



## **Detección de enfermedad celíaca en una población de estudiantes de medicina.**

**Edelweiss Casella.**

Tesis-Doctor en Medicina y Cirugía-Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2019

Aprobada: 3 de setiembre de 2019

---

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

---

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Detección de enfermedad celíaca en una población de estudiantes de medicina por Edelweiss Casella se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
SECRETARÍA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

**DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA  
EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE  
MEDICINA**

**Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Medicina**

Méd. Edelweiss Casella

Córdoba - Argentina

2018

## **Comisión de Seguimiento**

### **Directora:**

Prof. Dra. Alicia Ruth Fernández

### **Integrantes:**

Prof. Dr. Julio Carri

Prof. Dr. Guillermo Ortiz

Artículo 28 del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Ciencias de la  
Salud

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS  
OPINIONES DE ESTA TESIS”

Dedicado a:

Mi familia

Mis Maestros

## **Agradecimientos:**

A mi Directora de Tesis por su apoyo permanente.

A mi Comisión de Seguimiento por su disponibilidad y aportes.

A las Cátedras de Medicina II y III del Hospital Córdoba y a sus integrantes donde se realizó este trabajo.

Al Laboratorio Central del Hospital Córdoba, Dras. Gladys Dotto y Marcela Demarchi por su aporte bioquímico y acompañamiento.

Al Servicio de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva del Hospital de Urgencias siempre dispuesto a las necesidades de este estudio.

A la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas Prof. Dr. JM Allende UNC por brindar continuamente la bibliografía solicitada.

A mis Maestros que me fueron guiando en mi camino.

A mis alumnos que se sumaron al estudio y que confiaron en que este screening podía ser beneficioso para ellos y para los jóvenes en general y que le dieron vida al trabajo.

## INDICE

RESUMEN.....	7
SUMMARY.....	9
INTRODUCCION.....	11
OBJETIVOS.....	44
MATERIAL Y METODO.....	45
RESULTADOS.....	57
DISCUSION.....	85
CONCLUSIONES.....	114
BIBLIOGRAFIA.....	116

## **RESUMEN**

Introducción: La enfermedad celíaca (EC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Afecta tanto a niños como a adultos ya sean de países desarrollados como en desarrollo, provocando complicaciones y secuelas que por su gravedad pueden incluso poner en riesgo la vida. El impacto negativo en la economía de la salud puede alcanzar niveles muy altos. Esta enfermedad se caracteriza por la interacción entre factores inmunológicos, genéticos y ambientales que generan atrofia de las vellosidades intestinales y daño en diferentes sistemas del organismo.

Actualmente se describe como un trastorno inflamatorio, multiorgánico, mediado inmunológicamente y desencadenado por un factor ambiental, el gluten que se encuentra en cereales como trigo, avena, cebada y centeno.

Su único tratamiento es la dieta libre de gluten (DLG).

Afecta alrededor del 1% de la población mundial sin distinción de edad o raza. Es la enteropatía crónica autoinmune más frecuente en el mundo.

La proporción de casos de EC conocidos versus no diagnosticados es de de 1/3-10.

Material y Método: Se recolectaron los datos de la historia clínica en relación a la EC de 638 estudiantes de los últimos años de la carrera de Medicina (Universidad Nacional de Córdoba). A todos ellos se les solicitaron análisis generales y específicos para EC. A aquellos con alto nivel de sospecha de ser celíacos (clínica o de laboratorio) se les requirió endoscopia y biopsia de duodeno.

Resultados: El 6,99% de los alumnos a quienes se les realizaron los análisis de laboratorio resultaron ser celíacos confirmados posteriormente por biopsia duodenal. Sólo uno de ellos fue de sexo masculino. Las edades fueron entre 19 y 38 años ya que era un estudio basado en un muestreo por conveniencia de estudiantes.

EL 68,84% de los estudiantes fueron mujeres, mientras que entre los celíacos la proporción fue del 92,31%.

El 69,23% de los alumnos celíacos diagnosticados en este grupo estuvo dentro de los criterios de alto índice de sospecha es decir entre 50 y 80% de posibilidades de ser celíacos.

El índice de masa corporal de los estudiantes con diagnóstico de celiaquía fue de bajo peso, o en el límite inferior del normopeso.

No se observaron diferencias significativas en relación a la edad de presentación de la menarca de las alumnas celíacas comparadas con el grupo general.



El 38,46% de los celíacos con biopsia positiva tenían laboratorio negativo, a pesar de haber realizado dos anticuerpos (IgA antitransglutaminasa e IgA antiendomiso). El 30,77% tenían IgA total baja.

Sólo el 13,71% de los alumnos del grupo general no tenían síntomas, signos o enfermedades asociadas en relación a la celiacía.

El 50% de los estudiantes celíacos tuvo un familiar directo celíaco, mientras que en el grupo general, el 7,37% refirió tener familiares celíacos.

Conclusiones: En una población de 186 alumnos “asintomáticos” o aparentemente “sanos” a quienes se les realizaron análisis de laboratorio, se encontraron 13 celíacos (6,99%), una cifra superior al 1% referida como prevalencia en la bibliografía mundial.

La celiacía es una enfermedad altamente prevalente con una presentación clínica muy heterogénea que se encuentra subestimada y subdiagnosticada en general en el mundo entero y en particular en el grupo estudiado.

En el grupo de estudio, 4 de cada 10 estudiantes con biopsia positiva para EC (detectados por alto índice de sospecha) presentaron anticuerpos negativos, por esto la biopsia en el adulto (clasificación de Marsh) es indispensable y sigue siendo el patrón de referencia para establecer el diagnóstico.

El diagnóstico precoz es prioritario ya que mientras mayor es el tiempo de exposición al gluten, más posibilidades tiene el paciente de presentar complicaciones y enfermedades asociadas. Luego de 4-5 años de estricta DLG se equiparan los riesgos con la población general de padecer otras enfermedades.

## SUMMARY

Introduction: Celiac disease is a major public health problem worldwide. It affects both children and adults whether from developed or developing countries, causing complications and sequelae that, due to their severity, can even put life at risk. The negative impact on the health economy can reach very high levels.

This disease is characterized by the interaction between immunological, genetic and environmental factors that generate atrophy of the intestinal villi and damage in different systems of the organism.

It is currently described as a multiorganic inflammatory disorder, mediated immunologically and triggered by an environmental alimentary factor, gluten, which is found in cereals such as wheat, oats, barley and rye. Its only treatment is the gluten-free diet. It affects around 1% of the world population without distinction of age or race. It is the most frequent chronic autoimmune enteropathy in the world.

The proportion of known celiac disease cases versus undiagnosed cases is 1 / 3-10.

Material and Method: Data of the clinical history were collected in relation to the celiac disease, in 638 students of the last years of the School of Medicine (Córdoba National University). All of them were asked for general and specific analysis for celiac disease. Those with a high level of suspicion (clinical or laboratory) of being celiac were asked for endoscopy and duodenum biopsy.

Results: Six with ninety-nine percent (6,99%) of the students who underwent laboratory tests turn out to be celiac and then confirmed by duodenal biopsy. Only one of them was male.

The ages were between 19 and 38 years since it was a study based on convenience sampling.

Sixty-eight eighty-four percent (68.84%) of the students were women, while among the celiacs the proportion was 92.31%.

Sixty-nine twenty-three percent (69.23%) of the celiac students diagnosed in this group were within the criteria of high index of suspicion that is to say between 50 and 80% of possibilities of being celiac.

The body mass index of the students diagnosed with celiac disease was low weight, or at the lower limit of normal weight.

No significant differences were observed in relation to the age of presentation of the menarche of the celiac students compared with the general group.

Thirty eight forty six percent (38.46%) of the celiacs with a positive biopsy had a negative laboratory, in spite of having carried out two antibodies (anti-transglutaminase IgA and anti-endomysial IgA). Thirty seventy seven percent (30.77%) had low total IgA.

Fifty percent (50%) of the celiac students had a direct celiac relative, while in the general group, 7.37% reported having celiac relatives.

Only 13.71% of the students in the general group did not have symptoms, signs or associated diseases in relation to celiac disease.

Conclusions: In a population of 186 "asymptomatic" or apparently "healthy" students who underwent laboratory analysis, 13 celiacs patients were found (6,99%) a figure higher than 1% referred to as prevalence in the world literature.

