombinantes, la especificidad mejoró mucho, pero aún aparecen falsos positivos en hepatopatías, en artritis reumatoide, psoriasis o enfermedad de Crohn, por lo que en esas patologías se debe validar con AEm los resultados positivos de ATGt. Aun así, los ATGt de isotipo IgA presentan unas especificidades entre el 89 y el 96% y unas sensibilidades próximas al 100% (Rostom *et al.*, 2005).

Los AEm reaccionan principalmente con el antígeno TGt, sin embargo parece que otros antígenos menores del endomiso se unan también a estos anticuerpos. Probablemente por este motivo no concuerden totalmente los resultados de AEm y ATGt

de tipo IgA, tanto en el sentido AEm+ / ATGt- como en el contrario. En general, los AEm más específicos y los ATGt son más sensibles, en especial con el antígeno recombinante humano. No obstante, ambos marcadores 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. (Rostami *et al.*, 1999) En contraposición, también se pueden detectar estos marcadores en pacientes con la mucosa normal o con alteraciones leves (Marsh 0 ó 1) (Hadithi *et al.*, 2007).

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 leves (Abrams *et al.*, 2004). 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 αDGP (Reeves *et al.*, 2006). No obstante, el menor número de biopsias de control en DSG dificulta la determinación efectiva del mejor marcador de control dietético.

El uso de marcadores serológicos como herramienta de cribaje previa a la biopsia intestinal hizo aumentar artificialmente su valor predictivo positivo e invalidó la valoración de falsos negativos (Abrams *et al.*, 2004).

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 explantes de biopsias intestinales pudieran ser una herramienta útil para aclarar los casos "seronegativos" o para evitar las pruebas de provocación *in vivo* (Bonamico *et al.*, 2006).

II.7. FACTORES GENÉTICOS

La asociación de la EC con la región HLA es una de las más fuertes descritas en cualquier patología (Louka y Sollid, 2003). El HLA está formado por un conjunto de genes polimórficos que codifican proteínas responsables de la presentación de antígenos a células T. En la mayoría de las poblaciones celíacas estudiadas, más del 90% de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02. Están ubicados en *cis* dentro del halotipo DR3/DQ2 (presentación más frecuente en el centro y norte de Europa) y en *trans* en el genotipo heterocigoto DR5/DR7 (más frecuente en la cuenca mediterránea). Sin embargo, este heterodímero está presente en el 25 a 30% de la población general. De los pacientes DQ2 negativos, muchos presentan un segundo heterodímero de riesgo, el DQ8, codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302 en *cis* y asociado al DR4 (Karell *et al.*, 2003). Los pacientes que no expresan ni el DQ2 ni el DQ8 completos son portadores de algunos de los alelos que codifican para el DQ2 por separado (DQA1*05 o DQB1*02). Entre los individuos portadores del DQ2, los que presentan una doble dosis del alelo DQB1*02 podrían tener un mayor riesgo de desarrollar la EC, como es el caso de los homocigotos DR3/DR3 y los heterocigotos DR3/DR7 (Polvi *et al.*, 1998).

La concordancia entre hermanos HLA idéntico (30%) induce a pensar que en la susceptibilidad genética intervienen otros genes de dentro y de fuera de la región HLA. Además, menos del 2% de los individuos portadores del DQ2 o del DQ8 desarrollan la enfermedad, por lo que es probable la acumulación de riesgos por intervención de otros muchos genes de acción menor y que podrían ser distintos para cada población o incluso para cada individuo. Estos genes podrían ser funcionales (implicados en la inmunopatogenia) o posicionales (localizados en una región asociada) (Bourgey *et al.*, 2007).

Actualmente, los únicos marcadores de riesgo para EC con utilidad clínica son los alelos del HLA-DQB1*02 y *0302 y DQA1*05. La determinación de los halotipos extendidos, incluyendo los genes del DRB1, podrían definir una gradación de la susceptibilidad, aunque falta definir su trascendencia clínica (Hernández-Charro *et al.*, 2008).

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 situaciones (Hernández-Charro *et al.*, 2008):

- 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 intestinal (Hadithi *et al.*, 2007).

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 negativo (Hadithi *et al.*, 2007).

II.8. EPIDEMIOLOGÍA

II.8.1. Prevalencia mundial de la EC

Con una prevalencia aproximada de 1 por cada 100-200 nacidos vivos, la EC es la enteropatía inducida por alimentos más frecuente en el mundo occidental (Rostom *et al.*, 2006). Hasta principios de los años 90, la EC se consideraba como una patología poco frecuente, con una prevalencia del 0,1% o inferior (Sood *et al.*, 2005), que afectaba fundamentalmente a niños de origen caucásico y que cursaba con un cuadro de malabsorción intestinal. Recientes estudios europeos y americanos presentan la EC como un proceso frecuente con una prevalencia de 1 de cada 82 a 300 personas (1,2 a 0,3%), de distribución mundial, que afecta tanto a niños como a adultos y que puede manifestarse con formas clínicas atípicas o silentes (Not *et al.*, 1998).

Este cambio conceptual se ha basado en (Riestra, 2009):

- El desarrollo de métodos serológicos sensibles y específicos que han permitido seleccionar a individuos con alta probabilidad de padecer la enfermedad. La determinación de ATGt humana es hoy en día el método de laboratorio de elección para la búsqueda de casos.
- 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 elevado.

La prevalencia de la EC (tamaño del iceberg) en un área geográfica depende fundamentalmente de la frecuencia del HLA-DQ2/DQ8 en la población. En países como

Japón, donde la frecuencia del HLA-DR3/DQ2 es muy baja, se diagnostica muy poco la enfermedad, mientras que en la población saharauí, en la cual el 40% son portadores del HLA-DQ2 y los cereales son la base de la dieta, la prevalencia de la EC alcanza al 5% de los sujetos. Sin embargo, la proporción de pacientes diagnosticados (parte emergente del iceberg) depende 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 cereales ingeridos) (Catassi, 1996).

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 estudios epidemiológicos recientes se ha hallado una prevalencia de 1 de cada 100-400 individuos (1,00-0,25%) (Talley *et al.*, 1994).

La prevalencia de EC en niños se sitúa entre 1:285 (0,35%) y 1:77 (1,30%) en Suecia (Cavell *et al.*, 1992; Carlsson, *et al.* 2001). En Finlandia oscila entre 1:99 (1,01 %) (atrofia vellositaria) y 1:67 (1,49%) (anticuerpos y HLA) (Mäki *et al.*, 1993). Los valores de prevalencia de la enfermedad de Australia, Nueva Zelanda, Israel y Argentina, se asemejan a los citados (Rewers *et al.*, 2005). En los Estados Unidos, la incidencia acumulada de la presencia de IgA ATGt a la edad de cinco años es de 1:104 (Hoffenberg *et al.*, 2003), mientras que en adultos, esta varía entre 1:1750 (0,06%) en el caso de la forma activa (Murray *et al.*, 2003) y 1:105 (0,95%) para la presencia de autoanticuerpos (Fasano *et al.*, 2003).

En un estudio italiano con 5280 escolares de enseñanza secundaria sometidos a un test de anticuerpos, se detectó una prevalencia de EC tras biopsia yeyunal confirmativa en uno de cada 230 niños (0,44%) y en uno de cada 106 (0,94%) la presencia de anticuerpos fue positiva. En la población general la prevalencia alcanzaba el 0,50%. El ratio de casos sin diagnosticar antes del cribado fue de 1 de cada 6,4 (15%) (Catassi *et al.*, 1995).

En Turquía, un estudio a nivel nacional con 20190 estudiantes de 6 a 17 años detectó, tras cribado serológico, resultados de biopsia coincidentes con EC en 95 niños. Por tanto, la prevalencia de la enfermedad es de 1:212 niños (0,47%) (Dalgic *et al.*, 2011).

Los resultados epidemiológicos no se pueden extrapolar de unas áreas geográficas a otras. Así, en un estudio promovido por la Unión Europea se demuestran las importantes variaciones entre países miembros. Por ejemplo, la prevalencia en Irlanda (1:85, 1,18%) supera con mucha distancia la de Alemania (1:518, 0,19%). Esto se explica con los factores ambientales tales como infecciones gastrointestinales, edad de inicio de consumo de gluten, cantidad ingerida de este o supresión de la lactancia con la introducción del gluten, los cuales difieren en áreas geográficas próximas y en momentos (Kondrashova *et al.*, 2008). Además, en la mayoría de estudios de prevalencia de la EC, la mayoría de los adultos no estaban diagnosticados antes de someterse al test de screening (Ivarsson *et al.*, 1999).

Así se explicaría el fenómeno conocido como la "epidemia sueca", en la que la EC alcanzó a uno de cada 77 niños menores de dos años y medio (1,30 %) (Carlsson *et al.*, 1998). El hecho fue puesto en evidencia en los años 90 al detectarse en los años 85-87 un incremento de cuatro veces el número de casos diagnosticados de EC, la mayoría de los cuales correspondía a lactantes con sintomatología digestiva. Observaron en este estudio que la epidemia era compatible con la modificación e interrelación de los factores ambientales anteriormente citados (Ivarsson *et al.*, 2000).

Estudios detallados de esta población que sufrió la epidemia demostraron que el riesgo de EC era el doble para mujeres que para hombres, lo que sugiere que las mujeres son más vulnerables a factores medioambientales. También se observó que el riesgo para EC era mayor para los niños (<2 años) nacidos en los meses de verano. Se especula que los niños nacidos en verano están expuestos a infecciones víricas ambientales en edad de mayor riesgo, pero también se conjetura sobre factores no ambientales. La importancia de factores dietéticos cobra fuerza al analizar en detalle el porqué dos países vecinos como Suecia y Finlandia tienen formas distintas de presentación de la enfermedad: mientras Finlandia presenta formas paucisintomáticas, en Suecia predominan las formas digestivas en lactantes menores de dos años. Se comprobó que a los nueve meses los niños suecos consumían el triple de gluten que los niños en Finlandia y a los doce meses el

doble. Por otra parte, países como Estonia, con un consumo de gluten muy bajo, tiene una incidencia de EC muy baja. El seguimiento de la población que sufrió la epidemia mostró que en el periodo post-epidemia, la media de edad de los casos nuevos diagnosticados era superior en comparación con otras poblaciones, pero la mayoría de casos pertenecían a las cohortes nacidas en los años de epidemia. El aumento de riesgo ligado a ciertos hábitos podría, pues, prolongarse a lo largo de la infancia e incluso hasta la edad adulta (Ascher *et al.*, 1993).

Asimismo, en un estudio de prevalencia de la EC en el norte de India, se detectó una frecuencia de la EC de uno de cada 310 escolares estudiados (0,3%). En esta zona del país, el trigo es un alimento básico, a diferencia de otros países orientales donde la prevalencia de la EC se supone baja. Esto lleva a pensar que la EC en la India es más común de lo que previamente se pensaba, con una prevalencia similar a la de países occidentales (Sood *et al.*, 2006). En cuanto a esto, Pooni *et al.* (2006) sostienen que la EC está muy infradiagnosticada en el norte de la India y que el diagnóstico serológico con ATGt es una herramienta esencial para el cribado de la enfermedad en niños con el fin de evitar complicaciones a largo plazo.

Las cifras de prevalencia varían también según la población de estudio y el tipo de centro de investigación. La frecuencia sería tres veces más importante en los americanos hispanos que en los blancos no hispanos. Se observan tasas de prevalencia cercanas a las de Europa o Estados Unidos en el norte de África, Medio Oriente o en India (Rewers *et al.*, 2005). Por el contrario, la EC es casi desconocida en el sur de Asia y en el África negra. 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 (Dube *et al.*, 2005). Las tasas de prevalencia también pueden variar hasta un 50% en individuos tratados en un hospital de referencia.

Así, la prevalencia de la EC activa varía mucho en las diferentes poblaciones y la mayoría de formas atípicas y silentes quedan sin diagnosticar. Por el contrario, cuando se tienen en cuenta las formas activas y las silentes detectadas por los autoanticuerpos, la prevalencia de la EC en la población general es bastante comparable, entre el 0,7 y el

2%. 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 vida (Rewers *et al.*, 2005).

La incidencia, número de casos nuevos de EC en la población, ha aumentado de manera muy importante durante los últimos 30 años. De hecho, ha pasado desde 2 a 3 casos hasta 9 e incluso 13 nuevos casos por 100.000 habitantes y año (Murray *et al.*, 2003; Cook *et al.*, 2004). Este aumento de la incidencia con el tiempo refleja probablemente el mejor reconocimiento de formas atípicas y silentes gracias a los tests 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 diferentes podrían explicar las variaciones geográficas y de la incidencia de la EC (Rewers *et al.*, 2005).

II.8.2. Prevalencia de la EC en España

Según los datos consultados, en los últimos diez años, en España se han publicado cuatro estudios epidemiológicos poblacionales. Riestra *et al.* (2000) comprobaron en un estudio fundamentalmente de adultos que uno de cada 389 asturianos era celíaco (0,3%). Posteriormente, Cilleruelo *et al.* (2002) demostraron una prevalencia de la EC de 1 de cada 220 niños en Madrid (0,5%). Dos años después, Castaño *et al.* (2004) encontraron un celíaco de cada 118 niños de tres años en el País Vasco (0,8%). La realización de un cribado serológico con ATGt en donantes de sangre de la Comunidad de Madrid puso de manifiesto que la prevalencia aumentó de 1:738 (0,14%) que ya estaban diagnosticados a 1:222 (0,5%), tras biopsia intestinal e incluyendo las formas leves de enteropatía Marsh 1 (García *et al.*, 2007).

Según los últimos trabajos, la prevalencia en España se ha incrementado y su valor oscila entre 1:100 y 1:70 en el niño (1,0 y 1,4%) (Polanco, 2008) y sobre 1:350 y 1:389 en el adulto (0,5% y 0,3%) (Casellas, 2006). Estas cifras pueden ser, incluso, más elevadas,

teniendo en cuenta que hay muchos pacientes con formas silentes o asintomáticas no diagnosticados.

Aunque en España no se han realizado estudios poblacionales amplios que incluyan todo el territorio y sin sesgos por selección de grupo, los trabajos publicados hasta el momento con la estrategia de detección de AEm y ATGt reflejan una prevalencia de 0,45 a 0,85% en la población pediátrica y 0,26% en la población adulta (Riestra, 2009).

Recientemente, Mariné *et al.* (2011) han detectado una prevalencia de EC de 1:204 (0,5%) en un grupo de 4230 individuos entre 1 y 80 años de edad, tras cribado serológico con ATGt y EmA.

II.8.3. Prevalencia de la EC en la Comunidad Valenciana

El incremento del número de pacientes diagnosticados de EC en la Comunidad Valenciana en los últimos años sugiere una mayor incidencia real de la enfermedad.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital La Fe se revisó la casuística correspondiente a los años 1999-2003, y se comparó con el período 1989-1998. En el período de tiempo evaluado no se observó un mayor número de formas asintomáticas de EC, hecho que en principio sugeriría que el aumento de casos detectados no estaría relacionado con un uso generalizado de marcadores serológicos de EC. En otras palabras, no se estarían descubriendo formas atípicas o paucisintomáticas por una política de despistaje o una mayor concienciación hacia esta enfermedad. El aumento del número de casos diagnosticados correspondía mayoritariamente a formas clásicas de enfermedad en niños menores de dos años, con sintomatología digestiva y afectación nutricional importante, y no se detectó un incremento paralelo de formas silentes. Por lo tanto, dicho aumento del número de casos registrados no parece atribuible a un mayor conocimiento de la enfermedad ni a un mayor estado de alerta para la detección precoz de la misma (Ribes *et al.*, 2005).

Por otra parte, en los estudios de prevalencia de la enfermedad que este mismo equipo realizó a principios de los 90 y que abarcaban toda la población pediátrica valenciana, se halló una prevalencia de 1:2000-25000 nacidos vivos (0,05-0,004%). Con el aumento posterior del número de casos nos acercaríamos a una prevalencia similar a la que ostentan actualmente otros países europeos geográfica y genéticamente muy próximos al nuestro (Ribes-Koninckx *et al.*, 1992).

La prevalencia de la EC en niños diabéticos de la Comunidad Valenciana es del 2,85%, la cual es mayor que en la población general de esta Comunidad (Calero *et al.*, 1996), uno de cada 2500 nacidos vivos (0,40%) (Ribes-Koninckx *et al.*, 1991).

Sin embargo, será necesario un análisis del comportamiento de cohortes en los próximos años antes de poder concluir que el aumento de casos registrados corresponde a un incremento real de la prevalencia de la enfermedad en nuestro medio, cuya etiología habría que investigar en el contexto de los factores ambientales.

II.8.4. Distribución por edad y sexo

Según Riestra (2009), la EC es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 2:1. Este dato, ya descrito en la bibliografía, probablemente se deba a que en la mujer la enfermedad se diagnostica más, pues la demanda metabólica es mayor durante la edad fértil y los déficit de hierro y calcio son más llamativos (Corazza *et Gasbarrini*, 1995).

En relación a la edad, el mayor número de diagnosticados se concentra en las franjas de 1 a 3 años y de 30 a 50 años. En Asturias, la edad media al diagnóstico en niños es de 42 meses y el 67% de los casos se diagnostica a los 3 años de edad, mientras que en adultos la edad media al diagnóstico es de 41 años y el 8% de los casos se diagnostica en mayores de 60 años (Riestra, 2006).

Destaca la disminución de la prevalencia de la EC con la edad en la mayoría de los países. En España, la prevalencia en el rango de 2 a 3 años se sitúa en el 0,85% de los

niños, en la franja de 10 a 13 años en el 0,45%, mientras que en los adultos disminuye hasta el 0,26% (Riestra, 2009). Un estudio más reciente demuestra que la prevalencia es mayor en niños (1:71, 1,4%) que en adultos (1:357, 0,28%). Esta diferencia, cinco veces superior en los niños que en los adultos, no se sabe si se debe a factores ambientales sobre los sujetos pediátricos o a una EC latente en adultos (Mariné *et al.*, 2011)

Sin embargo, en otros países como Reino Unido (Bingley *et al.*, 2004), la gráfica por edad es plana, ya que se presenta la misma frecuencia en niños que en adultos. Como nota contradictoria, Vilppula *et al.* (2008) sostienen que la prevalencia aumenta con la edad, sobrepasando el 2% después de los 50 años (Lamireau y Clouzeau, 2011).

II.8.5. Formas de presentación clínica de la enfermedad

La manifestación típica o clásica de la EC, con cuadro de malabsorción intestinal representa solamente una tercera o cuarta parte de los casos, mientras que el resto son formas silentes o no clásicas. Mäki *et al.* (2003) observaron que el 27% de los niños celíacos finlandeses presentaban síntomas clásicos, el 27% se mantenían asintomáticos y el 47% mostraba sintomatología atípica, entre la que destacaban dolor abdominal, diarrea intermitente, estreñimiento, astenia o manifestaciones cutáneas. En los niños españoles, la proporción es semejante: 32% formas clásicas, 32% formas silentes y 36% atípicas y predominan los síntomas digestivos leves y la ferropenia en las formas no clásicas.

En cuanto a la manifestación clínica en adultos, el porcentaje de formas clásicas es menor, del 18%, el 30% son formas silentes y el 52% corresponde a manifestaciones atípicas con clínica digestiva leve y dermatitis herpetiforme (Collin *et al.*, 1997).

II.9. LEGISLACIÓN

II.9.1. Antecedentes

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 significativas (Collin *et al.*, 2004). 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 gluten (Collin *et al.*, 2007).

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 alimentos (Sollid y Khosla, 2005).

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 1981 (*Codex Stan 118-1981*). Dicha normativa 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) (Méndez, 2005).

El enfoque se ha desplazado de la materia prima a los valores límite. El Códex estándar no es una ley, sino una recomendación, y cada país puede decidir por sí mismo la incorporación a su legislación. En este campo se ha adoptado una resolución en la UE, vigente en todos los países de la Unión desde el 13 de febrero de 2009. Las normas anteriores rigen paralelamente con las nuevas durante un período de transición de tres

años, hasta el 1 de enero de 2012. Toda esta normativa se desarrolla en el Reglamento 41/2009 de 20 de enero de la Unión Europea.

La normativa comunitaria se consigue gracias a una propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo español (Polanco *et al.*, 2008), 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.

II.9.2. Norma del *Codex Alimentarius* relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten

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

II.9.2.1. 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.

II.9.2.2. 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 kamut), centeno, cebada, avena 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.

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 kamut), el centeno, la cebada, la avena 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 kamut), el centeno, la cebada, la avena 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 avena o sus variedades híbridas y derivados de los mismos, que algunas personas no toleran y que es insoluble en agua y en NaCl 0,5 M.

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.

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 avena 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%.

II.9.2.3. 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 con el fin de evitar la contaminación con gluten.

II.9.2.4. Etiquetado

La espiga barrada es el símbolo internacional "sin gluten". FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España) es la propietaria a nivel nacional de este símbolo y permite su uso en publicaciones y actividades que organizan las asociaciones de celíacos (**Figura 4**) (www.celiacos.org).

Este símbolo indica que el producto que lo lleva se acoge al *Codex Alimentarius*, es decir, que tiene menos de 20 ppm (mg/kg) de gluten o "producto sin gluten".

Hay empresas que utilizan libremente este distintivo y lo imprimen en sus etiquetas sin solicitar ningún tipo de permiso o autorización y sin realizar, en muchos casos, controles analíticos periódicos que demuestren la ausencia de gluten. En el mercado, este símbolo identifica por igual a empresas que son estrictas en la fabricación de productos sin gluten y a empresas que no son tan estrictas y elaboran productos con mayor o menor presencia de gluten detectable por los actuales métodos analíticos.



Figura 4. Espiga barrada (hasta 20 ppm de gluten).

FACE, integrada por dieciséis asociaciones de carácter autonómico, aboga por que los valores de gluten en los alimentos no superen los 10 ppm. Para ello ha creado la marca de garantía denominada "Controlado por FACE" (**Figura 5**). Esto es un signo utilizado por una pluralidad de empresas bajo el control de su titular que certifica que los productos o servicios a los que se aplica cumplen unos requisitos comunes, en especial en lo que concierne a su calidad, componentes, origen geográfico, condiciones técnicas o modo de elaboración. El objeto de esta marca de garantía es garantizar al consumidor celíaco que los productos que la exhiben han cumplido los requisitos que FACE establece respecto a niveles máximos de gluten de forma que estos alimentos verificados son aptos para el consumo de personas celíacas. El límite crítico que establece FACE es de 10 ppm, inferior a los 20 ppm que establece la legislación vigente para que un alimento pueda etiquetarse como "exento de gluten".



Figura 5. Logotipo de alimentos con la marca de garantía de FACE (hasta 10 ppm de gluten).

Desde su creación en el año 1999, la novedad que aporta esta marca de garantía es la inclusión en el APPCC (Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control) de la industria agroalimentaria de un nuevo peligro, el gluten, y su prevención a través del control exhaustivo de las materias primas y del proceso de producción, basado en la trazabilidad del producto. La certificación con la marca "Controlado por FACE" se consigue mediante la verificación del sistema de calidad del fabricante, que debe incluir como PCC (Punto Crítico de Control) de su sistema APPCC el gluten en toda la cadena productiva, desde la recepción de la materia prima hasta el envasado del producto terminado. La verificación se realiza a través de Entidades acreditadas por ENAC (Entidad Nacional de Acreditación) o cualquier otro organismo de acreditación miembro de EA (*European co-operation for Accreditation*), conforme a los criterios recogidos en la norma UNE:EN 45011:98. De esta manera se garantiza un producto final con unos niveles de gluten menores de 10 mg/kg. El producto terminado se controla mediante una verificación.

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.

II.9.2.5. 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 con 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 (por ejemplo, métodos de ensayo con sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas [ELISA] o basados en el ADN).

5.2 Métodos de determinación del gluten

Desde los años 80 se desarrollaron los primeros métodos inmunológicos de detección de gluten en base a la obtención de anticuerpos policlonales frente a las

prolaminas del trigo (Troncone *et al.*, 2000). No obstante, estudios científicos recientes, también implican a las gluteninas en la toxicidad del gluten (**Tabla 5**).

Tabla 5. Fracciones proteicas de los granos de cereales (fracciones de Osborne).

Fracción		Trigo	Centeno	Cebada	Avena	Maíz
Globulina		Edestina				
Albúmina		Leucosina				
Gluten	Prolamina	Gliadina	Secalina	Hordeína	Avenina	Zeina
	Glutenina	Glutenina	Secalinina	Hordenina	Avenalina	Zeanina

Las gluteninas son subunidades derivadas de la proteína del gluten de trigo. Son responsables de la firmeza de la masa durante el horneado y existen de dos formas: de bajo y de alto peso molecular. En 1999, se descubrió que no sólo las gliadinas eran inmunoestimulantes en la EC, tal y como se había creído durante más de 45 años (van de Kamer *et al.*, 1953), sino que también lo eran las gluteninas. (Howdle, 2006).

Los Criterios de elección del método de detección de gluten de la WGPAT (Immer *et al.*, 2002) deben cumplir estas características:

- Aplicable para un amplio rango de alimentos, independientemente del procesado.
- Debe mostrar una relación directa con la toxicidad del gluten.
- El límite de detección debe estar por debajo de 20 ppm.

Nicholls *et al.* (2009) sugieren que las próximas revisiones del método de detección de gluten deberían incluir además:

- Especificidad: gluten (incluyendo prolaminas y gluteninas) de trigo, centeno, cebada y avena y las especies relacionadas, tales como el trigo duro, la espelta y el kamut o sus híbridos cruzados como el triticale.
- Aplicabilidad: ingredientes procesados (incluyendo el almidón de maíz) y no procesados, alimentos y bebidas.

- Límite teórico de detección: 1 ppm de gluten.
- Límites de Cuantificación: 5 a 50 ppm de gluten.
- Otros parámetros: exactitud (certeza y precisión), recuperación (%R), linealidad, repetitividad (r), reproducibilidad interlaboratorio (R) y medida de la incertidumbre (Nicholls *et al.*, 2009).

Los métodos de detección de gluten se dividen en:

a) ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay, ensayo ligado a enzima o enzimoimmunoanálisis*).

Esta técnica es un método inmunológico clásico y quizás uno de los más utilizados para análisis rutinarios a gran escala. Este método es rápido y sensible siempre y cuando las proteínas no se encuentren desnaturalizadas y se disponga del anticuerpo adecuado (**Figura 6**).

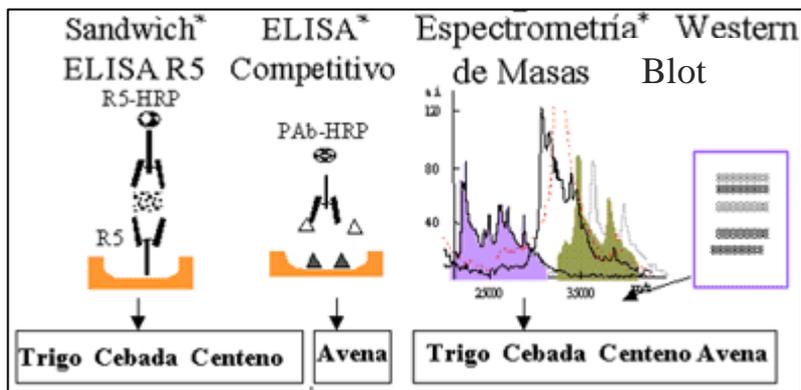


Figura 6. Métodos de detección de gluten.

Skerritt y Hill (1991) desarrollaron el primer método basado en la obtención de un anticuerpo monoclonal frente a la fracción más resistente de las gliadinas, las Ω -gliadinas (ELISA-*sandwich*). El método se adoptó como primer método oficial de la *Association of*

Official Agricultural Chemists (AOAC). Sin embargo, este método tiene poca sensibilidad, puesto que las Ω -gliadinas constituyen la fracción minoritaria de las prolaminas del gluten.

En la década de los 90, un equipo de investigación creó un ELISA competitivo con anticuerpos policlonales de anti-gliadinas con un límite de detección muy fino. Se usa en Argentina como método oficial, pero sin formato comercial (Chirido *et al.*, 1995).

En el año 1998, Méndez desarrolló el anticuerpo R5 monoclonal, que detectaba el epítipo tóxico de la gliadina QQFPF. El R5 reconoce prolaminas de trigo cebada y centeno. Como limitación, no detecta las gluteninas ni las posibles prolaminas de la avena (Méndez *et al.*, 2003). Este anticuerpo ha servido como base para el desarrollo de los métodos ELISA más utilizados actualmente (Valdés *et al.*, 2003).

Los métodos ELISA diseñados mediante un sistema de doble anticuerpo (ELISA tipo *sandwich*), utilizando el anticuerpo monoclonal R5, citado anteriormente (Valdés *et al.*, 2003) (Méndez *et al.*, 2005), son los más utilizados actualmente para el análisis cuantitativo de gliadina de trigo y las prolaminas correspondientes de centeno y cebada en alimentos. En 2006, el ELISA R5 fue aprobado como método de análisis Tipo 1 por el *Codex Alimentarius* (*Codex Stan 118-1981*) para la determinación de gluten en alimentos y es el método recomendado por el *Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity* (WGPAT). Mediante los métodos ELISA R5 es posible alcanzar límites de cuantificación de gluten en alimentos de 5 ppm (**Tabla 6**).

Como inconveniente en la utilización de las técnicas ELISA destaca la posible aparición de falsos negativos, como consecuencia de la incapacidad de los anticuerpos para reconocer las proteínas hidrolizadas durante el procesado en algunos alimentos. También se pueden producir reacciones cruzadas entre especies estrechamente relacionadas, lo que daría lugar a falsos positivos. A pesar de esto, por el momento los métodos ELISA se consideran como la herramienta clave para la determinación de gluten en alimentos.

Tabla 6. Características de los diferentes tests ELISA de detección de gluten (Nicholls *et al.*, 2009).

ELISA/Anticuerpos	<i>Sandwich</i> R5	Competitivo R5	Skerritt	Dekking	Ciclitiría
Método Tipo 1	Actual	-	Anterior	-	-
Especificidad a gliadina	QQFPF	QQFPF	Ω-Gliadina	Gliadinas	
Especificidad a glutenina	No detecta	No detecta	Gluteninas alto PM ¹	Gluteninas	Gluteninas alto PM
Límite de Detección	3 ppm Gluten	922 µg péptido/g	1 ppm Gluten	~1 ppm Gluten ²	Pendiente evaluación
Límite de Cuantificación	5-80 ppm Gluten	1250 µg péptido/g de alimento	3-50 ppm Gluten	No indicado	Pendiente evaluación
Aplicabilidad	Alimentos crudos y procesados excepto productos hidrolizados	Productos hidrolizados	Alimentos crudos y procesados excepto productos hidrolizados	Pendiente evaluación	Pendiente evaluación
Cronograma	1999	2003	1989	2006	2006
Acorde con todos los criterios	X	X	?	?	?

¹⁾ Se une a Gluteninas de alto PM (peso molecular), aunque se debe seguir investigando.

²⁾ Límite teórico de detección para anticuerpos individuales en kits de análisis prototipos.

Este problema se ha intentado solucionar mediante el desarrollo de sistemas "ELISA competitivos". Estos sistemas requieren un único epítipo activo para reaccionar con el anticuerpo, mientras que los ELISA tipo *sandwich* necesitan más de un epítipo activo para construir el complejo *sandwich* (anticuerpo-antígeno-anticuerpo) fundamento del método. Estos sistemas competitivos relacionan el contenido total de gluten en alimentos con la cantidad de posible péptido tóxico, expresando el resultado en forma de µg/g de péptido equivalente. El problema es que, hasta el momento, no se ha podido establecer una forma clara de relación entre la cantidad de péptido cuantificado y la cantidad total de gluten en alimento (Janssen *et al.*, 2007).

Recientemente, el grupo de la Dra. Sousa, de la Universidad de Sevilla, transformó un ensayo de ELISA en protocolo comercial y también fue evaluado positivamente por un estudio multicéntrico (Gavrosdá et al., 2006).

b) TIRAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS

Estos sistemas inmuno-cromatográficos utilizan dos anticuerpos inmovilizados en membrana formando líneas separadas a través de ella. Un anticuerpo es específico frente a las proteínas alergénicas de gluten y el otro sirve como control del sistema.

Sin embargo, estos dispositivos, de sencillo y rápido manejo, únicamente deben emplearse como método cualitativo de detección y no como sistema cuantitativo, ya que alcanzan poca precisión. Estos sistemas declaran una sensibilidad de entre 2 y 4 ppm de gluten.

c) WESTERN BLOT

La técnica de *Western Blot* es un método inmunológico altamente específico útil para la detección cualitativa y cuantitativa de gliadinas en muestras complejas mediante electroforesis. Como ventajas de esta técnica frente a los sistemas ELISA, destacan el que son métodos altamente específicos y que suministran más información cualitativa y cuantitativa que aquellos. La separación electroforética aporta información sobre el peso molecular de las proteínas extraídas. Otra ventaja es una mayor eficacia en la detección de proteínas insolubles.

Entre las limitaciones del método se encuentra la dificultad de su realización, dados los altos grados de formación y especialización requeridos. La principal limitación en la aplicación de esta tecnología a la detección de gluten en alimentos, hoy por hoy, es la falta de disponibilidad de anticuerpos comerciales específicos y fiables, para poder detectar con mayor especificidad las gliadinas y otras prolaminas alergénicas.

Mediante *Western Blot* es posible conseguir un límite de cuantificación de gluten de 8 ppm en alimentos.

d) ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Como ventaja frente a las técnicas inmunológicas anteriormente descritas, la espectrometría de masas, permite identificar prolaminas de trigo, cebada, centeno y avena sin utilizar anticuerpos específicos. El fundamento se basa en la comparación de los perfiles de las proteínas extraídas del alimento frente a los perfiles característicos (espectros de masas) de las diferentes prolaminas extraídas de estándares de cereales.

La espectrometría de masas acoplada a la cromatografía líquida aporta buenas sensibilidad y especificidad. Con el desarrollo de métodos de "ionización débil", como la ionización por electrospray (ESI: *electrospray ionization*) y la desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI : *matrix-assisted laser desorption ionization*), la espectrometría de masas ha emergido recientemente como una herramienta útil para el análisis de biopolímeros de alto peso molecular, como proteínas y ácidos nucleicos (Siuzdak., 1994; Costello, 1999). En particular, la espectrometría de masas ESI es el foco de interés en la química proteica. Estos métodos podrían constituir herramientas rápidas y sensitivas para la determinación de masas moleculares exactas (Fenn *et al.*, 1989; Mann y Wilm., 1995).

Como ventaja frente a las técnicas inmunológicas anteriormente descritas, la espectrometría de masas, permite identificar prolaminas de trigo, cebada, centeno y avena sin utilizar anticuerpos específicos. El fundamento se basa en la comparación de los perfiles de las proteínas extraídas del alimento frente a los perfiles característicos (espectros de masas) de las diferentes prolaminas extraídas de estándares de cereales. El costo del análisis es bajo; sin embargo, el equipo es costoso y requiere de personal cualificado para la elaboración de espectros y la calibración del equipo.

e) MÉTODOS DE ANÁLISIS BASADOS EN LA DETECCIÓN DE ADN

Los métodos analíticos basados en la detección de ADN son eficaces cuando el alimento ha sido procesado. Mediante esta técnica se detecta ADN, pero no se sabe a qué proporción de proteínas o péptidos tóxicos corresponde.

La cantidad de muestra no es un inconveniente, ya que, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) se puede aumentar o

amplificar la cantidad de ADN que se pretende detectar. La utilidad de este método radica en la detección de fragmentos específicos de ADN para identificar las distintas variedades vegetales en una determinada muestra vegetal o de alimento (ADN de trigo, cebada, centeno, etc.).

f) BIOSENSORES

Empiezan a aplicarse nuevas tecnologías a la detección de gluten en alimentos basadas en la utilización de biosensores. Estos dispositivos aportan como ventajas la posibilidad de automatizar y miniaturizar tanto la extracción como la detección de gluten de una forma sencilla y rápida. El inconveniente es la dificultad del desarrollo y el alto coste de utilización de forma rutinaria de estos sistemas una vez comercializados (Nassef *et al.*, 2008).

Según los autores, algunos de los estudios desarrollados muestran una excelente correlación entre los resultados obtenidos por estos novedosos sistemas y la técnica ELISA, por lo que estos podrán aplicarse en un futuro al análisis de gluten en alimentos crudos y procesados (Esteban *et al.* 2010).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

III.1. OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis doctoral es evaluar el estado nutricional y el estado de salud de un grupo de pacientes celíacos de la Comunidad Valenciana, así como determinar sus características antropométricas.

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

- Evaluar el estado nutricional de los enfermos celíacos con DSG por métodos antropométricos.
- Evaluar la ingesta alimentaria y los hábitos dietéticos de los individuos sometidos a este estudio.
- Detectar los principales inconvenientes sociales ocasionados por la enfermedad.
- Estudiar el impacto de la dieta sin gluten en los individuos celíacos.
- Obtener información sobre los rasgos clínicos, tiempo y naturaleza del proceso diagnóstico en individuos con EC.
- Establecer la frecuencia de enfermedades asociadas.
- Determinar qué proporción de individuos y de sus familiares de primer grado padecía otras enfermedades inmunológicas asociadas.
- Evaluar la utilidad de los talleres educativos para la adquisición de conocimientos en los niños celíacos.

III. 2. PLAN DE TRABAJO

- Dividir los pacientes en dos grupos dependiendo de su edad: hasta los 14 años se incluyeron en niños y a partir de 17 años en adultos. Ningún paciente se encontraba en la franja de edad entre 15 y 16 años.
- Medir y analizar el peso y altura de los pacientes estudiados.
- Estudiar la ingesta individual mediante el uso del diario dietético de 24 horas basado en tres días, dos de ellos laborables y uno festivo.
- Complimentar un cuestionario de salud.
- Estimar la energía y los nutrientes aportados a partir de los alimentos ingeridos.
- Calcular la ingesta recomendada de energía y nutrientes, teniendo en cuenta la edad, sexo y situación fisiológica de cada individuo.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. SUJETOS OBJETO DE ESTUDIO

El universo muestral lo constituyeron 200 asociados de la Asociación de Celíacos de la Comunidad Valenciana (ACECOVA) de ambos sexos y diferentes rangos de edad a los que se les pasaron los cuestionarios (**Anexo 1**). Se incluyeron las tres provincias, Castellón, Valencia y Alicante.

Tras descartarse 34 cuestionarios por irregularidades en la cumplimentación, el tamaño muestral fue de 166 individuos celíacos de la Comunidad Valenciana: 98 adultos y 68 niños. De los adultos, 76 eran mujeres y 22 varones. De los sujetos infantiles, 20 eran niños y 48 niñas, con edades comprendidas entre 1 y 14 años.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universitat de València y, en función de la legislación vigente (Anónimo, 2002), se recabó el consentimiento informado de los pacientes, a los cuales previamente se les explicó la naturaleza y propósito del estudio, para analizar de forma anónima sus determinaciones (**Anexo 2**).

Con el fin de cumplir la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, la propia Asociación envió un correo electrónico a todos los asociados y colgó un anuncio del estudio en la página web (www.ACECOVA.org) (**Figura 7**). También se aprovecharon las Asambleas Generales de la Asociación de 2008 y 2009 para convocar a los asistentes a la participación en el estudio.



Figura 7. Anuncio del estudio en la página web de ACECOVA

IV.1.1. Evaluación antropométrica

Se evaluaron los datos antropométricos de 139 sujetos celíacos. De los 85 adultos, el 77,6% fueron mujeres y de los 54 niños, el 64,8% fueron niñas. Para procesar los datos, se dividió el grupo infantil en dos: de 1 a 10 años (niños) y de 11 a 14 (adolescentes). Todos los participantes fueron citados para medir su peso y altura en el laboratorio de antropometrías de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València. A los asistentes a la Asamblea, se les midió allí mismo el peso y la talla con una báscula y un tallímetro portátiles. Se seleccionaron las siguientes medidas antropométricas:

IV.1.1.1. Peso corporal

Es la suma de la masa grasa y magra, se expresa en kilogramos (kg) y se determina mediante básculas clínicas. Para la medición, el individuo debe estar descalzo, en ropa interior ligera y haber vaciado vejiga e intestino.

Se estimó mediante una báscula digital portátil marca Seca (Hamburgo, Alemania), modelo *Body Analysis Scale 2000*, con una precisión de ± 100 g. Se descartó el peso de aquellas personas que, en determinadas circunstancias, pudieran dar lugar a errores en la interpretación de la medida, como valores sobrestimados por ascitis o edemas o infraestimados por deshidratación.

IV.1.1.2. Altura, estatura o talla

Se expresa en centímetros (cm) y se determina midiendo la distancia entre el vértex y el plano de apoyo del individuo, realizando la medida sobre el cuero cabelludo y eliminando previamente cualquier adorno que dificulte la medición. En niños que superen el metro de altura, jóvenes y adultos, la medición se realiza mediante un estadiómetro, con el sujeto de pie, descalzo y firme. Los pies deben formar un ángulo de 45° con los talones juntos, los brazos colgar libre y naturalmente a lo largo del cuerpo y la cabeza debe situarse en el plano de Frankfurt, de manera que el meato auditivo externo se encuentre en un plano horizontal con respecto a la órbita inferior del ojo (Frasquet y Soriano, 2006).

Para esta medición, se utilizó un estadiómetro portátil marca Seca, modelo 213, con una precisión de 1 mm.

IV.1.1.3. Índice de masa corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC), también conocido como índice de Quetelet (en honor de Lambert Adolphe Jacques Quetelet), es un número que pretende determinar, a

partir de la estatura y el peso, el rango más saludable de peso que puede tener una persona. Se utiliza como indicador nutricional desde 1980. El IMC resulta de la división de la masa en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros (kg/m^2). Los valores de referencia para adultos utilizados son los establecidos por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO, 2007) y se encuentran en la **Tabla 7**.

El IMC es considerado como el indicador más adecuado y objetivo para el estado nutricional del adulto. Esto es se debe a que está correlacionado con el peso corporal (o reservas de energía en el cuerpo) y es relativamente independiente de la estatura de la persona. Además, el IMC es el indicador de referencia de desnutrición crónica en el adulto, ya que la probabilidad de error al clasificar el estado nutricional basándose en el IMC es muy bajo (FAO, 1994).

Tabla 7. Clasificación de la obesidad según el IMC (SEEDO, 2007).

Tipificación	IMC (kg/m^2)
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18.5 – 24.9
Sobrepeso grado I	25 – 26.9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 – 29.9
Obesidad de tipo I	30 – 34.9
Obesidad de tipo II	35 – 39.9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40 – 49.9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50

IV.1.1.4. Percentil de peso y altura

El percentil se define como cada uno de los 99 segmentos que resultan al dividir una muestra o un conjunto de elementos ordenados por cien partes de igual frecuencia. Para la población infantil, se calculó el percentil de las medidas de peso y talla a través del programa desarrollado por la Universidad de Málaga, disponible en

<http://www.ac.uma.es/~felipe/bmi/>, a partir de las Curvas y Tablas de Crecimiento de Orbegozo (Orbegozo, 2001).

En la **Figura 8** se aprecia la precisión de los resultados, ya que para un mismo niño, con una diferencia de dos meses en la fecha de medición de los datos antropométricos, varían los resultados de los percentiles.

Cumpleaños de paciente 2	31/05/2000	Sexo(V,M)	M				
Fecha							
Medida	Altura	Peso	Edad	BMI	Percentil estatura	Percentil peso	Percentil BMI
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
--	--	--	--	--	--	--	--
20/10/2004	105,0	17,0	4,4	15,4	64	57	56
20/11/2004	105,0	17,0	4,5	15,4	59	54	57

Figura 8. Programa de la Universidad de Málaga para el cálculo de percentiles de talla, peso e IMC (o BMI: *body mass index*).

IV.1.2. Evaluación nutricional

Participaron en este apartado 58 mujeres y 13 hombres mayores de 16 años. Setenta y tres familiares completaron el cuestionario para 68 niños con EC confirmada por biopsia entre 1 y 14 años. De estos, la división por sexos fue de 49 niñas y 19 niños. La muestra final para la evaluación nutricional abarcó 141 sujetos.

El procedimiento de búsqueda de niños fue idéntico al de los adultos. Solamente se incluyeron aquellos sujetos diagnosticados de EC que seguían una dieta estricta y definitiva sin gluten durante un tiempo superior a seis meses para asegurar la adquisición de hábitos alimentarios correctos.

En este apartado se excluyeron los celíacos que asociaran otra enfermedad endocrino-metabólica que exija una alimentación especial, como la diabetes tipo 1; en total, dos adultos y ningún niño.

Los pacientes rellenaron un recordatorio de consumo de 24 horas de tres días diferentes, dos de ellos laborables y uno festivo. Se registró de manera detallada el tipo de menú con todos sus componentes, la cantidad de los mismos, el modo de preparación y se dividió la ingesta entre las distintas comidas según el horario de la ingesta (desayuno, almuerzo, comida, merienda, cena, ingestas entre horas) (**Anexo 3**).

Se utilizó como referencias cuantitativas de raciones y porciones un modelo fotográfico de *Diabetes Service* del laboratorio Boehringer y las raciones propuestas por De Cos *et al.* (1991) y por el estudio CAENPE (Consumo de Alimentos y Estado Nutricional de la Población Escolar de la Comunidad Autónoma de Madrid) (Mazure *et al.* 1994).

La conversión del consumo de alimentos a ingesta de energía y nutrientes se realizó mediante el programa DIAL versión 1.0 (Programa para evaluación de dietas y gestión de datos de alimentación) desarrollado por la compañía ALCE Ingeniería (Madrid). La **Figura 9** muestra la presentación típica de los datos que se obtienen del programa DIAL.

A:P	Alimento o Plato	g-R	Cantidad	Comida
A	LECHE	g	250	Desayuno
A	ZUMO DE NARANJA	g	200	Desayuno
A	PAN BLANCO	g	50	Desayuno
A	MERMELADA DE ALBARICOQUE Y MELOCOTO	g	15	Desayuno
P	PAELLA VALENCIANA	R	1,5	Almuerzo
P	ENSALADA MIXTA	R	1	Almuerzo
A	NARANJA	g	225	Almuerzo
A	PAN BLANCO	g	60	Almuerzo
P	ENSALADA DE PASTA CON ATUN	R	1	Cena
A	JAMON SERRANO	g	80	Cena
A	PAN BLANCO	g	60	Cena
A	YOGUR ENTERO CON FRUTA	g	125	Cena

Nutriente	Aporte/día
Energía	2674
Agua	1707
Alcohol	0
Proteínas	114
Hidratos Carbono	328
Azúcares sencillos	80,8
Almidón	224
Fibra vegetal	25,1
Fibra soluble	6,3
Fibra insoluble	12,3
Lípidos	93
AGS	21,6
AGM	50,1

Figura 9. Evaluación nutricional con el programa DIAL versión 1.10.

Para comparar los datos se utilizaron las IR para la población española (Ortega *et al.*, 2004) y los objetivos nutricionales (Aranceta y Serra, 2006), extraídos de la base de datos del programa DIAL.

IV.1.3. Estudio de salud

Inicialmente se realizó un estudio piloto enviando 200 solicitudes de participación a los miembros de ACECOVA residentes en Valencia capital en 2008 para confirmar la viabilidad de la investigación en un trabajo de mayor envergadura. En marzo de 2008 se invitó a participar a todos los miembros de esta Asociación, incluyendo Castellón, Valencia y Alicante, las tres provincias de la Comunidad Valenciana. Se emitieron varios correos electrónicos a los miembros a través de la Asociación y también se repartieron encuestas en las Asambleas Generales de diciembre de 2008 y de 2009. Se mantuvo el anonimato de los participantes codificando los cuestionarios. Como algunos miembros de ACECOVA son familiares entre sí, sólo uno de ellos podía completar el cuestionario. Los pacientes firmaron su consentimiento informado, aprobado previamente por el Comité de Ética de la Universitat de València.

Se tradujo un cuestionario validado desarrollado y utilizado por Cranney *et al.* (2003) en un estudio llevado a cabo en Canadá (**Anexo 4**).

El ratio de respuesta respecto del total de 3100 cartas enviadas fue del 6,0% (n=108 adultos y 78 niños) (65%, n= 3408 en Canadá). De los que contestaron, se rechazó al 9% (n=15) (15%; n=504 en Canadá) porque no tenían biopsia intestinal probatoria de la EC o biopsia de piel de dermatitis herpetiforme. Otros cinco cuestionarios se invalidaron bien porque el sexo no estaba especificado (n=2) o porque el cuestionario no estaba completado adecuadamente (n=3). Finalmente, se incluyeron en este apartado a 98 adultos y a 68 niños (edad <16 años) con biopsia intestinal positiva o diagnosticados de dermatitis herpetiforme por un médico.

El cuestionario consta de 76 preguntas agrupadas en diez secciones. Estas se refieren a información general, diagnóstico de la EC, dieta, circunstancias relacionadas

con la calidad de vida, enfermedad ósea, reproducción, EC entre los miembros de la familia, otras enfermedades entre sus familiares de primer grado, nivel educativo y recomendaciones de los enfermos.

IV.1.4. Taller infantil sobre la EC

Aprovechando la Asamblea General de ACECOVA de 2008, se invitó a participar en esta actividad a los hijos de los socios asistentes menores de 15 años. Para una mejor organización del taller, se contó con la ayuda de un equipo de animación infantil. En total, participaron 23 niños, con una duración de tres horas.

El taller se estructuró de la siguiente manera:

1. ACTIVIDADES DE CONOCIMIENTO.

1.1. *Los nombres.* Los niños celíacos no se conocían entre ellos; por lo tanto se invirtió un tiempo en que se conocieran. Para ello, se dispusieron en corro y cada uno decía su nombre en voz alta. A continuación se lanzaban el balón entre sí aleatoriamente e intentaban decir el nombre de aquel que les había echado la pelota.

1.2. *Juego de "Simón dice...".* Por turnos iban diciendo algo, como por ejemplo... "llevo algo de color rojo". Entonces todos los que llevaban algo rojo se levantaban. Y así sucesivamente. La animadora (la doctoranda en este caso) hablaba la última y decía: "¡Simón dice soy celíaco!". Al levantarse todos, se dieron cuenta de que los demás niños padecían la misma intolerancia, lo cual les hizo sentirse más vinculados con el resto de compañeros.

2. **EVALUACIÓN INICIAL.** Los niños rellenaron un cuestionario de diez preguntas para evaluar sus conocimientos sobre temas de alimentación saludable y de alimentación sin gluten (**Anexo 5**).

3. EDUCACIÓN ALIMENTARIA

3.1. *Cuento sobre celíacos*. Se les narró un cuento sobre niños celíacos que comían fuera de casa, porque en casa ya tienen la solución y el objetivo era que aprendieran a manejarse por sí solos fuera de casa.

3.2. *Juego de "El semáforo"*. Se dispusieron tres carteles con los colores de un semáforo. 1) Cartel rojo, con los alimentos con gluten y los cereales que no se pueden comer. La imagen era el "gluten travieso", un muñeco usado en la Asociación con objetivito didáctico. 2) Cartel amarillo, con los alimentos de la "Chiquilista" (lista positiva de marcas de alimentos que pueden consumir creada por FACE y otra con aquellos que han de preguntar a los padres si los pueden consumir. 3) Cartel verde, con una mazorca de maíz dibujada; aquí se incluían aquellos alimentos que se pueden comer libremente: aquellos alimentos libres de gluten por naturaleza y, de los procesados, los que llevan el logotipo de FACE (**Figura 5**). Se colocaron muchas tarjetas con un alimento dibujado en el suelo, siguiendo dos recorridos paralelos. Se repartieron los niños en dos filas, formando dos grupos homogéneos de edades diversas. Tenían que coger la primera cartulina y dejarla corriendo en la caja correspondiente situada bajo cada color del semáforo. Cuando el niño regresaba a su fila, salía el siguiente de su equipo y así sucesivamente hasta el último, que cogía una mazorca como premio; el equipo que antes lo conseguía ganaba. Los niños se instruían entre sí y la monitora les orientaba sobre los alimentos que desconocían.

3.3. *Dibujos*. Para descansar, colorearon unos dibujos de alimentos. Con esta actividad se pretendía que los niños se familiarizaran con los diferentes tipos de alimentos y a su vez utilizar las imágenes para la actividad posterior de "*Alimentación Saludable*".

3.4. *Alimentación saludable.* Se confeccionó un gran mural basado en la pirámide alimentaria de la SENC (2004) (**Figura 10**) y se les explicó las bases de una alimentación saludable. A continuación, se barajaron todos los dibujos que habían coloreado y la monitora los sacaba uno a uno. Mientras los demás observaban, cada niño debía colocar el alimento que le tocaba aleatoriamente en el escalón correspondiente de la pirámide nutricional; si no sabía, los demás niños le ayudaban.

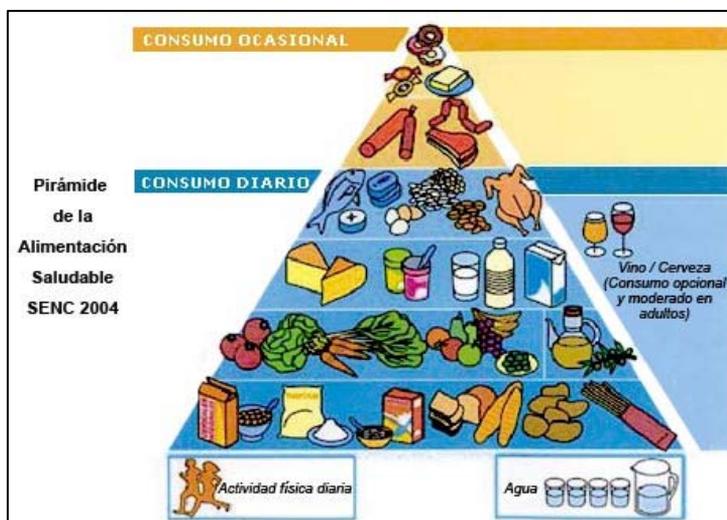


Figura 10. Pirámide alimentaria (SENC, 2004).

4. EVALUACIÓN FINAL: Al final de las actividades de educación nutricional, los niños rellenaron por segunda vez el mismo cuestionario, con el objetivo de evaluar los conocimientos adquiridos.

IV.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron estadísticamente con el programa SPSS, versión 12.0, para Windows. Con este programa se desarrolló la estadística descriptiva, es decir, la determinación de frecuencias y promedios. Con los resultados de la encuesta de salud se hicieron comprobaciones lógicas, para lo cual se realizaron análisis comparativos entre variables. Se utilizó la prueba de chi cuadrado ($\alpha=0,05$), ya que se compararon proporciones. Este test compara las frecuencias observadas en este estudio con las esperadas para variables categóricas. Un resultado de $p<0,05$ indica que existe asociación entre las variables comparadas.

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.1. EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA DE PACIENTES CELÍACOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

V.1.1. Adultos

Los datos antropométricos para la población estudiada se dividieron en dos grupos, mujeres y hombres, según se resume en las **Tablas 8 y 9**. Los valores del IMC indicaron que la media de la población celíaca estudiada se encontraba en el rango de normopeso, lo que corrobora el estudio de Bardella *et al.* (2000a) realizado con 71 pacientes italianos (51 mujeres y 20 varones) en el cual se reflejaba la misma situación. Tanto en el grupo de mujeres como de varones, el 74% se encontraba dentro de esta franja de peso normal (IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m²). Según los datos de Thompson *et al.* (2005), sólo el 64% de los celíacos estudiados presentaba un peso incluido en este rango.

Tabla 8. Datos antropométricos de las mujeres celíacas estudiadas.

MUJERES	EDAD (años)	PESO (kg)	TALLA (m)	IMC (kg/m ²)
Media	37,1	56,7	1,62	21,5
DE	11,1	10,0	0,07	3,7

Tabla 9. Datos antropométricos de los hombres celíacos estudiados.

HOMBRES	EDAD (años)	PESO (kg)	TALLA (m)	IMC (kg/m ²)
Media	36,7	75,6	1,70	24,6
DE	13,1	14,4	0,10	3,5

En nuestro estudio, entre las mujeres el 12% presentaba un peso insuficiente; sin embargo, en ninguno de los hombres se observaba déficit de peso. Globalmente, el 9% de los adultos se encontraba en esta situación. En el estudio de Thompson *et al.* (2005),

sólo el 6% de los participantes padecía bajo peso, si bien la muestra sólo la constituían 47 adultos.

En cuanto al sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9), el 9% de las mujeres presentó un IMC mayor o igual a 25 kg/m², frente al 21% de los hombres. Bardella *et al.* (2000a) detectaron sobrepeso en el 12% de las mujeres italianas celíacas estudiadas, porcentaje similar al nuestro; sin embargo el sobrepeso en los hombres afectaba solamente al 10% de estos. Globalmente, en nuestro estudio se detectó sobrepeso en el 12% de los sujetos celíacos estudiados, en contraposición con el estudio estadounidense de Thompson *et al.* (2005), que refleja un porcentaje de sobrepeso en celíacos adultos muy superior, del 28%.

Y el porcentaje de obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) fue igual para varones que para mujeres (5%). No obstante, entre las mujeres la obesidad se distribuyó en un 2% de tipo II y en un 3% de tipo I, mientras que el único varón obeso era de tipo II. Thompson *et al.* (2005) hallaron un porcentaje de obesidad de sólo el 2% de la población celíaca estudiada. Los resultados globales de sobrepeso y obesidad (17%) de nuestro estudio también superan a los del estudio de Bardella *et al.* (2000a) llevado a cabo en Italia, en el cual se detectó un 12% de pacientes con IMC \geq 25 kg/m². Al contrario que en el citado estudio italiano, la diferencia de IMC de aquellos pacientes diagnosticados en la infancia ($21,6 \pm 4,4$ kg/m²) y de los diagnosticados en la edad adulta ($22,5 \pm 3,8$ kg/m²) no fue estadísticamente significativa.

Según la Encuesta Europea de Salud España, que recoge los datos del año 2009, el 49,5% de los ciudadanos mayores de 18 años padece sobrepeso u obesidad, aproximadamente la misma proporción que refleja el Instituto Nacional de Estadística del 50,6% (INE, 2010). Entre los adultos celíacos estudiados, una vez eliminados los tres sujetos menores de 18 años, el porcentaje de sobrepeso u obesidad alcanzó solamente al 17,1% de los encuestados (**Figura 11**).

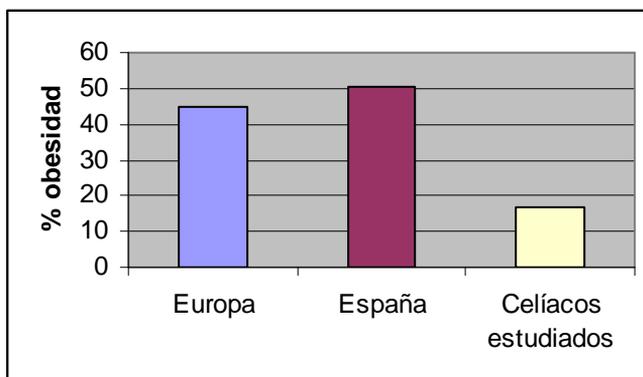


Figura 11. Porcentaje de obesidad entre distintas poblaciones.

Atendiendo a la clasificación del exceso de peso según el IMC, el informe del INE (2010) revela que el 34,7% de los valencianos padece sobrepeso, mientras que casi el 15% son obesos. El porcentaje de obesidad se incrementa hasta el 16% si sólo se analizan los varones, mientras que desciende hasta el 13,2% en el caso de las mujeres. En la población general, si se suman el número de personas con sobrepeso y aquellas que sufren obesidad, la diferencia entre ambos sexos se agranda notablemente a favor de las mujeres. Mientras que el 38,8% de ellas superan el normopeso ($IMC > 24,9 \text{ kg/m}^2$), en el caso de los hombres el dato se dispara hasta el 60%. Aun así, los varones de la Comunidad Valenciana no se alejan de la media española, cifrada en el 60,2%.

En el estudio objeto de esta tesis, de las 66 mujeres celíacas evaluadas antropométricamente, seis (9,1%) presentaron sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9 kg/m^2). Tres de ellas eran obesas, proporción que representa el 4,5%; dos de estas padecían obesidad de tipo I (IMC entre 30 y 34,9 kg/m^2) y una de ellas de tipo II (IMC entre 35 y 39,9 kg/m^2). Cuando la muestra se acotaba sólo a los varones, el 21,1% presentaba sobrepeso y uno de ellos padecía obesidad de tipo II, lo que supone el 5,1% de la población masculina.

Por otro lado, según los datos del INE (2010), el 43,5% de los valencianos se encuentra en su peso adecuado y sólo el 2,2% tiene un peso insuficiente. Sin embargo, en

la muestra de pacientes objeto de esta tesis, ocho mujeres de 66 no alcanzaron el IMC mínimo saludable de 18,5 kg/m². Este dato representa un porcentaje del 12,1% de las mujeres celíacas estudiadas y casi sextuplica el porcentaje de mujeres valencianas con un peso insuficiente. Curiosamente y tal vez debido al pequeño tamaño muestral de hombres celíacos estudiados, ningún varón se encontraba por debajo del peso mínimo saludable (IMC<18,5 kg/m²) (**Figura 12**). Nuestros datos relativos al IMC corroboran los hallazgos de Capristo *et al.* (2000) de pesos corporales inferiores en los pacientes celíacos que en los controles sanos.

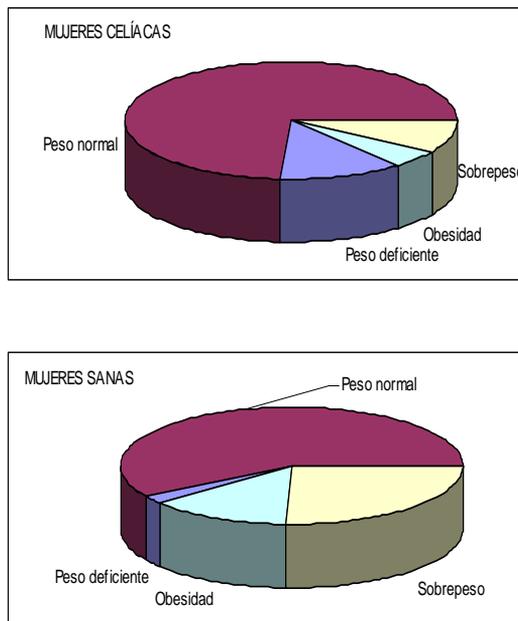


Figura 12. Comparación de los rangos de peso entre mujeres españolas sanas y las mujeres celíacas estudiadas.

V.1.2. Niños

Se evaluó el percentil de talla, de peso y de IMC para cada niño dentro de su franja de edad. Los datos se presentan en las **Tablas 10 y 11**, así como en la **Figura 13**.

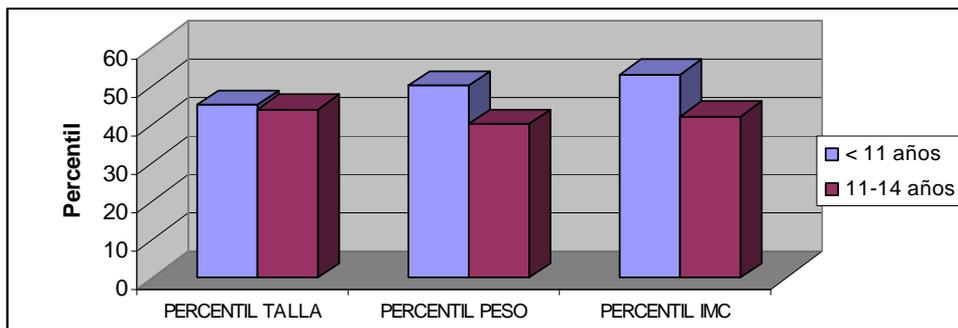


Figura 13. Percentiles de talla, peso e IMC en niños celácos.

Tabla 10. Percentil de talla, peso e IMC en niños celácos (n=44).

NIÑOS < 11 años	PERCENTIL TALLA	PERCENTIL PESO	PERCENTIL IMC
MEDIA	45	50	53
DE	29	29	31

Tabla 11. Percentil de talla, peso e IMC en adolescentes celácos (n=10).

ADOLESCENTES 11-14 años	PERCENTIL TALLA	PERCENTIL PESO	PERCENTIL IMC
MEDIA	44	40	42
DE	27	27	26

La obesidad y el sobrepeso se definieron como valores del IMC iguales o superiores a los valores de los percentiles 97 y 85, respectivamente, de las tablas de referencia españolas de Hernández *et al.* (1988). Los resultados fueron de un 3,6% de obesidad y de un 7,2% de sobrepeso. Estos datos son muy inferiores a los de la población general en España, de un 13,4% y un 12,4%, respectivamente, según el estudio Enkid de Serra *et al.* (2003). Al igual que en el citado estudio, el porcentaje de sobrepeso y de obesidad en varones es superior al de las mujeres. Sin embargo, no se observa mayor prevalencia de sobrepeso ni obesidad en las edades de 6 a 13 años.

Para el grupo de niños menores de 11 años, la media de los percentiles individuales de talla se situó en el percentil 45, ligeramente por debajo del valor central de la campana de Gauss correspondiente (**Tabla 10**). Los datos se compararon con las tablas de la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre (Orbegozo, 2004). Lógicamente, la alta desviación típica se debe a la amplia franja de edad incluida en el grupo.

Sin embargo, el peso medio de este grupo de niños alcanzó el percentil 50. Lo mismo ocurrió con el percentil de IMC, que llegó a 53. Para los niños de 11 a 14 años (adolescentes en la **Tabla 11**) los percentiles de todos los datos antropométricos analizados resultaron inferiores al 50. Para la altura, la media de los niños estudiados se encontraba en el percentil 44. El peso fue menor todavía que para el resto de niños de la misma edad, ya que la media se situó en el percentil 40, es decir, que sólo superaban en peso al 40% de los niños sanos. Y, por consiguiente, el percentil medio de IMC de 42 también fue inferior a la media general (**Tabla 11**).

Llama la atención la progresiva pérdida de peso, tomada como rango de percentiles, en la población infantil (**Figura 14**). Los niños menores de 5 años (n=14) presentaron el mayor porcentaje de percentil de peso superior a 75 (36%), frente a un 17% de los niños entre 5 y 10 años (n=30) y sólo a un 11% de los mayores de 11 años (n=10). En la franja del percentil 50-75, se encuentran mayoritariamente los niños de 5 a 10 años (43%), con sólo un 21% menores de 5 años y un 11% mayores de 11 años. En el siguiente rango de percentil, de 25 a 50, se encuentran mayoritariamente los adolescentes, un 33% de estos, mientras que el porcentaje de niños menores de 5 años es de un 14% y de 5 a 10 años de un 10%. En la franja de percentil inferior a 25, también hay una mayoría de niños mayores de 11 años, un 44%, encontrándose también un 30% de los niños comprendidos entre 5 y

10 años y un 29% de los menores de años. Se observa una tendencia de pérdida de peso según va aumentando la edad.

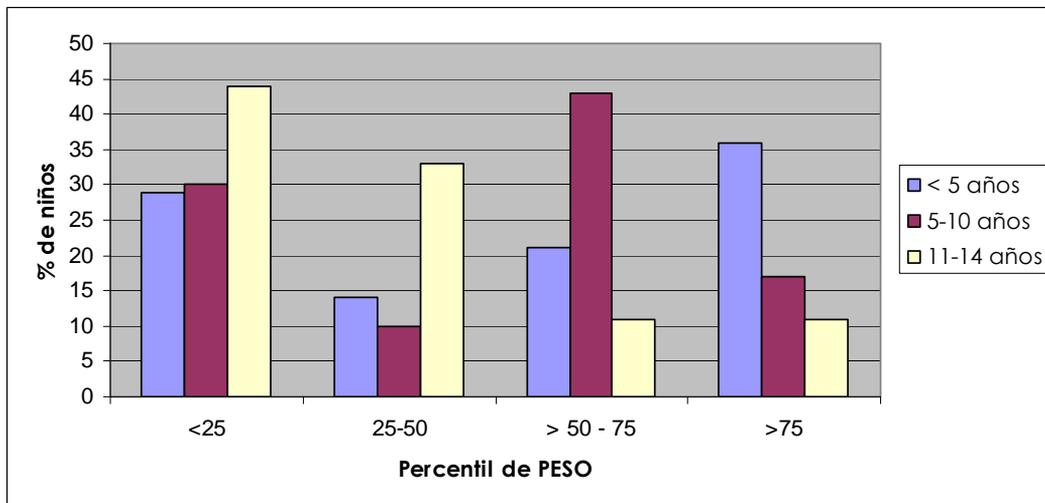


Figura 14. Percentiles de peso por rangos de edad en niños celíacos.

En cuanto a la altura (**Figura 15**), en la franja de percentil superior a 75, se encuentran mayoritariamente los niños menores de 5 años (29%), con sólo un 17% de los comprendidos entre 5 y 10 años y un 10% de los mayores de 11 años. En los valores intermedios de altura, rangos de >50 a 75 y de 25 a 50, se encuentran mayoritariamente los niños pequeños (43% y 40%, respectivamente). Les siguen en frecuencia los adolescentes (30% y 40%, respectivamente) y, por último, los niños entre 5 y 10 años (13 y 23%, respectivamente). Finalmente, en el tramo inferior al percentil 25, mayoritariamente se encuentran los niños entre 5 y 10 años (47%) y seguidamente los adolescentes (20%); ningún niño de 1 a 5 años presentó un percentil de altura inferior a 25. La tendencia es hacia una disminución de percentil de altura con la edad, si bien en la adolescencia se observa una recuperación de los percentiles inferiores a la franja de 25 a 50.

Los resultados en cuanto a peso y talla son mejores que en otros estudios de países en desarrollo, como India, donde ningún niño celíaco mayor de 10 años (n=24) alcanzó el peso esperado para su edad y sólo un 36% alcanzó el percentil 50 de talla (Pooni *et al.*, 2006).

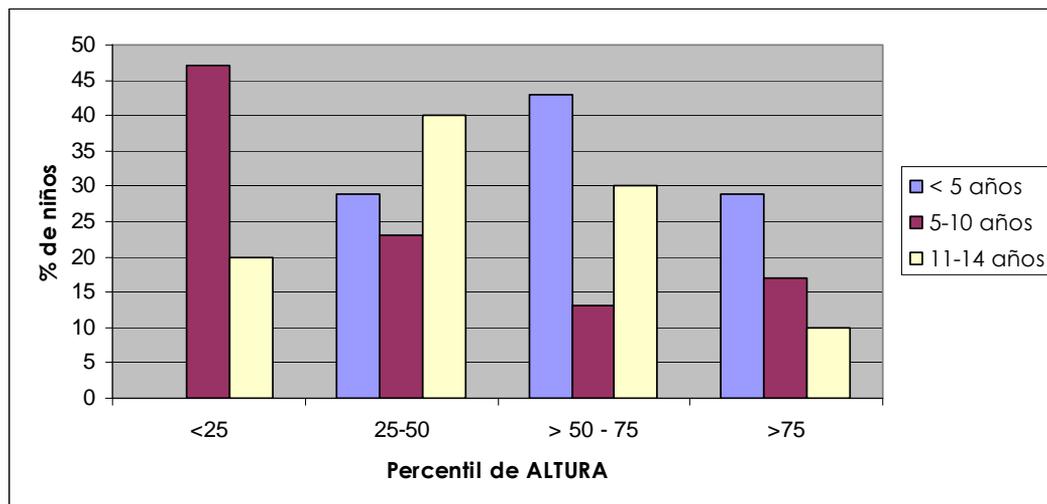


Figura 15. Percentiles de altura por rangos de edad en niños celíacos.

Al igual que en el presente trabajo, en el estudio realizado por de De Lorenzo *et al.* (1999) con adolescentes celíacos con DSG durante más de un año, se observaron un peso, talla, masa magra, densidad mineral ósea e IMC medios menores que en los controles, aunque sin diferencias en el comportamiento graso. En nuestro estudio, no se evaluaron la masa magra ni la densidad mineral ósea, pero los parámetros antropométricos analizados también se encuentran ligeramente por debajo de la población general. Igualmente, Kumar *et al.* (1988) concluyeron tras un estudio prospectivo de 10 años con 102 niños adolescentes celíacos que los percentiles de altura no eran significativamente diferentes a los de la población general, pero como grupo eran ligeramente inferiores. Sin embargo, en el estudio desarrollado en el Hospital de León

por Marugán *et al.* (2001) con 27 niños celíacos y 27 controles de edades no especificadas, se llegó a la conclusión de que el estado nutricional de los enfermos, evaluado mediante métodos antropométricos simples, estuvo dentro de lo normal y sin diferencias apreciables con respecto a los niños no celíacos del estudio.

V.2. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE PACIENTES CELÍACOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

V.2.1. Adultos

En los pacientes celíacos, una vez diagnosticada la enfermedad, el mayor problema nutricional clásicamente es la complacencia con el tratamiento; es decir, el seguir estrictamente la dieta exenta de gluten. Diversos estudios han demostrado que el cumplimiento no siempre es bueno, con un elevado porcentaje de transgresiones, sobre todo en la adolescencia y en la edad adulta, que oscilan según los distintos trabajos entre un 20 y un 60% de los casos (Mayer *et al.*, 1991; Kumar *et al.*, 1988; Colaco, *et al.*, 1987; Marinai *et al.*, 1998; Jackson *et al.*, 1985 *et al.*; Cinquetti *et al.*, 1997). Dichas transgresiones podrían tener consecuencias nutricionales perjudiciales y un mayor riesgo de complicaciones derivadas de la propia enfermedad. En nuestro estudio el 87% de los hombres y el 91% mujeres aseguraba cumplir estrictamente la DSG, dato superior al 83% de Casellas *et al.* (2006). En un amplio estudio sobre hábitos dietéticos en 306 adolescentes y adultos jóvenes italianos, sólo el 73% realizaba una dieta estrictamente sin gluten, un 15% comía de dos a tres transgresiones al mes (seguramente en relación con problemas en su vida social), y un 12% tomaba gluten con más frecuencia o no cumplían la dieta (Greco *et al.*, 1997). Dichas transgresiones dietéticas atrofian las vellosidades intestinales y son la causa de las carencias nutricionales observadas en los pacientes celíacos (Malandrino *et al.*, 2008).