Celiac disease is highly prevalent disease, with a very heterogeneous clinical presentation which is underestimated and underdiagnosed in general in the whole world and in particular in the group studied.

In the study group, four of ten students with positive biopsy for celiac disease (detected by high index of suspicion) had negative antibodies, for this reason the biopsy in the adult (Marsh classification) is indispensable and remains the reference standard to establish the diagnosis.

Early diagnosis is a priority because the longer time of exposure to the gluten, more complications and associated diseases provoke. After 4-5 years of strict gluten-free diet, the chances of suffering other diseases decrease.

# **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad Celíaca (EC) es una compleja enfermedad multisistémica, una enteropatía autoinmune, crónica, hereditaria, desencadenada por un factor ambiental (alimenticio), como lo es la exposición a las proteínas del gluten.

El gluten es un componente común de la dieta e incluye dos grandes fracciones de proteínas: las prolaminas y las glutelinas. Las prolaminas son conocidas con distintos nombres de acuerdo al cereal de procedencia:

- Trigo: Gliadina
- Cebada: Hordeína
- Centeno: Secalina
- Avena: Avenina<sup>(1)</sup>

Estas proteínas tienen alto contenido en prolina y glutamina (residuos inmunotóxicos en la EC) lo que las hace muy resistentes a la digestión, e hidrólisis tanto gástrica como pancreática, que son las primeras defensas contra las proteínas tóxicas de la dieta, llegando intactas al intestino y permaneciendo allí por largos períodos de tiempo. Estos péptidos no son hidrolizados y activan el proceso inmunológico<sup>(2)</sup>.

El contacto del gluten con la mucosa intestinal produce un daño característico aunque no patognomónico, que va desde el aumento del infiltrado linfocitario intraepitelial (LIEs)<sup>(3)</sup> hasta la atrofia vellositaria total. Como consecuencia se produce un defecto en la absorción de todos los nutrientes -no sólo del gluten- que conduce a estados carenciales, en muchos casos responsables de un amplio espectro de manifestaciones clínicas y complicaciones graves.

La EC es considerada una afección sistémica ya que daña a todo el organismo. La característica de autoinmune hace que se mantenga a lo largo de toda la vida por lo que la DLG debe ser estricta y de por vida<sup>(4)</sup>.

La DLG no sólo se refiere a los alimentos (evitar la contaminación cruzada), sino también a los medicamentos y cosméticos, entre otros factores; y va a repercutir en la "calidad de vida" del enfermo celíaco, tanto en la esfera personal, como en la familiar, escolar, laboral, social y económica.

No hay diferencias raciales, sí la relación mujer/varón es de 2-3/1<sup>(5)</sup>.

La EC es la intolerancia alimenticia más frecuente en el mundo (1-2% de la población general a nivel mundial) y una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del ser humano<sup>(6,7)</sup>. Aún está infradiagnosticada debido al desconocimiento de la gran variedad de signos y síntomas con que puede presentarse clínicamente<sup>(8)</sup>.

Hasta la década del 70, la EC estaba considerada como una enfermedad poco frecuente, la prevalencia mundial estimada en la población general era del 0,03%<sup>(9)</sup>. Originalmente, se pensaba, aparecía sólo raramente en la infancia; se conoce actualmente como una enfermedad relativamente frecuente que se puede diagnosticar en todos los grupos etarios. Hasta un 20% de pacientes se diagnostican por encima de los 60 años. El vasto rango de sus manifestaciones clínicas hace que los pacientes que la presentan puedan consultar con una amplia variedad de especialistas, tales como médicos clínicos, gastroenterólogos, endocrinólogos, reumatólogos, hematólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, neurólogos, ginecólogos, dermatólogos, psicólogos, psiquiatras y dentistas, además de los pediatras<sup>(10)</sup>.

Presenta una distribución mundial homogénea, ya que se encuentra repartida en todos los países del mundo, sin distinción de razas y se reconoce como uno de los trastornos congénitos más frecuentes. Así por ejemplo, en niños indios que presentan malabsorción, hasta un 50% son celíacos. La EC se diagnostica con mucha frecuencia en países del Oriente Medio. Ello no es sorprendente, si se tiene en cuenta que el nacimiento de la agricultura se produjo allí hace unos 13.000 años, en la zona denominada "la medialuna de las tierras fértiles" comprendida entre los ríos Tigris y Eúfrates, correspondiente a una serie de países conocidos como la antigua Mesopotamia, tales como el actual Irak, Líbano, Siria, Palestina, Sur de Turquía (Anatolia) y otros, extendiéndose desde allí al resto del mundo, a través de la cuenca mediterránea<sup>(7,11)</sup>.

En los últimos años se ha visto incrementada la incidencia de esta enfermedad y se cree que las causas son la concientización de los médicos en cuanto a que deben estar alertas a su variada sintomatología (síntomas inespecíficos y aislados) y amplitud de presentaciones clínicas, la búsqueda incesante de pacientes atípicos (como adultos, obesos o con manifestaciones extraintestinales)<sup>(12)</sup>. La aparición de las mejores herramientas para su detección como la serología para anticuerpos (anti EmA, anti TtG y anti DGP) y genéticos (HLA DQ2 y DQ8) y un aumento real de los casos de causa desconocida<sup>(13)</sup>. Aún así, el patrón oro para el diagnóstico es aún la biopsia de duodeno (clasificación de Marsh o Marsh modificada por Oberhuber)<sup>(14)</sup>.

Hoy, la prevalencia mundial es de alrededor del 1%, incluso en nuestro país<sup>(5)</sup>, aunque se ha detectado una prevalencia mayor en zonas como Suecia (3% durante la epidemia), Finlandia<sup>(15)</sup>, Irlanda<sup>(16)</sup>, Italia<sup>(17)</sup> y Méjico y específicamente del 5,6% en los niños saharawis<sup>(6,7)</sup>.

Actualmente la mayoría de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta. La prevalencia de EC en adultos en Finlandia (entre 52 y 74 años) fue de 2,1% superior al de la población general<sup>(18)</sup>. Recientes estudios epidemiológicos llevados a cabo en zonas supuestamente libres

de EC, entre ellas, Africa, Medio Oriente y Asia, muestran que la enfermedad, hoy, ha sido diagnosticada y es probablemente por la occidentalización de su alimentación<sup>(19,20)</sup>.

La aplicación desde finales del 80 de programas de cribado, ha contribuido a una estimación más realista<sup>(21)</sup> y en general, depende de los conocimientos sobre la EC, la disponibilidad de los recursos diagnósticos y la validación de las manifestaciones clínicas<sup>(19,22,23,24)</sup>.

La epidemiología de la EC tiene también las características de un iceberg. Se sabe que la punta del iceberg donde se consideran los diagnósticos realizados (formas clínicas clásica y atípica) es del 1%, mientras que es mucho mayor el hielo que se encuentra por debajo de la línea de agua (las formas clínicas atípica, silente y potencial). Se estima que los no diagnosticados serían entre 5 y 10 pacientes por cada uno diagnosticado (6:1)<sup>(6,7,11,19,24,25,26)</sup>.

La EC es una patología emergente de distribución universal, siendo un problema oculto de Salud Pública en todo el mundo.

Los datos de prevalencia hallados en la bibliografía confirman que la EC constituye un problema sanitario de primer orden, que podría justificar la instauración de un programa de screening<sup>(19,27)</sup>.

No hay muchos datos de prevalencia de EC en Argentina, y es escasa la bibliografía existente<sup>(28,29)</sup>.

Un trabajo en población pediátrica de la década del 90 demostró una prevalencia de 1/1377<sup>(30)</sup>. Actualmente un trabajo multicéntrico realizado en 2219 niños demuestra una prevalencia en la población pediátrica de 1,26 % es decir 1 caso cada 79 niños estudiados<sup>(31)</sup>.

La prevalencia de EC en población general adulta en Argentina: sobre 2.000 individuos que concurren a realizar el examen prenupcial obligatorio, se halló una prevalencia de 1 paciente con EC cada 167 individuos estudiados<sup>(5)</sup>. Posteriormente se aplicó a 1.000 individuos otra metodología con dosaje de IgA Total e IgA anti tTG y se obtuvo una prevalencia de 1:144. El 70% de los individuos detectados en estos trabajos eran asintomáticos<sup>(31)</sup>.

La EC cumple con los criterios de la OMS para realizar programas de detección masivos:

- La EC es un trastorno común con significativa morbimortalidad
- La detección temprana es difícil basándose en datos clínicos
- Si no es reconocida puede manifestarse con severas complicaciones
- Existe un tratamiento efectivo (la DLG)
- Se dispone de tests serológicos no invasivos, sensibles, específicos y simples para realizar el screening<sup>(32,33,34)</sup>.

Para muchos, el costo-efectividad de un screening en población adulta estaría justificado<sup>(33,34)</sup>.

La exclusión de la dieta de las proteínas “tóxicas” (para estos pacientes) determina la remisión de la patología (clínica e histológica)<sup>(5)</sup>, reapareciendo al introducir nuevamente este elemento en la alimentación.

Podemos decir que la EC constituye un modelo de enfermedad autoinmune con disparador conocido (gluten), y una respuesta humoral específica: los anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

HISTORIA: Desde el siglo II aC hay referencias escritas de que Aretaeus de Capadocia (un médico romano) llamaba “koeliakos” (el que padece del intestino) a estos niños panzones que lo consultaban por dolores abdominales.

Luego, en 1888, el Dr. Samuel Gee hace una descripción minuciosa de los síntomas que permanece vigente hasta el día de hoy<sup>(35)</sup>.

En 1908 el Dr. Herter publicó un libro en el que se describe la esteatorrea en el celíaco.

En 1950, los Dres. Dicke y Van de Kamer demostraron que el alimento causante era el trigo (y luego la cebada, centeno y avena), los síntomas mejoraban con la falta de alimentación durante la 2ª guerra mundial y propone que la alimentación es parte del tratamiento, sustituyendo estas harinas por arroz<sup>(6)</sup>.

En 1954, Paulley, por medio del estudio de material de una biopsia quirúrgica, proporcionó la primera descripción exacta de la lesión intestinal característica de los pacientes con EC. Demostró que había pérdida de las vellosidades.

Hasta la década de 1950, la EC se diagnostica basándose en observaciones clínicas centradas en las características de malabsorción. La posibilidad de biopsia intestinal peroral (1955-1956) con el desarrollo (de Marcelo Royer en Argentina y de Crosby y Kugler) de la cápsula por succión o aspiración, produjo un cambio sustancial en el paradigma de diagnóstico. Desde ese momento, la enteropatía por gluten, basada en la evaluación histológica de la mucosa intestinal, ha sido el estándar para el diagnóstico (hoy la biopsia se realiza a través de la endoscopia, pudiendo identificar el sitio de la misma)<sup>(36)</sup>.

En la década del 60 se tendía a introducir cereales tempranamente en la alimentación infantil con el fin de prevenir la deficiencia de hierro y anemia. En consecuencia, rápidamente se verificó un aumento acentuado de nuevos casos de EC que parecía en relación al tipo de alimentación. En los años 80-90 ocurrió un notable aumento de la incidencia de EC en Suecia causando la conocida epidemia sueca. Luego de la implementación de retraso en la introducción del gluten



en la alimentación infantil, se verificó una acentuada reducción del número de nuevos casos de EC<sup>(37,38,39)</sup>.

En 1968 comenzó a formarse un grupo en Inglaterra como “Sociedad Celíaca”<sup>(40)</sup> “Asociaciones Celíacas” 1991 y desde 1978 funciona en Argentina la que es hoy la “Asociación Celíaca Argentina” a la que luego se agregaron otros grupos<sup>(20)</sup>.

Casi en la década del 60 comenzó una nueva era con el descubrimiento de anticuerpos circulantes específicos en pacientes no tratados. La IgA e IgG antigliadina (AGA), descubiertos por Basel en 1958, pero luego su baja sensibilidad y especificidad hicieron que no se utilizaran<sup>(41)</sup>. Posteriormente aparece la IgA anti endomisio (EmA) en esófago de mono, la que es un marcador altamente sensible y específico<sup>(42)</sup>. Los anticuerpos antigliadina y los antiendomisio fueron descubiertos por Chorzelski en 1983. Otra piedra fundamental fue el descubrimiento de la transglutaminasa tisular como el autoantígeno de la EC<sup>(43)</sup>.

Se utilizan como el primer paso cuando hay una sospecha de EC para identificar los pacientes que deben ser sometidos a biopsia intestinal<sup>(43)</sup>.

Con estos autoanticuerpos también se puede hacer el seguimiento de los pacientes ya que reconocen aquellos que han hecho transgresiones<sup>(44)</sup>.

Luego se identificó la enzima transglutaminasa tisular (tTG) como el autoantígeno que reacciona con endomisio (EmA)<sup>(45)</sup>.

Hoy se utiliza también una nueva generación de anticuerpos IgA e IgG del péptido deaminado de gliadina (DGP) con buena sensibilidad y especificidad<sup>(46)</sup>.

Específicamente, el test de IgG-DGP es el más preciso de los disponibles en la actualidad para los pacientes con deficiencia selectiva de IgA<sup>(47)</sup>.

Recientemente, se introdujeron las pruebas de anti-tTG para una rápida identificación de los candidatos de la enfermedad, utilizando muestras de sangre de la yema del dedo que son muy fáciles de utilizar, aunque no tan sensibles<sup>(48)</sup>.

Estas pruebas parecen ser razonablemente fiables y son bien aceptadas por los pacientes. Sin embargo, los resultados no obvian la necesidad posterior de biopsia duodenal<sup>(43)</sup>.

Más recientemente, se observó que la EC se asocia con el haplotipo HLA DQ 2 – DQ 8 los cuales presentan de preferencia péptidos derivados del gluten a las células T de la mucosa intestinal, lo que implica firmemente mecanismos genéticos e inmunes en la patogenia de la EC<sup>(49)</sup>.

PATOGENIA: La EC es el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. La gliadina, la porción soluble en alcohol del gluten, no puede ser plenamente desglosada por el intestino, y en general permanece en el lumen intestinal de todos los individuos. En las personas con EC, puede pasar a través del epitelio del intestino y estimular una respuesta inmune en aquellos con susceptibilidad genética. En estos individuos, esta gliadina, proteína mal digerida se unirá al antígeno leucocitario humano de clase II DQ2 o moléculas DQ8, que entonces activará las células T CD4 en la mucosa intestinal. Esta activación crónica autoinmune produce la inflamación de la mucosa del intestino delgado proximal, lo que lleva a una mala absorción.

La gravedad de las manifestaciones clínicas depende en parte de la extensión del daño intestinal que se produce<sup>(50)</sup>.

Sin embargo, se necesitan otros factores involucrados en su patogénesis y hay otras hipótesis enunciadas como genes adicionales, infecciones virales a repetición, la ausencia de lactancia materna<sup>(5,51)</sup>, la edad de introducción del gluten en el lactante<sup>(52,53,54,55)</sup> y el desbalance de la microbiota<sup>(56)</sup>.

La genética desempeña un papel clave en la predisposición a la enfermedad. El haplotipo HLA-DQ2 (DQA1 \* 0501 / DQB1 \* 0201) se expresa en la mayoría de los pacientes con la EC (90%), mientras que lo hace en un tercio de la población general. El haplotipo HLA-DQ8 (DQA1 \* 0301 / DQB1 \* 0302) en el 5%. El 5% restante no presentan ninguno de los HLA<sup>(24)</sup>. Esta es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar la EC<sup>(57)</sup>.

A pesar de que la EC es la causa más común de enteropatía en el mundo occidental y la enteropatía es un prerrequisito para la EC, se ha visto que hay otras enfermedades que pueden causar inflamación del intestino delgado pero que no son clasificadas como EC. Típicamente la inflamación en la EC incluye un aumento del recuento de linfocitos intraepiteliales (LIEs) > 25/100 células<sup>(7)</sup>.