Las ingestas recomendadas se establecen teniendo en cuenta las necesidades de cada nutriente para mantener la salud y la posibilidad del organismo de absorción de cada nutriente en el contexto de la dieta media. También se considera si se trata de nutrientes estables o inestables en los procesos tecnológicos, o de cocinado, si se suelen consumir a partir de alimentos crudos o cocinados, y otros aspectos que permiten garantizar que el organismo reciba la cantidad que necesita para mantener la salud.

Dado que no todos los individuos tienen las mismas posibilidades de absorción o utilización, ni las mismas necesidades, las ingestas recomendadas se marcan por exceso, añadiendo a la media de los requerimientos dos veces la desviación estándar de esta media, con lo cual se garantiza que queden cubiertas las necesidades del 97,5% de los individuos. Esto quiere decir que la mayor parte de la población tiene bastante (o incluso

puede tener un exceso ligero) si consume la cantidad marcada por las ingestas recomendadas, para un determinado nutriente, aunque siempre puede haber también un 2,5% de los individuos para los cuales estas ingestas recomendadas no sean suficientes. Con las ingestas recomendadas se proporciona una cantidad orientativa respecto a la que conviene ingerir, con un margen de seguridad, por lo que no alcanzar esta cifra no implica caer en una deficiencia, pero sí es una señal de alarma que aconseja incrementar el aporte de un determinado nutriente.

Con la energía no se sigue el mismo criterio para determinar las ingestas recomendadas que con el resto de los nutrientes, dado que tomar un ligero exceso de energía, habitualmente, llevaría a la obesidad. Por ello, para el caso del aporte energético se hace una estimación del gasto energético total para cada individuo teniendo en cuenta las ecuaciones de la OMS (1985), que establecen un gasto basal en función del peso, edad y sexo de cada individuo y después este gasto basal se multiplica por un coeficiente de actividad. Este coeficiente de actividad se establece en función del tiempo diario dedicado a las distintas actividades y según su intensidad se considere como ligera, moderada o intensa.

Solamente los grupos de mujeres de 40 a 49 años y de 60 a 69 años no alcanzaron el 90% del requerimiento calórico calculado. En esto coincide nuestro estudio con Bardella *et al.* (2000a), quienes encontraron una ingesta energética menor en los pacientes celíacos estudiados que en los controles, así como un menor porcentaje de energía en forma de carbohidratos y un mayor porcentaje en forma de grasas en los celíacos con DSG que en los controles (**Tablas 12-19**).

Tabla 12. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para mujeres de 16 a 19 años (n=3).

<i>Mujeres 14-19 años</i>	APORTE		IR^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	2492	364	2300	111	16
Proteínas [g]	98	16	43	227	37
Calcio [mg]	1011	157	1300	78	12
Fósforo [mg]	1646	202	1200	137	17
Magnesio [mg]	297	40	375	79	11
Hierro [mg]	15	2	15	97	12
Zinc [mg]	12	2	12	103	13
Yodo [µg]	101	32	150	68	21
Flúor [µg]	182	106	3000	6	4
Selenio [µg]	109	36	50	219	72
Vit. B1 Tiamina [mg]	1,4	0,3	1,0	137	25
Vit. B2 Riboflavina [mg]	1,8	0,3	1,4	129	19
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2,1	0,4	1,3	164	31
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	5,0	1,4	2,4	210	57
Eq. Niacina [mg]	36	9	15	239	62
Ac. Fólico [µg Actividad]	253	19	400	63	5
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	90	75	60	151	125
Ác. Pantoténico [mg]	5,9	1,3	5	117	27
Biotina [µg]	23	7	25	93	27
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1089	627	800	136	78
Vitamina D [µg]	1,6	0,6	5	31	13
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	8,4	0,4	8,0	105	5
Vitamina K [µg]	115	38	55	208	69

^{a)} Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 13. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para varones de 16 a 19 años (n=1).

<i>Varones 14-19 años</i>	APORTE	IR^a	% APORTE/IR
Energía [kcal]	2508	2	100
Proteínas [g]	98	54	181
Calcio [mg]	1283	1200	107
Fósforo [mg]	2341	700	334
Magnesio [mg]	783	420	186
Hierro [mg]	27,8	10	278
Zinc [mg]	11,6	15	77
Yodo [µg]	203	150	135
Flúor [µg]	216	4000	5,4
Selenio [µg]	127	70	181
Vit. B1 Tiamina [mg]	2,6	1,2	217
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2	1,5	133
Vit. B6 Piridoxina [mg]	3,8	1,7	224
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	18	2	738
Eq. Niacina [mg]	45	17	275
Ac. Fólico [µg Actividad]	879	400	220
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	250	60	417
Ac. Pantoténico [mg]	9,8	5	196
Biotina [µg]	63,2	30	211
Vit. A [µg Eq. de retinol]	2673	1000	267
Vitamina D [µg]	5	5	92
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	11	10	109
Vitamina K [µg]	924	80	1155

^aOrtega *et al.*, (2004).

Tabla 14. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para mujeres de 20 a 39 años (n=28).

<i>Mujeres 20-39 años</i>	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	1974	502	2071	98	20
Proteínas [g]	104	131	41	191	44
Calcio [mg]	832	345	1200	72	34
Fósforo [mg]	1295	359	700	186	48
Magnesio [mg]	281	75	350	83	16
Hierro [mg]	14	4	15	92	27
Zinc [mg]	12	17	12	74	15
Yodo [µg]	98	31	150	62	21
Flúor [µg]	183	48	3000	10	23
Selenio [µg]	91	29	55	169	45
Vit. B1 Tiamina [mg]	1,5	0,4	1,1	135	39
Vit. B2 Riboflavina [mg]	1,8	0,6	1,3	142	45
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2,4	0,7	1,3	179	39
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	6,8	6,6	2,4	240	162
Eq. Niacina [mg]	45	51	15	229	56
Ac. Fólico [µg Actividad]	293	71	400	85	65
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	154	62	60	259	97
Ac. Pantoténico [mg]	6,2	4,2	5	109	25
Biotina [µg]	80	282	30	95	32
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1055	484	800	134	57
Vitamina D [µg]	3,1	2,9	5	60	54
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	12	14	8	123	53
Vitamina K [µg]	164	105	60	273	175

^a) Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 15. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para varones de 20 a 39 años (n=8).

Varones 20-39 años	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	2254	400	2724	83	15
Proteínas [g]	94	9	54	174	16
Calcio [mg]	736	349	1000	74	35
Fósforo [mg]	1444	226	700	206	32
Magnesio [mg]	299	59	400	75	15
Hierro [mg]	14	2	10	136	22
Zinc [mg]	11	2	15	71	12
Yodo [µg]	91	28	150	61	19
Flúor [µg]	243	142	4000	6,1	3,5
Selenio [µg]	124	56	70	177	81
Vit. B1 Tiamina [mg]	1,4	0,3	1,2	119	27
Vit. B2 Riboflavina [mg]	1,6	0,5	1,7	97	29
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2,2	0,6	1,5	150	41
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	4,7	1,8	2,4	195	76
Eq. Niacina [mg]	41	4	18,5	229	22
Ac. Fólico [µg Actividad]	243	83	400	61	21
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	116	69	60	193	114
Ac. Pantoténico [mg]	5,6	1,5	5	112	30
Biotina [µg]	24	11	30	80	36
Vit. A [µg Eq. de retinol]	782	246	1000	78	25
Vitamina D [µg]	1,8	2,2	5	36	43
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	7,1	1,7	10	71	17
Vitamina K [µg]	133	63	70	190	89

^a Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 16. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para mujeres de 40 a 49 años (n=17).

<i>Mujeres 40-49 años</i>	APORTE		IR^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	1858	394	2078	89	19
Proteínas [g]	71	16	41	174	39
Calcio [mg]	626	279	1200	52	23
Fósforo [mg]	1156	280	700	165	40
Magnesio [mg]	297	75	350	85	21
Hierro [mg]	14	4	15	96	24
Zinc [mg]	8,2	2	12	68	18
Yodo [µg]	85	26	150	57	17
Flúor [µg]	203	74	3000	6,8	2,5
Selenio [µg]	85	33	55	155	61
Vit. B1 Tiamina [mg]	1,4	0,4	1,1	130	39
Vit. B2 Riboflavina [mg]	1,6	0,6	1,3	129	48
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2,3	0,7	1,3	177	51
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	3,7	1,5	2,4	156	63
Eq. Niacina [mg]	33	9	15	221	58
Ac. Fólico [µg Actividad]	328	120	400	82	30
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	166	84	60	276	139
Ac. Pantoténico [mg]	4,6	1	5	91	21
Biotina [µg]	25	7	30	82	24
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1061	567	800	133	71
Vitamina D [µg]	2,3	1,9	5	46	38
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	10	5	8	126	67
Vitamina K [µg]	189	134	65	291	206

^a) Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 17. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para varones de 40 a 49 años (n=2).

Varones 40-49 años	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	2836	888	2766	101	21
Proteínas [g]	107	41	54	199	76
Calcio [mg]	965	117	1000	96	12
Fósforo [mg]	1703	638	700	243	91
Magnesio [mg]	441	70	420	105	17
Hierro [mg]	23	2	10	232	17
Zinc [mg]	11	5	15	76	35
Yodo [µg]	146	40	150	97	27
Flúor [µg]	292	94	4000	7,3	2,3
Selenio [µg]	157	64	70	224	92
Vit. B1 Tiamina [mg]	2,4	0,0	1,2	200	1
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2,5	0,5	1,5	151	51
Vit. B6 Piridoxina [mg]	4,1	0,1	1,5	269	6
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	6,9	2,9	2,4	286	121
Eq. Niacina [mg]	54	7	16,8	295	5
Ac. Fólico [µg Actividad]	546	28	400	136	7
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	258	66	60	430	111
Ac. Pantoténico [mg]	7,5	2,2	5	149	44
Biotina [µg]	35	6	30	117	20
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1354	526	1000	135	53
Vitamina D [µg]	4,7	1,7	5	94	34
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	12,5	0,0	10	125	0
Vitamina K [µg]	308	22	80	384	27

^a Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 18. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para mujeres de 50 a 59 años (n=4).

<i>Mujeres 50-59 años</i>	APORTE		IR^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	1853	148	1929	97	15
Proteínas [g]	79	13	41	193	31
Calcio [mg]	841	271	1200	70	23
Fósforo [mg]	1320	155	700	189	22
Magnesio [mg]	253	20	350	72	6
Hierro [mg]	11	3	10	111	29
Zinc [mg]	9	1	12	78	12
Yodo [µg]	102	18	150	68	12
Flúor [µg]	192	46	3000	6	2
Selenio [µg]	81	20	55	148	36
Vit. B1 Tiamina [mg]	1	0	1,1	108	30
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2	0	1,2	138	26
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2	0	1,5	137	30
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	4	1	2,4	168	31
Eq. Niacina [mg]	32	5	15	213	32
Ac. Fólico [µg Actividad]	247	69	400	62	17
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	96	53	60	160	89
Ac. Pantoténico [mg]	5	0	5	108	9
Biotina [µg]	30	5	30	99	17
Vit. A [µg Eq. de retinol]	839	393	800	105	49
Vitamina D [µg]	2	2	5	33	36
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	6	1	8	72	17
Vitamina K [µg]	128	71	65	197	110

^a) Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 19. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para mujeres de 60 a 69 años (n=3).

<i>Mujeres 60-69 años</i>	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE		MEDIA	DE
Energía [kcal]	1576	366	1850	85	20
Proteínas [g]	72	29	41	176	71
Calcio [mg]	729	179	1200	61	15
Fósforo [mg]	1331	542	700	190	77
Magnesio [mg]	258	99	350	74	28
Hierro [mg]	13,7	9,2	10	137	92
Zinc [mg]	9,0	5,5	12	75	46
Yodo [µg]	80	4	150	53	3
Flúor [µg]	184	131	3000	6,1	4,4
Selenio [µg]	81	38	55	148	68
Vit. B1 Tiamina [mg]	1,5	1,2	1,1	139	108
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2,2	1,6	1,2	183	131
Vit. B6 Piridoxina [mg]	1,8	1,2	1,5	119	82
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	2,8	0,9	2,4	115	38
Eq. Niacina [mg]	31	16	15	207	104
Ac. Fólico [µg Actividad]	248	108	400	62	27
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	124	98	60	207	164
Ac. Pantoténico [mg]	5,6	3,1	5	112	63
Biotina [µg]	31	15	30	103	48
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1110	122	800	139	15
Vitamina D [µg]	1,3	0,8	10	13	8
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	7,1	4,2	8	89	52
Vitamina K [µg]	85	27	65	130	42

^a) Ortega *et al.*, (2004).

El perfil de la distribución de los nutrientes calóricos presentó desviaciones importantes respecto a los objetivos nutricionales finales establecidos por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (Serra *et al.*, 2000): 30-35 % de la energía total

de lípidos, 50-55 % de hidratos de carbono y 10-15 % de proteínas. En nuestro estudio, tanto los hombres como las mujeres consumieron un ligero exceso de proteínas (16% en ambos casos) y de lípidos (41% las mujeres) e insuficientes hidratos de carbono (43% las mujeres y 46% los varones). Estos datos se repiten en otros estudios de población (Bardella *et al.*, 2000a). El exceso proteico respecto de los objetivos nutricionales coincide con las altas proporciones observadas de aporte/IR. En ambos sexos se superaron en, al menos, un 75% las IR en cuanto a proteínas en todos los grupos de edad (**Tablas 20 y 21**).

Tabla 20. Perfiles lipídico y calórico de las mujeres celiacas estudiadas.

PERFIL LIPÍDICO:	MEDIA	DE	OBJETIVOS NUTRICIONALES ^a
Energía AGS [% kcal]	13	3	7-8 %
Energía AGM [% kcal]	20	6	15-20 %
Energía AGP [% kcal]	5,5	1,7	5 %
AGP/AGS*	0,5	0,2	> 0,5
AGP+AGM/AGS*	2,1	0,8	> 2
Colesterol [mg]	301	103	< 300 mg/día
Colesterol [mg]/1000 kcal*	152	56	< 100 mg/1000 kcal
Ácidos grasos n-3 [g]	0,4	0,5	>200 mg/día
PERFIL CALÓRICO:			
Energía de proteínas [% kcal]	16	3	10 - 20 %
Energía de lípidos [%kcal]	41	8	30-35 %
Energía de hidratos de carbono [%kcal]	43	8	50-55 %
Energía de alcohol [%kcal]	0,3	0,9	< 2 vasos vino/día

^a) Aranceta y Serra, (2004).

*) No se han establecido objetivos nutricionales.

Tabla 21. Perfiles lipídico y calórico de los hombres celíacos estudiados.

PERFIL LIPÍDICO:	MEDIA	DE	OBJETIVOS NUTRICIONALES ^a
Energía AGS [% kcal]	12	4	7-8 %
Energía AGM [% kcal]	17	3	15-20 %
Energía AGP [% kcal]	4,6	1,2	5 %
AGP/AGS*	0,4	0,2	> 0,5
AGP+AGM/AGS*	1,9	0,6	> 2
Colesterol [mg]	319	112	< 300 mg/día
Colesterol [mg]/1000 kcal*	135	40	< 100 mg/1000 kcal
Ácidos grasos n-3 [g]	0,4	0,6	> 200 mg/día
PERFIL CALÓRICO:			
Energía de proteínas [% kcal]	16	2	10 - 20 %
Energía de lípidos [%kcal]	36	8	30-35 %
Energía de hidratos de carbono [%kcal]	46	9	50-55 %
Energía de alcohol [% kcal]	1,1	1,5	< 2 vasos vino/día

^{a)} Aranceta y Serra, (2004).

*¹⁾ No se han establecido objetivos nutricionales.

En cuanto al perfil lipídico, tanto los hombres como las mujeres que cumplimentaron el cuestionario ingirieron un exceso de colesterol y de ácidos grasos saturados (AGS), lo cual es frecuente en los países industrializados (Bruckert *et al.*, 2005). La cantidad de ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y ácidos grasos poliinsaturados (AGP) fue correcta en ambos casos. Aunque las mujeres se excedieron del 18% recomendado por Ortega *et al.* (2010) en AGM, sí entran dentro del rango de los objetivos nutricionales de la SENC (15-20%) (Serra, 2000). Los desórdenes lipídicos, más extendidos entre los varones, se reflejaron en los bajos cocientes AGP/AGS y AGP+AGM/AGS, con resultados inferiores a los deseables (**Tablas 20 y 21**).

En las **Tablas 22 y 23** se expone la distribución energética de las comidas para las mujeres y hombres celíacos estudiados, respectivamente. Ambos sexos repartieron correctamente el porcentaje calórico en sus comidas, según las recomendaciones de la AESAN (2007), si bien se detectó un leve exceso en la comida principal de los varones y una escasa ingesta en la merienda para ambos sexos.

Tabla 22. Distribución energética de las comidas para las mujeres celiacas estudiadas.

ENERGÍA Kcal.	MEDIA Kcal	DE	MEDIA %	RECOMEN- DACIÓN ^a
Otras comidas	22	71	1%	
Desayuno + Media mañana	466	192	24%	25%
Almuerzo	722	176	37%	35%
Merienda	160	109	8%	15%
Cena	573	186	29%	25%
Resopón	9	42	0%	

^a AESAN (2007)

Tabla 23. Distribución energética de las comidas para los hombres celiacos estudiados.

ENERGÍA	MEDIA Kcal	DE	MEDIA %	RECOMEN- DACIÓN ^a
Otras comidas	32	87	1%	
Desayuno + Media mañana	604	196	25%	25%
Almuerzo	920	303	39%	35%
Merienda	139	154	6%	15%
Cena	671	172	28%	25%
Resopón	10	37	0%	

^a AESAN (2007)

Las bajas ingestas calóricas y altas desviaciones estándar en los apartados de "Otras comidas" y "Resopón" se justifican con el bajo número de sujetos que declaran comer en estas franjas. De las mujeres, solamente once de las 56 rellenaron el apartado "Otras comidas" y tres el "Resopón". Y entre los varones, sólo dos de los 13 declararon ingerir alimentos en "Otras comidas" y uno en "Resopón". Por esta razón, la dispersión de los resultados es muy alta; de hecho, las medianas de dichos apartados son cero para los dos sexos.

Las **Tablas 24** y **25** presentan los índices de calidad de la dieta (Kennedy *et al.* 1995). Con respecto a la calidad de la dieta consumida es importante destacar que el consumo

de distintas variedades de alimentos, así como la calidad de la proteína y del hierro, se adecuan a los objetivos nutricionales (Patterson *et al.*, 1994) en las mujeres. Estas obtuvieron una puntuación deficiente en cuanto a la excesiva energía aportada por los lípidos, mientras que los varones suspendieron en la evaluación de la calidad de los lípidos por un exceso de grasas saturadas y en la variedad de la alimentación.

Tabla 24. Índices de calidad de la dieta para las mujeres celíacas estudiadas.

	PUNTUACIÓN (0-10)		
	MEDIA	DE	
Cereales y legumbres	5,5	2,0	
Verduras y hortalizas	8,4	2,2	
Frutas	6,7	3,4	
Lácteos	6,3	3,2	
Carnes, Pescados y Huevos	9,3	2,1	
Energía de lípidos [%kcal]	3,3	3,2	
Energía AGS [% kcal]	5,0	4,0	
Colesterol [mg]	7,6	3,4	
Sodio aportado por los alimentos [mg]	9,4	1,6	
Variedad = alimentos/3 días	5,7	2,5	
Puntuación	6,7	1,2	
			OBJETIVOS NUTRICIONALES^{a)}
Fibra dietética [g]	21	6	> 25 g/día
Sodio [mg]	2116	694	< 6 g/día
Alcohol [g]	1,0	2,6	< 2 vasos de vino/día
Calidad de la proteína*	0,7	0,1	0,7
Calidad del hierro (% hierro hemo)*	4,3	2,1	% alto
Relación calcio/fósforo*	0,5	0,6	Entre 0,5 y 1
Relación vitamina E [mg]/AGP [g]*	0,8	0,2	> 0,4
Relación vit. B6 [mg]/proteína [g]*	0,03	0,01	> 0,02

^{a)} Aranceta y Serra, (2004).

^{*)} No se han establecido objetivos nutricionales.

Tabla 25. Índices de calidad de la dieta para los hombres celíacos estudiados.

	PUNTUACIÓN (0-10)		
	MEDIA	DE	
Cereales y legumbres	7,3	2,6	
Verduras y hortalizas	8,3	2,4	
Frutas	6,8	3,4	
Lácteos	5,6	3,6	
Carnes, Pescados y Huevos	9,7	1,2	
Energía de lípidos [%kcal]	5,1	3,6	
Energía AGS [% kcal]	4,9	4,2	
Colesterol [mg]	7,4	4,0	
Sodio aportado por los alimentos [mg]	8,4	2,9	
Variedad = alimentos/3 días	0,6	3,1	
Puntuación	6,8	1,5	
			OBJETIVOS NUTRICIONALES^{a)}
Fibra dietética [g]	25	10	> 25 g/día
Sodio [mg]	2781	1041	< 6 g/día
Alcohol [g]	3,0	5,2	< 2 vasos de vino/día
Calidad de la proteína*	0,7	0,1	0,7
Calidad del hierro (% hierro hemo) *	5,0	1,5	% alto
Relación calcio/fósforo*	0,5	0,7	Entre 0,5 y 1
Relación vitamina E [mg]/AGP [g] *	0,7	0,2	> 0,4
Relación vit. B6 [mg]/proteína [g] *	0,03	0,01	> 0,02

^{a)} Aranceta y Serra, (2004).

*) No se han establecido objetivos nutricionales.

En la **Tabla 26** se analizan las puntuaciones de la calidad de la dieta por sexos, de acuerdo a los valores establecidos por Kennedy *et al.* (1995). Los resultados son semejantes entre varones y mujeres; se observa una proporción de dieta inadecuada para el 9% de las mujeres y para el 8% de los hombres. La calificación global es "buena", con unos resultados de 6,7 y 6,8 puntos sobre 10, respectivamente.

Tabla 26. Evaluación de la dieta según sexo (puntuación sobre 10 puntos).

PUNTUACIÓN ^a		MUJERES	HOMBRES
EXCELENTE	>8-10	19%	23%
MUY BUENA	>7-8	24%	23%
BUENA	>6-7	29%	23%
ACEPTABLE	5-6	19%	23%
INADECUADA	<5	9%	8%

^a Kennedy *et al.*, (1995).

En las **Tablas 27** y **28** se analizan los grupos de alimentos que contribuyen diariamente al aporte de cada macronutriente, así como de la energía y de la fibra alimentaria. La mayor parte de los hidratos de carbono los aportan los cereales, aunque en cantidad sensiblemente mayor en los hombres (144 g) que en las mujeres (90 g), seguidos de las frutas, las verduras y hortalizas y los lácteos.

El 82% de las mujeres y el 62% de los hombres no alcanzaron los objetivos nutricionales finales de la SENC (Serra, 2000) en cuanto a aporte de fibra alimentaria (**Tablas 24** y **25**). Los resultados se repiten en otros estudios, por lo que se sugiere que los celíacos deberían aumentar la ingesta de alimentos integrales sin gluten (Thompson *et al.*, 2005). Para las féminas la fuente principal de fibra son las verduras y hortalizas, seguidas de las frutas, los cereales y las legumbres. Para los varones, la principal fuente de fibra procede, en orden decreciente, de los cereales, seguidos de las verduras y hortalizas, de las frutas y de las legumbres (**Tablas 27** y **28**).

Tabla 27. Distribución de macronutrientes por grupos de alimentos en las mujeres celíacas estudiadas.

GRUPO DE ALIMENTOS	CARBO-HIDRATOS (g)		PROTEÍNAS (g)		LÍPIDOS (g)		ENERGÍA (kcal)		FIBRA VEGETAL (g)	
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
Cereales	90	41	12	6	8,1	5,7	486	223	4,6	2,3
Legumbres	7,8	7,5	4,4	4,0	0,9	1,4	63	61	3,1	2,8
Verduras y hortalizas	21	11	6	3	1,4	0,7	132	62	6,5	3,3
Frutas	31	26	2	3	3,5	7,2	175	173	4,9	3,4
Lácteos y derivados	18	13	14	9	12	10	235	166	0,1	0,4
Carnes y derivados	0,9	1,1	26	12	18	11	270	136	0,004	0,016
Pescados y derivados	0	0	8,7	6,1	2,3	2,6	56	43	0	0
Huevos y derivados	0	0	2,5	2,3	2,4	2,2	31	29	0	0
Azúcares dulces y pastelería	16	11	0,7	1,0	1,7	3,3	83	67	0,2	0,4
Aceites y grasas	0	0	0	0	34	14	304	128	0	0
Bebidas	8,6	12,1	0,5	0,6	0,4	1,0	48	57	0,9	0,9
Platos preparados y precocinados	1,3	4,1	0,5	1,5	0,6	1,6	13	38	0,1	0,6
Aperitivos	2,9	6,0	0,4	0,8	2,8	4,3	39	67	0,5	1,0
Salsas y condimentos	0,5	0,9	0,1	0,2	1,2	2,5	14	25	0,1	0,2
Total	199	51	78	17	89	25	1952	391	21	6

Tabla 28. Distribución de macronutrientes por grupos de alimentos en los hombres celíacos estudiados.

GRUPO DE ALIMENTOS	CARBO-HIDRATOS (g)		PROTEÍNAS (g)		LÍPIDOS (g)		ENERGÍA (kcal)		FIBRA VEGETAL (g)	
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
Cereales	144	72	17	11	7,4	3,2	732	351	7,5	4,4
Legumbres	8,6	10,2	4,7	5,9	0,9	1,3	70	81	3,7	4,2
Verduras y hortalizas	23	12	5,6	3,1	1,3	0,6	143	68	6,9	3,5
Frutas	39	24	2,1	1,2	1,4	1,1	189	107	6,1	3,9
Lácteos y derivados	16	10	11	8	10,3	8,8	205	125	0	0
Carnes y derivados	1,0	1,2	34	19	28	18	405	229	0	0
Pescados y derivados	0,3	0,4	12	14	2,7	2,9	75	82	0	0
Huevos y derivados	0,1	0,1	1,7	2,0	1,8	1,9	24	26	0	0
Azúcares dulces y pastelería	17	19	0,7	1,3	3,0	5,8	98	129	0,8	2,8
Aceites y grasas	0	0	0	0	35	14	311	128	0,0	0,0
Bebidas	9	13	0,9	0,9	0,3	0,4	74	85	1,6	1,9
Platos preparados y precocinados	0	0	0,1	0,1	0,1	0,2	1,5	2,1	0	0
Aperitivos	2,4	4,6	0,3	0,6	2,2	3,6	32	54	0,3	0,5
Salsas y condimentos	0,6	0,6	0,1	0,1	1,6	3,7	18	35	0,2	0,2
Total	261	82	90	18	96	23	2377	453	27	11

Bardella *et al.* (2000a) detectaron que los celíacos comían menos hidratos de carbono complejos en forma de pan, pizza y pasta que los controles, ya que les desagradaba su sabor. En su lugar, preferían alimentos proteicos como huevos, carne y queso para evitar con su consumo la ingesta inadvertida de gluten. Este hallazgo ya lo observaron previamente Mariani *et al.* (1998) y afirmaron que en los pacientes celíacos, la adherencia a la DSG empeora la dieta de los adolescentes, ya descompensada nutricionalmente, incrementando el consumo de lípidos y de proteínas. En nuestro trabajo, la mayor parte de las proteínas las suministran las carnes, seguidas de los lácteos y derivados, de los cereales y posteriormente de los pescados. En los varones las carnes también ocupan el primer lugar, los cereales el segundo, los pescados el tercero y a continuación los lácteos (**Tablas 27 y 28**).

Existe controversia acerca si debe cuantificarse el porcentaje de energía a partir de los azúcares. La SENC, haciéndose eco de las conclusiones de otros grupos de trabajo, decidió no cuantificar la limitación al consumo de azúcares y alimentos azucarados, sino cualificarla. En consonancia con la etiopatogenia de la caries, se consensuó limitar la frecuencia del consumo de dulces por debajo de cuatro veces al día (Serra, 2000).

Para ambos sexos, la mayor fuente de lípidos son los aceites y grasas de adición, seguidos de las grasas saturadas de la carne, de los lácteos y de los cereales.

En las **Tablas 12 a 19** se desglosan las ingestas reales y recomendadas de proteínas y micronutrientes para los distintos grupos de edad y para mujeres y hombres (Ortega *et al.*, 2010). Sólo se evaluaron como adultos a los individuos mayores de 17 años.

Debido al bajo número de muestras, se siguió el modelo de Fernández *et al.* (2007), en el cual se presentan las ingestas medias de nutrientes para hombres, mujeres y para la media de ambas poblaciones (**Tabla 29**).

Las **Figuras 16 y 17** presentan los datos sobre el consumo energético y nutricional medio para la población adulta estudiada. Estos datos reflejan un porcentaje de aporte/ingestas recomendadas (Moreiras *et al.*, 2008) menor en las mujeres que en los hombres para el calcio, magnesio y ácido fólico.

Tabla 29. Ingestas medias de nutrientes para los adultos celíacos estudiados.

NUTRIENTE	MUJERES		HOMBRES		MEDIA	
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
Energía [kcal]	1968	381	2378	458	2025	473
Proteínas [g]	77	17	97	18	83	24
Calcio [mg]	772	316	828	314	769	296
Fósforo [mg]	1289	309	1568	400	1330	354
Magnesio [mg]	286	63	365	147	299	93
Hierro [mg]	14	4	17	5	16	10
Zinc [mg]	9	2,2	11	2	11	10
Yodo [µg]	92	27	110	45	94	31
Flúor [µg]	240	377	237	117	241	349
Selenio [µg]	90	27	131	53	101	41
Vit. B1 Tiamina [mg]	1,4	0,5	1,8	0,6	3	11
Vit. B2 Riboflavina [mg]	1,8	0,6	1,8	0,5	3	14
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2,2	0,6	2,9	1	4	13
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	5,2	3,9	6,4	3,9	8	18
Eq. Niacina [mg]	34	8	45	7	38	19
Ac. Fólico [µg Actividad]	290	85	366	205	305	123
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	144	69	161	87	149	72
Ac. Pantoténico [mg]	5,2	1,3	6,2	1,9	7	11
Biotina [µg]	26	8	28	14	28	12
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1283	2050	1155	661	1265	1895
Vitamina D [µg]	2,6	2,3	3,1	2,5	3	3
Vit. E [mg Eq. de α-tocoferol]	9,2	4,5	8,6	2,5	10	6
Vitamina K [µg]	163	128	236	223	177	151

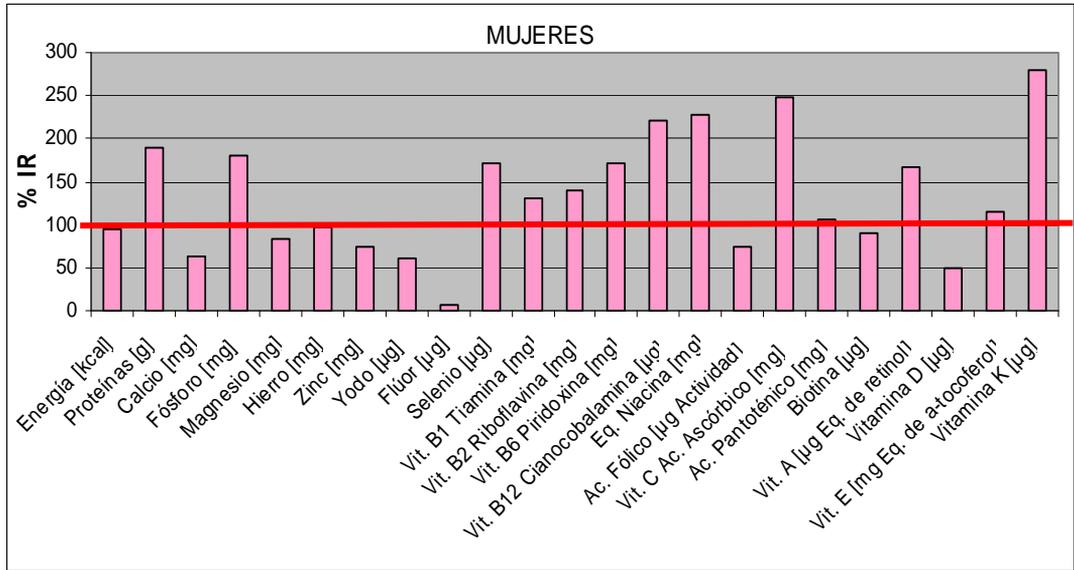


Figura 16. Consumo medio de energía y nutrientes para la media de las mujeres celíacas estudiadas.

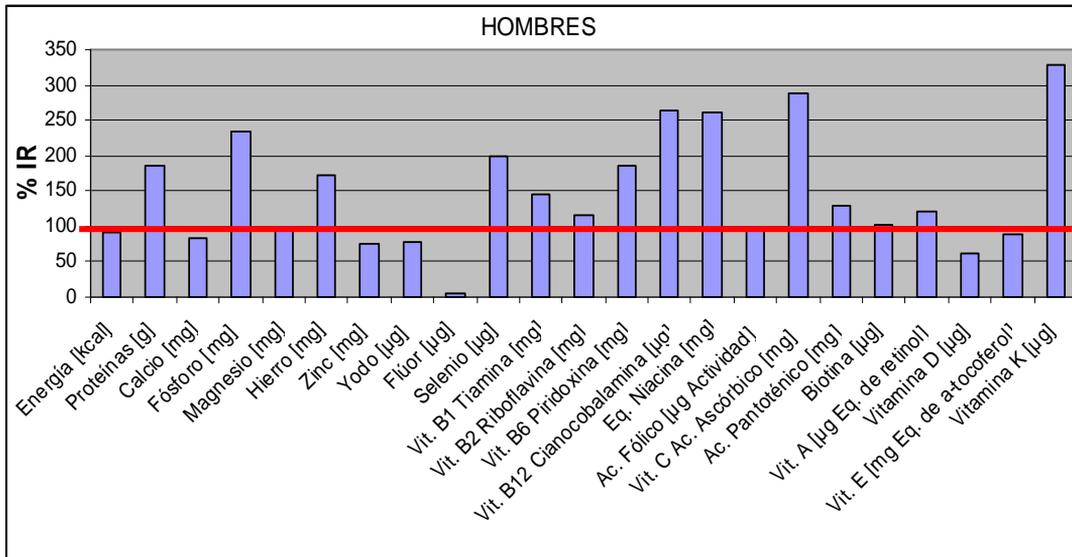


Figura 17. Consumo medio de energía y nutrientes para la media de los hombres celíacos estudiados.

La cantidad de fósforo estuvo muy aumentada en ambos sexos. En todas las franjas de edad de mujeres, el aporte superó en un 50% la IR, mientras que en todos los grupos de varones duplicó la IR. Como consecuencia, la relación calcio/fósforo superó la deseable, con una proporción de $0,53 \pm 0,6$ en mujeres y $0,50 \pm 0,7$ en hombres. Actualmente se recomienda que la relación Ca/P sea igual a uno ó superior, considerándose relaciones inferiores a uno como un factor desencadenante de la pérdida de masa ósea (Teegarden, *et al.*, 2008) (**Tablas 24 y 25**).

Atendiendo a las tablas de IR de Ortega *et al.* (2010), la media de los aportes de calcio en las mujeres celíacas resultaron insuficientes, de sólo el 64% de la ingesta recomendada (IR), mientras que los hombres ingirieron de media el 83% de la IR de este mineral. Por edades, los grupos más deficitarios en calcio fueron las mujeres de 40 a 49 años, con sólo un 52% de aporte de este mineral frente a la IR; a continuación las mujeres de 60 a 69 años con un 61%, y las mujeres de 50 a 59 años, con un 70 %. Las mujeres menores de 40 años superaban, aunque levemente, el 70% de la IR, al igual que los hombres de todas las franjas de edad. Además de con la osteoporosis, ingestas bajas de calcio se han asociado con hipertensión y cáncer de colon (Hernández *et al.*, 1999). Este dato es especialmente importante para los celíacos, ya que hay una predisposición a padecer osteopenia y osteoporosis, como demostraron Meyer *et al.* (2001) en su trabajo sobre una población norteamericana. Cabe señalar que las IR de calcio de Ortega *et al.* (2010), que para mujeres adultas oscilan entre 1200 y 1300 mg, superan las de cualquier otro país de la Unión Europea, Suiza, Estados Unidos y la OMS, que en ningún caso sobrepasan los 1000 mg de calcio al día (Moreiras *et al.*, 2008). De hecho, las ingestas dietéticas de referencia de la FESNAD (Cuervo *et al.*, 2010) proponen una ingesta de calcio de 700 mg, tanto para hombres como para mujeres adultos. Por tanto, conviene tratar estos datos de déficit de calcio con cautela, ya que según el resto de organismos, no habría déficit de este mineral, o este sería muy leve, a excepción del grupo de mujeres de 40 a 49 años.

Junto con el calcio, la vitamina D (cuyas principales fuentes en España son los pescados, huevos, cereales y lácteos) es un nutriente necesario para la correcta absorción del calcio, transcripción genética y formación de membranas celulares y está claramente relacionado con la etiología de la osteoporosis. Así, cuando la ingesta de calcio es reducida, la forma activa de la vitamina D actúa a nivel intestinal aumentando

el transporte activo de este mineral a través del enterocito. Por ello, unos adecuados aportes de vitamina D y exposición solar son indispensables para el metabolismo óseo. En los pacientes adultos estudiados, la proporción media de ingesta de vitamina D respecto de la IR fue muy baja, situándose en el 50% y 63% de las IR en las poblaciones masculina y femenina, respectivamente. En las mujeres, esta relación osciló entre el 13% de aporte/IR para la franja de 60 a 69 años y un máximo de un 60% para las de 20 a 39 años. En el caso de los hombres, los únicos que no alcanzaron el 70% de aporte/IR fueron los comprendidos entre 20 y 39 años. Esta deficiencia en el aporte de vitamina D, fundamentalmente entre las mujeres, agrava la pobre ingesta de calcio. Lerner *et al.* (2011) hallaron deficiencia de esta vitamina en suero en el 55% de los celíacos adultos estudiados, razón por la cual aconsejan suplementos de vitamina D en los celíacos adultos. El efecto directo de la EC sobre los huesos es secundario a la baja absorción de calcio y vitamina D, por lo que se recomiendan estilos de vida saludables desde la adolescencia, unidos a un diagnóstico y tratamientos tempranos de la EC y de patologías endocrinas primarias y secundarias para la prevención del daño óseo (Stazi *et al.*, 2008).

La ingesta de hierro se ajustó a la IR en todos los grupos de edad femeninos, mientras que entre los hombres, dicha ingesta superó con creces las recomendaciones españolas (Ortega *et al.*, 2010). Esto corrobora el hecho de que el cumplimiento de la DSG normaliza las frecuentes anemias ferropénicas previas al diagnóstico (Straub *et al.*, 2001). En las mujeres de 14 a 19 años el aporte dietético de hierro llegó de media al 97% de las IR, dato que contrasta con el estudio de Carrero *et al.* (2002), donde se refleja una ingesta de hierro deficitaria en el 100% de las mujeres sanas estudiadas entre 16 y 19 años.

La ingesta de selenio, uno de los antioxidantes del organismo junto con la vitamina E y el enzima glutatión peroxidasa, superó como mínimo en un 50% las recomendaciones en todos los grupos de edad de ambos sexos. El selenio está implicado en la formación de radicales libres y en la prevención del riesgo de padecer enfermedad coronaria y algunos tipos de cáncer. Y, aunque la deficiencia de este mineral se considera como un factor directo importante en el desarrollo de enfermedades tiroideas de tipo autoinmune (Stazi y Trinti, 2007), no parece que sea la causa en los celíacos estudiados, ya que en nuestro estudio no se detectó déficit de selenio en ningún grupo de edad.

Por lo que respecta al ácido fólico, cabe destacar que sólo cubrió el 74% de la IR para las mujeres. No se cubrieron las recomendaciones en las mujeres de 50 a 69 años, con una ingesta del 62% de la IR, ni en las menores de 20 años, con un 63% de la IR. Fernández *et al.* (2007) también encontraron deficiencia de esta vitamina en los grupos de mujeres y varones celíacos de 15 a 17 años de edad, mientras que Carrero *et al.* (2002) sólo encontraron déficit en el 6,5% de las chicas entre 13 y 19 años. En las mujeres en edad de procrear, entre 20 y 39 años, el aporte de ácido fólico superó el 80% de la IR, al igual que en el grupo de 40 a 49 años. Campos *et al.* (2011) detectaron carencia de ácido fólico en el 29% de pacientes adultos estudiados. El aporte de ácido fólico es particularmente importante para mujeres en edad fértil, ya que su déficit se relaciona con espina bífida en los bebés y puede aumentar la tasa de abortos, ya incrementada en las mujeres celíacas. Asimismo, el déficit de folatos o vitamina B₉ pueden agravar la depresión e irritabilidad, muy frecuentes entre los celíacos no diagnosticados (Green, 2005).

Se observa un déficit de yodo en todos los grupos de mujeres y en los varones de 20 a 39 años; sin embargo, no se contabilizó el yodo procedente de la sal yodada.

Las IR de flúor en ningún grupo de población alcanzó el 10% de las IR por Moreiras *et al.*, (2008); sin embargo no se encontró patología dental relacionada con su déficit. Esto significa que el aporte procede de otras fuentes, como dentífricos, colutorios o sal yodofluorada. De hecho, las ingestas de este mineral para la población adulta, entre 3 y 4 mg, rebasan las IR de otros países, como Francia, Reino Unido o Estados Unidos.

V.2.2. Niños

De media, en los niños celíacos estudiados de la Comunidad Valenciana, sólo se rebasaron las recomendaciones en cuanto a energía total en un 9%, mientras que en un estudio leonés (Marugán *et al.*, 2001) se detectó un exceso energético sobre las IR de un 26% en celíacos y de un 21% en los controles (Ortega *et al.*, 2010). En nuestro estudio, el 33% de los niños ingirieron menos del 95% de la IR en cuanto a energía, según sus requerimientos, porcentaje ligeramente inferior que el 52% de los celíacos estudiados por Öhlund *et al.* (2010). Al igual que en dicho estudio, las proporciones de ingesta respecto a la IR de energía y de proteínas disminuían significativamente con la edad. Cabe destacar que solamente uno de los 33 niños evaluados nutricionalmente no alcanzó la IR para proteínas.

La energía procedente de los lípidos en los niños celíacos estudiados supuso el 38,9% de la ingesta calórica total. Por lo tanto, se rebasaron los objetivos nutricionales que propugna la SENC del 30-35% de la energía en forma de grasas (Serra., 2000) (**Tabla 30**). Este resultado se asemeja al obtenido por Marugán *et al.* (2001) con un 41% de la energía total procedente de las grasas en los celíacos y un 42% en los controles sanos. También coinciden Gorgojo *et al.* (1999), quienes detectaron un porcentaje las kilocalorías totales en forma de lípidos en la dieta de niños escolares sanos entre el 37,8% y el 43,9%; o Díez-Gañán *et al.*, (2007), con un 39,0% lípidos.

El perfil lipídico (14,1% de AGS, 18,7% de AGM y 5,5% de AGP) (**Tabla 30**) se asemejó mucho al de los niños sanos (13,3% grasas saturadas, 16,8% monoinsaturadas, 5,0% poliinsaturadas) (Díez-Gañán *et al.*, 2007). El porcentaje de AGS duplicó los objetivos nutricionales finales que propugna la SENC (<7%) mientras que los AGM y los AGP se ajustaron a las recomendaciones de la SENC (15% y 5%, respectivamente) (Serra *et al.*, 2000). Otros estudios con niños sanos obtuvieron valores muy semejantes: exceso en AGS (14,5%), correcto en AGM (11,4%) y deficiente en AGP (Öhlund *et al.* 2010).

Tabla 30. Perfiles calórico y lipídico de los niños y niñas celíacos estudiados.

PERFIL LIPÍDICO:	MEDIA	DE	OBJETIVOS NUTRICIONALES ^a
Energía AGS [% kcal]	14,1	2	7-8 %
Energía AGM [% kcal]	18,7	6	15-20 %
Energía AGP [% kcal]	5,5	6,7	5 %
AGP/AGS*	3,2	16,3	> 0,5
AGP+AGM/AGS*	8,3	33,5	> 2
Colesterol [mg]	279	112	< 300 mg/día
Colesterol [mg]/1000 kcal*	141	57	< 100 mg/1000 kcal
Ác. grasos n-3 [g]	0,2	0,2	> 200 mg/día
PERFIL CALÓRICO:			
Energía de proteínas [% kcal]	15,7	2	10 - 20 %
Energía de lípidos [%kcal]	38,9	7	30-35 %
Energía de hidratos de carbono [%kcal]	43,1	9	50-55 %

^a) Aranceta y Serra, (2004).

*) No se han establecido objetivos nutricionales.

La elevada ingesta de lípidos conllevó también una ingesta excesiva de colesterol, de 141 mg/100 kcal, que superó a su vez las IR (100 mg/1000 kcal). El valor medio total de colesterol dietético ascendió a 279 mg, el cual se ajusta a las recomendaciones y coincide con los 269 mg de los controles sanos analizados por Marugán *et al.* (2001) en el Hospital de León; sin embargo, superó los 100 mg/1000 kcal deseables. Los celíacos leoneses ingirieron cantidades superiores, hasta 323 mg, no siendo esta diferencia significativa respecto de los controles no celíacos. Díez-Gañán *et al.*, (2007) hallaron valores medios de colesterol dietético superiores en niños sanos, de 364 mg diarios.

En los niños, el mayor condicionante de las necesidades energéticas es el crecimiento, por lo que el peso es el factor fundamental a tener en cuenta en los cálculos. Por otro lado, la estimación de la actividad física en este grupo de edad es difícil, y suele considerarse, por lo general, que los niños sanos presentan un patrón de

actividad física bastante similar y homogéneo. Por esta razón, el cálculo de las necesidades energéticas en niños menores de 10 años se hace teniendo en cuenta exclusivamente la edad y peso.

En el caso de los niños menores de 10 años, si se conoce su peso y dependiendo de la edad del niño, el gasto energético teórico se calcula directamente, sin estimar la tasa de metabolismo basal, multiplicando el peso del niño (en kg) por un coeficiente (Ortega *et al.*, 2010) (**Tabla 31**).

Tabla 31. Gasto energético teórico para niños menores de 10 años (Ortega *et al.*, 2010).

EDAD	GASTO ENERGÉTICO TEÓRICO
< 0,5 años	Peso x 108
0,5-1 año	Peso x 98
1-3 años	Peso x 102
4-5 años	Peso x 90
6-9 años	Peso x 70

La ingesta de proteínas duplicó las IR en todas las franjas de edad infantil. Asimismo, se observó una ingesta proteica levemente excesiva, del 15,7%. Por lo tanto, se rebasan los objetivos nutricionales del 10-15% que propugna la SENC (Serra *et al.*, 2000). Mariani *et al.* (1998) obtuvieron el mismo porcentaje de proteínas procedente de la dieta, de modo que se reproducen de nuevo los datos obtenidos por los leoneses del 16% de ingesta proteica en niños celíacos frente al 17% en los controles sanos (Marugán *et al.*, 2001). No obstante, Öhlund *et al.* (2010) observaron una ingesta proteica en niños celíacos de sólo el 12,7%, es decir, dentro de los márgenes establecidos. Por otra parte, en sendas encuestas alimentaria con niños sanos en edad escolar, los porcentajes de calorías correspondientes a proteínas variaron entre el 14,0% y el 18,0% en un caso (Gorgojo *et al.* 1999) y alcanzaron el 17,4% en el otro (Díez-Gañán *et al.*, 2007). Esto indica que los niños celíacos ingieren una cantidad de proteínas dentro del rango de los niños no celíacos.

Como consecuencia de las dietas hiperproteicas e hiperlipídicas, la energía procedente de los hidratos de carbono (43,1%), no alcanzó los requerimientos aconsejados. Idénticos resultados obtuvieron Mariani *et al.* (1998), con un 43,2% de ingesta hidrocarbonada. Marugán *et al.* (2001) obtuvieron valores similares (41%) de consumo de hidratos de carbono en niños celíacos, los cuales se aproximaban a la ingesta del 42% en carbohidratos de los controles sanos. Igualmente, Gorgojo *et al.* (2000), detectaron una ingesta de carbohidratos entre el 38,8% y el 45,2% de las kilocalorías totales en niños sanos y Díez-Gañán *et al.* (2007) de un 43,6%. De aquí se desprende que los bajos niveles de carbohidratos ingeridos no se deben a la restricción de gluten en la dieta, sino a unos incorrectos hábitos alimentarios extendidos entre la población infantil. Como valores discrepantes destacan los del estudio de Öhlund *et al.* (2004), los cuales reflejan una correcta ingesta de hidratos, que se ajustan a los valores de los objetivos finales de la SENC (Serra *et al.*, 2000), (50-55%) y a los de la *Nordic Nutrition Recommendations* (NNR) (2004) (50-60%).

El grupo de Marugán *et al.* (2001) indica que, en relación a la composición de la dieta en cuanto a energía, principios inmediatos y fibra, lo realmente importante es que la alimentación de los celíacos no mostró diferencias significativas con el grupo control; simplemente se traduce la ingesta habitual de los niños sanos del mismo entorno en el momento actual. Es decir, los niños celíacos parecen compensar el menor consumo de alimentos con cereales y pan con otros alimentos hidrocarbonados, resultando un perfil de principios inmediatos similar al de la dieta de los niños control.

En la **Tabla 32** se observa que el aporte de hidratos de carbono procede fundamentalmente de los cereales, seguido de los lácteos y de las frutas. Posteriormente, el siguiente grupo de alimentos en importancia para el aporte de carbohidratos son los azúcares y dulces. Por último, siguen en importancia en cuanto a aporte de carbohidratos las verduras y hortalizas y las legumbres, alimentos sin embargo básicos en la pirámide alimentaria de la SENC (2004) (**Figura 10**).

Tabla 32. Distribución de macronutrientes por grupos de alimentos en los niños celíacos estudiados.

	Energía (Kcal)		Proteínas (g)		Hidratos de Carbono (g)		Lípidos (g)		Fibra vegetal (g)	
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
Cereales	474	212	11	5	89	43	7,1	3,3	4,5	2,0
Legumbres	47	53	3,4	3,9	6,2	7,1	0,3	0,4	2,5	2,9
Verduras y hortalizas	89	56	3,7	2,0	15	11	0,7	0,4	4,1	2,3
Frutas	130	45	1,8	1,1	24	11	2,3	3,1	3,8	1,2
Lácteos y derivados	458	237	27	19	37	22	22	11	0,4	0,5
Carnes y derivados	305	94	25	6	1,5	1,0	22	9	0,0	0,0
Pescados y derivados	34	18	6,0	3,6	0,2	0,2	1,0	0,6	0,0	0,0
Huevos y derivados	43	41	3,2	3,0	0,2	0,2	3,3	3,1	0,0	0,0
Azúcares dulces y pastelería	112	87	1,3	1,0	20	16	3,1	4,0	0,5	0,2
Aceites y grasas	293	110	0,0	0,0	0,0	0,0	33	12	0,0	0,0
Bebidas	12	26	0,0	0,1	3,0	6,3	0,0	0,0	0,1	0,2
Platos preparados y precocinados	7,2	14,1	0,2	0,3	1,1	3,1	0,2	0,2	0,1	0,3
Aperitivos	25	39	0,3	0,5	2,1	3,5	1,6	2,5	0,2	0,3
Salsas y condimentos	6,4	8,7	0,2	0,3	0,7	0,7	0,3	0,6	0,2	0,2
Varios	44	125	1,6	4,5	7,4	20,8	0,9	2,4	0,0	0,0
TOTAL	2080	320	84,7	14,5	207	43	97,8	18,4	16,3	3,1

En las **Tablas 33 a 36** se listan las IR de nutrientes para niños según franjas de edad junto con la media de los aportes por cada grupo de edad y la relación aporte/IR, según las tablas de Ortega *et al.* (2010).

Tabla 33. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para niños de 1 a 3 años (n=3).

1-3 años	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE	MEDIA	MEDIA	DE
Energía [kcal]	1610	418	1369	122	40
Proteínas [g]	63	9	23	273	41
Calcio [mg]	787	295	500	157	59
Fósforo [mg]	1148	78	400	287	20
Magnesio [mg]	222	46	80	277	58
Hierro [mg]	14	5	10	141	54
Zinc [mg]	8	2	10	81	16
Yodo [µg]	76	37	70	109	53
Flúor [µg]	77	44	700	11	6
Selenio [µg]	58	27	20	291	136
Vit. B1 Tiamina [mg]	1	1	0,73	244	106
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2	1	1,1	241	73
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2	1	0,6	340	134
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	3	0	1,1	283	35
Eq. Niacina [mg]	28	9	12,1	307	91
Ac. Fólico [µg Actividad]	262	83	150	174	56
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	104	20	55	188	37
Ac. Pantoténico [mg]	5	0	2	239	17
Biotina [µg]	18	2	8	227	24
Vit. A [µg Eq. de retinol]	747	311	400	187	78
Vitamina D [µg]	3	1	5	59	13
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	7	3	7	103	36
Vitamina K [µg]	92	17	15	611	113

^a Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 34. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para niños de 4 a 5 años (n=10).

4-5 años	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE	MEDIA	MEDIA	DE
Energía [kcal]	1828	275	1632	113	19
Proteínas [g]	73	13	30	242	43
Calcio [mg]	1015	250	800	127	31
Fósforo [mg]	1359	252	500	272	50
Magnesio [mg]	248	47	130	191	36
Hierro [mg]	11	3	10	106	32
Zinc [mg]	8	1	10	83	14
Yodo [µg]	91	20	90	101	22
Flúor [µg]	189	44	1000	19	4
Selenio [µg]	80	22	20	400	112
Vit. B1 Tiamina [mg]	1	0	0,79	165	41
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2	1	1,2	201	55
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2	1	0,9	235	70
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	4	1	1,4	316	92
Eq. Niacina [mg]	30	6	13,1	275	50
Ac. Fólico [µg Actividad]	195	72	200	97	36
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	67	25	55	122	46
Ac. Pantoténico [mg]	5	1	3	181	38
Biotina [µg]	30	7	12	250	58
Vit. A [µg Eq. de retinol]	790	348	500	158	70
Vitamina D [µg]	3	2	5	51	31
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	6	1	8	69	18
Vitamina K [µg]	90	54	20	450	264

^a) Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 35. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para niños de 6 a 9 años (n=15).

6-9 años	APORTE		IR	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE	MEDIA	MEDIA	DE
Energía [kcal]	1955	586	1892	104	12
Proteínas [g]	79	191	36	217	34
Calcio [mg]	950	320	800	115	42
Fósforo [mg]	1390	403	700	193	46
Magnesio [mg]	272	89	180	147	33
Hierro [mg]	11	2	10	107	19
Zinc [mg]	8	17	10	84	16
Yodo [µg]	92	30	130	69	22
Flúor [µg]	183	56	1500	12	4
Selenio [µg]	90	36	30	288	81
Vit. B1 Tiamina [mg]	1	0	0,8	153	27
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2	0	1,1	149	37
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2	1	1,1	186	72
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	5	6	1,7	287	106
Eq. Niacina [mg]	32	43	12,5	243	58
Ac. Fólico [µg Actividad]	211	58	250	83	17
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	99	43	55	173	64
Ac. Pantoténico [mg]	6	4	4	138	28
Biotina [µg]	27	172	14	188	51
Vit. A [µg Eq. de retinol]	854	489	700	118	60
Vitamina D [µg]	3	2	5	55	45
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	7	24	8	86	19
Vitamina K [µg]	110	37	30	349	105

↪ Ortega *et al.*, (2004).

Tabla 36. Aporte de nutrientes, IR y relación aporte/IR para niñas de 10 a 13 años (n=6).

Niñas 10-13 años	APORTE		IR ^a	% APORTE/IR	
	MEDIA	DE	MEDIA	MEDIA	DE
Energía [kcal]	2153	131	2160	99	11
Proteínas [g]	84	12	41	205	27
Calcio [mg]	1215	752	1300	94	53
Fósforo [mg]	1577	389	1200	139	36
Magnesio [mg]	301	58	240	126	22
Hierro [mg]	12	1	15	85	12
Zinc [mg]	10	1	12	84	10
Yodo [µg]	131	68	150	83	43
Flúor [µg]	242	23	2000	12	2
Selenio [µg]	92	15	45	215	40
Vit. B1 Tiamina [mg]	1	0	0,9	142	14
Vit. B2 Riboflavina [mg]	2	0	1,3	142	33
Vit. B6 Piridoxina [mg]	2	1	1,1	181	53
Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	5	1	2,1	248	46
Eq. Niacina [mg]	32	3	14	215	31
Ac. Fólico [µg Actividad]	267	59	300	87	19
Vit. C Ac. Ascórbico [mg]	130	73	60	201	119
Ac. Pantoténico [mg]	6	1	4	147	31
Biotina [µg]	36	8	20	173	41
Vit. A [µg Eq. de retinol]	1343	616	800	158	75
Vitamina D [µg]	3	2	5	48	43
Vit. E [mg Eq. de alfa-tocoferol]	8	2	8	92	24
Vitamina K [µg]	181	94	45	391	193

^{a)}Ortega *et al.*, (2004).

En cuanto a las vitaminas, el aporte generalmente cubrió las IR, con la excepción de la vitamina D. El aporte de esta vitamina no llegó al 60% de las IR en ninguno de los grupos de edad de la población infantil valenciana y la ingesta media en los niños la Comunidad Valenciana fue del 52% de las IR. Los datos se encuentran ligeramente por encima de la ingesta media encontrada por Marugán *et al.* (2001), que sólo llegó a un tercio de las IR (Ortega *et al.*, 2010), y sólo alcanzó el 42,9% de las NNR de la población

nórdica (Öhlund *et al.* 2010). Lerner *et al.* (2011) encontraron niveles plasmáticos de vitamina D en el 17% de los niños celíacos analizados. No obstante, esta carencia podría suplirse por la generación de dicha vitamina a partir del colesterol endógeno y la abundante radiación solar de la Comunidad Valenciana (**Figura 18**).

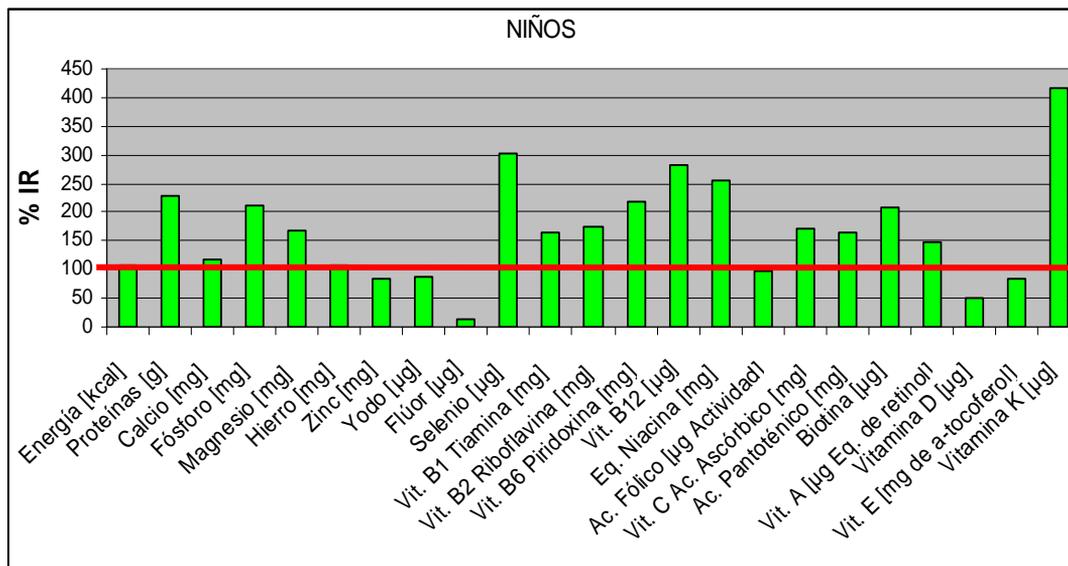


Figura 18. Consumo medio de energía y nutrientes para los niños celíacos estudiados.

En el caso de la vitamina E, sólo se detectaron ingestas inferiores al 70% de las IR en los niños de 4 a 5 años, mientras que en las restantes franjas de edad fueron superiores. Marugán *et al.* (2001) también observaron que los niños celíacos leoneses tenían las necesidades cubiertas de vitamina E, si bien la población no se fraccionaba en grupos de edad. Carrero *et al.* (2002), a su vez, observaron que el déficit de vitamina E en la población adolescente objeto de su estudio no era elevado, aunque sí más acusado en chicas que en chicos. Por el contrario, Díez-Gañán *et al.* (2010) detectaron que niños escolares madrileños ingerían una media diaria del 64,0% de las IR (Ortega *et al.* 2010).

El zinc estimula la formación ósea (Yamaguchi y Hashizume, 1994) e inhibe la resorción (Moonga y Dempster, 1955) y es necesario para una correcta diferenciación sexual. Su consumo osciló entre el 81 y el 84% de la IR en todos los grupos de edad, por lo que su consumo fue deficitario. La misma conclusión sacaron Marugán *et al.* (2001) al comprobar que los niños celíacos consumían de media el 81% de las IR, frente al 91% que ingerían los controles sanos. Díez-Gañán *et al.* (2007) también hallaron un consumo de zinc de sólo el 73,5% de la IR por término medio en el conjunto de los escolares de Madrid. Sin embargo, en el estudio de Carrero *et al.* 2002, la ingesta fue adecuada.

La ingesta de hierro superó en todos los casos las IR (Ortega *et al.*, 2010), excepto en el grupo de 10 a 13 años, en el que sólo se alcanzó el 85% de lo recomendado. Öhlund *et al.* (2010) también detectaron ingestas suficientes en todos los grupos de edad, excepto en el 4% de los niños mayores de 13 años. Carrero *et al.* (2002) obtuvieron resultados concordantes, ya que hallaron ingestas inferiores a las recomendadas en el 65% de las niñas de 10 a 12 años y en el 75% de las de 13 a 15 años. Estos datos son interesantes desde el punto de vista nutricional, ya que el hierro es un elemento que puede ser deficitario algunas niñas de esta edad debido a las pérdidas durante la menstruación y al tratarse de adolescentes en edad de rápido crecimiento.

En cuanto al magnesio, todos los grupos alcanzaron ingestas correctas, superiores a las IR, al igual que los niños celíacos estudiados por Marugán *et al.* (2010). Por el contrario, Öhlund *et al.* (2010) detectaron un consumo deficitario, del 86% de las NNR, en niños celíacos. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Carrero *et al.* (2002) con adolescentes sanos, donde las ingestas oscilaron entre 75,9% y el 90,9% de la IR (Ortega *et al.* 2010) y el déficit de magnesio en la dieta afectó al 100% de los individuos de 13 a 19 años; no obstante, en ningún paciente el aporte dietético de este elemento bajó del 65% de las IR.

La ingesta de ácido fólico superó las IR hasta los 5 años, mientras que en la franja de 6 a 13 años, se alcanzó un mínimo del 83% de las IR. Díez-Gañán *et al.* (2007) también hallaron ingestas deficientes en niños sanos de 5 a 12 años, de sólo el 70% de las IR (Ortega *et al.*, 2010). En el estudio de Carrero *et al.* (2010) con adolescentes sanos, no se detectaron ingestas medias inferiores a las recomendadas; sólo un 6% de los adolescentes entre 13 y 19 años ingirieron cantidades menores que las IR.

El aporte de yodo fue insuficiente en el grupo de niños de 6 a 9 años, ya que no llegó al 70% de la IR., mientras que para los demás fue adecuada. Sin embargo, en nuestro estudio no se contabilizó el yodo procedente de la sal de mesa. Marugán *et al.* (2001) también detectaron una carencia de yodo en la media de la población infantil leonesa, de un 67% de la IR.

En los pocos estudios existentes sobre composición de la dieta de niños celíacos que siguen una dieta estricta sin gluten, se observa en la mayoría la realización de dietas hipercalóricas, hiperproteicas, hiperlipídicas y excesivas en grasas saturadas, al igual que los niños sanos con una dieta normal (Dell'Olio *et al.*, 1995; Öhlund, 2010). Por el contrario, son pobres en carbohidratos, que en un elevado porcentaje son azúcares simples de absorción rápida. Estos estudios reflejan los perfiles lipídico y calórico hallados en la presente tesis. Son más raros los trabajos que encuentran dietas normocalóricas (Mariani *et al.*, 1998) o hipocalóricas (Ansaldi *et al.*, 1994) con respecto a los requerimientos nutricionales.

El aporte de calcio fue suficiente, así como la relación calcio/fósforo (0,7), que se ajustó a las recomendaciones establecidas (entre 0,5 y 1) y que optimizaría la correcta absorción del calcio (**Tabla 37**).

Lógicamente, debido a la restricción en gluten, la puntuación media en cuanto a consumo de "cereales y legumbres" (5,4 sobre 10) fue inferior a otros grupos de alimentos. También fue escasa la puntuación de la ingesta de frutas (5,3 sobre 10). Asimismo, resultó deficiente la calificación de la energía procedente de los lípidos (3,8), al igual que la aportada por las grasas saturadas (2,9).

Según la *American Heart Association* (AHA) (2010), tanto los niños como los adultos deberían ingerir 14 g de fibra por cada 1000 calorías de ingesta. La **Tabla 38** muestra las recomendaciones de fibra por grupos de edad por parte de esta institución. En la **Tabla 39** se indican las ingestas reales de fibra en los niños objeto de estudio. Se aprecia un consumo de fibra inferior al deseable en todos los grupos de edad, al igual que ocurre en otros estudios con niños celíacos, como el nórdico de Öhlund *et al.* (2010) o el italiano de Mariani *et al.* (1998) (9,9 y 8,5 g, respectivamente). Díez-Gañán *et al.*, (2007) hallaron también un consumo deficiente en niños sanos, de sólo 13,6 g diarios.

Tabla 37. Índice de calidad de la dieta en los niños celíacos estudiados.

	PUNTUACIÓN (0-10)		
	MEDIA	DE	
Cereales y legumbres	5,4	1,5	
Verduras y hortalizas	7,2	2,5	
Frutas	5,3	2,3	
Lácteos	8,8	1,8	
Carnes, Pescados y Huevos	9,5	1,1	
Energía de lípidos [%kcal]	3,8	3,0	
Energía AGS [% kcal]	2,9	3,2	
Colesterol [mg]	8,4	3,1	
Sodio aportado por los alimentos [mg]	9,8	0,7	
Variedad = alimentos/3 días	3,8	2,6	
Puntuación	64,8	9,4	
			OBJETIVOS NUTRICIONALES
Fibra dietética [g]	16	4	Tabla 38^a
Sodio [mg]	2264	600	< 3/día ^b
Calidad de la proteína*	0,7	0,1	0,7
Calidad del hierro (% hierro hemo)*	3,3	1,0	% alto
Relación calcio/fósforo*	0,7	0,70	Entre 0,5 y 1
Relación vitamina E [mg]/AGP [g] *	0,7	0,2	Más de 0,4
Relación vitamina B6 [mg]/proteína [g] *	0,03	0,01	Más de 0,02

^{a)} AHA, (2010).

^{b)} AESAN, (2009).

^{*}) No se han establecido objetivos nutricionales.

Tabla 38. Estimación de la cantidad de fibra dietética necesaria para niños, según edad y sexo (AHA, 2010).

EDAD	g FIBRA / día	
	Niños	Niñas
1-3 años	19	
4-8 años	25	
9-13 años	31	26
14-18 años	38	26

Tabla 39. Ingesta de fibra dietética por los niños objeto de estudio (n=28).

EDAD	g FIBRA / día	
	Niños	Niñas
1-3 años	16,3	
4-8 años	14,8	
9-13 años	16,4	19,6

Mariani *et al.* (1998) apuntaron que la adhesión a una dieta exenta de gluten en niños celíacos teóricamente podría incrementar ese desequilibrio nutricional, ya que muchos alimentos prohibidos para los celíacos están principalmente compuestos por carbohidratos complejos. Con respecto a esto, Marugán *et al.* (2001) escribieron que el menor consumo de alimentos con cereales y pan parecen compensarlo con otros alimentos hidrocarbonados, resultando un perfil de principios inmediatos similar al de la dieta de los niños controles.

Como se observa en la **Tabla 40**, el reparto de ingestas a lo largo del día se ajustó a las recomendaciones de la SENC, si bien la energía recomendado (AESAN, 2007) aportada por el almuerzo o comida principal (30% de las kcal. totales) quedó ligeramente por debajo del 35%.

Tabla 40. Distribución energética de las comidas para los niños celíacos estudiados.

ENERGÍA Kcal.	NIÑOS			RECOMENDACIÓN ^a
	MEDIA Kcal	DE	MEDIA %	
Desayuno	306	143	16%	25%
Media mañana	205	121	11%	
Almuerzo	591	141	30%	35%
Merienda	280	108	14%	
Cena	534	165	27%	25%
Otras comidas	30	55	2%	

^a AESAN (2007)

La puntuación media de la dieta fue "buena", según los criterios de Kennedy *et al.* (1995), con un $6,5 \pm 0,9$ puntos sobre 10 (**Tabla 41**).

Tabla 41. Evaluación de la dieta en los niños celíacos estudiados (puntuación sobre 10 puntos).

	PUNTUACIÓN	Nº DE MUESTRAS	%
EXCELENTE	8-10	1	3%
MUY BUENA	7-7,9	9	29%
BUENA	6-6,9	10	32%
ACEPTABLE	5 - 5,9	10	32%
INADECUADA	< 5	1	3%

V.2.2.1. Taller infantil sobre la enfermedad celíaca.

Los conocimientos generales sobre alimentación saludable se incrementaron en un 21% después de impartirse el taller nutricional, mientras que las calificaciones en materia de alimentación específica para celíacos mejoraron un 13% después de la realización de dicho taller (**Figuras 19 y 20**).

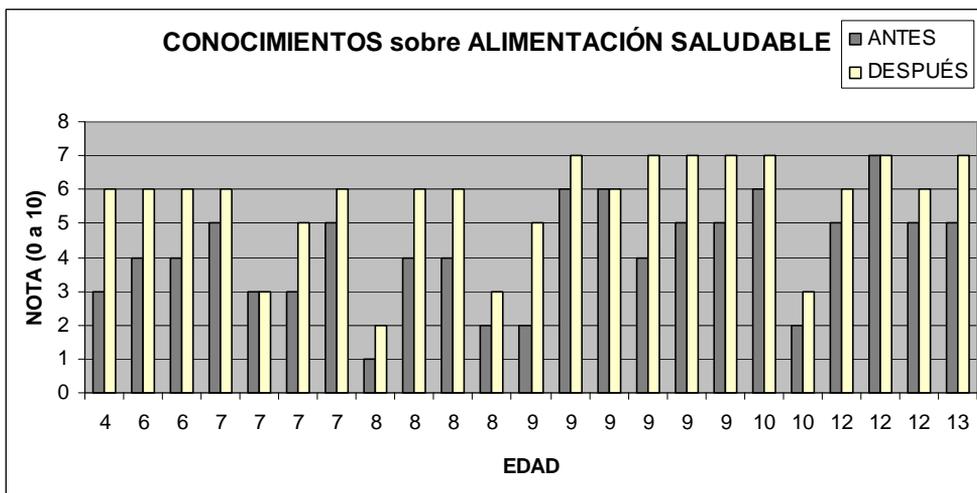


Figura 19. Conocimientos de los niños celíacos sobre alimentación saludable antes y después de la realización del taller educacional.

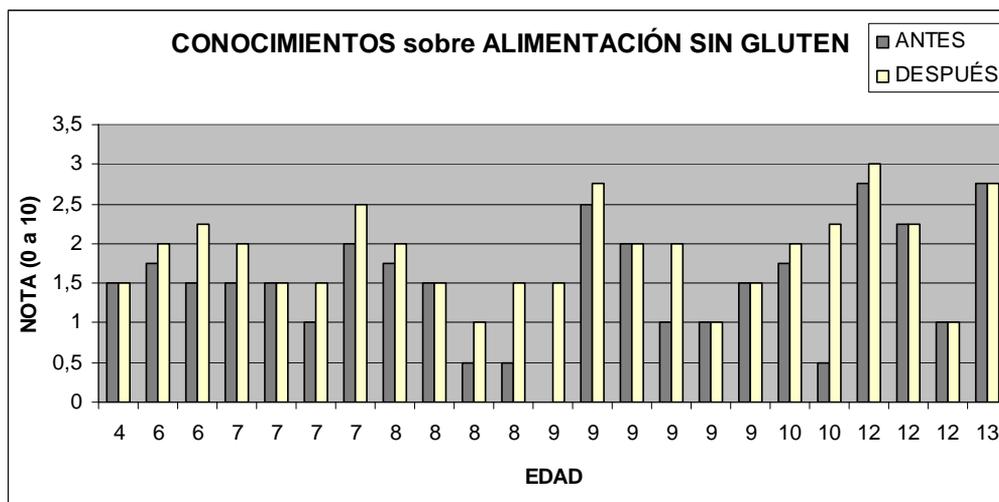


Figura 20 Conocimientos de los niños celíacos sobre alimentación sin gluten antes y después de la realización del taller educacional.

V.3. EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD Y ASPECTOS RELACIONADOS CON LA EC EN PACIENTES CELÍACOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

V.3.1. Adultos

De los 98 cuestionarios recogidos de pacientes adultos, el 77,6% procedían de mujeres, frente a un 22,4% de varones (3,5 mujeres:1 varón). La edad media de los participantes fue de 38 años ($DE\pm 13$). La edad media en el diagnóstico para la población estudiada fue de 28 años ($DE\pm 16$), treinta años para las mujeres y veintiséis para los hombres. Catorce (15%) encuestados habían sido diagnosticados de dermatitis herpetiforme por un médico. La media de años diagnosticado fue de 9 años y la mediana de 6 años.

La división por sexos fue muy semejante en el estudio canadiense llevado a cabo por Cranney *et al.* (2003), con un 76,2% de mujeres frente a un 23,8% de hombres. Esta proporción equivale a 3,5:1 (mujeres:varones) la cual supera la hallada por Mariné *et al.* (2011) de 2,5:1, o la de Riestra *et al.*, (2009) de 2:1, ambas en población española. En otros trabajos, como el de Thompson *et al.* (2001), el porcentaje de mujeres fue superior, de un 83% de los participantes (4,9:1).