Además la EC es aquella que ha incorporado una respuesta adaptativa (al gluten) mediada por células T y ocurre en la mayoría de los individuos que son DQ2 y DQ8 positivos. Juegan un rol importante, la presencia de anticuerpos específicos antiendomiso (EmA) anticuerpos antitransglutaminasa (tTG) y anticuerpos antigliadina deaminada (DGP). Estos anticuerpos sugieren firmemente el diagnóstico de EC, pero por sí mismos, no son confirmatorios. Para corroborar el diagnóstico de EC se deben hacer biopsias de duodeno que deben ser tomadas cuando la dieta del paciente contiene gluten<sup>(2)</sup>.

Las anomalías del sistema inmune son responsables del desarrollo de la EC. En individuos sanos, el sistema inmunológico, a través de la inmunidad innata, juega un papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia a antígenos de la dieta y otros potencialmente patógenos, protegiendo así el organismo del desarrollo de enfermedades. La respuesta inmune innata es inmediata, incluyendo tanto componentes celulares como humorales y están implicados varios tipos celulares, como macrófagos, neutrófilos, monocitos, células cebadas y células T killers. Otra característica de la inmunidad innata es la secreción humoral de las proteínas del complemento, la proteína C reactiva y la proteína de unión a lipopolisacárido.

La respuesta inmune adaptativa se caracteriza por un retraso en la aparición y por la capacidad de memoria, que implica tanto las células T y B, que se activan después de la interacción entre los principales péptidos complejos de histocompatibilidad y receptores de células T. Las células T CD8<sup>+</sup> son estimuladas por antígenos intracelulares presentados por las principales moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad, que se expresan en todas las células nucleadas. La activación de las células CD8<sup>+</sup> induce la apoptosis, que desempeña un papel esencial en la defensa del organismo contra las infecciones virales. Las células T auxiliares CD4<sup>+</sup> son activadas por interacciones el complejo de histocompatibilidad II y secretan citoquinas que influyen significativamente en la respuesta inmune.

La pérdida de la homeostasis inmune acompañada por la activación de la inmunidad innata/adaptativa es el primer paso para la aparición de trastornos del sistema inmune. El gluten y sus péptidos relacionados son los desencadenantes, rompen la tolerancia inmunológica mediante la inducción de la respuesta inmune innata y la estimulación de las células dendríticas, que se traduce en la infiltración de leucocitos y la inflamación de la mucosa intestinal. Las células T reactivas al gluten están presentes en la lámina propia de pacientes con EC y reconocen péptidos de gluten deaminados en el contexto del antígeno de histocompatibilidad de leucocitos asociado a la enfermedad (HLA). El comportamiento de los receptores de tipo Toll "toll-like" (TLRs), una clase de proteínas que desempeñan un papel clave en el sistema inmune innato, así como en el sistema digestivo, apoyan este punto de vista. TLR atraviesa la membrana, los receptores no catalíticos generalmente expresados en las células centinela, como los macrófagos y las células dendríticas, que reconocen moléculas estructuralmente conservadas derivadas de microbios. Una vez que el gluten ha atravesado las barreras físicas (mucosa intestinal), es reconocido por TLRs, que activa las respuestas de células inmunes, la expresión del intestino delgado de TLR2 ha sido considerado como un signo de la pérdida de la homeostasis inmune, lo que favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes, podría

interpretarse como una reducción de la activación de la inmunidad adaptativa en relación con la EC. Sin embargo, cada vez se conocen más genes involucrados a la EC.

La disminución de la función de barrera intestinal (aumento de la permeabilidad), daño de la mucosa intestinal y la autoinmunidad expresada por la reacción inmune a la transglutaminasa tisular, son típicos de la EC.

Es posible que la disfunción neuromuscular y la microbiota intestinal puedan tener un papel en los síntomas inducidos por el gluten<sup>(12)</sup>.

Papel de la biota intestinal: La colonización por parte de la biota intestinal es un proceso que se desarrolla durante las primeras etapas de la vida y su interacción con el sistema inmune puede tener un importante rol en la patogenia de la EC. Según los estudios que han evaluado la composición de la microbiota intestinal, en biopsias duodenales y en muestras de heces de niños y adultos celíacos, muestran alteraciones en relación a los controles no celíacos<sup>(58,59)</sup>.

La evidencia reciente con respecto de la EC cada vez muestra un papel más importante de la inmunidad innata en el desencadenamiento de la respuesta inmune mediante la estimulación de la respuesta adaptativa y por el daño de la mucosa. La interacción entre la microbiota intestinal y la pared de la mucosa es mediada por los mismos receptores que pueden activar inmunidad innata. Por lo tanto, los cambios en la biota intestinal pueden dar lugar a activación de esta vía inflamatoria. De hecho, los pacientes con EC tienen una reducción en las especies benéficas y un aumento de los potencialmente patógenos en comparación con sujetos sanos. Esta disbiosis se reduce después de una DLG. Por lo tanto, la biota intestinal podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EC, como se describe por estudios que vinculan la disbiosis con el medio inflamatorio en pacientes celíacos. El uso de probióticos parece reducir la respuesta inflamatoria y restaurar una proporción normal de bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal<sup>(60)</sup>.

CLINICA: La EC es un proceso “camaleónico”, también llamado el gran simulador, ya que varía grandemente en sus diversas formas de presentación que muestran un amplio espectro de manifestaciones variadas y polimorfas, oscilando desde casos subclínicos o completamente asintomáticos, pasando por otros que llegan a presentar un cuadro florido de desnutrición<sup>(9,10)</sup>.

Entre las formas clínicas de presentación cabe destacar:

- EC Silente: o asintomática, con manifestaciones ausentes o que ocupan un segundo plano y anticuerpos séricos y biopsia positivos.

- EC Clásica: con síntomas y signos de malabsorción que incluyen diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, retardo en el crecimiento, distensión y dolor abdominal y otros. Con anticuerpos séricos y biopsia positivos. Es más frecuente en los niños.

- EC Atípica: o no clásica. Es más frecuente en el adulto aunque está aumentando su aparición en niños<sup>(61)</sup>. Estos pacientes suelen ser mono u oligosintomáticos. Lo habitual es que consulten por anemia ferropénica refractaria, dispepsia, estreñimiento, intestino irritable, dolores óseos y articulares, parestesias, infertilidad, abortos recurrentes, malnutrición y otros. Presentan anticuerpos y biopsia positivos.

- EC Potencial: pacientes que tienen una mucosa yeyunal normal en el momento del estudio, pero con características inmunológicas asociadas a patrones HLA similares a aquellos encontrados en la EC. Por lo general pertenecen a grupos de riesgo. El término “potencial” hace referencia a la fase de la enfermedad previa a que los pacientes desarrollen la enteropatía. En el niño mayor y en el adolescente puede no haber síntomas digestivos y presentarse la enfermedad como una anemia ferropénica rebelde a la ferroterapia oral, estreñimiento, talla baja y retraso puberal.

Si se consideran las definiciones del Consenso de Oslo, convendría excluir el término de EC latente, ya que a menudo se usan indistintamente con la potencial<sup>2</sup>.

- EC Refractaria: (ECR) o EC sin respuesta El diagnóstico de la ECR se realiza cuando los síntomas y la atrofia de las vellosidades persisten y hay falta de respuesta a una DLG. Esto puede ocurrir en la presentación inicial (primaria), o después de que ya hubiera una respuesta inicial a una DLG (secundaria). La ECR debe considerarse especialmente en pacientes con EC a los que se les diagnostica la enfermedad por encima de los 50 años de edad. Se define como la persistencia de malabsorción y atrofia vellositaria luego de una correcta DLG por más de 12 meses y en ausencia de un linfoma u otra condición que cause atrofia de las vellosidades. Comprende un heterogéneo grupo de pacientes, generalmente adultos, con una escasa frecuencia. Ocurre en 1-5% de los pacientes con EC<sup>(50,62)</sup>. La ECR tiene múltiples y diversas etiologías. Se necesita una evaluación exhaustiva y sistemática para determinar el correcto diagnóstico y plan de manejo para cada paciente. El primer y esencial paso es revisar el diagnóstico inicial de la EC con cuidado porque los pacientes con otros trastornos no responderán a las restricciones generales de alimentos. Puede ser útil la tipificación del HLA, especialmente para los pacientes con resultados de las pruebas serológicas consistentemente negativas para la EC. Las causas más comunes de ECR están relacionadas con la ingestión de gluten, el más común de todos son las transgresiones continuas o intermitentes,

intencionalmente o inadvertidamente<sup>(63)</sup>. La enfermedad puede cursar durante varios años de modo silente. No suelen responder al régimen sin gluten y pueden desarrollar complicaciones malignas. En algunos de estos casos aparece una banda de colágeno en la mucosa y submucosa (esprúe colágeno). Estos pacientes pueden no responder a otras terapias como corticoides, inmunosupresores o quimioterapia<sup>(64)</sup>. Hay dos subtipos de ECR:

*Tipo I*, con linfocitos intraepiteliales normales

*Tipo II*, con expansión clonal de linfocitos intraepiteliales y un fenotipo aberrante con déficit de CD3, CD8, y receptores de células T.