En nuestro estudio, un 83% tenía estudios superiores a la enseñanza secundaria, un mayor porcentaje que en el de Cranney *et al.* (2003) (42%). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 28 ± 16 años, 30 años en las mujeres y 26 en los hombres, y la mediana de 29 años. En otros estudios, dicha edad fue superior: 45 años de media en el trabajo de Cranney *et al.* (2003), 40 años según de Campo *et al.* (2011) y una mediana de 40 años según Bodé y Gudmand-Hoyer (1998). Un menor porcentaje fue diagnosticado de dermatitis herpetiforme (14%); la media de años con diagnóstico definido fue de 9 años y la mediana de 6. El 22% había sido diagnosticado por primera vez de niño (un 11% en el estudio catalán de Casellas *et al.*, 2008) y de estos el 27% refirieron que sus síntomas habían desaparecido y reaparecido en la edad adulta. Estos datos en el estudio de Cranney *et al.* (2003) fueron, respectivamente, del 7% y del 57%.

En nuestro estudio, al 64% de los encuestados se les realizó un test serológico en el momento del diagnóstico, porcentaje que duplica al 32% los canadienses estudiados por Cranney *et al.* (2003) diagnosticados entre 1998 y 2006.

Las patologías a las que los médicos achacaron la sintomatología antes de sentar el diagnóstico de EC comprendían anemia, en casi la mitad de la población; estrés nervios o depresión en el 40% de los pacientes; colon irritable en el 35% de los casos; deficiencias vitamínicas en el 29% de los sujetos y otras. El equipo de Cranney *et al.* (2003) también encontró una alta proporción de diagnósticos de las patologías citadas, aunque en menor grado que las detectadas este trabajo. Según el estudio de Casellas *et al.* (2008), en el 42% de los 71 pacientes evaluados los síntomas se relacionaron con trastornos funcionales, ya fueran "nerviosismo" o síndrome del intestino irritable, aunque también en menor medida que el presente estudio. Solamente se detectó un mayor índice de diagnósticos en los estudios de Cranney *et al.* (2003) y de Casellas *et al.* (2008) de úlceras gástricas o duodenales y de alergias/intolerancias alimentarias (fundamentalmente a la lactosa) respecto a este estudio de la Comunidad Valenciana (**Tabla 42**).

Tabla 42. Diagnósticos previos al diagnóstico en adultos (n=108).

DIAGNÓSTICOS PREVIOS	Comunidad Valenciana	Canadá ^a	Cataluña ^b
Anemia	49%	40%	-
Estrés/nervios/depresión	40%	31%	27%
Colon irritable	35%	29%	16%
Deficiencias vitamínicas	29%	16%	-
Reflujo gástrico	16%	-	-
Desarreglos menstruales	16%	-	-
Síndrome de fatiga crónica	14%	9%	-
Hernia de hiato	11%	-	-
Úlceras gástricas o duodenales	8%	15%	-
Alergia alimentaria	8%	13%	14%

^a) Cranney *et al.* (2003).

^b) Casellas *et al.* (2008).

En respuesta a la pregunta referente a posibles detonantes de la enfermedad ocurridos dentro de los seis meses previos a la aparición de los síntomas clínicos de la EC,

el 19% sufrieron una infección intestinal severa; el 15% estrés severo, como un divorcio o la muerte de algún familiar; el 6% de las mujeres un embarazo y un 3% del total una cirugía mayor. Los datos obtenidos por Cranney *et al.* (2003) fueron 9, 23, 8 y 7%, respectivamente. En nuestro estudio, el 8% había padecido una gripe severa. En total, un 51% de los 108 pacientes adultos entrevistados padeció alguna de estas situaciones (**Tabla 43**).

Tabla 43. Posibles detonantes de la EC (n=108).

POSIBLES DETONANTES	Comunidad Valenciana	Canadá ^a
Infección intestinal severa	19%	9%
Estrés severo	15%	23%
Gripe severa	8%	-
Embarazo	6%	8%
Cirugía mayor	3%	7%

^a Cranney *et al.* (2003)

La sintomatología previa al diagnóstico de EC que presentaron los pacientes más frecuentemente comprendía anemia (73%); diarrea (69%); debilidad o cansancio extremos (69%); flato, gases y dolor abdominal (68%) y pérdida de peso (67%). Los diversos síntomas clínicos en los individuos analizados previos a su diagnóstico de EC se reflejan en la **Tabla 44**. Los síntomas que se presentaron más frecuentemente comprendían flato y dolor abdominal, presentes en el 68% de los casos, diarrea en el 69% y anemia en el 73% de los pacientes. La prevalencia de estos síntomas en el estudio de Cranney *et al.* (2003) fue del 83, 76 y 66%, respectivamente, mientras que en el estudio de Capristo *et al.* (2000) el dolor abdominal alcanzó al 69% de los encuestados y la diarrea sólo al 49%. Campo *et al.* (2001) detectaron diarrea en el 85% de los 21 casos estudiados en el Hospital La Fe de Valencia y anemia en el 76% de los sujetos. Sin embargo, una gran variedad de síntomas más inespecíficos se dieron en un gran porcentaje de los encuestados en nuestro estudio. Estos incluían pérdida de peso, debilidad o cansancio extremos, cambios de humor o depresión, migrañas, facilidad de equimosis, estreñimiento, úlceras bucales, edema de manos y pies y otros. Las presentaciones clínicas de este estudio en general no diferían

significativamente en aquellos individuos diagnosticados en los últimos diez años en comparación con aquellos diagnosticados hace más de diez años.

Tabla 44. Síntomas clínicos previos al diagnóstico en adultos y recuperación total tras DSG (n=95).

SÍNTOMA CLÍNICO	PREVALENCIA (%)		RECUPERACIÓN TOTAL (%)	
	Comunidad Valenciana	Canadá ^a	Comunidad Valenciana	Canadá ^a
Flato, gases, dolor abdominal	68	83	50	52
Diarrea	69	76	68	66
Pérdida de peso	67	69	88	84
Debilidad o cansancio extremos	69	68	67	53
Anemia	73	66	69	72
Cambios de humor / depresión	59	44	56	41
Dolor de huesos articulaciones	28	38	26	23
Facilidad de moraduras en la piel	31	35	37	27
Estreñimiento	31	32	60	47
Náuseas o vómitos	17	29	75	73
Intolerancia a la lactosa	25	26	38	36
Úlceras en la boca	25	26	63	60
Dolores de cabeza migrañosos	34	24	48	40
Manos, pies, tobillos hinchados	13	20	42	45

^a) Cranney *et al.* (2003)

El retraso medio en el diagnóstico después de la aparición de los síntomas fue de 11,2 años y la mediana de 4 años, datos muy próximos a los 11,7 y 5 años, respectivamente, de Cranney *et al.*, (2003). Capristo *et al.* (2000) detectaron una mayor duración de los síntomas previos al diagnóstico, de 14,2 años. Los retrasos en el diagnóstico no fueron más cortos en los individuos diagnosticados dentro de los últimos cinco años en comparación con los diagnósticos previos a 2005 en Canadá (**Tabla 44**).

Antes del diagnóstico, la media de médicos consultados fue de seis. Más de la mitad de los encuestados consultó con cuatro o más médicos sobre sus síntomas antes de ser diagnosticado de celiaquía. El 29% consultó con dos o más médicos de familia y el 22% lo hizo con dos o más gastroenterólogos (37 y 14%, respectivamente, en el estudio de Cranney *et al.*, 2003). La variedad de especialistas consultados incluían gastroenterólogos, ginecólogos, psiquiatras y psicólogos, endocrinólogos, dermatólogos y otros (**Tabla 45**). En

el 70% de los casos (77% en el mencionado trabajo canadiense), un gastroenterólogo sentó el diagnóstico final.

Tabla 45. Frecuencia de médicos consultados.

Nº DE MÉDICOS CONSULTADOS	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	FRECUENCIA ACUMULADA
1	9	10%	10%
2	23	25%	34%
3	13	14%	48%
4	9	10%	58%
5	9	10%	68%
6	4	4%	72%
7	8	9%	81%
8	2	2%	83%
≥9	16	17%	100%

En cuanto a la fuente de información sobre la celiaquía para los 166 pacientes encuestados, entre adultos y niños, el 89% obtuvo información de ACECOVA, con una puntuación de 8,5 puntos sobre 10. El 83% recibieron información del gastroenterólogo, con una puntuación de 6,2 puntos. Para el 33% de celíacos o padres de estos que leían la revista de celíacos local, Mazorca, la puntuación media fue de 8 puntos. El 83% de los pacientes estudiados fue informado acerca de su patología por el gastroenterólogo, frente al 62,5% del trabajo de Casellas *et al.* (2008). La puntuación media obtenida por el especialista del aparato digestivo fue de 6,2. Las diferencias entre los sistemas de salud español y estadounidense se aprecian en el dato de Lee y Newman (2003), quienes reseñan que sólo el 17% de los 254 adultos encuestados recibió información de un médico (Tabla 46).

Tabla 46. Fuentes de información sobre la EC y puntuación.

FUENTE DE INFORMACIÓN	PUNTUACIÓN (1-10 puntos)	RECIBIDA POR:
Asociación Valenciana de Celiaquía	8,5	89%
Revista de celíacos local (Mazorca)	8,0	33%
Otra persona con enfermedad celíaca	7,2	27%
Internet	7,0	37%
Libros de Medicina	6,9	11%
Libros de cocina	6,4	19%
Gastroenterólogo	6,2	83%
Periódicos / revistas	5,9	23%
Profesional de Medicina Alternativa	5,7	3%
Médico de familia o Pediatra	5,4	32%
Dietista-nutricionista	3,8	5%

Asimismo, cabe destacar el papel emergente de Internet como recurso de información, que ya fue utilizado por el 37% de los pacientes incluidos; en el estudio catalán solamente lo utilizaron el 25% de los encuestados. Los usuarios participantes en esta tesis concedieron a Internet una puntuación de 7 puntos y a otras personas con EC un 7,2. Más atrás queda la calificación de la calidad de la información recibida de los médicos de Atención Primaria y pediatras, un 5,4, valorada por el 32% de pacientes que recibieron información de estos. Solamente el 5% de los encuestados recibió información de un nutricionista, que mereció la calificación media de 1,8 puntos. En el estudio americano de Lee y Newman (2003), el 13% de los celíacos acudió a un dietista-nutricionista y de estos sólo el 21% calificaron esta información de útil.

Con frecuencia se presentaron enfermedades asociadas. La **Tabla 47** lista las condiciones médicas diagnosticadas en los encuestados. Entre las más comunes se encuentran anemia ferropénica, depresión, hipotiroidismo, intolerancia a la lactosa, deficiencia de IgA y diabetes mellitus tipo 1. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 fue del 2% tanto en nuestro estudio como en el de Cranney *et al.* (2003), porcentaje ligeramente superior al de Calero *et al.* (1996); sin embargo, Campo *et al.*, (2001) detectaron un 10% en una serie de 21 celíacos adultos, desviación debida posiblemente al pequeño tamaño muestral.

Tabla 47. Prevalencia de enfermedades asociadas.

CONDICIONES MÉDICAS ASOCIADAS	Comunidad Valenciana	Canadá ^a
Enfermedad celíaca	Todos	Todos
Anemia ferropénica	43%	49%
Depresión	16%	-
Hipotiroidismo	12%	12%
Intolerancia a la lactosa	9%	18%
Deficiencia de IgA	8%	1%
Diabetes tipo 1 (insulino-dependiente)	2%	2%
Cáncer de mama (mujeres)	1%	1%
Artritis reumatoide	1%	5%

^a) Cranney *et al.* (2003)

En respuesta a las preguntas de salud ósea, el 40% presentó alguna historia de fractura previa y el 10% se había roto al menos una de las dos muñecas. La densidad ósea había sido medida en el 24% de los encuestados. El 14% de las 98 personas que completaron el cuestionario habían sido diagnosticados bien de osteopenia (8%) o de osteoporosis (6%). Los resultados obtenidos por Cranney *et al.* (2003) fueron, del 42, 16, 57, 35,9 y 26%, respectivamente. El hecho de que todos los pacientes que padecieron osteoporosis u osteopenia hubieran sido diagnosticados en la edad adulta confirma la afirmación de Bardella *et al.* (2000) de que un diagnóstico y tratamiento tempranos de la EC prevendrían la osteoporosis.

En nuestro trabajo se halló una RP (razón de prevalencia) de 1,8 entre las variables "padecer osteoporosis u osteopenia" y "haber padecido síntomas de celiaquía durante más de 5 años antes de ser diagnosticado". Esto significa que fue casi dos veces más frecuente que padecieran osteoporosis u osteopenia aquellos que tardaron más de cinco años en ser diagnosticados ($p < 0,05$). Estos datos concuerdan con el estudio del Hospital General de Tomelloso dirigido por De Lucendo *et al.* (2009), que establece el grado de lesión duodenal como determinante de la densidad ósea. Los autores de dicho estudio demostraron que el 44% de los pacientes celíacos adultos presentan en el momento del diagnóstico una densidad mineral ósea disminuida, en forma de osteoporosis y osteopenia, lo que puede provocar fracturas de cadera y de columna.

Respecto a tumores, el 2% (n=2) presentó cáncer de piel, el 1% (n=1), el 2% cáncer de mama (n=2), el 1% melanoma (n=1), el 1% linfoma y ninguno manifestó haber padecido cáncer de intestino delgado (0,4% en Canadá). En el estudio de Cranney *et al.* (2003), los resultados fueron de 1% para cáncer de colon, 0,9% para melanoma, 0,7% para linfoma y 0,4% para cáncer de intestino delgado.

En lo que se refiere a la salud reproductiva, de las 75 mujeres que respondieron, el 15,1% tuvo dificultad para concebir niños, dato semejante al 14,5% del trabajo de Cranney *et al.* (2003); sin embargo representa el 23% de las que intentaron procrear. El 24% sufrió algún aborto espontáneo y, de este grupo, el 6% padeció dos o más abortos. Los resultados de Cranney *et al.* (2003) fueron superiores: del 31% para un aborto y del 35% para dos o más.

La edad media de la menarquia para las mujeres celíacas estudiadas fue de 12,7 años (13 en Canadá). Para la recogida de los datos de esta variable se empleó el método retrospectivo, por lo que es necesario añadirle un factor correctivo de 0,5 años a las medias, siendo por lo tanto la media real de 13,2 años. Dicha edad fue también semejante a los 13,8 años (valor corregido) obtenidos por Fernández y Prado (2005) en mujeres sanas. Contrariamente al postulado clásico de retardo en la menarquia para adolescentes celíacas no tratadas (Rujner, 1999), los datos obtenidos coinciden con Sferlazzas *et al.*, (2008), quienes sostienen que la EC no tratada no se asocia a un retardo en la menarquia, sino que depende de la edad de la menarquia materna y es independiente de la edad del diagnóstico y de la dieta.

De los 23 hombres encuestados, el 4% manifestó problemas de erección, porcentaje muy inferior al 46% del estudio de Cranney *et al.* (2003). Sólo uno de ellos se había hecho un recuento de esperma, que resultó normal; sin embargo, del 17% que se hizo el mismo análisis en el trabajo canadiense, el 27% tenía niveles bajos.

En la **Tabla 48** se listan algunas patologías asociadas entre los familiares de primer grado de los encuestados. Por ejemplo, el 8% tenía uno o más familiares de primer grado afectados de hipotiroidismo y el 10% tenía uno o más familiares de primer grado con diabetes tipo 1 (13% y 9% en el estudio de Cranney *et al.*, 2003).

Tabla 48. Enfermedades asociadas en familiares de primer grado.

ENFERMEDADES EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO	PREVALENCIA (%)	
	Comunidad Valenciana	Canadá ^a
Enfermedad celíaca	15	15
Anemia ferropénica	29	22
Intolerancia a la lactosa	7	16
Osteoporosis	21	15
Hipotiroidismo	12	13
Artritis reumatoide	14	13
Diabetes tipo 1	10	9
Deficiencia de IgA	3	0,6
Síndrome de Sjögren	0	0,7

^a Cranney *et al.* (2003)

Las circunstancias relacionadas con la calidad de vida se resumen en la **Tabla 49**.

Tabla 49. Circunstancias relacionadas con la calidad de vida.

CALIDAD DE VIDA	SÍ (%) (casi siempre)	NO (%) (casi nunca)
Me ha sido difícil seguir una dieta sin gluten.	85	15
Yo he evitado los restaurantes a causa de la enfermedad celíaca.	78	22
Yo he evitado los viajes a causa de la enfermedad celíaca.	46	54
Yo he comprado comida sin gluten cuando he / hemos viajado.	92	8
Yo no he sido invitado/s a salir a restaurantes a causa de la enfermedad celíaca.	17	83
A mí me ha preocupado la comida de los hospitales a causa de la enfermedad celíaca.	43	57
Yo he encontrado difícil encontrar comida sin gluten en las tiendas.	80	20
A mí me ha parecido difícil encontrar comida sin gluten de buena calidad .	82	18
He comido comida que contenía gluten porque no soportaba la comida sin gluten .	13	87
He encontrado difícil determinar si los alimentos no contenían gluten por las etiquetas.	93	7

El 78% de los encuestados evitaron ir a restaurantes algunas o en la mayoría de las ocasiones; el 46% evitó viajar algunas o en la mayoría de ocasiones y el 92% llevaba comida sin gluten cuando viajaba. En el estudio canadiense de Cranney *et al.* (2003), los resultados fueron de un 81%, 38% y 94%, respectivamente, para cada una de las afirmaciones.

Cuando se les preguntó qué dos factores contribuirían más para mejorar la vida de los individuos con EC, el 65% de los encuestados identificaron diagnósticos precoces y el 48% un mejor etiquetado de los alimentos con gluten (61% y 52%, respectivamente, en el estudio de Cranney *et al.*, 2003). También reclamaron más oferta de alimentos para celíacos en la hostelería.

En lo que respecta a la prevalencia de la EC en cuanto a sexos, la proporción mujer:hombre (3,3:1) fue ligeramente superior a la observada en el estudio canadiense de Cranney *et al.*, (2003) (2,9:1), así como en un trabajo estadounidense de Book *et al.* (2003) (2,8:1). Estos datos superan en gran medida la proporción mujer:hombre publicada por Riestra (2009) y por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Polanco *et al.*, 2008) de 2:1. La proporción menor, de 1,5:1, la publica el Grupo de Trabajo de Enfermedad celíaca de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (2010).

La edad media de 38 años fue notablemente inferior a los 46 años del estudio canadiense y de los 53 años de otro estudio norteamericano (Green *et al.*, 2001). En el 85% de los encuestados de la Comunidad Valenciana se había confirmado la EC con una biopsia intestinal, resultado parecido al 86% obtenido por Cranney *et al.*, (2003) y ligeramente superior al 75% obtenido en los Estados Unidos por Green *et al.* (2001).

Según los datos de distintos estudios, como el de Zipser *et al.* (2005) o el de Green *et al.* (2009), muchos de los encuestados recibieron uno o más diagnósticos antes de su diagnóstico definitivo de EC, siendo los más frecuentes anemia, estrés, síndrome de intestino irritable y síndrome de fatiga crónica. Un 35% de los encuestados fueron previamente diagnosticados con síndrome de colon irritable, un valor intermedio entre el 40% del estudio norteamericano de Lee y Newman (2003) y el 29% del de Cranney *et al.* (2003). Algunos trabajos, como el de Sanders y Azmy (2004) o el de O'Leary *et al.* (2002), sugieren que la EC puede predisponer a los pacientes al síndrome de colon irritable; por

tanto, la EC debería considerarse como un posible diagnóstico en individuos con síntomas de colon irritable.

Según Green y Harby (2003), la sintomatología de la EC se desencadena a veces por gastroenteritis, cirugía gastrointestinal y embarazo, todo lo cual se refleja en este estudio. Treem *et al.* (2004) sugirieron que la gastroenteritis o cirugía gastrointestinal podrían causar una suprarregulación no específica del sistema inmune intestinal, el cual desencadena la aparición de síntomas en pacientes con EC "silente" previa.

El flato, dolor abdominal y diarrea se consideran como las presentaciones más clásicas de la EC (Garampazzi *et al.*, 2007) y fueron de los síntomas más prevalentes. La diarrea se manifestó en el 69% de los casos, dato ligeramente inferior al 85% de una investigación estadounidense (Green *et al.*, 2001) y al 76% del estudio canadiense, pero muy superior al 50% presentado por Logan *et al.* (2003) en Escocia, donde la EC se considera común. Sin embargo, este resultado cuadra perfectamente con el obtenido por Casellas *et al.* (2008) en 73 pacientes adultos. En el comunicado del consenso de *National Institute for Health* (NIH, 2005) se recomendaba que los pacientes con diarrea crónica, malabsorción y distensión abdominal se hicieran las pruebas serológicas para detectar la EC.

Llama la atención que un alto porcentaje, el 31% de los encuestados, presentaron estreñimiento previo al diagnóstico, dato muy semejante al 32% publicado por Cranney *et al.* (2003). Los resultados también se asemejan a los obtenidos en un estudio norteamericano llevado a cabo por Murray *et al.* (2004), en que el 38,6% de sus pacientes con EC padecieron estreñimiento como síntoma prediagnóstico y a la mayoría les remitió después de 6 meses de dieta sin gluten.

Un alto número de síntomas más atípicos se presentaron sin que, quizás, se reconocieran directamente como intestinales. Estos incluían un 73% de anemia, valor muy elevado comparado con el 49% encontrado por Cranney *et al.* (2003). Seguían, en orden de frecuencia descendente, debilidad o cansancio extremos, depresión, dolor de huesos y/o articulaciones, úlceras bucales y migrañas (**Tabla 44**). Todos estos síntomas se presentan frecuentemente en la EC; lo relatan en sus trabajos autores como Fasano (2009), Treem *et al.* (2004) o Gabrielli *et al.* (2005).

Ojetti *et al.* (2008) observaron una alta prevalencia de EC entre los pacientes con intolerancia a la lactosa. En este estudio, el 25% había padecido intolerancia a la lactosa, lo cual puede causar molestias similares a la EC; este resultado se asemeja al 26% publicado por Cranney *et al.* (2003). Limitar la ingesta de lactosa hasta que cese la sintomatología intestinal puede ser necesario en algunos pacientes, hasta la recuperación de la actividad lactásica intestinal. Asimismo, en el 8% de los casos de este trabajo, los síntomas fueron atribuidos inicialmente a algún tipo de alergia o intolerancia alimentaria. Del mismo modo, el 14% de los pacientes del estudio multicéntrico dirigido por Casellas *et al.* (2008) se asociaron directamente a una posible intolerancia a la lactosa; por ello, el autor catalán sugiere que la aparición de una intolerancia a la lactosa debe hacer pensar en una EC subyacente.

Aunque autores como Logan *et al.* (2003) han descrito cambios con el tiempo en la presentación de la EC en adultos, no se han encontrado diferencias en la presentación clínica de la enfermedad entre individuos diagnosticados más de diez años en comparación con los diagnosticados en los diez últimos años (**Tabla 50**).

Del 23% (7% en Canadá) de los encuestados diagnosticados de EC en la niñez, al 27% les desaparecieron los síntomas para reaparecer en la edad adulta. Esto ocurrió, sin embargo, en más de la mitad de los pacientes del estudio de Cranney *et al.* (2003) y del de Green *et al.* (2002). Cuando los pacientes son diagnosticados de EC deberían ser informados de que la EC es una intolerancia al gluten y de que deberían seguir una dieta estricta sin gluten de por vida.

Se detectaron largos retrasos en el diagnóstico en este estudio, lo que confirma los hallazgos de otros investigadores como Mitka (2004) o Green *et al.* (2001). Así, la mediana de 4 años sintomáticos superó con mucho los 12 meses del estudio multicéntrico de Casellas *et al.* (2008) en hospitales de Cataluña. Muchos encuestados mostraron frustración y preocupación acerca de la inexactitud y retraso en sus diagnósticos. Se quejaban sobre de toda una vida de cansancio. La cantidad de médicos de familia y la variedad de especialistas consultados sobre los síntomas de los encuestados atestiguan los problemas experimentados por muchos médicos en el diagnóstico de la enfermedad. En este estudio, los retrasos en el diagnóstico entre los diagnosticados en los último cinco años no se habían acortado en comparación con los diagnosticados hace más de cinco

años (RP=1,1), a pesar del gran aumento de información en la literatura científica acerca de las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad. A la misma conclusión llegaron Cranney *et al.* (2003).

Tabla 50. Sintomatología clínica según los años diagnosticados.

Años diagnosticados	>10	<10
Debilidad o cansancio extremos	59%	72%
Anemia	69%	74%
Pérdida de peso	69%	65%
Diarrea	76%	65%
Estreñimiento	21%	37%
Flato, gases, dolor abdominal	76%	66%
Heces abundantes, pálidas, malolientes	59%	42%
Náuseas o vómitos	24%	11%
Facilidad de moraduras en la piel	17%	38%
Dolores de cabeza migrañosos	34%	34%
Manos /pies / tobillos hinchados	14%	12%
Dolor de huesos o articulaciones	21%	32%
Calambres musculares	21%	38%
Úlceras en la boca	21%	26%
Intolerancia a la lactosa	24%	23%
Eccema	17%	23%
Picor de piel	24%	32%
Cambios de humor/depresión	48%	63%
Hipoglucemia	0%	9%
Retraso en el crecimiento	48%	9%

Cabe remarcar el aumento de un 50 a un 65% en los resultados positivos a los tests serológicos entre los pacientes testeados antes y después del año 2000. El aumento detectado por Cranney *et al.* (2003) fue del 4 al 32% según se realizara el test antes o después de 1998. Desde entonces, se han mejorado mucho los tests serológicos de

cribado. Los más específicos son tests basados en los anticuerpos antitransglutaminasa, que según la *North American Society for Pediatric Gastroenterology* son los de elección (Hill *et al.*, 2005).

Los reconocidos investigadores Fasano y Catassi (2001) recomiendan realizar análisis de cribado más exhaustivos a los individuos de riesgo, como familiares de primer grado de individuos celíacos, diarrea crónica, pérdida de peso inexplicable, fatiga crónica, diabetes tipo 1 con afección gastrointestinal, intolerancia a la lactosa y pacientes con déficit de hierro persistente, especialmente cuando no responden a los suplementos de hierro. Cabe recalcar que tanto el test de anticuerpos como la biopsia intestinal se deben hacer mientras el individuo está consumiendo gluten, ya que los niveles de anticuerpos caen rápidamente cuando se instaura la DSG, lo cual muchas veces provoca resultados negativos o no concluyentes. En un intento de mejorar el diagnóstico de la EC en una vasta población de adultos en Italia, se emprendió un programa de concienciación que resultó muy satisfactorio para acelerar el diagnóstico de la EC. En 2008, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó una guía (Polanco *et al.*, 2008), que podría mejorar el diagnóstico de la enfermedad y la calidad de vida y reducir el riesgo de complicaciones de esta frecuente enfermedad.

Hoy por hoy, el único tratamiento es una DSG y frecuentemente se asume que los síntomas se resolverán con el seguimiento de la dieta. Sin embargo, un estudio de Midhagen y Hallert (2003) sugiere que los síntomas gastrointestinales en pacientes con EC que siguen la DSG son significativamente mayores que los controles, especialmente entre mujeres. En este estudio, el 90% de los encuestados, idéntico porcentaje al hallado por Cranney *et al.* (2003), declaraban seguir una dieta estrictamente sin gluten, pero las recuperaciones tanto de los síntomas gastrointestinales como de los atípicos fueron bajas (**Tabla 44**). Este bajo índice de recuperaciones puede deberse, al menos en parte, a un continuo consumo de gluten. El consumo inadvertido de gluten ha sido postulado por Abdulkarim *et al.* (2002) como la principal razón de la recuperación incompleta de los síntomas en más del 50% de los pacientes. De hecho, el 48% de los encuestados achaca el que no le remitan los síntomas a una causa desconocida y el 20% al desconocimiento de fuentes de gluten en los alimentos, ya que, aunque aseguran no consumir gluten conscientemente, pueden no identificar fuentes de gluten ocultas en su dieta. Según Hopman *et al.*, (2009) los continuos síntomas gastrointestinales también pueden derivar de

la coexistencia del síndrome de intestino irritable y, según Ojetti *et al.* (2008), de una intolerancia a la lactosa. En nuestro estudio, solamente el 38% de los intolerantes a la lactosa se recuperaron totalmente con la DSG, porcentaje similar al obtenido por Cranney *et al.* (2003).

La anemia en la EC es común. Kemppainen *et al.* (2008) comprobaron que los niveles de ferritina sérica están asociados a la extensión de la atrofia vellositaria. En este estudio, el 69% se recuperaron de la anemia. Estos datos coinciden con el 72% del estudio de Cranney *et al.* (2003) pero, sin embargo, distan mucho del 95% de recuperación que declaran Annibale *et al.* (2001) en un estudio solamente entre adultos recién diagnosticados que fueron tratados con DSG. El impacto negativo de una continua ingesta de gluten sobre la recuperación de las vellosidades intestinales es una posible explicación de estos resultados. Por tanto, los individuos que sigan una DSG estricta que no se recuperen totalmente de sus síntomas deberían consultar a un médico para una investigación más profunda.

La asociación entre la EC y la osteoporosis ha sido recalcada por varios autores, como Kemppainen *et al.* (1999) o Ferretti *et al.* (2003). En esta línea, autores como Meyer *et al.* (2001) o Bernstein y Leslie (2003) *recomiendan* un cribado de rutina para detectar osteoporosis en pacientes con EC. En el presente estudio, del total de encuestados el 14% había sido diagnosticado de osteoporosis u osteopenia (el 19% de las mujeres), frente al 35% de los canadienses, pero solamente al 24% le habían realizado una densitometría en contraposición con el 57% de los encuestados canadienses. Estos resultados seguramente serían mayores si se hubiera evaluado la densidad ósea a todos los participantes. De los que se practicaron una densitometría, menos del 20% tomaban medicación, lo que coincide con el estudio de Canadá (Cranney *et al.*, 2003). Según Mazure *et al.* (1994), las fracturas de muñeca son las más frecuentes en la EC. En este estudio, en el historial del 10% de los encuestados (16% de los canadienses) figuraba la rotura de una o más muñecas. Esto puede, en parte, reflejar la pérdida de hueso cortical secundaria al hiperparatiroidismo, que, como publicaron Valdimarsson *et al.* (2005), es frecuente en la EC. Muchos investigadores, como Cranney *et al.* (2003), han descrito mejorías en la densidad ósea como consecuencia del tratamiento con una DSG durante el primer año.

La asociación entre la EC y otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis y diabetes tipo 1 ha sido claramente establecida, como demuestran Ventura *et al.* (1999). En este estudio, los encuestados que refirieron hipotiroidismo, un 12%, coinciden en número con los canadienses y con otros estudios similares, como el de Cronin *et al.* (1997). Lo mismo ocurre con la diabetes tipo 1, presente en el 2% de los encuestados en este estudio; la misma prevalencia obtuvieron Cranney *et al.* (2003) y Cronin *et al.* (1997). Hay alguna evidencia de que el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes aumenta con el tiempo de exposición al gluten, como reflejan Ventura *et al.* (1999) en su trabajo. Esto indica la necesidad de un diagnóstico precoz y tratamiento con DSG.

Un estudio de Smedby *et al.* (2005) indica que la EC se asocia con una variedad de linfomas malignos mucho mayor de la que se presumía anteriormente. Sendos estudios sobre población europea, de Holmes (2002) y de Askling *et al.* (2011), han mostrado que la exposición continua al gluten en individuos con EC se asocia a un riesgo incrementado de mortalidad por tumores, especialmente de linfocitos T y adenocarcinoma de intestino delgado. Un estudio de Green *et al.* (2009) refleja un incremento del riesgo de tumores de intestino delgado en la población norteamericana con EC y tanto los resultados de este estudio como los de Cranney *et al.* (2003) fueron similares. Sin embargo, debido al anonimato de los encuestados y a la falta de los informes patológicos, la relación temporal entre el diagnóstico de la EC y los tumores no se pudo confirmar. Otros estudios, uno llevado a cabo por Holmes *et al.* (2002) y otro por Corrao *et al.* (2001), demuestran que el seguimiento de una DSG puede reducir el riesgo de desarrollar tumores.

Tanto los hombres como las mujeres presentaron problemas reproductivos, lo que coincide con los estudios de Cranney *et al.* (2003), Gasbarrini *et al.* (2000), Norgard *et al.* (1999) y Ludvigsson y Ludvigsson (2001). En un estudio caso-control de Ciacchi *et al.* (2002) sobre las mujeres tratadas y no tratadas de EC, se asegura que el riesgo relativo de abortos (que fue 8,9 veces mayor entre las pacientes no tratadas) y el mayor riesgo de bebés nacidos con bajo peso podrían corregirse con el tratamiento con una DSG. La EC en el padre también influir en el resultado del embarazo, posiblemente por sus factores genéticos, que se manifestarían en un menor peso al nacer y quizás en una menor duración del embarazo, según el trabajo de Ludvigsson y Ludvigsson (2001). Gasbarrini *et al.* (2003) sugirieron que las mujeres con abortos recurrentes o retraso en el crecimiento intrauterino deberían someterse a las pruebas serológicas de EC. Sin embargo, ni

Ludvigsson y Ludvigsson (2001) ni Greco *et al.* (2004) recomiendan el cribado general de todas las mujeres embarazadas a no ser que muestren síntomas de EC.

Entre los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) del total de los 98 adultos y 68 niños encuestados, el 17% fueron diagnosticados de EC, lo cual coincide con el 15% obtenido en por Cranney *et al.* (2003). Estos resultados se asemejan a los obtenidos por Casellas *et al.* (2006), con una tasa del 11% de familiares de primer grado diagnosticados de EC en Cataluña. También Lanzini *et al.* (2005) encontraron un resultado del 10% de familiares de primer grado celíacos en un estudio sobre la comunidad italiana. Sin embargo, Fasano *et al.* (2003) publicaron una prevalencia de 1:22 (4,5%) en 4508 familiares de primer grado en Estados Unidos, similar a la hallada en sendos estudios Farré *et al.* (1999) y de López-Hoyos *et al.* (2003) en poblaciones españolas.

Muchos de los familiares de primer grado presentaron una amplia variedad de síntomas o enfermedades relacionados con la EC, los cuales se asemejan a los publicados por Cranney *et al.* (2003) o Petaros *et al.* (2002) (**Tabla 48**). Entre estos síntomas se incluían anemia ferropénica (29%) y diversas enfermedades autoinmunes como el hipotiroidismo (12%) o la diabetes tipo 1 (10%); los resultados de Cranney *et al.* (2003) fueron 22%, 13% y 9%, respectivamente. La presencia de uno o más síntomas o enfermedades en los familiares de primer grado de un celíaco debería levantar sospechas sobre la necesidad de unas pruebas diagnósticas de la EC.

El 96% de los encuestados notó que su salud mejoró notablemente cuando siguió una DSG, tal como ocurrió en estudios semejantes, como el del Hospital Vall d'Hebrón (Casellas *et al.* 2008). No obstante, sólo el 90% declaraba ser estricto en su dieta. Esto se explica porque la mayoría tenía problemas prácticos de afrontamiento de la enfermedad, puesto que al 85% le parecía muy difícil el seguir una dieta estricta sin gluten, frente a un 75% del estudio catalán (Casellas *et al.*, 2008).

Según un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos con 254 celíacos adultos, el 71% valoraba su salud como "excelente" y, de estos, el 60% se sentía "tan sano como cualquier otra persona" (Lee y Newman, 2003).

Encontrar comida apta para celíacos en las tiendas también resultó complicado, de modo que un 92% compraba comida sin gluten cuando viajaba. El 64% de los pacientes analizados en este estudio refirió encontrar alimentos sin gluten con facilidad, datos semejantes al 62% obtenido por Casellas *et al.* (2008). Al 80% de los encuestados les pareció complicado encontrar comida sin gluten de buena calidad, mientras que un 13% ingirió conscientemente alimentos con gluten porque no soportaba la comida sin gluten. Esto constituye un problema serio, ya que autores como Usai *et al.* (2002) han descrito que el incumplimiento de la dieta puede afectar negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud.

Cuando se valoró la dificultad para leer las etiquetas de los alimentos, el 93% de los pacientes adultos (95% si se tienen en cuenta los resultados de adultos y niños) encontró difícil determinar si estos contenían o no gluten por la lectura de las etiquetas. De todo el grupo de pacientes, el 30% encontraba problemas continuamente, el 24% casi siempre, el 35% algunas veces y sólo el 5% no tenía dudas. En el estudio de Casellas *et al.* (2008), el 30% declaraba no tener problemas para identificar la existencia de gluten en las etiquetas; el 60% tenía problemas ocasionalmente, el 20% muchos problemas y el 8,5% no sabía identificar en una etiqueta si el producto contenía o no gluten.

El resultado de relacionar la edad de los pacientes con la dificultad para seguir la DSG no demostró diferencias estadísticamente significativas, al igual que reflejó el trabajo de Ciacci *et al.* (2002).

A pesar de que el 90% de los encuestados en el presente estudio seguía estrictamente la DSG, a la pregunta de si al consumir accidentalmente algún alimento con gluten notaban alguna reacción, contestaron un 91% de los adultos: el 45% refirió algún síntoma, frente al 58% de los pacientes de Casellas *et al.* (2008). El síntoma más frecuente en este estudio fue la diarrea, presente en el 42% de los que tenían reacción, mientras que alcanzaba el 69% de los 32 individuos que padecían síntomas en el estudio de Casellas *et al.* (2008). Seguían en importancia las molestias estomacales o abdominales, manifestadas por el 32% de los que experimentaban algún síntoma al ingerir gluten y posteriormente los gases o flato, que afectaban al 30% de estos. Sin embargo, en el estudio catalán, la prevalencia de distensión abdominal sólo afectó al 16% de los individuos sintomáticos. En aquel trabajo se publicó una prevalencia de vómitos del 18%,

superior al 11% detectado en los pacientes de la Comunidad Valenciana. La importancia de estos datos radica en que los pacientes que toleran el consumo ocasional de ciertas cantidades de gluten sin padecer síntomas aparentes tienden a ser más incumplidores; esta afirmación se corrobora con los datos del equipo catalán. De ahí la necesidad de difundir la información entre todos los pacientes, ya que la preservación del gluten en la dieta evitaría la aparición de complicaciones tardías de la enfermedad a largo plazo.

La EC actualmente se trata sólo con la dieta, pero un cambio dietético importante de por vida es un reto importante. Diversos investigadores, como Thompson (2000), Fasano *et al.* (2003), Mustalahti *et al.* (2002) o Hays *et al.* (1993), notificaron que la dieta restrictiva en gluten tiene un impacto en la calidad de vida. De aquí que se hayan tratado diferentes variables específicas de la enfermedad relacionadas con la calidad de vida y con la DSG. Así, muchos de los pacientes evitaron los restaurantes (78%), resultado que coincide con los resultados de Cranney *et al.* (2003) (81%) y con los de un estudio norteamericano dirigido por Lee y Newman (2003) (86%); esto contrasta con la conclusión de Mohammed *et al.* (2006) de que los celíacos evitaban la comida para llevar y el comer en casas de amigos, pero no los restaurantes. Algunos celíacos (46%) evitaron los viajes, cantidad levemente superior a la de Cranney *et al.* (2008) (38%). Sin embargo, en el citado estudio estadounidense, el 82% de los encuestados declaró la dieta condicionaba sus viajes. Lee y Newman encontraron diferencias por sexos, de forma que más mujeres manifestaron que las salidas a restaurantes estaban condicionadas por su dieta (65% de las mujeres frente al 20% de los varones); igualmente ocurría con los viajes, que se veían condicionados por la dieta para el 65% de las mujeres en comparación con el 18% de los hombres. El comportamiento a la hora de salir a cenar es opuesto según el sexo, ya que en el presente estudio, el 72% de las mujeres evitaron los restaurantes a causa de su enfermedad en alguna ocasión, mientras que el 100% de los varones los evitó en algún momento. Sin embargo, hay coincidencia por lo que respecta a evitar viajes, ya que el 47% de las mujeres los evitó en alguna ocasión, frente al 41% de los hombres.

Todo esto tiene un gran impacto sobre su calidad de vida. Sin embargo, en el estudio de Cranney *et al.* (2003), los pacientes que llevaban menos de un año diagnosticados encontraron mayores dificultades en seguir una DSG, lo cual contrasta con los resultados de este estudio, donde entre los pacientes diagnosticados menos de un año fue cinco veces más frecuente el llevar fácilmente la DSG. También fue tres veces

más frecuente que evitaran los restaurantes los que llevaban más de un año diagnosticados, así como cuatro veces más frecuente el que este grupo evitara los viajes. Asimismo, fue tres veces más frecuente que los que llevaban más de un año diagnosticados tuvieran dificultad para leer las etiquetas de los alimentos que los recién diagnosticados. De esto se desprende que el paso de los años dificulta el seguimiento de la DSG.

Como todos, este estudio tiene algunos sesgos. Sólo los miembros de la Asociación Valenciana de Celiaquía fueron invitados a participar porque se disponía de sus direcciones. No obstante, del total de los encuestados se reclutó a catorce por otras vías. Esto puede suponer un sesgo de selección, ya que no todos los individuos celíacos pertenecen a una asociación de celíacos. Como en cualquier otro estudio, las respuestas son autopercebidas y susceptibles de ser parciales. Sin embargo, la subjetividad del investigador se eliminaba con las medidas que aseguraban el anonimato de los pacientes. No hubo grupo control sin EC, pero la similitud con el estudio de canadiense de Cranney *et al.* (2003), con el estadounidense de Lee y Newman (2003) y con el catalán de Casellas *et al.* (2008) y con otros trabajos sugiere una buena exactitud en los resultados.

V.3.2. Niños

La edad media en el momento de la encuesta fue de $7,2 \pm 3,6$ años ($9,1 \pm 4,1$ años en el estudio canadiense llevado a cabo con 168 niños por Rashid *et al.* (2005) y la mediana de 6,5 años. El 71% de los pacientes analizados en este apartado fueron niñas frente a un 28% de varones (2,6:1 mujer:hombre) (58% y 32% en el estudio de Cranney *et al.*, 2005). De los 68 niños estudiados, dos tenían un año (3%), ocho entre dos y tres (12%), veintisiete entre cuatro y siete años (40%), veintiuno entre ocho y once (31%) y diez entre doce y catorce años (15%). Los proporciones en el estudio Rashid *et al.* (2005) fueron de 0%, 11%, 27%, 26% y 36%, respectivamente.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 2,0 años y la media de $3,1 \pm 2,7$ años en un rango de 1 a 14 años. Los datos de la muestra de Rashid *et al.* (2005) fueron de 3,0 y de $4,8 \pm 4,0$ años, respectivamente. En un estudio en la India con 71 niños, la edad media en el diagnóstico fue sensiblemente mayor, de 8,9 años (Pooni *et al.*, 2006).

En la **Tabla 51** se listan los síntomas clínicos presentados antes del diagnóstico de EC. El síntoma más extendido entre los niños valencianos fue la pérdida de peso, padecido por el 89% de estos, lo cual contrasta con el 71% de los niños canadienses estudiados por Rashid *et al.* (2005). Entre estos últimos, el síntoma más común fueron los gases, flato o dolor abdominal, presentes en el 90% de los casos, frente al 72% de los niños de la Comunidad Valenciana. Otros síntomas frecuentes comprendieron diarrea, náuseas o vómitos y estreñimiento. Los principales síntomas no gastrointestinales incluyeron cambios de humor o irritabilidad, debilidad o cansancio extremos, retraso en el crecimiento y anemia. De todos los síntomas mencionados, el 100% de los niños se recuperaron totalmente de las náuseas y vómitos y de los calambres al seguir una dieta estricta sin gluten; la diarrea remitió en el 92% de los casos y el flato, gases, dolor abdominal, cambios de humor y debilidad extrema en más del 80% de los niños. La mayoría de niños, el 95,6% experimentó más de un síntoma, al igual que el 96,4% de los niños celíacos estudiados por Rashid *et al.* (2005). El 11% de los niños de nuestro trabajo tenía baja estatura, el 8% mostraba defectos en el esmalte dental y, sin embargo, ninguno de los niños aquí estudiados padecía diabetes tipo 1. Las prevalencias para dichas condiciones observadas por Rashid *et al.* (2005) fueron de 18, 15 y 8%, respectivamente.

El 19% de los niños encuestados en el presente trabajo tenía algún familiar de primer grado con EC diagnosticada mediante biopsia; el porcentaje observado por Rashid *et al.* (2005) fue del 8%. En el 72% de los casos, se realizó un test serológico para apoyar el diagnóstico, porcentaje muy próximo al 70% de los niños estudiados por Rashid *et al.* (2005).

Tabla 51. Síntomas clínicos previos al diagnóstico en niños (n=68).

SÍNTOMA CLÍNICO	PREVALENCIA (%)		RECUPERACIÓN TOTAL (%)
	Comunidad Valenciana	Canadá ^{a)}	Comunidad Valenciana
Pérdida de peso	89	71	72
Diarrea	75	65	92
Flato, gases, dolor abdominal	72	90	85
Cambios de humor / depresión	67	37	84
Debilidad o cansancio extremos	58	64	87
Retraso en el crecimiento	54	70	52
Náuseas o vómitos	39	53	34
Anemia	36	40	77
Intolerancia a la lactosa	28	-	68
Úlceras en la boca	19	16	74
Estreñimiento	17	30	47
Eccema	17	24	35
Facilidad de moraduras en la piel	11	11	27
Dolor de huesos o articulaciones	8	21	38
Calambres musculares	6	14	3

^{a)} Rashid *et al.* (2005).

El 55% de las familias encuestadas en este estudio consultó a tres o más médicos antes de sentar el diagnóstico de EC. El 8% de los familiares de los niños valencianos consultó con dos o más médicos de familia, proporción mucho menor que el 24% de los pacientes del estudio canadiense de Rashid *et al.* (2005); sin embargo, el 42% consultó con dos o más pediatras, frente al 30% de los niños estudiados por Lee y Newman (2003). El porcentaje de los que visitaron a dos o más gastroenterólogos resultó muy similar, de un 8% de los pacientes en nuestro trabajo y de un 6% de los de Rashid *et al.* (2005).

Antes del reconocimiento de la EC, otras patologías de las que los niños fueron diagnosticados comprendían anemia (26%), deficiencias vitamínicas (12%), reflujo

gastroesofágico (10%), alergia alimentaria (10%), síndrome de fatiga crónica (9%), nervios (6%) y colon irritable (4%). Los resultados obtenidos por Rashid *et al.* (2005) para anemia, reflujo gastroesofágico y nervios fueron, respectivamente, del 15%, 8% y 8%.

La mediana de tiempo entre el comienzo de los síntomas y la confirmación del diagnóstico fue de un año, al igual que en el estudio de Rashid *et al.* (2005). El rango de tiempo para sentar el diagnóstico de EC en este estudio abarcó de 0 a 3 años, lo cual contrasta con el valor máximo de 12 años en el citado estudio canadiense de Rashid *et al.* (2005).

Sólo al 91% de los pacientes les informaron de que debían seguir una DSG de por vida en el momento del diagnóstico, en contraste con el total de los pacientes evaluados por Rashid *et al.* (2005). Asimismo, la mayoría de familias pertenecían a ACECOVA, de modo que el 94% recibió información de esta Asociación (frente al 100% de los canadienses consultados por Rashid *et al.*, 2005). El 84% fue informado por el gastroenterólogo y el 39% por el pediatra (90% y 32% de los canadienses estudiados por Rashid *et al.* (2005), respectivamente). La mayor diferencia se aprecia en que sólo el 1% de los niños valencianos recibió información de un dietista, en comparación con el 90% de los estudiados por Rashid *et al.* (2005).

La calidad percibida de la información recibida dependió de la fuente. La mayoría de los familiares de estos niños consideró excelente la información sobre la EC procedente de ACECOVA (puntuación de 8,6 sobre 10 puntos), así como la de la revista de celíacos local de publicación semestral "Mazorca" (8,0 puntos sobre 10). En cuanto a calidad de las fuentes de información, empataron los libros de Medicina, otras personas con EC e Internet con 7,2 puntos. A continuación estarían los periódicos y revistas y los gastroenterólogos, con 6,4 puntos. Les siguieron los libros de cocina y los pediatras, con 6 puntos. En el estudio de Rashid *et al.* (2005), la mejor puntuación también procedía de la Asociación Canadiense de Celiaquía, seguida de los gastroenterólogos, los nutricionistas y los médicos de familia o pediatras.

Todos los niños encuestados seguían una dieta estrictamente sin gluten, mientras que sólo el 95% de los canadienses lo hacía. El 3% de los niños creía la mayoría de veces que podía estar sano sin someterse a una dieta especial y el 21% lo pensaba algunas

veces. La respuesta obtenida por Rashid *et al.* (2005) fue muy semejante, de un 4% para la primera afirmación y de un 22% para la segunda (**Tabla 52**).

Tabla 52. Impacto de aspectos sociales sobre niños celíacos.

ASPECTOS SOCIALES	PREVALENCIA (%)	La				
		Continua mayoría mente	de veces	Algunas veces	Nunca	NS/NC
Dejé de hacer actividades en el colegio o en casas de amigos por la enfermedad celíaca.	CV	3	1	25	63	7
	Canadá ^{a)}	4	9	48	37	2
Me he sentido diferente a los demás niños debido a la enfermedad celíaca.	CV	10	15	41	26	7
	Canadá ^{a)}	7	11	51	29	2
Me ha dado vergüenza el tener que llevar alimentos sin gluten a fiestas del colegio o de casas de amigos.	CV	4	7	16	62	10
	Canadá ^{a)}	10	13	30	45	2
Me he enfadado por tener que seguir una dieta especial.	CV	1	9	57	24	9
	Canadá ^{a)}	15	8	49	26	2
He sentido que mis profesores y amigos no entendían por qué yo no podía comer alimentos con gluten.	CV	3	4	29	53	10
	Canadá ^{a)}	5	6	42	45	2
He sentido que podía estar sano sin seguir una dieta especial.	CV	0	3	21	56	21
	Canadá ^{a)}	2	2	22	71	2

CV: Comunidad Valenciana

^{a)}Rashid *et al.* (2005)

Las actividades sociales de disfrute como cumpleaños, dormir fuera de casa, campamentos de verano o comer fuera plantean desafíos adicionales a los niños que consumen DSG. A los participantes se les preguntó cómo se sintieron el año anterior y cómo la DSG les afectaba a ellos y a sus familiares. Las respuestas se desglosan en las **Tablas 52** y **53**. Solamente el 4% de los niños dejaron de hacer actividades en el colegio o en casas de amigos con frecuencia a causa de la EC, dato que contrasta con el 13% de los niños canadienses encuestados. El 25% de los niños valencianos se sintió diferente a los demás niños por causa de su enfermedad continuamente o en la mayoría de ocasiones, frente al 18% de los niños canadienses. Sin embargo, sólo el 11% de los niños estudiados en la Comunidad Valenciana sintió vergüenza al llevar alimentos sin gluten a fiestas del colegio o de amigos, lo cual contrasta con el 23% de los niños canadienses. Esto apoya el

hecho de que menos niños valencianos se enfadaron por tener que seguir una dieta especial, el 10%, frente al doble de los niños estudiados por Rashid *et al.* (2005), el 23%. Siguiendo la misma tónica, un 7% de los niños encuestados en España sintieron que sus profesores y amigos no entendían por qué no podían consumir alguna vez alimentos con gluten, algo menos que el 11% de los niños canadienses encuestados. Igualmente, el 3% de los niños valencianos sintieron que podían estar sanos sin seguir una dieta especial, dato semejante al 4% de los niños canadienses entrevistados por Rashid *et al.* (2005).

Tabla 53. Impacto de hechos cotidianos sobre las familias de los niños celíacos.

DIFICULTADES SOCIALES	PREVALENCIA (%)	Continua mente	La mayoría de veces	Algunas veces	Nunca	NS/NC
Evitar restaurantes	CV	15	35	35	7	7
	Canadá ^{a)}	6	48	41	5	-
Evitar viajes	CV	9	16	26	38	10
	Canadá ^{a)}	2	13	31	54	-
No ser invitado a comer fuera a causa de la EC	CV	3	1	21	62	13
	Canadá ^{a)}	1	9	35	53	2
Preocupación por la dieta sin gluten de los hospitales	CV	9	10	13	38	29
	Canadá ^{a)}	8	5	13	69	5
Dificultad para encontrar comida sin gluten en las tiendas	CV	10	15	53	9	13
	Canadá ^{a)}	6	22	62	10	-
Dificultad para determinar si los alimentos no contenían gluten por la lectura de las etiquetas.	CV	29	21	32	6	12
	Canadá ^{a)}	8	19	65	8	-
Llevarse comida sin gluten a los viajes	CV	51	21	19	4	4
	Canadá ^{a)}	83	-	-	-	-
Dificultad para encontrar comida sin gluten de buena calidad	CV	13	13	43	21	10
	Canadá ^{a)}	-	-	-	-	-

CV: Comunidad Valenciana

^{a)}Rashid *et al.* (2005)

Aunque una DSG bien planificada puede aportar una nutrición adecuada, esta es restrictiva. La restricción dietética puede impactar en las actividades sociales de los niños, así como en actividades familiares tales como comer fuera de casa, viajar y comprar (**Tabla 53**). En el estudio canadiense la mayoría de los niños se adaptaron bien a la DSG; por el contrario, sólo al 25% de los niños valencianos les pareció fácil la adhesión a la DSG. Al igual que en Canadá (Rashid *et al.*, 2005), casi todos los niños (70%) que respondieron esta pregunta reconocían permanentemente la importancia de la DSG para su salud. Sin

embargo, un 10% de ellos respondieron que se habían enfadado continuamente o en la mayoría de ocasiones por tener que seguir una dieta especial, frente a la cuarta parte de los canadienses. Al igual que en el mencionado estudio de Rashid *et al.* (2005), el 25% de los niños se sintió diferente a los demás a causa de su enfermedad y al 13% le dio vergüenza la mayoría de veces llevar comida sin gluten a fiestas del colegio o de casas de amigos. El 29% dejó de realizar actividades con amigos en alguna ocasión a causa de su enfermedad, aunque sólo el 4% las evitó en la mayoría de ocasiones, porcentaje inferior al 13% de Rashid *et al.* (2005).

Entre las dificultades sociales y familiares que entraña la EC, destaca que el 50% de los familiares de niños celíacos evitó la mayoría de veces los restaurantes por causa de la enfermedad, mientras que en el estudio canadiense de Rashid *et al.* (2005) lo hicieron el 54% de las familias. Sin embargo, un porcentaje mayor de familias valencianas evitaron los viajes con frecuencia, el 24%, frente al 15% de las canadienses. Un 4% de las familias reconoce no haber sido invitado a comer a restaurantes a causa de la EC de su hijo, mientras que en el estudio de Rashid *et al.* (2005) lo declaran el 10% de estas. En cuanto a la preocupación por la comida sin gluten de los hospitales, el 29% de los valencianos no respondió porque no había sido ingresado en el año anterior, mientras que en el estudio de Rashid *et al.* (2005) se abstuvo el 5%; el 19% de las familias valencianas mostró preocupación por dichos menús, proporción superior al 13% obtenido por Rashid *et al.* (2005). Por lo que respecta a la dificultad para encontrar comida sin gluten en las tiendas, los resultados se aproximan en ambos grupos de población: el 25% de las familias valencianas y el 28% de las estudiadas por Rashid *et al.* (2005) encontraron complicado el comprar comida sin gluten en las tiendas de alimentación. De hecho, el 72% de los valencianos y el 83% de los canadienses encuestados por Rashid *et al.* (2005) llevaron consigo comida sin gluten a los viajes y al 26% de los usuarios les costó encontrar comida sin gluten de buena calidad. El dato más dispar entre las dos poblaciones fue la dificultad para determinar el contenido en gluten de los alimentos por la lectura de las etiquetas, ya que el 50% de los españoles analizados en este estudio encontraron complicaciones con frecuencia, en contraste con el 27% de los canadienses estudiados por Rashid *et al.* (2005).

Se pidió a los participantes que escogieran los dos ítems del cuestionario que pensaban que más mejorarían la calidad de vida de los celíacos (**Tabla 54**). Ambos

grupos de población coincidieron en la importancia del etiquetado de los alimentos que contienen gluten, con un 73% de votos por parte de los valencianos. El 43% de las familias encuestadas optaron en segunda instancia por un diagnóstico precoz de la EC. A continuación, el 40% de los valencianos votaron por más y mejores comidas sin gluten en los restaurantes. Posteriormente, el 22% optaron por más alimentos sin gluten en los supermercados. Los resultados para las preguntas anteriores formuladas por Rashid *et al.* (2005) fueron de un 63, 34 y 49%, respectivamente. El 13% de los encuestados en nuestro estudio reclamó mejores consejos nutricionales, preferentemente para los recién diagnosticados, mientras que sólo los requirió el 7% de los familiares de niños celíacos analizados por Rashid *et al.* (2005) en Canadá. Quizás esto se deba a que el 90% de los canadienses consultó con un dietista acerca de su dieta, frente al 1% de los valencianos encuestados. Finalmente, el 6% de los españoles marcó la opción de "otros" y fundamentalmente reclamaban ayudas económicas a los enfermos por parte de la Administración Pública.

Tabla 54. Factores que más contribuirían a mejorar la calidad de vida de los celíacos.

¿Qué dos cosas contribuirían más a MEJORAR LAS VIDAS de individuos con EC?	Comunidad Valenciana	Canadá ^a
Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca	43%	34%
Mejor etiquetado de ingredientes que contienen gluten en los alimentos	73%	63%
Comidas sin gluten en los restaurantes	40%	49%
Mejores consejos nutricionales, especialmente para pacientes recién diagnosticados	13%	7%
Más alimentos sin gluten en los supermercados	22%	49%
Otros	6%	-

^aRashid *et al.* (2005)

Después de comenzar la DSG, el 78% de los niños notó una gran mejoría en su salud, frente al 89% del estudio canadiense dirigido por Rashid *et al.* (2005). El consumo accidental de gluten desencadenó reacciones en el 24% de los niños (54% en el trabajo de Rashid *et al.*, 2005), mientras que el 44% no estaba seguro de ello. Estas reacciones

incluyeron malestar abdominal (75%), diarrea (22%), gases (25%), fatiga (31%), dolor de cabeza (13%) y estreñimiento (6%). Los resultados obtenidos para dichos síntomas por Rashid *et al.* (2005) fueron 87, 94, 57, 37, 24 y 8%, respectivamente. Al igual que los niños estudiados por Rashid *et al.* (2005), la mayoría de niños valencianos experimentó más de un síntoma tras la ingesta accidental de gluten. La reacción desde la ingesta hasta el desarrollo del primer síntoma osciló entre 30 minutos y 36 horas, con una mediana de 4 horas; la duración de los síntomas según los resultados de Rashid *et al.* (2005) fue de 0,5 a 60 horas y la mediana de 2 horas.

Los datos pediátricos del cuestionario validado rellenado tanto por los niños de la Comunidad Valenciana como por los canadienses (Rashid *et al.*, 2005) evaluaron los síntomas presentes, la experiencia familiar referente al diagnóstico, el cumplimiento dietético y las percepciones de los niños y sus familiares sobre la EC y la dieta exenta de gluten. En este estudio retrospectivo participaron 68 niños y sus familiares. Esta evaluación es la más extensa de este tipo llevada a cabo en la Comunidad Valenciana y quizás en España acerca de niños celíacos. Paralelamente, el estudio llevado a cabo en Canadá (Rashid *et al.*, 2005), de donde se importó el cuestionario (Cranney *et al.*, 2003), es también el más amplio en su clase jamás realizado en este país y quizás también en toda Norteamérica. De hecho, los datos de evaluación de las experiencias de los niños y de sus familiares en cuanto al seguimiento de la DSG, según nuestro conocimiento, nunca se ha realizado en la Comunidad Valenciana previamente, ni tan siquiera en España.

El porcentaje de niñas celíacas (72%) es sensiblemente inferior al de mujeres (78%). O lo que es lo mismo, en niños la proporción mujer:hombre es de 2,5:1 mientras que en adultos alcanza 3,5:1. En ambas franjas de edad, el porcentaje de mujeres celíacas sobrepasa la relación 2:1 de mujeres frente a varones que hallaron Riestra (2009) y Polanco (2008). Esta gran diferencia se podría atribuir al hecho de que las mujeres son más participativas en este tipo de encuestas. Véase que el porcentaje de madres y abuelas que rellenaron las encuestas de sus hijos o nietos ascendió al 87%, mientras que los padres sólo completaron el 13% de los cuestionarios de sus hijos. Por ello, el porcentaje de mujeres:varones quizás sea más verídico si se toma del total de niños para los que se completaron los cuestionarios.

Los datos de la sintomatología clínica de los niños en el momento del diagnóstico se compararon con los datos previos obtenidos hace cuarenta años por Hamilton *et al.* (1969) en la ciudad de Toronto, así como con los de Rashid *et al.* (2005) en todo Canadá.

En el presente trabajo, el 54% de los niños valencianos fueron diagnosticados después de los 3 años de edad, dato intermedio entre el 89% del estudio de Rashid *et al.* (2005) y el 17% del de Hamilton *et al.* (1969). Aunque en los países desarrollados el diagnóstico se sienta normalmente en 6 meses desde el comienzo de los síntomas (Weile *et al.*, 2005), en los países en desarrollo el retraso oscila entre 2 y 6 años (Poddar, 1999). En nuestro estudio se diagnosticó la EC con una demora media de 1,1 años.

Tanto el estudio objeto de esta tesis doctoral como el de Hamilton *et al.* (1969) coinciden en que el 75% de los niños presentaron la EC clásica, con síntomas digestivos como pérdida de peso, crecimiento escaso, diarrea, náuseas o vómitos; el estudio de Rashid *et al.* (2005) obtuvo datos muy semejantes. Además, los niños analizados en el trabajo de Rashid *et al.* (2005) y en nuestro estudio reflejan una tasa de dolor abdominal más elevada que en el estudio de Hamilton *et al.* (1969): 72% en el presente estudio y 90% en el de Rashid *et al.* (2005), frente a un 19% del de Hamilton *et al.* (1969).

La edad media de presentación de la celiaquía en este trabajo fue de 3,1 años, dato intermedio entre los 4,8 y los 2,6 años de los estudios de Canadá (Rashid *et al.*, 2005) y de Toronto (Hamilton *et al.*, 1969). La tendencia, tal como demostraron Walker-Smith y Murch (1999) es hacia un aumento en la edad de presentación de los síntomas celíacos en niños europeos. Aunque se desconocen las razones, los investigadores lo achacan a diversos factores, como al retraso en la introducción de alimentos con gluten en la alimentación del bebé o al uso de tests de cribado en las poblaciones de alto riesgo.

Además de la clásica forma de presentación gastrointestinal de la enfermedad, también se han descrito otras manifestaciones clínicas, incluyendo las formas atípicas y asintomáticas. Por lo tanto, los tests serológicos aportan una herramienta no invasiva para detectar tanto a individuos en riesgo de padecer la EC como a la población general (Hill *et al.*, 2005; Walker-Smith y Murch, 1999; Fasano y Catassi, 2001).

Entre los síntomas atípicos observados, al igual que en el estudio de Cranney *et al.* (2003), destacaron la pérdida de peso (89% de los niños), los cambios de humor (67%), debilidad o cansancio extremos (67%), anemia (29%) o estreñimiento (17%) y se detallan en la **Tabla 51**. La mayoría de niños, tanto valencianos (96%) como canadienses (Cranney *et al.*, 2003), experimentó más de un síntoma o signo clínico. Otros síntomas que, según los tres autores mencionados, deberían conducir a los tests de cribado serían osteopenia u osteoporosis (no detectadas en los niños estudiados), pubertad tardía (detectada en el 4% de los adultos estudiados, no así en los niños porque la mayoría son de corta edad), hipertransaminemia sin causa aparente (parámetro no analizado) y síntomas neurológicos como epilepsia con calcificaciones (hallada en el 3% de los niños y en el 1% de los adultos), neuropatía periférica (detectada en el 3% de los niños y en el 2% de los adultos estudiados) y ataxia (no detectada).

La EC se reconoce por otras patologías asociadas y síndromes. Los autores previamente citados y otros como Book *et al.* (2003) o Hogberg *et al.* (2003) han demostrado que en determinados grupos poblacionales de alto riesgo los tests de screening reflejan una prevalencia de celiaquía del 5 al 12%. Entre estos se encuentran la diabetes mellitus tipo 1 (2% de los adultos estudiados y ningún niño), tiroiditis autoinmune (3% de los adultos y ningún niño), dermatitis herpetiforme (14% de los adultos y 6% de los niños) corta estatura (7% de los adultos y 11% de los niños), defectos en el esmalte dental (9% de los adultos y 8% de los niños), síndrome de Down (1% de los adultos y ningún niño), síndrome de Turner (3% de los adultos y ningún niño) y deficiencia de IgA (8% de los adultos y 3% de los niños). También es un factor de riesgo el tener familiares de primer grado celíacos; el 17% de los adultos y el 19% de los niños estudiados tenía alguno, así como el 8% de los niños estudiados por Cranney *et al.* (2003).

Aktay *et al.* (2001) encontraron una prevalencia de EC en niños diabéticos de Wisconsin (EE.UU.) del 4,6%. Estos datos se aproximan al 5,6% de un estudio multicéntrico italiano (De Vitis *et al.*, 2001) y al 5,1% del estudio norteamericano de Fraser-Reynolds (1998). Según Aktay *et al.* (2001), todos los niños con diabetes tipo 1, se deberían someter a un test serológico de EC.

Estos grupos de riesgo se recogen en la publicación del Ministerio de Sanidad y Consumo "Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca" (Polanco *et al.*, 2008), en aras

de detectar celíacos no diagnosticados. También se recoge en esta guía excelente información para educar a médicos tanto de Atención Primaria como Especializada sobre las múltiples presentaciones de la EC y las estrategias diagnósticas adecuadas.

Autores como Fasano *et al.* (2003), Hill *et al.* (2005) o Dickey (1996) relatan que la falta de conciencia acerca de las presentaciones atípicas o leves de la EC ha contribuido a retrasos en el diagnóstico. El 55% de los niños consultó con tres o más pediatras o médicos de familia, dato que duplica el 25% del estudio de Rashid *et al.* (2005). Además, el 44% de los niños fue diagnosticado de alguna patología antes de confirmarse la celiaquía y el 18% de dos o más, datos que coinciden con el anterior estudio.

Tabla 55. Porcentaje de recuperación total tras la DSG en niños(n=68).

SÍNTOMAS DE MALNUTRICIÓN	PREVALENCIA	RECUPERACIÓN TOTAL TRAS DSG
Debilidad o cansancio extremos	67%	87%
Anemia	47%	77%
Pérdida de peso	89%	72%
Facilidad de moraduras en la piel	11%	27%
Calambres	6%	100%
Úlceras en la boca	19%	74%
Retraso en le crecimiento	54%	52%
SÍNTOMAS DIGESTIVOS		
Diarrea	75%	92%
Estreñimiento	17%	47%
Flato, gases, dolor abdominal	72%	85%
Heces abundantes, pálidas, malolientes	72%	78%
Náuseas o vómitos	39%	100%
Intolerancia a la lactosa	28%	68%
OTROS SÍNTOMAS		
Dolores de cabeza migrañosos	3%	100%
Dolor de huesos o articulaciones	8%	38%
Eccema	17%	35%
Picor de piel	17%	18%
Otros	11%	55%
Cambios de humor / depresión	67%	84%

La totalidad de los niños evaluados siguieron la dieta estrictamente sin gluten, lo cual sólo ocurrió en el 91% de los adultos. Estos resultados coinciden con Rashid *et al.* (2005), quienes detectaron un 95% de cumplimiento en niños canadienses. Sin embargo,

en distintos estudios europeos, como los de Jackson *et al.* (1985), Kumar *et al.* (1988), Mayer *et al.* (1991), Bardella *et al.* (1994), Fabiani *et al.* (1996) o Ljungman *et al.* (1993), el porcentaje de seguimiento riguroso de la DSG oscila entre el 32% y el 81%, probablemente por una combinación de factores. En parte, puede deberse al carácter retrospectivo tanto de este estudio como el de Rashid *et al.* (2005). Sin embargo, los datos de los restantes estudios europeos sugieren otras explicaciones alternativas. Las edades medias de los participantes en este estudio (7 años) y en el de Rashid *et al.* (2005) (9 años) es menor que la de aquellos trabajos, en los que las edades abarcaban desde los 14 años hasta "adultos jóvenes". Ljungman *et al.* (1993) demostraron que el cumplimiento de los jóvenes de 12 a 14 años descendió del 93% al 76% en la siguiente franja de edad de 15 a 17 años. La mayoría de niños de este estudio y del canadiense fueron diagnosticados debido a los síntomas celíacos, no solamente a partir de un screening. Todos los niños fueron diagnosticados con una biopsia intestinal y, en el 90% de los casos mejoró mucho o moderadamente su salud tras las implantación de la DSG; un 89% en el caso de de Rashid *et al.* (2005). Dos estudios italianos, de Fabiani *et al.* (1996) y de Catassi *et al.* (1996), muestran un descenso con el tiempo en el cumplimiento de la DSG en niños asintomáticos diagnosticados en pruebas de cribado aleatorias, respecto de aquellos que manifestaban síntomas típicos de la enfermedad. Para Bardella *et al.* (1994), la adhesión al tratamiento (DSG) es mayor en niños cuando el diagnóstico se confirma mediante biopsia intestinal en comparación con aquellos diagnosticados por sospecha clínica de la EC, respuesta inicial a la DSG y sin biopsia. También, el 24% de los niños valencianos experimentó síntomas dentro de las 0,5 a 3 horas tras la ingesta de alimentos que contenían gluten; sin embargo, el 44% manifestó no estar seguro de padecer síntomas al tomar alimentos con gluten. En el estudio canadiense, el 54% reaccionó sintomáticamente a la ingesta de productos con gluten en el período de 0,5 a 60 horas. Posiblemente, la experiencia negativa tras la ingesta de gluten contribuyó al alto nivel de cumplimiento observado. En el estudio de Bardella *et al.* (1994) que examinaba los síntomas de adolescentes que no cumplían la dieta, el 65% desconocían los síntomas asociados a la EC.

Finalmente, Jackson *et al.* (1985) comprobaron que el cumplimiento de la dieta es mayor en familias cuyo conocimiento de la EC es mejor y también en las familias que pertenecen a una Asociación de Celíacos. Tanto en nuestro estudio como en el de Rashid *et al.* (2005), todas las familias pertenecían bien a ACECOVA o bien a la Asociación

Canadiense de Celiaquía. Sin embargo, todos los canadienses fueron informados de que debían seguir una DSG de por vida, mientras que sólo el 91% de los niños valencianos y el 93% de los adultos reconocía haber recibido dicha información. Otra diferencia es que sólo el 4% de los niños y el 8% de los adultos fueron remitidos a un nutricionista, en contraposición con casi la totalidad de los niños estudiados por de Rashid *et al.* (2005).

Tanto en nuestro estudio como en el de Rashid *et al.* (2005), las familias identificaron a su Asociación de Celíacos como la mejor fuente de información sobre la celiaquía y la DSG. Para el 50% de los canadienses, los gastroenterólogos, los dietistas y los pediatras aportaron una información excelente. Sin embargo, sólo el 42% de los adultos y de los familiares de los niños valencianos que recibieron información del gastroenterólogo (83%) asignaron esa calificación a estos especialistas. Por lo que respecta a los pediatras, el 34% del 39% de los que recibieron información de estos les asignó la máxima calificación (> 8 puntos sobre 10). Entre los adultos, del 28% que fueron informados por sus médicos de familia, sólo el 26% calificó esta información como excelente. Estos datos refuerzan la importancia de obtener una biopsia intestinal para diagnosticar la EC. Factores como aportar una excelente educación acerca de la EC y de la DSG animarían a un cumplimiento dietético óptimo.

Al igual que en estudio de Rashid *et al.* (2005), las encuestas fueron rellenas fundamentalmente por los padres (83% de madres y 13% de padres) y sólo un 4% por abuelos, si bien se les pidió la colaboración de sus hijos o nietos si estos superaban los 7 años de edad (Rashid *et al.*, 2005).

La Asociación de Celíacos de la Comunidad Valenciana, al igual que la Asociación Canadiense de Celiaquía en el estudio de Rashid *et al.* (2005), mantuvo en todo momento el anonimato de sus miembros. Por lo tanto, no se pudo estimar o evaluar a los niños y familiares que no completaron correctamente el cuestionario.

Se dispone de poca información acerca del impacto de la DSG y de su repercusión psicosocial en niños celíacos y sus familiares. Kolsteren *et al.* (2001) afirmaron que la calidad de vida global de un pequeño grupo de niños europeos celíacos no difería de la población general. En dicho estudio se incluyeron ciertas preguntas específicas de la enfermedad como suplemento a la calidad de vida genérica, pero sin grupo control. En el estudio objeto de esta tesis, réplica del estudio canadiense, se examinó el impacto de la calidad de vida de la EC relacionado con el bienestar de los niños y de las actividades

familiares. El propósito de estas preguntas específicas de la enfermedad en mayor medida que las referidas a la calidad de vida genérica fue el identificar los motivos de preocupación y de ahí formular estrategias para solucionar esos problemas. Según nuestros conocimientos, este es el primer estudio que trata estas preocupaciones específicas en un grupo amplio de niños celíacos españoles y por ende de la Comunidad Valenciana.

En ambos estudios, la mayoría de padres señalaron el etiquetado como la mejora que más incrementaría su calidad de vida. Cabe destacar que, desde 2006 aproximadamente, las cadenas de supermercados de mayor facturación y difusión en España han ampliado enormemente la variedad de alimentos sin gluten. Quizás se deba a este hecho el que la demanda de más alimentos sin gluten de los consumidores celíacos valencianos haya quedado en cuarto lugar, siendo la segunda petición más solicitada por los canadienses (**Tabla 54**).