Se considera que la enfermedad de tipo II es una forma de linfoma intraepitelial de bajo grado, que se manifiesta con una malabsorción severa que no responde a una DLG. Esta es la forma más grave y se asocia con una alta tasa de mortalidad<sup>(57)</sup>.

La diarrea grave y la pérdida de peso en pacientes con EC pueden estar evidenciando el riesgo de ECR<sup>(65)</sup>. Esta población anormal de las células T puede ser identificada por técnicas de inmunohistoquímica, citometría de flujo, o el análisis de células T del receptor de tejido de biopsia de intestino delgado. La ECR I se diagnostica con más frecuencia en los Estados Unidos, mientras que la ECR II predomina en Europa. Los pronósticos para los pacientes con ECR I y II difieren marcadamente<sup>(66)</sup>.

La ECR I se asocia con síntomas graves y mala absorción, pero la esperanza de vida no se reduce en gran medida; la enfermedad suele responder al tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos (budesonide)<sup>(67)</sup>. Con menos frecuencia, se requiere tratamiento con un esteroide sistémico, inmunosupresor o un agente biológico (por ejemplo, prednisona, azatioprina, o infliximab). Debe mantenerse una DLG estricta y además, suplementos nutricionales cuando sean necesarios.

La tasa de mortalidad a los 5 años para los pacientes con ECR II con enteropatía asociada a linfocitos T es aproximadamente el 50%<sup>(65,68)</sup>.

La enfermedad a menudo se complica por la transición hacia linfoma de células T, yeyunoileítis ulcerosa, y mala absorción grave con fallo intestinal que requiere nutrición parenteral total<sup>(62,66)</sup>.

Los enfoques de tratamiento iniciales son los mismos que para ECR I, pero responden menos estos pacientes con ECR II, y las respuestas a menudo son con corta sobrevida. Debido a la mala respuesta a la terapia y la alta tasa de mortalidad, se ha defendido que el ECR II debe ser tratado con un agente quimioterapéutico citotóxico tal como cladribina (2-clorodioxiadenosina). Sin embargo, no se han realizado ensayos controlados de tratamientos para ECR II<sup>(69)</sup>.

Presentación clínica de la EC: depende de la edad del paciente, grado de sensibilidad al gluten y cantidad de gluten que se ingiere en la dieta, junto con otros factores no bien conocidos, y es enormemente variable.

Síntomas y signos que pueden estar presentes en la EC: Entre los aspectos clínicos se destacan los síntomas gastrointestinales, los más frecuentes en el adulto son diarrea crónica (35,3%), dolor abdominal recurrente (27,8%), generalmente de tipo cólico, acompañado de distensión abdominal fluctuante (47%), dispepsia, síntomas de reflujo gastroesofágico, tales como pirosis y regurgitación, pérdida de peso (61%), aftas bucales (30%), náuseas, vómitos, flatos fétidos, astenia, irritabilidad, plenitud postprandial y constipación (20,2%). Los extraintestinales son cefaleas (30%), malestar general (29,3%), astenia (26,3%)<sup>(37)</sup> anemia crónica (3-15% de las inexplicables), fracturas espontáneas, alteraciones del esmalte dental, abortos espontáneos y otros<sup>(9,67,70,71,72)</sup>.

En los adolescentes mayores y adultos, la presentación de la EC a menudo es más sutil y puede confundir con el síndrome del intestino irritable (3%). Algunos pacientes carecen de síntomas gastrointestinales evidentes y en su lugar se presentan con deficiencias nutricionales (más comúnmente deficiencia de hierro), síntomas extraintestinales, o son asintomáticos<sup>(73)</sup>.

Los adultos cursan con síntomas inespecíficos y escasos (formas clínicas atípica y silente). A veces no existe ningún indicio manifiesto de la enfermedad por lo que debe tenerse en cuenta los signos atípicos producto o no de la malabsorción y de patologías asociadas<sup>(12,21,74)</sup>.

Aunque la diarrea era considerada casi como un síntoma obligado, en el adulto no ocurre así, pues hasta un 50% de pacientes presentan estreñimiento predominante, y en muchas ocasiones, muy rebelde a todo tipo de tratamientos empleados (no siempre remite con la DLG). También es conveniente recordar que hasta un 30% de los celíacos presentan signos de sobrepeso evidente al momento del diagnóstico. Es muy frecuente que los celíacos presenten una triada sintomática característica que incluye la presencia de síntomas respiratorios, cutáneos y digestivos.

El hiperesplenismo puede afectar a más de un tercio de los adultos celíacos, mientras que no es una complicación en los niños. La incidencia de hipoesplenismo se correlaciona con la duración de la exposición al gluten y esto es mayor en aquellos con patologías autoinmunes concomitantes o condiciones premalignas<sup>(59)</sup>.

Frecuentemente se presentan úlceras aftosas orales, glositis e hipoplasia del esmalte dental así como una baja densidad mineral ósea y osteoporosis. Otros síntomas pueden estar presentes como hipotrofia muscular, debilidad muscular, edemas periféricos, miopatía proximal, queratosis folicular.

La EC se presenta en cerca del 9 % de los pacientes con hipertransaminasemia de origen desconocido<sup>(75)</sup>. La hepatitis celíaca se desarrolla en hasta el 9% de los pacientes evaluados en cuanto a aumento de los niveles de transaminasas criptogénica, y puede tomar 6-12 meses para resolverse cuando los pacientes hacen una DLG. Actualmente se considera indicado hacer cribado serológico en estos pacientes. También pueden presentar esteatosis. Un 30% de los celíacos presentan hipertransaminasemia secundaria a una hepatitis reactiva, la cual desaparece tras suprimir el gluten de la dieta. La patogenia de esta hepatopatía se cree en relación con un aumento de la permeabilidad intestinal que provocaría el paso de antígenos a través de la circulación portal.

La prueba de la provocación con gluten no se considera necesaria, para confirmar el diagnóstico de la EC en los adultos. Incluso se considera potencialmente peligrosa, ya que puede presentar serios inconvenientes por la precipitación de reacciones importantes (hasta la crisis celíaca) tras su reintroducción<sup>(7)</sup>.

Las mucosas ocular, nasal, bucal, vaginal y rectal son también vías de absorción del gluten y pueden producirse ulceraciones localmente.

Las manifestaciones atípicas y un bajo índice de sospecha, pueden retrasar el diagnóstico durante años<sup>(68)</sup>.

Manifestaciones extraintestinales: La EC tiene muchas manifestaciones extraintestinales, incluyendo retraso de la pubertad, infertilidad (tanto femenina como masculina) y talla baja.

Es frecuente la presencia de síntomas de anemia, tales como astenia, disnea de medianos esfuerzos, trastornos del sueño, pérdida de peso, tetania, calambres, parestesias o trastornos de coagulación.

La astenia crónica, cansancio o agotamiento sin causa, es un síntoma que se puede observar en celíacos adultos. La inclusión de este síntoma en programas de cribado serológico de EC en Atención Primaria ha sido una medida efectiva para incrementar el diagnóstico de adultos celíacos. Del 2 al 5% de las anemias que no mejoran con el tratamiento<sup>(20)</sup> y el 3% de las esterilidades son por EC no diagnosticada<sup>(31)</sup>.

La recuperación de la anemia por deficiencia de hierro se estima que está dentro de 6-12 meses, mientras que la deficiencia de zinc mejora dentro de semanas. Algunos pacientes con deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 desarrollan anemia macrocítica, que puede ser difícil de detectar en los aquellos que también tienen una deficiencia de hierro. Se han visto trastornos



neurológicos en asociación con la mala absorción de vitamina B12, ácido fólico, cobre y vitamina D<sup>(76)</sup>.