Jackson *et al.* (1985) y Anson *et al.* (1990) demostraron en sendos trabajos que un aumento en la conciencia y en la educación acerca de la EC, así como la disponibilidad de alimentos sin gluten, ayudan a mejorar la adaptación de los niños y de sus familias a su enfermedad crónica. Ya que los síntomas físicos normalmente se resuelven una vez que se inicia la DSG, los profesionales de la salud deberían apreciar los obstáculos emocionales y psicológicos a los que se enfrentan los niños celíacos. Se debe identificar a los niños que encuentran dificultades a la adaptación a la DSG para que voluntarios bien preparados y profesionales familiarizados con las complejidades de la EC y la DSG puedan ayudarlos. La industria alimentaria debería ampliar la red de distribución de alimentos sin gluten a restaurantes y tiendas de alimentación. Finalmente, los gobiernos deberían legislar acerca de la identificación de fuentes ocultas de gluten en los alimentos.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES

1. El 12% de la población celíaca adulta presenta sobrepeso y el 5% obesidad, proporciones mucho menores que en la población española en general y en la valenciana en particular. Sin embargo, las proporciones de peso insuficiente en el 9% de los celíacos y de normopeso en el 74% superan las de la población sana.
2. El 7,2% de los niños celíacos presenta sobrepeso y el 3,6% obesidad, valores muy inferiores a los de la población española del mismo rango de edad. Sin embargo, se aprecia una progresiva merma de peso y talla medios, medidos como percentil, desde las edades inferiores hasta la adolescencia. Por tanto, es importante un diagnóstico precoz para que los niños celíacos alcancen la estatura que les correspondería al final de su etapa de crecimiento.
3. La ingesta es ligeramente deficiente en las mujeres celíacas adultas, mientras que es adecuada para el resto de los grupos de población con EC.
4. El perfil de distribución de nutrientes energéticos está descompensado, con déficit de hidratos de carbono y exceso de proteínas; la ingesta de fibra dietética también es deficitaria. En cuanto a los micronutrientes, las escasas ingestas de zinc, yodo, flúor, vitamina D y vitamina E, así como el exceso de fósforo, apuntan hacia la necesidad de establecer una futura guía de educación alimentaria para la población celíaca.
5. Empleando el índice de calidad de la dieta de Kennedy, el valor medio es de 6,5 puntos sobre 10, lo que se califica como "buena", si bien es "inadecuada" para el 9% de los adultos y el 3% de la población infantil.
6. Tras la asistencia de los niños celíacos a un taller educativo, las calificaciones de un test conocimientos generales sobre alimentación saludable se incrementaron en un 21%, mientras que las calificaciones en materia de alimentación específica para celíacos mejoraron un 13%.

7. En adultos se observa un retraso medio en el diagnóstico de once años y una media de seis médicos consultados antes de confirmar la EC, lo cual sugiere la necesidad de una mayor concienciación entre los familiares, médicos y otros profesionales de la salud sobre la variedad de manifestaciones clínicas, especialmente anemia, osteoporosis, problemas reproductivos y patologías autoinmunes ligadas a esta patología.
8. El número de diagnósticos de patologías distintas de la celiaquía previas al diagnóstico definitivo de EC supera el de otros países con sistemas sanitarios desarrollados.
9. Las altas prevalencias de EC en grupos de riesgo, como familiares de primer grado, pacientes con anemia persistente, diarrea crónica, pérdida de peso inexplicable, fatiga crónica, depresión, infertilidad, diabetes tipo 1 con afección gastrointestinal o intolerancia a la lactosa, sugieren que estrategias potenciales como la utilización de test de anticuerpos podrían reducir los retrasos en los diagnósticos.
10. Los hechos de que todos los pacientes que padecen osteoporosis u osteopenia hayan sido diagnosticados como celíacos en la edad adulta y de que la osteoporosis u osteopenia sea casi dos veces más frecuente entre los que tardaron más de cinco años en ser diagnosticados confirman que un diagnóstico y tratamiento tempranos de la EC reducirían la prevalencia de estas patologías.
11. En niños, los síntomas más frecuentes que deberían apuntar a la realización de tests serológicos son: pérdida de peso, diarrea, malestar abdominal, tristeza o cambios de humor, cansancio extremo o retraso en el crecimiento.
12. El 90% de los pacientes adultos afirma no transgredir la pauta dietética; sin embargo el 58% presenta sintomatología clínica debida al consumo inadvertido de gluten. Dada la dificultad de determinar si los alimentos contienen o no gluten, sería necesario que los fabricantes aportaran un etiquetado completo y preciso de las fuentes de gluten y que los servicios de restauración proveyeran de una información rigurosa sobre la cantidad de gluten de la comida servida.

13. El impacto de la DSG sobre la calidad de vida es muy alto. Al 85% de los celíacos le parece muy difícil el seguir una dieta estricta sin gluten, el 78% evita los restaurantes; el 46% evita los viajes y el 92% viaja con comida sin gluten. Por ello, los celíacos reclaman un mejor y más preciso etiquetado de los alimentos, ya que el 95% encuentra dificultades en la interpretación de las etiquetas.
14. Entre los niños, el impacto en la calidad de vida se refleja en que el 29% ha dejado de hacer actividades en el colegio o con amigos a causa de la EC, el 66% se ha sentido diferente a los demás niños, el 27% ha sentido vergüenza el tener que llevar alimentos sin gluten a fiestas del colegio o de casas de amigos, el 67% se ha enfadado por tener que seguir una dieta especial y el 35% ha sentido que sus profesores y amigos no entendían por qué no podía comer alimentos con gluten.
15. Sólo el 3,8% de los celíacos recibió en algún momento atención nutricional de un dietista y la valoración de la información aportada por el médico de familia sobre EC se encuentra por detrás de la proporcionada no sólo por la Asociación Valenciana de Celiaquía, sino también por Internet, libros de cocina, periódicos y revistas de divulgación general. Por tanto, y dada la accesibilidad universal al Sistema Sanitario, una educación comprensiva de los pacientes recién diagnosticados por médicos y dietistas expertos en EC ayudarían a optimizar el cumplimiento, mejorarían la calidad de vida y reducirían el riesgo de muchas complicaciones asociadas a esta enfermedad.

CAPÍTULO VII
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493-525.
- 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.
- Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:726-30.
- 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.
- AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Opinión del Comité Científico sobre el nivel de seguridad de prolaminas en alimentos sin gluten, en relación con la recidiva de pacientes celíacos. 2005. Disponible en: http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/comite_cientifico/C_C_sin_gluten.pdf.
- AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Guía sobre obesidad infantil para profesionales sanitarios de atención primaria. Programa Perseo. 2007. Disponible en: http://www.perseo.aesan.msc.es/docs/docs/guias/guia_obesidad_infantil_profesionales_sanitarios_atencion_primaria.pdf. (*)
- AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Plan de reducción del consumo de sal. 2009. Disponible en http://www.naos.aesan.msps.es/naos/ficheros/estrategia/Memoria_Plan_de_reduccion_del_consumo_de_sal_-_Jornadas_e_debate.pdf.
- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B *et al*. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:99-110.
- Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;33:462-5.
- Al-toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25:230-6.
- Amara W, Husebekk A. Improved method for serological testing in celiac disease--IgA anti-endomysium antibody test: a comparison between monkey oesophagus and human umbilical cord as substrate in indirect immunofluorescence test. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58:547-54.
- American Heart Association. Fiber and Children's Diets. 2010. Disponible en: http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Fiber-and-Childrens-Diets_UCM_305981_Article.jsp. (*)
- 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.

- Anderson CM, Frazer AC, French JM, Sammonds H, Smellie JM. Coeliac disease: gastro-intestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet*. 1953;1:836-42.
- 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.
- Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:132-7.
- Anónimo. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 2002; 274:40126-32.
- Ansaldi N, Palma L, Dell'Olio D, Malorgio E. Che cosa mangiano i bambini celiaci? Analisi dietologica su un gruppo di celiaci a dieta. *Riv Ital Pediatr*. 1994;20 (suppl): 53.
- Anson O, Weizman Z, Zeevi N. Celiac disease: parental knowledge and attitudes of dietary compliance. *Pediatrics*. 1990;85:98-103.
- Antonidi DA. Celiac disease: a progress report. *Mod Pathol*. 2003;16:342-6.
- Aranceta J, Serra L. Objetivos nutricionales y guías dietéticas. En: Serra Majem L, Aranceta J. eds. Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson. 2006. p. 178-83.
- Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM et al.. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191: 603-612.
- Arranz E, Bernardo D, Quirós A, Calvo C, Chirido FG, Fernández L et al. Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento de la enfermedad celíaca. Arranz y Garrote editores. 2009. p. 1-95.
- Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child*. 1993;69:375-80.
- Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1997;76:113-7.
- 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;72:937-9.
- Bardella MT b), Marino R, Barbareschi M, Bianchi F, Faglia G, Bianchi P. Alopecia areata and coeliac disease: no effect of a gluten-free diet on hair growth. *Dermatology*. 2000;200:108-10.
- Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, et al. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1994;70:211-3.
- Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109:833-8.

- Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, Bianchi C. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2000;72: 71-5.
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795-841.
- Bhadada SK, Kochhar R, Bhansali A, Dutta U, Kumar PR, Poornachandra KS, *et al.* Prevalence and clinical profile of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in north India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:378-81.
- Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, *et al.* Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ.* 2004;328:322-3.
- Blanco A, Alonso M, Cilleruelo ML, Solís P, Calvo C, Sanchez Villares E. Increased serum beta2-microglobulin levels in active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4:388-92.
- 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 *et al.* Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. Ed. Ergon;2009. p. 1-28.
- Blanco A, Garrote JA, Alonso M, Arranz E, Calvo C. Soluble CD4 antigen is increased in active coeliac disease. *Adv Exp Med Biol.* 1995;371B:1355-8.
- Blanco A, Garrote JA, Arranz E, Alonso M, Clavo C. Increased serum IL-2R levels in coeliac disease are related to CD4 but not CD8 antigens. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15:413-7.
- Blanco A. Contribución al estudio de la inmunidad digestiva (tesis doctoral). Valladolid. Universidad de Valladolid. 1972.
- Bodé SH, Godmand-Hoyer E. Incidence and prevalence of symptomatic celiac disease among adults in Denmark. *Ugeskr Laeger.* 1998;160:2100-4.
- Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, *et al.* Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 ;42:150-4.
- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:377-381.
- Booth CC. Enteropoiesis: structural and functional relationships of the enterocyte. *Postgrad Med J.* 1968;44:12-6.
- 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;94:691-6.
- Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L *et al.* HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007;56:1054-9.
- Bret P, Francoz JB, Bret P, Cuhe C, Gérard C. Images lacunaires et invagination dans 25 cas de maladie coeliaque. *J Radiol.* 1980;61:723-7.

- Bruckert E, Czernichow S, Bertrais S, Paillard F, Tichet J, Galan P, Castetbon K, Hercberg S. Blood lipid and lipoprotein levels: relationships with educational level and region of residence in the French SU.VI.MAX study. *Prev Med.* 2005;40:803-11.
- Butterworth JR, Iqbal TH, Cooper BT. Coeliac disease in South Asians resident in Britain: comparison with white Caucasian coeliac patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:541-5.
- 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.
- Calvo C, Marugán JM. Enfermedad celíaca Evolución histórica de los conocimientos sobre la enfermedad celíaca. En: Arranz E, Bernardo D, Blanco A, Calvo C, Chirido FG, Fernández F *et al.* Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. Ed. Ergon;2009. p. 39-51.
- Campo C, Alonso R, Montero M, Todolí J, Bosch N, Calabuig JR. Enfermedad celíaca del adulto: estudio de 21 casos y revisión de la bibliografía. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:236-9.
- Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA *et al.* 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.
- Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, *et al.* Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1998;101:272-5.
- Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics.* 2001;107:42-5.
- Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:263-7.
- Carrero I, Sánchez M, de Miguel R, Tejero JA, Pérez-Gallardo L. Ingesta de micronutrientes en adolescentes de comedores escolares de Soria. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2002;11:189-93.
- Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:408-19.
- Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Perceived health status in celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:794-804.
- Casellas F, Rodrigo L, López Vivancos J, Riestra S, Pantiga C, Baudet CS *et al.* Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: A multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008;14:46-52.
- Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, *et al.* Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:80-4.
- Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Antigliadin antibody screening for coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1994;83:349-50.

- Catassi C, Fabiani E, Rättsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, *et al.* The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:29-35.
- Catassi C, Rättsch 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.
- Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, Giorgi PL. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr.* 1995;84:672-6.
- Catassi C, Rättsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, *et al.* Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet.* 1999;354:647-8.
- Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2005;35:37-55.
- Cavell B, Stenhammar L, Asher H, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T *et al.* Increasing incidence of childhood celiac disease in Sweden: results of a national study. *Children. Acta Paediatr.* 1992;81:589-92.
- Cellier C, Cervoni JP, Patey N, Leborgne M, Marteau P, Landi B, Cerf-Bensussan N, Barbier JP, Brousse N. Gluten-free diet induces regression of T-cell activation in the rectal mucosa of patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1527-30.
- 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.
- Cerf-Bensussan N, Brousse N, Jarry A, Goulet O, Revillon Y, Ricour C, *et al.* Role of in vivo activated T cells in the mechanisms of villous atrophy in humans: study of allograft rejection. *Digestion.* 46 Suppl 1990;2:297-301.
- Cerqueira RM, Rocha CM, Fernandes CD, Correia MR. Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:868-71.
- Challacombe DN, Mecrow IK, Elliott K, Clarke FJ, Wheeler EE. Changing infant feeding practices and declining incidence of coeliac disease in West Somerset. *Arch Dis Child.* 1997;77:206-9.
- Chirido FG, Hozbor D, Rodriguez ME, Valverde C, Yantorno O. Quantitation of adenylate cyclase of Bordetella pertussis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Biologicals.* 1995;23:279-84.
- Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5:184-92.
- 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.
- Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion.* 2002;66:178-85.
- Cilleruelo ML, Roman E, Jiménez J, Ruevo J, Barrio J, Castaño A *et al.* Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg. *An Esp Pediatr.* 2002;57:321-6.

- Cinquetti M, Micelli S, Zoppi G. Adolescents and celiac disease: psychological aspects. *Pediatr Med Chir.* 1997;19:397-9.
- Codex Alimentarius Commission, 2000 Codex Alimentarius Commission. (2000). Draft revised standard for gluten free foods (CX/NFSDU 98/4). En *Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses*, 22ª sesión, Berlin, Germany.
- Colaco J, Egan-Mitchell B, Stevens FM, Eottrell PF, McCarthy CF, McNichol F. Compliance with gluten-free diet in coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1987;62:706-8.
- 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.
- Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Pehkonen E, Laippala P, Mäki M. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1129-33.
- 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 coeliac disease? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004;19:1277-83.
- Cook B, Oxner R, Chapman B, Whitehead M, Burt M. A thirty-year (1970–1999) study of celiac disease in the Canterbury region of New-Zealand. *N Z Med J.* 2004;117:772.
- Corazza G, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. Bailliere's. *Clin Gastroenterol.* 1995; 9:329-350.
- Cornell HJ, Townley RR. Investigation of possible intestinal peptidase deficiency in coeliac disease. *Clin Chim Acta.* 1973;10;43:113-25.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M *t al.* Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet.* 2001;358:356-61.
- Costello CE, Bionalytic applications of mass spectrometry. *Curr. Opin. Biotechnol.* 1999;10:22-8.
- Crabtree JE, Heatley RV, Juby LD, Howdle PD, Losowsky MS. Serum interleukin-2-receptor in coeliac disease: response to treatment and gluten challenge. *Clin Exp Immunol.* 1989;77:345-8.
- Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C. The Canadian celiac health survey – the Ottawa chapter pilot. *BMC Gastroenterology*, 2003;3:8.
- Creamer B. Dynamics of the mucosa of the small intestine in idiopathic steatorrhoea. *Gut.* 1962;3:295-300.
- Croft DN, Cotton PB. Gastro-intestinal cell loss in man. Its measurement and significance. *Digestion.* 1973;8:144-60.
- 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;92:2210-2.
- Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine;the intestinal biopsy capsule. *Am J Dig Dis.* 1957;2:236-41.

- Cuervo M, Abete I, Baladia E, Corbalán M, Manera M, Basulto J, *et al.* Propuesta de Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española. En Federación Española de Sociedades de Nutrición. Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española. Eunsa: Pamplona; 2010;263-341.
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z. Prevalence of Celiac Disease in Healthy Turkish School Children. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1512-7.
- De Cos AI, Gómez C, Vázquez C, Sola D, Larrañaga J, Ramos V, *et al.* Propuesta de estandarización de raciones de alimentos y menús para la evaluación del consumo alimentario de poblaciones. *Nutr Clin.* 1991;11: 122-130.
- De Cos Blanco, A.I., Riesco Elzaguire, G., López Guzmán, A., Gargallo Fernández, M. Vitaminas. En: Alimentación y Nutrición. 2B: Clotilde Vázquez Martínez (Ed). Ediciones Díaz de Santos. Madrid, 2005; p. 35-43.
- 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;412:54-5.
- De Lorenzo A, Di Campli C, Andreoli A, Sasso GF, Bonamico M, Gasbarrini A. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94: 2951-5.
- De Re V, Simula MP, Cannizzaro R, Pavan A, De Zorzi MA, Toffoli G, Canzonieri V. Galectin-10, eosinophils, and celiac disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:357-64.
- De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:56-7.
- Dell'Olio D, Palma L, Malorgio E, Ansaldo Balocco N. Che cosa mangiano i bambini celiaci? Analisi dietologica su un gruppo di celiaci a dieta. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 1995;41:269-273.
- Dema B, Martínez A, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, de la Concha EG *et al.* Lack of replication of celiac disease risk variants reported in a Spanish population using an independent Spanish sample. *Genes Immun.* 2009;10:659-61.
- Devery JM, La Brooy JT, Krillis S, Davidson G, Skerritt JH. Anti-gliadin antibody specificity for gluten-derived peptides toxic to coeliac patients. *Clin Exp Immunol.* 1989;76:384-90.
- Diabetes mellitus. Modelo fotográfico. Ed. Diabetes Service, Boehringer. 1999.
- Dias Mdo C, Castro LC, Gandolfi L, Almeida RC, Córdoba MS, Pratesi R. Screening for celiac disease among patients with Turner syndrome in Brasília, DF, midwest region of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47:246-9.
- Díaz RM, González-Rabelino G, Delfino A. Epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celíaca. La importancia de un diagnóstico precoz. *Rev Neurol.* 2005;1-15;40:417-20.
- Díez-Gañán L, Galán I, León CM, Gandarillas A, Zorrilla B, Alcaraz F. Ingesta de alimentos, energía y nutrientes en la población de 5 a 12 años de la Comunidad de Madrid: resultados de la encuesta de nutrición infantil 2001-2002. *Rev Esp Salud Publica.* 2007;81:5.

- Dicke WK, Weijers HA, Van der Kramer JH. Coeliac disease II. *Acta Paediatr.* 1953;42:34-42.
- Dicke WK. Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lieder aan coliakie (tesis doctoral). Utrecht. University of Utrecht. 1950.
- Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:21-3
- 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.
- Doña VV, Fossati CA, Chirido FG. Interference of denaturing and reducing agents on the antigen/antibody interaction. Impact on the performance of quantitative immunoassays in gliadin analysis. *Eur Food Res Technol.* 2008;226:591-602.
- Douglas AP, Crabbé PA, Hobbs JR. Immunochemical studies on the serum, intestinal secretions and intestinal mucosa in patients with adult celiac disease and other forms of the celiac syndrome. *Gastroenterology.* 1970;59:414-25.
- Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J.* 1974;6:2(5909):45-7.
- Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S57-67.
- Drut R, Rúa EC. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Pathol.* 2001;9:261-4.
- Duhring LA. Landmark article, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. *JAMA.* 1983;250:212-16.
- Eiras P, León F, Camarero C, Roy G. Los linfocitos intraepiteliales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca latente-potencial. *Rev Clin Esp.* 2002;202:497-9.
- Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of Lymphoproliferative Malignancy in Relation to Small Intestinal Histopathology Among Patients With Celiac Disease. *J Natl Cancer Inst.* 2011.
- Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 1985. WHO Technical Report Series. 724.
- Esteban MM, Cacho JM, Cepeda A, Martín F. Informe del Comité Científico de AESAN en relación con la enfermedad celíaca y los problemas que plantean las técnicas analíticas para el control del contenido de gluten en los alimentos. *Revista del comité Científico de AESAN.* 2010;003:64-79.
- Fabiani E, Catassi C, Villari A, et al. Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:65-7.
- Falchuk ZM, Strober W. HL-A antigens and adult coeliac disease. *Lancet.* 1972;2:1310.

- FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Body mass index: a measure of chronic energy deficiency in adults, by P.S. Shetty & W.P.T. James. Food & Nutrition Paper No. 56. 1994. Rome.
- Farré C, Esteve M, Curcoy A, Cabré E, Arranz E, Amat LL, *et al.* Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3176-81.
- Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J *et al.* Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. Catalanian Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci.* 1999;44:2344-9.
- Farré C, Vilar P. La malatia celíaca pas a pas. 2 ed. Barcelona: Ed. Edebé;2008. p. 131-142.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346:180-8.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB *et al.* Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
- Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:467-78.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An involving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636-51.
- Fasano A. Celiac disease: how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med.* 2003;348:2568-70.
- Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut.* 2003;52:168-9.
- Fasano A. Surprises from celiac disease. *Sci Am.* 2009;301:54-61.
- Fenn JB, Mann M, Meng CK, Wong SF. *et al.* Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules. *Science.* 1989;246:64-71.
- Ferfaglia G, Pulitanò R, Sategna-Guidetti C. Do dietary antibodies still play a role in the diagnosis and follow-up of coeliac disease? A comparison among different serological tests. *Panminerva Med.* 1995;37:55-9.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut.* 1993;34:150-1.
- Ferguson A, Carswell F. Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children. *Br Med J.* 1972; 8;1:75-7.
- Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, Holden RJ.. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet.* 1975; 19;1:895-7.
- Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut.* 1971;12:988-94.
- Fernández I, Aguilar MV, Mateos CJ, Martínez MC. Ingesta de nutrientes en una población juvenil: Prevalencia de sobrepeso y obesidad. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2007;28:49-59.

- Fernández R, Prado C. Cambio secular en crecimiento y ciclo reproductor femenino en la población madrileña en las últimas seis décadas. *Antropo*. 2005;9:77-88.
- Ferretti J, Mazure R, Tanoue P, Marino A, Cointry G, Vazquez H *et al*. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:382-90.
- Franzese A, Iafusco D, Spadaro R, Cavaliere O, Prisco F, Auricchio R *et al*. Potential celiac disease in type 1 diabetes: A multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92:53-6.
- Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussell RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1985-9.
- Frasquet, I., Soriano, J.M. Evaluación antropométrica y global. En: Nutrición Básica Humana. José Miguel Soriano del Castillo (Ed). Universitat de València, p. 2006;365-7.
- Freeman HJ. Adult autoimmune enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1156-8.
- Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:828-30.
- Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP *et al*. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:546-53.
- Gabrielli M, Candelli M, Cremonini F, Ojetti V, Santarelli L, Nista EC *et al*. Idiopathic chronic urticaria and celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50:1702-4.
- 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;45:611-4.
- García E, Llorente M, Hernando A, Kieffer R, Wieser H, Méndez E. Development of a general procedure for complete extraction of gliadins for heat processed and unheated foods. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17: 529-39.
- García MD, Garfia C, Acuña Quirós MD, Asensio J, Zancada G, *et al*. Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:337-42.
- 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.
- Gee S. On the celiac disease. *St Barthol Hosp Rep*. 1888;24:17-20.
- 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;107:17023-8.
- 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.

- Gorgojo L, Guallar E, Martín-Moreno J, López-Nomdedeu C, Vázquez C, Martí-Henneberg C *et al.* Encuestas alimentarias en los niños españoles de edad escolar: análisis del período 1984-1994. *Med Clin* 1999;112:368-74.
- Greco L, Mayer M, Ciccarelli G, Troncone R, Auricchio S. Compliance to a gluten-free diet in adolescents, or "what do 300 coeliac adolescents eat every day?". *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:305-10.
- Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, Paparo F, Vollaro A, Martinelli P. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*. 2004;53:149-51.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362:3 83-91.
- Green PH. Mortality in celiac disease, intestinal inflammation, and gluten sensitivity. *JAMA*. 2009;302:1225-6.
- 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.
- Grupo de Trabajo de Enfermedad celíaca de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Estudio casos control de factores ambientales. Disponible en <http://www.gastroinf.com/Estudio%20casos%20control%20mayo%202010.pdf>. (*)
- Guy-Grand D, Vasalli P. Gut injury in graft-versus-host reaction. *J Clin Invest*. 1986;77:1584-95.
- 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.
- Haex AJ, Hekkens WT, Seeder WA, Willighagen RG. Fatty acid patterns in small bowel biopsies during fat absorption. *Acta Gastroenterol Belg*. 1964;27:581-9.
- Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TcR gamma/delta+ CD8- and V delta 1/J delta 1+ phenotypes are increased in coeliac disease. *Scand J Immunol*. 1989;30:665-72.
- Hamilton JR, Lynch MJ, Reilly BJ. Active coeliac disease in childhood: clinical and laboratory findings of forty-two cases. *Q J Med*. 1969;38:135-58.
- Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C *et al.* Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care*. 2006;29:2452-6.
- Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol*. 2002;55:393-4.
- Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The Rand 36-Item Health Survey 1.0. *Health Economics*. 1993;2:217-227.
- Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child*. 1962;103:634-54.

- Hekkens WT, Haex AJ, Willighagen RGJ. En: Booth CC, Dowling H (eds.) Coeliac disease. Edimburgo: Churchill Livingstone;1970:11.
- 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;71:213-8.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, *et al*. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre Crecimiento y Desarrollo Fundación F. Orbeagozo. Madrid: Ed. Garsi, 1988.
- Hernández M, Porrata C. Calcio, osteoporosis, hipertensión arterial y cáncer colorrectal. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 1999;13:33-45.
- Hernell O, Ivarsson A, Persson LA. Coeliac disease: effect of early feeding on the incidence of the disease. *Early Hum Dev*. 2001;65:S153-60.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, *et al*. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
- Hobbs JR, Hepner GW. Immunoglobulins and alimentary disease. *Lancet*. 1968;6:2:47.
- Hoffenberg EJ, Mackenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143:308-14.
- Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:61-5.
- Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989;30:333-8.
- Holmes GK. Coeliac disease and malignancy. *Dig Liver Dis*. 2002;34:229-37.
- Holmes GKT, Asquith P, Stokes PL, Cooke WT. Cellular infiltrate of jejunal biopsies in adult coeliac disease. *Gut*. 1974;15:278-83.
- Hopman EG, Koopman HM, Wit JM, Mearin ML. Dietary compliance and health-related quality of life in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1056-61.
- Howdle PD. Gliadin, glutenin or both? The search for the Holy Grail in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18: 703-6.
- Immer, U., Vela, C., Mendez, E., Janssen, F. PWG collaborative trial of gluten in gluten-free food through "Cocktail ELISA". *Proceedings of the 17th Meeting of WGPAT*. 2002;23.
- INE. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p420&file=nebase&L=0>. 2010. (*)
- Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(1):36-9. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:677-84.

- Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:914-21.
- Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L *et al.* Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89:165-71.
- 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;245:63-8.
- Jackson PT, Glasgow JFT, Thom R. Patients' understanding of celiac disease and diet. *Arch Dis Child.* 1985;60: 672-4.
- Janssen FW, Klinken F, Immer U, Gößwein Ch. Safety of Asian soy sauces in gluten-free diet. 22nd Meeting Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity. 2007.
- Jos J, Rey J, Frézal J. Immuno-histochemical study of the intestinal mucosa in children. I. Malabsorption syndromes. *Arch Fr Pediatr.* 1972;29:681-98.
- Juto P, Fredrikzon B, Hernell O. Gliadin-specific serum immunoglobulins A, E, G, and M in childhood: relation to small intestine mucosal morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4:723-9.
- Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med.* 1984;160:1544-57.
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ *et al.* European Genetics Cluster on Celiac Disease. 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 Apr;64:469-77.
- Katz J, Kantor FS, Herskovic T. Intestinal antibodies to wheat fractions in celiac disease. *Ann Intern Med.* 1968;69:1149-53.
- Katz SI, Falchuk ZM, Dahl MV, Rogentine GN, Strober W. HL-A8: a genetic link between dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1972;51(11):2977-80.
- Katz SI, Falchuk ZM, Dahl MV, Rogentine GN, Strober W. HL-A8: a genetic link between dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy. *Lancet.* 1972;22;2:162-4.
- Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, *et al.* Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone.* 1999;25:355-60.
- Kempainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet--association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:482-7.
- Kendall MJ, Cox PS, Schneider W, Hawkins CF. Gluten subfractions in coeliac disease. *Lancet.* 1972;2:1065.
- Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc.* 1995;95:1103-8.

- 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:E21.
- King LE Jr, McElwee KJ, Sundberg JP. Alopecia areata. *Curr Dir Autoimmun*. 2008;10:280-312.
- Kolkowski EC. Linfocitos intraepiteliales en la Enfermedad Celíaca (tesis doctoral). Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona;2004.
- Kolsteren MM, Koopman HM, Schalekamp G, Mearin ML. Healthrelated quality of life in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2001;138:593-5.
- Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM *et al*. *Ann Med*. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. 2008;40:223-31.
- Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006;16:317-27.
- Kumar PJ, Harris G, Walker-Smith JA, Milla P, Clark ML. The teenage coeliac. *Gut*. 1985;26:551.
- Kumar PJ, Walker-Smith J, Milla P, Harris G, Colyer J, Halliday R. The teenage coeliac: Follow-up study of 102 patients. *Arch Dis Child*. 1988;63:916-920.
- Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Piralì F, Amato M *et al*. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. 2005;40:950-7.
- Lamireau T, Clouzeau H. Épidémiologie de la maladie coeliaque. *Pathol Biol*. 2011;24.
- Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Piralì F, Amato M, Indelicato A *et al*. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:950-7
- Lee A, Newman JM. Celiac diet: its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc*. 2003;103:1533-5.
- Lerner A, Shapira Y, Agmon-Levin N, Pacht A, Ben-Ami Shor D, López HM *et al*. The Clinical Significance of 25OH-Vitamin D Status in Celiac Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011.
- Ljungman G, Myrdal U. Compliance in teenagers with coeliac disease: a Swedish follow-up study. *Acta Paediatr*. 1993;82:235-8.
- Logan RF, Howarth GF, West J, Shepherd K, Robinson MH, Hardcastle JD. How often is a positive faecal occult blood test the result of coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1097-100.
- 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. p. 14-24.
- Lohiniemi S, Mustalathi K, Collin P, Mäki M. Measuring Quality of life in Coeliac Disease Patients. 9th International Symposium on Coeliac Disease; Tampere, Finland;1988.

- López-Hoyos M, Bartolomé-Pacheco MJ, Castro B, Fernández F, de las Heras Castaño G. Screening of celiac disease in first-degree relatives. *Med Clin*. 2003;120:132-4.
- Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003;61:105-17.
- Lucendo AJ, García-Manzanares A, González S., Guagnozzi D, Tenías JM. La densidad mineral ósea en celíacos adultos al diagnóstico se relaciona con el grado de lesión histológica duodenal. Un estudio prospectivo en 25 casos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101:1-18.
- Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut*. 2001;49:169-75.
- MacDonald TT, Spencer J. Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med*. 1988;167:1341-9.
- Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet*. 1991;337:763-4.
- Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-9.
- Mäki M, Hällström O, Vesikari T, Visakorpi JK. Evaluation of a serum IgA-class reticulin antibody test for the detection of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 1984;105:901-5.
- 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.
- Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:408-12.
- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T *et al*. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517-24.
- Malandrino N, Capristo E, Farnetti S, Leggio L, Abenavoli L, Addolorato G, Gasbarrini G. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. *Dig Dis*. 2008;26:128-33.
- Mann M, Wilm M. Electrospray Mass Spectrometry for Protein Characterization. Trends in Biological Science. *Trends Biochem. Sci*. 1995;20:219-24.
- Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, Bonamico M. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27: 519-23.
- Marietta EV, Rashtak S, Murray JA. Correlation analysis of celiac sprue tissue transglutaminase and deamidated gliadin IgG/IgA. *World J Gastroenterol*. 2009;15:845-8.
- Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, *et al*. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:477-86.
- Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9:273-93.

- Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity in architecturally normal duodenal mucosal biopsies. *Am J Clin Pathol.* 2001;116:63-71.
- Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissue. III. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue. *Gastroenterology.* 1980;79:481-92.
- Martín-Pagola A, Pérez de Nanclares G, Vitoria JC, Bilbao JR, Ortiz L, Zubillaga P, Castaño L. No association of CTLA4 gene with celiac disease in the Basque population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:142-5.
- Marugán JM, Ordóñez MJ, Rodríguez M. Análisis nutricional y de la ingesta dietética en niños con enfermedad celíaca y dieta exenta de gluten. *Bol Pediatr.* 2001;41:354-72.
- Mawhinney H, Tomkin GH. Gluten enteropathy associated with selective IgA deficiency. *Lancet.* 1971;17:121-4.
- Mayer M, Greco L, Troncone R, Auricchio S, Marsh MN. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten-free diet. *Gut* 1991;32:881-5.
- 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;89:2130-4.
- 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;54:783-6.
- 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 gluten-free food. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1053-63.
- Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol.* 2009;2:8-23.
- Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:112-9.
- Michalski JP, McCombs CC. Celiac disease: clinical features and pathogenesis. *Am J Med Sci.* 1994;307:204-11.
- Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2023-6.
- Ministerio de Sanidad y Consumo: Estudio CAENPE: Consumo de Alimentos y Estado Nutricional de la Población Escolar de la Comunidad Autónoma de Madrid. Secretaría General Técnica, Servicio de Publicaciones. Madrid, 1994.
- Mitka M. Higher profile needed for celiac disease: underdiagnosis fosters treatment delays, says panel. *JAMA.* 2004;292:913-4.
- Mohammed IM, Karrar ZE, El-Safi SH. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J.* 2006;12(5):582-9. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J.* 2006;12:582-9.

- Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RM, Kupfer R. Diabetes and autoimmune diseases: prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:1461-5.
- Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:398-403.
- 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.
- Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C: Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española (revisadas 2002). Pirámide (ed): "Tablas de composición de alimentos" 12 ed. Madrid. 2008. p. 27-31.
- Mulder CJ, Wahab PJ, Moshaver B, Meijer JW. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;232:32-7.
- Murray JA, Green PH. Biopsy is the gold standard of diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology.* 1999;116:1273-4.
- Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:669-73.
- Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:19-27.
- Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract.* 2002;5:105-13.
- Mylotte M, Egan-Mitchell B, Fottrell PF, McNicholl B, McCarthy CF. Family studies in coeliac disease. *Q J Med.* 1974;43:359-69.
- Nash S. Does exclusive breast-feeding reduce the risk of coeliac disease in children? *Br J Community Nurs.* 2003;8:127-32.
- Nassef HM, Bermudo C, Ciclitira PJ, Elli HJ, Fragoso A, O'Sullivan CK. Electrochemical immunosensor for detection of celiac disease Toxic Gliadin in Foodstuff. *Analytical Chemistry.* 2008;80:9265-71.
- Nicholls D, Rogers A, Jones R, Higgs W, Fielder R, Coutts J. Mejorando el análisis de los alimentos "sin gluten". *Alimentaria.* 2009;405:75-9.
- NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. 2004.
- NNR. Nordic Nutrition Recommendations. 2004. Copenhagen: Nordic Council of Ministers.
- Nombedeu C. Propuesta de estandarización de raciones de alimentos y menús para la evaluación del consumo alimentario de poblaciones. *Nutr Clin* 1991;11:122-130.
- Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2435-40.

- 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;33:494-8.
- Oberhuber G, Boddingbauer M, Mosberger I, Stolte M, Vogelsang H. High proportion of granzyme B-positive (activated) intraepithelial and lamina propria lymphocytes in lymphocytic gastritis. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:450-8.
- Öhlund K, Olsson C, Hernell O, Öhlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2010 ;23:294-300.
- Ojetti V, Gabrielli M, Migneco A, Lauritano C, Zocco MA, Scarpellini E, Nista EC, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol.* 2008;;174-7.
- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cronin CC, Quigley EM, Shanahan F. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1463-7.
- Orbegozo. "Curvas y Tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bilbao. 2004.
- Ortega RM, Requejo AM, Navia B, López Sobaler AM. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid. En: Ortega RM, López-Sobaler, AM, Requejo AM, Andrés P, eds. La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional. Madrid: Editorial Complutense; 2004.
- 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.
- Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc.* 1994;94:57-64.
- Paulley JW *et al.* Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J.* 1954;2:1318-21.
- Peräaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Mäki M. Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1148-50.
- Petaros P, Martelossi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1427-31.
- Poddar U. Celiac disease: clinical features and diagnostic criteria. *Indian J Pediatr.* 1999;66:S21-5.
- Polanco I, Arroba ML, Gálvez P, Gancedo MC, López-Abente G, Malagelada JR, Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.

- Polanco I, Rueda B, Koeleman BP, López-Nevot MA, Ortega E, Maldonado J, López M *et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase-1 haplotypes are associated with coeliac disease. *Int J Immunogenet.* 2005;32:245-8.
- Polanco I. Ed. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Madrid. 2008. ICM.
- Polanco I. Enfermedad celíaca. *Pediatr Integral.* 1995;1:124-32.
- Polanco I. Enfermedad celíaca: Un reto diagnóstico. Madrid. Ed. Alpe Editores, 2005.
- Polito C, Olivieri AC, Marchese L, *et al.* Weight overgrowth of celiac children on gluten-free diet. *Nutr Res.* 1992;12:353-8.
- Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, *et al.* 5.HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol.* 1998;59:169-75.
- Pooni PA, Chhina RS, Jaina BK, Singh D, Gautam A. Clinical and anthropometric profile of children with celiac disease in Punjab (North India). *J Trop Pediatr.* 2006;52:30-3.
- Rashid M, Cranney A, Zarkadas M *et al.* Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005;116:754-9.
- Rea F, Polito C, Marotta A, Di Toro A, Iovene A, Collini R, Rea L, Sessa G *et al.* Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:408-12.
- 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.
- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S47-51.
- Ribes C, Donat E, Blesa L. Prevalencia de la enfermedad celíaca. *Pediátrika.* 2005; 25:12-14.
- Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Belenguer MJ, *et al.* Multicentric study on the frequency of identified cases of coeliac disease in the Comunidad Valenciana (Spain). Symposium on Common food intolerances, epidemiological, genetic and nutritional aspects. Capri, October 11-12, 1991. Abstract Book.
- Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Belenguer M^a J. *et al.* Epidemiology of Celiac disease at the Comunidad Valenciana (Spain). En: Common food Intolerances 12: Epidemiology of coeliac disease. S Auricchio, JK Visakorpi eds. Karger Basel, 1992:43.
- Riestra S, Vivas S, Ruiz de Morales JG, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, *et al.* Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol.* 2009;14;15:4775-80.
- Riestra S. Epidemiología de la enfermedad celíaca. En: Arranz E, Bernardo D, Blanco A, Calvo C, Chirido FG, Fernández F *et al.* Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. Ed. Ergon;2009. p. 29-38.
- Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García 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.

- Riestra S. Estrategias diagnósticas en la enfermedad celíaca. En: Rodrigo L, ed. Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas. Ed. Acción Médica, SA;2006. p. 127-35.
- Rizzetto M, Doniach D. Types of 'reticulin' antibodies detected in human sera by immunofluorescence. *J Clin Pathol.* 1973;26:841-51.
- Romero L, "Visualizador de Tablas de Crecimiento Infantil", Technical Report UMA-DAC-08/99, Dept. Arquitectura de Computadores, Universidad de Málaga, 2008.
- Rostami K, Kerckhaert JP, 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
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, *et al.* The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:S38-46.
- 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.
- Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC. Studies of coeliac sprue. *Gastroenterology.* 1960;38-49.
- Ruiz Díaz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Ciencia Pediátrica.* 2002;22:311-9.
- Rujner J. Age at menarche in girls with celiac disease. *Ginekol Pol.* 1999;70:359-62.
- Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet.* 1957;273:876-7.
- Salas-Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B *et al.* Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin.* 2007;128:184-96.
- Sanders DS, Azmy IA. Celiac disease serology and irritable bowel syndrome: does the relationship merit further evaluation? *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1209-10.
- Sanders DS, Patel D, Khan FB, Westbrook RH, Webber CV, Milford-Ward A, McCloskey EV. Case-finding for adult celiac disease in patients with reduced bone mineral density. *Dig Dis Sci.* 2005;50:587-92.
- Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* 2002;195:747-57.
- Savilahti E, Arato A, Verkasalo M. Intestinal gamma/delta receptor-bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel diseases in children. Constant increase in celiac disease. *Pediatr Res.* 1990;28:579-81.
- Savilahti E. Intestinal immunoglobulins in children with coeliac disease. *Gut.* 1972;13:958-64.
- Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet.* 1971;2:681-2.

- Selby WS, Janossy G, Bofill M, Jewell DP. Lymphocyte subpopulations in the human small intestine. The findings in normal mucosa and in the mucosa of patients with adult coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 1983;52:219-28.
- Semrad CE. Bone mass and gastrointestinal disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904: 564-70.
- Serra L. Requerimientos nutricionales e igestas recomendadas. Objetivos nutricionales y guías alimentarias. En Farreras-Rozman (ed.): *Medicina Interna. Vol. II (14ª ed.)*. Barcelona, Mosby/Doyma. 2000;1981-6.
- Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)]. *Med Clin*. 2003;121:725-32.
- Sferlazzas C, Arrigo T, Salzano G, Pellegrino S, La Fauci G, Rulli I *et al*. Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:432-5.
- Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray *et al*. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297: 2275-9.
- Shiner M, Doniach I. Histopathologic studies in steatorrhea. *Gastroenterology*. 1960;38:419-40.
- Shiner M. Coeliac Disease: histopathological findigs in the small intestinal mucosa sudies by a peroral biopsy technique. *Gut*. 1960;1:48-54.
- Shiner RJ, Ballard J. Mucosal secretory IgA and secretory piece in adult coeliac disease. *Gut*. 1973;14:778-83.
- Siuzdak, G., The emergence of mass spectrometry in biochemical research. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1994;91:11290-7.
- Skerritt JH, Hill A. Enzyme Immunoassay for Determination of Gluten in Food: Collaborative Study. *Journal Association of Official Analytical Chemist*. 1991;74:257-64.
- Smecuol E, González D, Mautalen C, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, *et al*. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92: 639-43.
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekbohm A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005;54:54-9.
- Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:140-7.
- Soltoff J. Immunoglobulin-containing cells in non-tropical sprue. *Clin Exp Immunol*. 197;6(3):413-20.
- 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;21:1622-5.
- Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, Van Veelen p, Drijfhout JW, Jonker H, Van Soest I, *et al*. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. Potential for selection and breeding of non-toxic wheat varieties. *Gastroenterology*. 2005;129:797-806.

- Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol*. 2008;14:498-505.
- Stazi AV, Trinti B. Selenium deficiency in celiac disease: risk of autoimmune thyroid diseases. *Minerva Med*. 2008;99:643-53.
- Stenhammar L, Fällström SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. *Eur J Pediatr*. 1986;145:185-6.
- Stepankova R, Kofronova O, Tuckova L, Kozakova H, Cebra JJ, Tlaskalova-Hogenova H. Experimentally induced gluten enteropathy and protective effect of epidermal growth factor in artificially fed neonatal rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(1):96-104.
- Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet*. 1972;7769:162-4.
- Straub J, Kolesková E, Haber J. Sideropenic anemia as a manifestation of selective iron malabsorption. *Vnitr Lek*. 2001;47:493-5.
- Siuzdak, G., The emergence of mass spectrometry in biochemical research. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1994;91:11290-7.
- Takahasi M, Ota S, Shimada T, Hamada E, Kawabe T, Okudaria T *et al*. Keratinocyte Brown factor is an endogenous stimulant of Rabbit gastric epithelial cell proliferation and migration in primary culture. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11:1089-96.
- Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, Carpenter HA, Melton LJ 3rd. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:843-6.
- Tanner GJ, Howitt CA, Forrester RI, Campbell PM, Tye-Din JA, Anderson RP. Dissecting the T-cell response to hordeins in coeliac disease can develop barley with reduced immunotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1184-91.
- Taylor KB, Truelove SC, Thomson DL, Wright R. An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. Serological reactions to gluten and milk proteins. *Br Med J*. 1961;30:1727-31.
- Teegarden D, Lyle RM, McCabe GP, Proulx WR, Michon K, Knight AP, Johnston CC, Weaver CM. Dietary calcium, protein, and phosphorus are related to bone mineral density and content in young women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:749-54.
- Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:164-8.
- Thompson T. Do oats belong in a gluten-free diet? *J Am Diet Assoc*. 1997;97:1413-7.
- Thompson T. Questionable foods and the gluten-free diet: Survey of current recommendations. *J Am Diet Assoc*. 2000;100:463-7.
- Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet*. 2005;18:163-9.
- Tidwell DK, Bomba AK. Attitudes of people with celiac disease towards dietitians and medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:A-29.

- Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:552-9.
- Trier JS, Browning TH. Epithelial-cell renewal in cultured duodenal biopsies in celiac sprue. *N Engl J Med.* 1970;283:1245-50.
- Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology.* 1998;115:211-6.
- 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;84:1252-7.
- Troncone R., Greco L., Auricchio S. The controversial epidemiology of coeliac disease. *Acta paediatr.* 2000;140-1.
- Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, *et al.* Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med.* 2010;2:41-51.
- Unsworth DJ, Holborow EJ. Does the reticulín binding property of cereal proteins demonstrable in vitro have pathogenetic significance for coeliac disease? *Gut.* 1985;26:1204-9.
- Usai P, Minerba L, Marini B, Cossu R, Spada S, Carpiniello B *et al.* Case control study on health-related quality of life in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2002;34:547-52.
- Valdés, I., García, E., Llorente, M. y Méndez, E. Innovative approach to low-level gluten determination in foods using a novel sandwich enzyme-linked immunosorbent assay protocol. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:465-74.
- Valdimarsson O, Sigurdsson G, Steingrimsdóttir L, Karlsson MK. Physical activity in the post-pubertal period is associated with maintenance of pre-pubertal high bone density-- a 5-year follow-up. *Scand J Med Sci Sports.* 2005;15:280-6.
- Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:223-31.
- Van der Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW *et al.* *Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response.* *Eur J Immunol.* 1999;29:3133-9.
- Vázquez C, de Cos AI, Martínez de Icaya P, Jaunsolo MA, Román E, Gómez C, López T, Hernández I, Seijas V, Ramos V, Cilleruelo ML, García JJ, López-Nomdedeu. C. Consumo de alimentos y estado nutricional de los escolares de la Comunidad de Madrid (C.A.E.N.P.E.): Metodología general y consumo global de alimentos. *Nutr Hosp.* 1995;X:40-8.
- Ventura A, Magazzù 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.
- Vicuña M, Zozaya JM, Martínez JP, Carral D, Pineda J, Forga L *et al.* Estudio de enfermedad celíaca en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 1. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:6-11.

- Vilppula A, Collin P, Maki M, Valve R, Luostarinen M, Krekela I, *et al.* Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis.* 2008;40:809–13.
- Vinken PJ, Bruyn GW. Neurological manifestations of malabsorption. En: Handbook of Clinical Neurology. New York: Elsevier;1984. p. 225-41.
- Visakorpi JK, Mäki M. Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;83:10-3.
- Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. Liver dysfunction in celiac disease. *Minerva Med.* 2008;99:619-29.
- Yamaguchi M, Hashizume M. Effect of β -analyl-L-histidinate zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-E1 cells. Increase in osteocalcin, IGF-I and TGF- β . *Mol Cell Biochem.* 1994;136:163-9.
- Walker-Smith JA, Murch S. Coeliac disease. In: Diseases of the Small Intestine, 4th ed. Oxford, United Kingdom: Isis Medical Media Ltd; 1999:234–277.
- Walker-Smith JA. Diseases of the small intestine in childhood. *Gut* 2000;47:457.
- Walker-Smith JA. Growth of children with gastrointestinal disease. En: Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA (eds.) The Cambridge Eyclopedia of Human Growth and Development. Cambridge University Press. 1998;286-7.
- Weile B, Cavell B, Nivenius K, Krasilnikoff PA. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:64-8.
- West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:59-62.
- Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2006;106:145-51.
- Yardley JH, Bayless TM, Norton JH, Hendrix TR. Celiac disease. A study of the jejunal epithelium before and after a gluten-free diet. *N Engl J Med.* 1962;267:1173-9.
- Young WF, Pringle EM. 110 children with coeliac disease, 1950-1969. *Arch Dis Child.* 1971;46:421-36.
- Zeballos RJ, Weisman IM. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med.* 2001;22:679-701.
- 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;20:644-6.
- Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, Echaniz P, Garcia-Masdevall MD. Down's syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:168-71.

* Última entrada en la página web en octubre de 2011.

CAPÍTULO VII
ANEXOS

Anexo 1. Carta de presentación para participar en el estudio.

Estimado amigo celíaco:

En el Área de Nutrición y Bromatología de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València se está llevando a cabo un exhaustivo trabajo de investigación sobre la celiaquía. El propósito de este estudio consiste en recabar más datos de la Enfermedad Celíaca y compararlos con los de otros países. Esto aportará información muy valiosa sobre los hábitos alimenticios en la población valenciana, patologías relacionadas, demandas de los enfermos, fertilidad, transmisión genética, etc., a nivel de la Comunidad Valenciana.

Los datos de la primera parte del estudio apuntan a que la valoración antropométrica, energética y nutricional de las ingestas diarias entre los pacientes celíacos son buenas herramientas en la determinación de riesgos nutricionales que permitan establecer políticas de educación nutricional para este grupo de población. Se puede leer un resumen en la revista Mazorca de septiembre 2008.

Con el segundo cuestionario se pretende valorar factores relacionados con el diagnóstico, enfermedades asociadas, historia familiar y calidad de vida de los pacientes celíacos y compararlo con otros países.

Por ello pedimos su colaboración, con la certeza de que con unos minutos de su tiempo contribuirá a profundizar en el mejor conocimiento científico de la Enfermedad Celíaca.

Si prefiere recibir los cuestionarios por correo ordinario o consultar alguna duda, puede contactar con la encargada del estudio, Cristina Pelegrí,

- llamando a los teléfonos 96 360 55 25 ó 646 677 996
- mediante un e-mail a la dirección cristina.pelegri@uv.es

Agradeciendo de antemano su inestimable participación le saluda atentamente,

CRISTINA PELEGRÍ CALVO
Área de Nutrición y Bromatología.
Facultat de Farmàcia
Universitat de València

Anexo 2. Consentimiento informado para la participación en el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO: EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD Y NUTRICIONAL DE PACIENTES CELÍACOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Yo, (Nombre y Apellidos).....
He sido informado del estudio a realizar y he tenido tiempo suficiente para pensarlo.
He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido contestadas satisfactoriamente.
He hablado con Cristina Pelegrí Calvo.

Yo acepto voluntariamente la participación en este estudio y realizar todos los procedimientos. Proporcionaré la información necesaria al responsable del proyecto y/o a los miembros de su equipo. Con respecto al tratamiento de los datos personales me han informado que serán tratados de manera confidencial, y se procesarán conforme a la Ley Orgánica De Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de diciembre). Para ello los datos según me han informado serán anónimos mediante asignación de un número de identificación de paciente y se guardarán en un sistema informático. Los datos obtenidos podrán compartirse con el Comité Ético de Investigación y podrán publicarse en revistas científicas o en reuniones médicos.

Puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin dar explicaciones
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Autorizo al responsable del proyecto a usar la información personal de forma anónima en los términos recogidos en este documento.

Recibo una copia de este documento una vez firmado.

FECHA
FIRMA DEL PACIENTE

FECHA
FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Anexo 3. Recordatorio dietético 24 horas de 3 días diferentes.

		DÍA 1	
		ALIMENTO (especificar marcas)	CANTIDAD
DESAYUNO			
ALMUERZO			
COMIDA			
MERIENDA			
CENA			
ENTRE HORAS	Bebidas:		

Anexo 4. Cuestionario canadiense sobre el estado de salud. (Cranney *et al.*, 2003).

*Asociación de Celiacía de la Comunidad
Valenciana
Universidad de Valencia*

**ESTUDIO ESPAÑOL DE SALUD EN
CELÍACOS**

CONFIDENCIALIDAD

Este cuestionario no está codificado de ninguna manera para mantener estricta confidencialidad de la información aportada y para asegurar el anonimato de los encuestados.

5. Su diagnóstico, ¿fue confirmado por una de las siguientes pruebas? **POR FAVOR, SEÑALE (4) LAS**

RESPUESTAS

- | | | | |
|------------------------|------|------|-----------|
| a) Biopsia intestinal | ± Sí | ± NO | ± NO SABE |
| b) Test de anticuerpos | ± Sí | ± NO | ± NO SABE |
| c) Biopsia de piel | ± Sí | ± NO | |

➔ Si contestó **NO** a todo lo de arriba, por favor, indique por qué cree que tiene la enfermedad celíaca. **POR FAVOR, SEÑALE (4) TODO LO QUE CORRESPONDA.**

- | | |
|---|---|
| i) Usted fue diagnosticado antes de llevar a cabo la/s biopsia/s. | ± |
| ii) Usted tuvo una mejoría radical con una dieta libre de gluten. | ± |
| iii) Usted mismo diagnosticó su condición. | ± |
| iv) Su piel mejoró cuando siguió una dieta libre de gluten. | ± |

7. a) La primera vez que le diagnosticaron, ¿era usted un NIÑO? ± Sí ± NO ± NO SABE

b) Si **SÍ**, ¿desaparecieron los síntomas y reaparecieron después cuando usted fue adulto?
± Sí ± NO

8. Antes de que le diagnosticaran enfermedad celíaca, ¿algún médico le dijo que sus síntomas celíacos se debían a algo de lo siguiente? **POR FAVOR, SEÑALE (4) TODO LO QUE CORRESPONDA.**

- | | |
|-----------------------------------|---|
| a) Reflujo gástrico | ± |
| b) Anemia | ± |
| c) Síndrome de fatiga crónica | ± |
| d) Diverticulitis | ± |
| e) Alergia alimentaria | ± |
| f) Irritación de la vejiga | ± |
| g) Hernia de hiato | ± |
| h) Colon irritable | ± |
| i) Desórdenes menstruales | ± |
| j) Úlceras gástricas o duodenales | ± |
| k) Estrés/nervios/depresión | ± |
| l) Deficiencias vitamínicas | ± |

9. Por favor, indique si tenía alguno de estos síntomas **DENTRO DE LOS SEIS MESES ANTERIORES** al comienzo de sus síntomas celíacos. **POR FAVOR, SEÑALE(4) TODO LO QUE CORRESPONDA**

- | | |
|--|---|
| a) Gripe severa | ± |
| b) Cirugía mayor | ± |
| c) Embarazo | ± |
| d) Estrés severo (ej. Muerte familiar, divorcio) | ± |
| e) Infección intestinal severa | ± |

10. ¿Cuánto tiempo tuvo síntomas celíacos antes de ser diagnosticado? _____ Años

11. POR FAVOR, SEÑALE SI TENÍA O NO LAS SIGUIENTES CONDICIONES antes de su diagnóstico de enfermedad celíaca y SI SE RECUPERÓ TOTALMENTE O NO de estas condiciones.

CONDICIÓN	SÍ	NO	TOTALMENTE RECUPERADO	NO TOTALMENTE RECUPERADO
a) Debilidad o cansancio extremos	±	±	±	±
b) Anemia	±	±	±	±
c) Pérdida de peso	±	±	±	±
d) Diarrea	±	±	±	±
e) Estreñimiento	±	±	±	±
f) Flato, gases, dolor abdominal	±	±	±	±
g) Heces abundantes, pálidas, malsolientes	±	±	±	±
h) Náuseas o vómitos	±	±	±	±
i) Facilidad de moraduras en la piel	±	±	±	±
j) Dolores de cabeza migrañosos	±	±	±	±
k) Manos /pies / tobillos hinchados	±	±	±	±
l) Dolor de huesos o articulaciones	±	±	±	±
m) Calambres musculares	±	±	±	±
n) Úlceras en la boca	±	±	±	±
o) Intolerancia a la lactosa	±	±	±	±
p) Eoema	±	±	±	±
q) Picor de piel	±	±	±	±
r) Cambios de humor/depresión	±	±	±	±
s) Hipoglucemia	±	±	±	±
t) Retraso en el crecimiento	±	±	±	±

12. Si usted, NO SE HA RECUPERADO TOTALMENTE de las condiciones señaladas en la pregunta 11, POR FAVOR, SEÑALE (4) SI PIENSA QUE ALGUNO DE SUS CONTINUOS SÍNTOMAS SE PUEDEN DEBER A:

- | | |
|--|---|
| a) problemas de adhesión a una dieta sin gluten | ± |
| b) desconocimiento de fuentes de gluten escondidas | ± |
| c) otras alergias alimentarias | ± |
| d) causa desconocida | ± |

13. ¿A cuántos de los siguientes médicos especialistas consultó sobre sus problemas celíacos antes de su diagnóstico?

ESPECIALIDAD	¿CUÁNTOS	ESPECIALIDAD	¿CUÁNTOS?
a) Médico de familia		i) Alergólogo	
b) Pediatra		j) Hematólogo	
c) Gastroenterólogo		k) Psiquiatra / psicólogo	
d) Internista		l) Neurólogo	
e) Dermatólogo		m) Endocrinólogo	
f) Ginecólogo		n) Dentista	
g) Reumatólogo		o) Oncólogo	
h) Cirujano ortopédico		p) Medicina alternativa	

14. ¿Qué tipo de médico le diagnosticó finalmente la enfermedad celíaca?

SECCIÓN 3: DIETA

POR FAVOR, SEÑALE (4) LAS MEJORES RESPUESTAS

15. a) Cuando fue diagnosticado de enfermedad celíaca, ¿le dijeron que debía seguir una dieta sin gluten de por vida? ± SÍ ± NO
- b) Si SÍ, le remitieron a un nutricionista / dietista? ± SÍ ± NO
16. a) ¿Seguía usted una dieta sin gluten? ± SÍ ± A VECES ± NO
- b) Si SÍ, ¿cuánto mejoró su salud cuando siguió una dieta sin gluten? ± MUCHO ± MODERADAMENTE ± POCO ± NADA
17. ¿Cómo de difícil le ha sido seguir una dieta sin gluten? ± MUY DIFÍCIL ± MODERADAMENTE DIFÍCIL ± ALGO DIFÍCIL ± FÁCIL
18. ¿Cómo describiría su dieta actual? ± ESTRUCTAMENTE SIN GLUTEN ± PARCIALMENTE SIN GLUTEN ± CON GLUTEN

19. a) ¿Tiene usted reacción si accidentalmente consume alimentos con gluten? Si indica "no estoy seguro" o "no", por favor, pase a la pregunta 20.

± SÍ ± NO ESTOY SEGURO ± NO

b) Si SÍ, POR FAVOR, SEÑALE (4) TODOS LOS SÍNTOMAS QUE EXPERIMENTA

- | | |
|--|---|
| i) Diarrea | ± |
| ii) Estreñimiento | ± |
| iii) Flato / gases | ± |
| iv) Moles tías estomacales / abdominales | ± |
| v) Náuseas / vómitos | ± |
| vi) Fatiga | ± |
| vii) Úlceras bucales | ± |
| viii) Dolor de cabeza | ± |
| ix) Insomnio | ± |
| x) Picor de piel | ± |

c) Si ha señalado alguno de los síntomas de arriba, ¿cuánto tarda en aparecer el primer síntoma?
 _____ horas

20. Por favor, indique: SI HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre la enfermedad celíaca y su tratamiento de las siguientes fuentes y la CALIDAD de la información recibida. POR FAVOR, SEÑALE (4) LA MEJOR RESPUESTA PARA CADA FUENTE.

	RECIBIDA		CALIDAD DE LA INFORMACION				
	SÍ	NO	EXCE-LENTE	MUY BUENA	BUENA	REGULAR	POBRE
édico de familia	±	±	±	±	±	±	±
astroenterólogo	±	±	±	±	±	±	±
etista / Nutricionista	±	±	±	±	±	±	±
ociación Valenciana de quía	±	±	±	±	±	±	±
avista de celíacos local	±	±	±	±	±	±	±
ofesional de Medicina Alternativa	±	±	±	±	±	±	±
ra persona con enfermedad sa	±	±	±	±	±	±	±
eriódicos / revistas	±	±	±	±	±	±	±
ernet	±	±	±	±	±	±	±
ros de Medicina	±	±	±	±	±	±	±
ros de cocina	±	±	±	±	±	±	±

SECCIÓN 5: CIRCUNSTANCIAS RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CELÍACOS

Los siguientes enunciados se refieren a cómo la enfermedad celíaca ha afectado a su vida diaria. **POR FAVOR, SEÑALE (4) DE CADA ENUNCIADO LA RESPUESTA** que mejor describe SU situación DURANTE EL AÑO PASADO, ej., Yo evité los restaurantes a causa de la enfermedad celíaca.

SI USTED ESTÁ RELLENANDO EL CUESTIONARIO PARA UN NIÑO, POR FAVOR, SEÑALE (4) DE CADA ENUNCIADO LA RESPUESTA que mejor describe la situación DE LA FAMILIA DURANTE EL AÑO PASADO, ej., No nosotros evitamos los restaurantes a causa de la enfermedad celíaca.

ENUNCIADO	CONTINUA- MENTE	LA MAYORÍA DE VECES	ALGUNAS VECES	NUNCA
Yo (nosotros) he (hemos) evitado los restaurantes a causa de la enfermedad celíaca.	±	±	±	±
Yo (nosotros) he (hemos) evitado los viajes a causa de la enfermedad celíaca.	±	±	±	±
Yo (nosotros) he (hemos) comprado comida sin gluten cuando he / los viajado.	±	±	±	±
Yo (nosotros) no he (hemos) sido invitado/s a salir a restaurantes usa de la enfermedad celíaca.	±	±	±	±
A mí (nosotros) nos ha preocupado la comida de los hospitales a causa de la enfermedad celíaca.	±	±	±	±
Yo (nosotros) he / hemos encontrado difícil encontrar comida sin gluten en las tiendas	±	±	±	±
A mí (nosotros) nos ha parecido difícil encontrar comida sin gluten de buena calidad	±	±	±	±
He (ha) comido comida que contenía gluten porque no soportaba la vida sin gluten.	±	±	±	±
Yo (nosotros) he (hemos) encontrado difícil determinar si los alimentos no contenían gluten por la lectura de las etiquetas.	±	±	±	±

ADULTOS: (18 años de edad o más), por favor, vayan a la pregunta 48.

PREGUNTAS PARA NIÑOS (menos de 18 años de edad)

POR FAVOR, SEÑALE (4) DE CADA ENUNCIADO LA RESPUESTA que mejor describe SU situación DURANTE EL AÑO PASADO

Si está completando este cuestionario en nombre de un niño menor de 14 años, **POR FAVOR, LÉALE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS AL NIÑO Y MARQUE SU RESPUESTA.**

AFIRMACIÓN	CONTINUA- MENTE	LA MAYORÍA DE VECES	ALGUNAS VECES	NUNCA
12. Dejé de hacer actividades en el colegio o en casas de amigos por la enfermedad celíaca	±	±	±	±
13. Me he sentido diferente a los demás niños debido a la enfermedad celíaca.	±	±	±	±
12. Me ha dado vergüenza el tener que llevar alimentos sin gluten a fiestas del colegio o de casas de amigos.	±	±	±	±
14. Me he enfadado por tener que seguir una dieta especial.	±	±	±	±
15. He sentido que mis profesores y amigos no entendían por qué yo no podía comer alimentos con gluten en ellas.	±	±	±	±
17. He sentido que podía estar sano sin seguir una dieta especial.	±	±	±	±

SECCIÓN 6: ENFERMEDAD ÓSEA

48. a) Se ha roto ALGUNA VEZ algún hueso ? ± SÍ ± NO

b) Si SÍ, POR FAVOR, SEÑALE (4) TODO LO QUE CONVenga. Por favor, señale si se rompió el hueso derecho o el izquierdo y si se ha roto un hueso más de una vez, cuántas.

	SÍ	Si SÍ, me rompí el		Si SÍ, cuántas veces me he roto el mismo hueso	
		derecho	izquierdo	derecho	izquierdo
i) Muñeca(s)	±	±	±	_____	_____
ii) Cadera(s)	±	±	±	_____	_____
iii) Costilla(s)	±	±	±	_____	_____
iv) Pie(s)	±	±	±	_____	_____
v) Tobillo(s)	±	±	±	_____	_____
vi) Hombro(s)	±	±	±	_____	_____
vii) Pelvis	±		--	_____	
viii) Vértebras (columna)	±		--	_____	

49. a) ¿Se ha hecho alguna vez una densitometría? ± SÍ ± NO

b) Si SÍ, ¿cómo era la densidad de sus huesos? ± NORMAL ± BAJO DE LO NORMAL ± NO SABE

50. a) ¿Ha sido diagnosticado de

i) osteopenia ? ± SÍ ± NO ± NO SABE

ii) osteoporosis ? ± SÍ ± NO

b) Si SÍ, para una u otra, osteopenia u osteoporosis, por favor, indique qué edad tenía cuando fue diagnosticado de cualquiera de estas condiciones. _____ años

c) Si SÍ para una u otra, osteopenia u osteoporosis, POR FAVOR, (4) SEÑALE DE LOS SIGUIENTES TODOS los tratamientos que toma actualmente.

- | | |
|--|---|
| i) Calcitonina (Miacalcio®) | ± |
| ii) Alendronato (Fosamax®) | ± |
| iii) Risedronato (Actonel®) | ± |
| iv) Estrógenos (Premarin) | ± |
| v) Combinación de estrógenos / progestágenos | ± |
| vi) Testosterona | ± |
| vii) Raloxifeno (Evista®) | ± |
| viii) Calcio | ± |
| ix) Vitamina D | ± |
| x) Otros - por favor, especifique | |

SECCIÓN 8: ENFERMEDAD CELÍACA ENTRE LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA

63. a) De la siguiente tabla, **POR FAVOR, ESPECIFIQUE *TODOS* LOS MIEMBROS DE PRIMER GRADO DE SU FAMILIA BIOLÓGICA** (tanto vivos como fallecidos). Esto incluye a su madre, padre, hermanos/as e hijos/as. Por favor, enúmerelos por su relación con usted, ej., hermana 1, hermano 2, hijo 1, hija 2, etc. Esta lista se volverá a usar en las preguntas 65 - 74.

Por favor **DIGA (4)** si alguno de estos familiares de primer grado se ha hecho una biopsia que confirme el diagnóstico de enfermedad celíaca

LISTA DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO	BIOPSIA QUE CONFIRME LA ENFERMEDAD CELÍACA
1. Madre	± Sí
2. Padre	± Sí
3.	± Sí
4.	± Sí
5.	± Sí
6.	± Sí
7.	± Sí
8.	± Sí
9.	± Sí
10.	± Sí

- b) En la tabla inferior, por favor, **SEÑALE (4)** si alguno de sus familiares de primer o segundo grado (los cuales **NO HAYAN** sido diagnosticados de enfermedad celíaca), tienen síntomas que le hagan sospechar que pudieran tener enfermedad celíaca, y cuántos de estos familiares tienen síntomas celíacos.

SUS FAMILIARES DE PRIMER GRADO	¿QUIÉN TIENE SÍNTOMAS CELÍACOS?	¿CUÁNTOS FAMILIARES?	SUS FAMILIARES DE SEGUNDO GRADO	¿QUIÉN TIENE SÍNTOMAS CELÍACOS?	¿CUÁNTOS FAMILIARES?
Madre	±	—	Abuela(s)	±	
Padre	±	—	Abuelo(s)	±	
Hermana(s)	±		Nieta(s)	±	
Hermano(s)	±		Nieto(s)	±	
Hija(s)	±				
Hijo(s)	±				

- c) Si hay alguno, ¿cuántos de sus familiares no diagnosticados ha seguido alguna vez una dieta sin gluten? _____

SECCIÓN 9. OTRAS ENFERMEDADES ENTRE SUS FAMILIARES DE PRIMER GRADO

La siguiente sección pregunta sobre otras enfermedades que usted y sus familiares de primer grado padecen. Por razones estadísticas es importante saber si alguno de sus familiares de primer grado que ha listado en la pregunta 63.a) ha completado este cuestionario.

64. a) ¿Son alguno de sus familiares de primer grado SÍ NO NO SABE
Asociación Española de Celiaquía?

- b) Si SÍ, ¿cuántos de estos familiares han completado el cuestionario? _____

SECCIÓN 9 (continuación). Usando la lista de sus familiares de primer grado de la pregunta 63.a), por favor, escriba los familiares en las casillas superiores de la tabla. **POR FAVOR, MARQUE (4) TODAS LAS ENFERMEDADES CON LAS QUE USTED Y ESTOS FAMILIARES HAN SIDO DIAGNOSTICADOS.**

Usted y sus familiares listados en la pregunta 63.a)

Condición médica	Yo	1 Madre	2 Padre	3	4	5	6	7	8	9	10
65. Gastrointestinal and urinario											
a) Colitis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Enfermedad de Crohn	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Cirrosis biliar primaria	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Colitis colagenosa	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Síndrome de intestino irritable	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Úlceras estomacales o duodenales	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
g) Intolerancia a la lactosa	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
66. Cáncer											
a) Boca	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Esófago	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Estómago	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Intestino delgado	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Colon	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Linfoma	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
g) Piel	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
h) Melanoma	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
i) Pulmón	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
j) Pecho	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
67. Tumor benigno del tracto gastrointestinal											
a) Pólipos en el colon	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
68. Sistema inmunitario											
a) Hepatitis auto-immune	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Deficiencia de IgA	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Esclerosis múltiple	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Lupus	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Enfermedad celíaca refractaria	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Síndrome de Sjögren	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
g) Alergias alimentarias	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

68. Sangre											
a) Anemia ferropénica	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Anemia por déficit de folatos	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Anemia por déficit de Vit. B ₁₂	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Hipoesplenismo	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
70. Endocrino											
a) Enfermedad de Addison	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Diabetes tipo 1 (insulino-dependiente)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Hipotiroidismo	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Tiroiditis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Síndrome de Turner	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
71. Sistema nervioso											
a) Migrañas	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Neuropatía periférica	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Epilepsia	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Depresión	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Enfermedad de Alzheimer	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Trastorno por déficit de atención	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
g) Esclerosis múltiple	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
h) Ataques de ansiedad	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
i) Esquizofrenia	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
j) Autismo	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
k) Síndrome de Down	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
l) Ataxia	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
72. Musculoesquelético											
a) Fibromialgia	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Sarcoidosis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Osteoartritis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Artritis reumatoide	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Osteopenia	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Osteoporosis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Síndrome de Raynaud	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Sacroileitis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
g) Escleroderma	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

70. **Pedátrico**

a) Síndrome del fallo en progresar	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Corta estatura	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Defecto en el esmalte dental	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Pubertad tardía	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

74. **Otros**

a) Dermatitis herpetiforme	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
b) Alopecia areata (pérdida de pelo a calvas)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
c) Eczema	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
d) Psoriasis	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
e) Neumonía	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
f) Asma	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
g) Fibrosis quística	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
h) Colesterol elevado	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
i) Hipertensión	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
j) Pérdida de visión – por favor, dé detalles.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

SECCIÓN 10. OTRA INFORMACIÓN75. **POR FAVOR, MARQUE (4)** el máximo nivel de educación que ha obtenido

a) Inferior a lo anterior	±
b) E.G.B. o Primaria	±
c) B.U.P. / E.S.O.	±
d) C.O.U. / Bachiller	±
e) Formación profesional	±
f) Diplomatura universitaria	±
g) Licenciatura o ingeniería	±

SECCIÓN 11: SUS RECOMENDACIONES

74. De la siguiente lista, POR FAVOR, MARQUE (4) las DOS COSAS que usted cree que contribuirían más a MEJORAR LAS VIDAS DE INDIVIDUOS CON ENFERMEDAD CELÍACA.

	POR FAVOR, MARQUE DOS
a) Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca	±
b) Mejor etiquetado de ingredientes que contienen gluten en los alimentos	±
c) Comidas sin gluten en los restaurantes	±
d) Mejores consejos nutricionales, especialmente para pacientes recién diagnosticados	±
e) Más alimentos sin gluten en los supermercados	±
f) Otros – por favor, especifique.	±

DATOS ANTROPOMÉTRICOS

75. Peso:

76. Altura:

77. Lactancia materna: Sí No

Si Sí, ¿cuántos meses? _____

78. Otra información que considere de interés.

APRECIAMOS ENORMEMENTE SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO.

Anexo 5. Cuestionario de conocimientos nutricionales y sobre la EC para el taller infantil.

NOMBRE:.....

AÑOS:

1. ¿Qué es más recomendable para merendar?
 - Cruasán de chocolate (para celíacos)
 - Bocadillo de pan con chocolate (de celíacos)
 -Da igual

2. ¿Qué es más sano para desayunar?
 - Tostada de celíacos con mantequilla
 -Tostada de celíacos con aceite de oliva
 -Magdalenas para celíacos
 - Da igual

3. En una fiesta de cumpleaños, ¿qué podrías comer?
 - Palomitas de maíz
 - Bocadillo de jamón
 - Papas
 - Cacahuetes

4. ¿Qué debes tomar de postre?
 - Petit Suisse
 - Fruta fresca
 - Pastel
 - Lo que me apetezca

5. He de tomar lácteos (leche, yogur, queso,...)
 - todos los días, para fortalecer los huesos
 - unos 3 días a la semana, para comer de todo
 - cuando me apetezca

6. Las verduras o ensaladas:
 - se deben tomar varias veces al día
 - se deben tomar alguna vez a la semana
 - hay que tomarlas sólo si te gustan

7. Los frutos secos:
 - se han de tomar sólo cuando hay celebraciones
 - es importante tomar 2 ó 3 veces a la semana
 - no son buenos porque engordan
 - no los puedo tomar porque soy celíaco

8. Las patatas fritas caseras:
 - se deben tomar todos los días
 - hay que tomar sólo alguna vez a la semana
 - no se deben tomar nunca

9. ¿Qué cereales puedes tomar por ser celíaco?
- Trigo
 - Maíz
 - Arroz
 - Avena
10. Con una bolsa de chucherías de un cumpleaños, ¿qué haces?
- No como nada
 - Sólo como lo que está en la Chiquilista
 - Me la guardo hasta que llego a casa y se lo pregunto a los papás
 - Me lo como todo porque por un día no pasa nada