Pueden estar presentes dolores óseos generalizados por la frecuente asociación con osteoporosis (2-4%) y trastornos del carácter con frecuente irritabilidad, introversión, ansiedad, apatía y depresión, entre otros. La pérdida de peso, en el adulto es poco habitual<sup>(7,77)</sup>.

Las alteraciones en el hemograma son muy frecuentes, y entre ellas, la predominante es la presencia de anemia ferropénica crónica, generalmente moderada, pero refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral. La causa es la malabsorción del hierro en el duodeno, si bien también puede haber pérdidas ocultas de sangre a través del intestino. La prevalencia de EC entre pacientes con anemia es muy variable (1,8-13,7%), con porcentajes mayores cuando se trata de sujetos con anemia ferropénica sin respuesta a hierro oral o en aquéllos en los que se han descartado otras causas de la misma. Otra alteración muy frecuente es la presencia de leucopenia, acompañada o no de trombopenia. Ambas tienen un origen inmunológico por hipersplenismo funcionante y son totalmente reversibles al cabo de unos meses de seguimiento de una DLG. Un hallazgo de laboratorio habitual es encontrar una ferropenia crónica acompañada de disminución del índice de saturación de transferrina y de los niveles séricos de ferritina, como consecuencia de la disminución de los depósitos corporales de hierro.

Se deben obtener biopsias duodenales durante la exploración endoscópica del tracto digestivo alto, aunque existan hallazgos que pudiesen justificar la anemia, según los protocolos de las guías clínicas de manejo de la anemia.

La osteopenia y el riesgo aumentado de padecer fracturas óseas, puede ser una manifestación extradigestiva de la enfermedad en adultos, aunque los resultados de los estudios que han valorado el riesgo de presentar EC entre sujetos con osteoporosis no son concluyentes, con resultados variables (1-3,4%). Recientemente se ha observado que no existen diferencias en el nivel de pérdida de masa ósea entre formas leves (Marsh I) de enteropatía por sensibilidad al gluten o avanzadas (Marsh III). Actualmente está indicado el cribado de EC en pacientes con osteoporosis de aparición precoz o con sospecha de enfermedad metabólica ósea.

Los trastornos en la esfera reproductiva, como trastornos menstruales, menarca tardía, menopausia precoz, amenorrea, infertilidad, abortos de repetición, partos prematuros y niños de bajo peso al nacimiento, son complicaciones frecuentes de la EC no tratada<sup>(72,78,79)</sup>. El riesgo relativo de presentar EC en mujeres con infertilidad respecto a un grupo control es de 3,7%. El estado de nutrición o la presencia o no de sintomatología de malabsorción no influyen el riesgo

de mala evolución del embarazo, por lo que se cree que podría relacionarse con algún trastorno inmunológico.

Los pacientes pueden referir parestesias, fibromialgia o artralgias, que no siempre podrían responder a una DLG. Los adultos jóvenes con EC también podrían estar en mayor riesgo de aterosclerosis temprana<sup>(80)</sup>.

La neuropatía periférica, trastornos convulsivos, ataxia y deterioro de la función cognitiva más a menudo se han descrito en adultos con EC<sup>(81)</sup>. La neuropatía periférica puede preceder al diagnóstico de la EC<sup>(82)</sup>.

Se encontró que hasta un tercio de los pacientes adultos presentaba una historia de trastornos psiquiátricos como la depresión o cambios de personalidad, y, con menor frecuencia, psicosis<sup>(71)</sup>. Poco se sabe acerca de los mecanismos por los que la EC puede conducir a trastornos neurológicos tales como epilepsia y calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales. Estos cambios neurológicos crónicos no tienden a desaparecer con una DLG<sup>(25)</sup>. Los pacientes con EC con frecuencia tienen deficiencias nutricionales más comúnmente en hierro, vitamina D, folatos, vitamina B12, vitamina B6 y zinc<sup>(83)</sup>. La deficiencia de hierro se ha descrito hasta en la mitad de los adultos recién diagnosticados, y en sí mismo es una indicación para cribado. Otras enfermedades asociadas son la deficiencia selectiva de IgA, síndrome de Sjögren, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams<sup>(73)</sup>.

El 7% de los pacientes con EC tienen manifestaciones neurológicas y, en algunos casos, constituyen la forma de presentación clínica. Pacientes que acuden al neurólogo con ataxia de origen desconocido, epilepsia focal occipital, afectación neuromuscular cuya causa no está establecida deben ser estudiados en busca de una EC. Los estudios sobre EC y ataxia (ataxia por gluten) han mostrado resultados discordantes sobre esta posible asociación; todos los casos comunicados en la literatura con ataxia y EC corresponden a pacientes varones con una ataxia cerebelosa, generalmente de inicio en la edad adulta tardía, caracterizada por grave dificultad para la marcha y menor afectación en miembros superiores.

La hipoplasia del esmalte dentario presenta lesiones que afectan a los dientes permanentes y suelen ser bilaterales y simétricas. No guardan relación con déficit nutricional, pues no se correlaciona con el grado de lesión intestinal ni con parámetros de malabsorción, y quizás se deban a mecanismos inmunológicos. Los odontólogos deberían remitir para estudio digestivo a todos aquellos pacientes en los que observen estas alteraciones en el esmalte dentario. La

causa particular del defecto de mineralización del esmalte en el celíaco no está aún determinado<sup>(84)</sup>.

Enfermedades autoinmunes: Si la EC se trata de un proceso inflamatorio con respuesta autoinmune secundaria asociada, o si se trata de una enfermedad autoinmune primaria inducida por un factor exógeno conocido, es una cuestión actualmente muy debatida. Los procesos autoinmunes asociados con la EC son unas 10 veces más frecuentes que en la población general. Entre ellos se incluyen los siguientes: Diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo 1), enfermedades tiroideas (hipo e hipertiroidismo), síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, síndrome autoinmune poliglandular<sup>(85)</sup>, enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis autoinmune), miocardiopatía dilatada, artritis reumatoide y diversos procesos neurológicos. Cuando ambos procesos coinciden en un mismo paciente, la EC es con frecuencia silente, ya que el proceso autoinmune se diagnostica primero. Y a su vez, la EC se diagnostica más frecuentemente en estas enfermedades autoinmunes<sup>(86)</sup>.

La frecuente asociación de diversos procesos autoinmunes con la EC se piensa que es debida a que ambas comparten una misma base genética (alelos del sistema HLA) y a la existencia de mecanismos inmunológicos comunes. Existen varias líneas de evidencia que atribuyen al papel que la EC representa como principal factor causal para el desarrollo y aparición de diversas enfermedades autoinmunes. Estos datos sugieren que la prevalencia de enfermedad autoinmune se relaciona con la duración de la exposición al gluten, ya que los niños diagnosticados antes de los 2 años no suelen presentar una incidencia aumentada de procesos autoinmunes. Varias enfermedades autoinmunes pueden mejorar con una DLG, incluyendo diversos procesos neurológicos, cardíacos, reumáticos y renales. Los resultados de distintos estudios sugieren que diversas enfermedades autoinmunes podrían ser evitadas a través de un diagnóstico temprano. La instauración de una DLG en pacientes celíacos puede ofrecer un mejor control y una mejoría de su sintomatología en aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes establecidas<sup>(9,10)</sup>.

Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de síntesis de vitamina K y otros factores K dependientes a nivel intestinal), tetania por hipocalcemia y edemas por hipoalbuminemia. Puede producirse también una severa deshidratación hipotónica, gran distensión abdominal por marcada hipopotasemia y malnutrición extrema. Al estado de crisis celíaca puede llegarse si no se realizan un diagnóstico y tratamiento adecuados, por desafío, o por transgresiones<sup>(7)</sup>.

Otras afecciones autoinmunes asociadas con EC son: colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hígado graso no alcohólico (NAFLD), pancreatitis aguda y crónica, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico (LES), pericarditis autoinmune, miocardiopatía dilatada, neuropatía periférica, esclerosis múltiple, colitis microscópica, psoriasis, sarcoidosis, alopecia areata, dermatomiositis, vitiligo, enfermedad de Addison, púrpura trombocitopénica, linfoma asociado a células T, enfermedad de Wilson, síndrome de Budd Chiari<sup>(22,32,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96)</sup>.

Grupos de riesgo: Los pacientes que padecen estas enfermedades son considerados grupos de riesgo ya que su asociación con EC se produce con una frecuencia superior a la esperada. Ciertos procesos o enfermedades se van a asociar con un mayor riesgo de presentar EC, bien por compartir una predisposición genética conocida (familiares de celíacos), por mecanismos inmunológicos probablemente relacionados con el gluten (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Addison, etc.) o por factores no conocidos (síndromes de Down y Turner), déficit selectivo de IgA.

Los grupos de riesgo más frecuentes son:

Familiares de celíacos: Para el desarrollo de la EC se necesita una predisposición genética en relación con la presencia del heterodímero HLA-DQ2 (90%) o DQ8 (5-8%). El mayor riesgo de EC entre los familiares de celíacos se basa en una mayor frecuencia de estos genes predisponentes (60% de los familiares de primer grado son DQ2 positivo frente a un 20% de la población general); no obstante, solamente un 10% de estos familiares en riesgo habrán desarrollado la enfermedad en el momento en que se hace el cribado de la misma. La aparición de EC va a depender, por tanto, de otros genes no bien conocidos y de factores ambientales. Existen grandes diferencias en la frecuencia de EC entre familiares de primer grado de celíacos (2-22%), que pueden explicarse por el uso de distintos métodos de cribado (biopsia intestinal, serología, genética, tests de permeabilidad intestinal) y por los diferentes criterios diagnósticos de EC empleados (atrofia vellositaria, enteritis linfocítica). En general, los estudios que han usado un cribado serológico y presencia de atrofia en la biopsia intestinal muestran prevalencia del 5-10%, mientras que aquéllos que incluyen formas leves sin atrofia han encontrado hasta un 22% de familiares afectados. Parece que el riesgo entre familiares de segundo grado, aunque menor (2,5-5,5%), está también aumentado respecto al de la población general<sup>(57)</sup>. Además es de 75% en gemelos monocigóticos y desciende hasta el 25% en los bivitelinos. Clínicamente pueden permanecer asintomáticos o con formas clínicas de expresión leve<sup>(97)</sup>. El hecho de que la

concordancia en gemelos con idéntica estructura genética no sea del 100% indica que existen otros factores agregados en el desencadenamiento de la enfermedad, además del hereditario.

Dermatitis herpetiforme (DH): es considerada como una manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten en pacientes celíacos y se da en el 26%<sup>(9,20)</sup>. Se presenta en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes en forma de racimos de lesiones vesiculares, costras y fisuras pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en la superficie extensora de las extremidades, pero también en palmas de las manos, planta de los pies, cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana, y de anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa circulantes, presentando en la mayoría de los casos una lesión severa de la mucosa intestinal. Estas lesiones son tan características que son consideradas como la EC cutánea. La Dermatitis Herpetiforme responde a la DLG. Un 10,5% de familiares de pacientes con dermatitis herpetiforme tiene sensibilidad al gluten (6,1% con enteropatía y 4,4% con DH).

La diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad tiroidea autoinmune son las patologías autoinmunes más comunes que se producen con la EC. La EC se observa entre un 2 y un 15% de los pacientes con diabetes de tipo 1. Por otro lado, las personas con EC tienen un aumento de 2,4 veces en el riesgo de diabetes tipo 1 antes de los 20 años de edad<sup>(57,98)</sup>. Existen evidencias de que los valores de glucemia mejoran en pacientes con diabetes tipo 1, cuando se les diagnostica EC y hacen una DLG<sup>(68)</sup>.

Déficit selectivo de IgA: Aproximadamente el 4% de los pacientes celíacos presentan además un déficit selectivo de IgA. La prevalencia de EC en este grupo de riesgo varía ampliamente, aunque en un estudio en el que se realizó biopsia intestinal a todos los sujetos, con o sin sintomatología digestiva, se encontró un 7,7% de celíacos entre ellos. Por otra parte, un 2,6% de los celíacos tienen también deficiencia de IgA. Dado que los tests serológicos de cribado de EC detectan anticuerpos de la clase IgA, se debe cuantificar la IgA total cuando solicitamos por primera vez un estudio serológico de EC. No obstante, algunos métodos comerciales de IgA anti tTG pueden obviar la medición de IgA total, pues pueden detectar déficits severos de ésta<sup>(57)</sup>.

Síndrome de Down: El riesgo de presentar EC es 5 veces mayor que el de la población general. Y en otras cromosomopatías, como el síndrome de Williams 6%. Síndrome de Sjögren (14.7%), Déficit selectivo de IgA (7.7%), y otras enfermedades autoinmunes (24,3%)<sup>(7,18,37,47,68,91,93)</sup>. La prevalencia global de EC es del 7,6% mediante cribado serológico y del 5,5% mediante biopsia

intestinal. La supresión del gluten de la dieta se ha seguido en algunos casos de mejora en la talla de estas personas, por lo que la EC podría explicar, en parte, el retraso en el crecimiento que se ha atribuído clásicamente a una causa genética. Dado que estas personas no suelen expresar correctamente los síntomas, es necesario hacer cribado independientemente de la presencia o no de clínica sospechosa. No se conoce las causas de esta asociación, siendo la frecuencia de HLA DQ2/DQ8 la misma que en la población general.

Síndrome de Turner: Un 6,3% de estos pacientes son celíacos y, al igual que ocurre en el síndrome de Down, no se conoce la causa de la asociación, pues la frecuencia de DQ2 no está aumentada. En el síndrome de Williams también puede haber un aumento del riesgo de EC, aunque existen menos estudios.

Enfermedades tiroideas. La asociación de la EC con tiroiditis autoinmune es frecuente tanto en niños como en adultos (2 a 7%)<sup>(57)</sup>. Los trastornos autoinmunes de la tiroides se observan en aproximadamente el 7% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmune, es la enfermedad tiroidea asociada más frecuentemente con la EC, es más de 4 veces más común en las personas con EC que sin ella<sup>(18)</sup>. Una proporción importante de pacientes con autoinmunidad y enteropatía son asintomáticos, sólo se identifican debido al riesgo genético o una EC asociada. Existe controversia sobre si los pacientes sin síntomas o signos deben ser examinados y tratados. La justificación de las pruebas y el tratamiento es prevenir las complicaciones a largo plazo de la EC sin tratar. Por el contrario, el diagnóstico y la posterior adhesión a una DLG tienen costos económicos y psicosociales sustanciales. Se necesitan datos más completos y fiables sobre la viabilidad y la relación costo-beneficio de la revisión en situación de riesgo, las poblaciones asintomáticas de la EC, que orienten el desarrollo racional de los programas de cribado<sup>(9,99)</sup>. Las enfermedades asociadas suelen preceder a la EC, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso después del diagnóstico.

Enfermedad hepática. La elevación de transaminasas es un hallazgo frecuente en pacientes celíacos debiéndose controlar su paulatina normalización después de iniciar una DLG (3-8%)<sup>(57)</sup>.

DIAGNÓSTICO: A la hora de decidirse por la mejor estrategia diagnóstica, es necesario tener en cuenta que los familiares de celíacos presentan con frecuencia formas clínicas silentes o atípicas; por tanto, el cribado basado sólo en la existencia de sintomatología de malabsorción dejará sin diagnosticar muchos casos. Actualmente se dispone de tests serológicos (anticuerpos anti tTG) sensibles y específicos para el cribado de los familiares de celíacos, los cuales van a permitir detectar a la gran mayoría de sujetos con atrofia vellositaria, pero que van a ser poco

sensibles en el caso de familiares con lesiones leves (enteritis linfocitaria). Recientemente se ha visto que el cribado genético (DQ2/DQ8) y la biopsia intestinal a todos los familiares con riesgo (independientemente de la serología) permiten detectar un mayor número de familiares con formas leves de enteropatía (en la actualidad aún no cumplirían los criterios clásicos diagnósticos de EC), muchos de los cuales presentan sintomatología inespecífica (dolor abdominal, distensión, anemia) que mejora con DLG. Actualmente se recomienda, como primera etapa la evaluación clínica del familiar, la determinación de anticuerpos anti tTG y el estudio genético; en aquellos familiares con síntomas (típicos o no) y/o serología positiva, debe realizarse una biopsia intestinal. Dado que son necesarios factores ambientales para desarrollar la enfermedad, un estudio inicial negativo no descarta que en el futuro pueda aparecer la enfermedad, de ahí que se recomiende seguimiento clínico y serológico del grupo de familiares con riesgo genético (DQ2/DQ8 positivo). En el futuro, esta estrategia diagnóstica podría modificarse si se confirmase que las formas leves de enteropatía detectadas mediante cribado genético se benefician de una DLG.

El diagnóstico precoz es importante, no sólo para el tratamiento adecuado de los síntomas, sino también para evitar complicaciones futuras<sup>(48)</sup>. La EC no diagnosticada o en quienes no lleva a cabo la DLG estricta o diagnosticada erróneamente, hace que continúen las molestias por las que el paciente acude a la consulta y resulta en intervenciones inapropiadas como consultas médicas, estudios complementarios e internaciones, con mayor gasto de recursos y sin mejorar la sintomatología y calidad de vida del paciente<sup>(22)</sup>.

Las personas que siguen sin diagnosticar, están en mayor riesgo de contraer complicaciones a largo plazo, que la población general, como infertilidad, osteoporosis, infecciones a repetición, enfermedades autoinmunes, entre otros, y muerte (por adenocarcinoma, linfoma no Hodgkin, isquemia cardíaca, entre otros). Esta tasa se normaliza después de 3 a 5 años de mantener estricta DLG <sup>(19,22,48,58,61,73)</sup>.

Una anamnesis detenida, unida a un examen físico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de alto nivel de sospecha de EC en aquellos casos que cursan con sintomatología convencional. Sin embargo, el conocimiento de diferentes formas clínicas de EC (clásica, atípica, silente y potencial) ha venido a demostrar que un diagnóstico únicamente clínico o funcional de esta enfermedad no es lo correcto. Por ello, el diagnóstico de certeza de EC no puede establecerse por datos clínicos ni de laboratorio exclusivamente. Es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histopatológico de las muestras de mucosa obtenidas a nivel duodeno-yeyunal, teniendo en cuenta que no hay una lesión patognomónica de EC. El estudio

histopatológico conlleva la identificación de cambios estructurales y alteraciones citológicas que, únicamente en un contexto clínico y serológico adecuado, permite establecer el diagnóstico inicial de EC<sup>10</sup>.

El hallazgo de una atrofia vellositaria (Marsh tipo III) confirma el diagnóstico de EC. La presencia de cambios infiltrativos con una hiperplasia de las criptas (Marsh tipo II) es también compatible con una EC. En estos casos, la presencia de anticuerpos positivos refuerza el diagnóstico.

No debe descartarse para el diagnóstico correcto la buena respuesta a la DLG.

Otras patologías como el HIV, inmunodeficiencias, enteropatías alérgicas y giardiasis pueden dar atrofia vellositaria.

El hallazgo sólo de cambios infiltrativos (Marsh tipo I) en la biopsia intestinal no es específico de EC<sup>(10)</sup>.

#### Sospecha diagnóstica

Se debe excluir la presencia de una EC en familiares de primer grado de un paciente celíaco (5-15% y hasta 30% si son DQ2 o DQ8 positivos) y/o con dermatitis herpetiforme; en síndromes de malabsorción; en anemia crónica, especialmente la ferropénica; en enfermedades asociadas como el déficit selectivo de IgA, la diabetes mellitus autoinmune, especialmente cuando asocian síntomas gastrointestinales “inespecíficos” la tiroiditis autoinmune, en el síndrome de Down y en otras como la osteoporosis del adulto joven, la infertilidad y el síndrome de intestino irritable.

Factores desencadenantes: El comienzo de la enfermedad puede estar relacionado con un episodio de agudización extrínseco, tal como un episodio de gastroenteritis aguda (GEA), un viaje al extranjero (especialmente a países tropicales), estrés o cualquier intervención quirúrgica. Los pacientes denominados “funcionales” con dispepsia no ulcerosa o síndrome de intestino irritable, cumpliendo los criterios clínicos Roma II, tienen la posibilidad de ser realmente celíacos en un 10 - 20% de los casos<sup>(100)</sup>.

Se debe pedir la serología específica en aquellos pacientes con síntomas y signos de alto nivel de sospecha clínica o con familiares celíacos o con enfermedades asociadas. Y en ellos, aún con serología negativa se debe hacer biopsia.

No se debe comenzar con una DLG previo a hacer la biopsia.

Serología específica: No es factible utilizar como método diagnóstico, en el adulto, los anticuerpos antigliadina ya que tienen menor especificidad que en los niños. Sí tienen elevada especificidad y sensibilidad los anticuerpos anti EmA y anti tTG. Se están probando otros



anticuerpos como el Péptido Deaminado de Gliadina (DGP-AGA) para conocer su sensibilidad y especificidad<sup>(101)</sup>.

El EmA es una técnica cara y no es fácil de utilizar pero no deja de ser una metodología de excelente especificidad y sensibilidad, cercanas al 100%, y que tiene además un gran valor confirmatorio frente a valores dudosos de otras determinaciones realizadas por ELISA. Los anticuerpos anti-transglutaminasa tienen una excelente combinación de efectividad diagnóstica y practicidad operativa aunque también se observa una variabilidad entre los resultados de los distintos equipos de reactivos. Se ha comprobado en un número variable de pacientes, que es posible obtener valores normales de los anticuerpos en pacientes con cuadros histológicos no normales, y a la inversa, la positividad de algunos marcadores no siempre evidencia patología histológica.

La sensibilidad de la serología depende de la gravedad de la lesión duodenal, siendo próxima al 100%, cuando existe una atrofia vellositaria total; del 70% cuando existe atrofia subtotal y del 30%, cuando la arquitectura de la mucosa duodenal está preservada y únicamente se detecta un aumento de los linfocitos intraepiteliales<sup>(7)</sup>.

El tTGA basado en IgA (tTGA-IgA) es el test de primera elección para el diagnóstico de EC según las guías actuales del *American College of Gastroenterology*, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 98%. Sin embargo, por el déficit de inmunoglobulina A que se describe en el 2-3% de los pacientes con EC, se recomienda testear con tTGA-IgG y/o IgG anti-péptido gliadina deaminado (DGP) en los pacientes con déficit de esta inmunoglobulina.

De los estudios de laboratorio se utilizan de forma rutinaria los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATTG) de tipo IgA que se determinan por ELISA y muestran una elevada sensibilidad y especificidad (80-95%), y se prefieren a los anticuerpos antiendomiso (EmA) ya que éstos se estudian mediante inmunofluorescencia y analizan el mismo sustrato, que es la transglutaminasa tisular del tipo 2, por lo que presentan la misma fiabilidad diagnóstica, y puesto que su determinación es engorrosa y cara, hacen que sólo se determinen los tTG en la práctica clínica habitual<sup>(100)</sup>.

Las pruebas de anticuerpos IgA antiendomiso (EmA) son moderadamente sensibles (alrededor de 80%) y altamente específicas (con cerca de 100% de especificidad) para la EC no tratada<sup>(57)</sup>.

Para otros autores, la transglutaminasa tisular es un método serológico muy empleado, pero presenta una baja sensibilidad diagnóstica, especialmente en adultos<sup>(7)</sup>.

Los marcadores serológicos son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones se pueden detectar lesiones mínimas, aunque no en todos los casos<sup>(102)</sup>.

### Pruebas genéticas:

Se ha encontrado una fuerte asociación entre la EC y genes que codifican para moléculas HLA de clase II, específicamente con los haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8. Los antígenos de histocompatibilidad de clase II, (entre los que se encuentra el DQ2) son proteínas de dos cadenas polipeptídicas diferentes, la cadena  $\alpha$ , codificada en el locus DQA1, y la  $\beta$ , codificada en el locus DQB1. Es decir son heterodímeros situados en la superficie de células implicadas en la presentación antigénica, como los macrófagos y células dendríticas.

Dada la asociación de la EC con el haplotipo HLA-DQ2 y/o DQ8, su determinación ha ido cobrando creciente valor. El 90% de los pacientes presenta al menos el haplotipo HLA-DQ2, con un peso menor del haplotipo DQ8 (5%) en la génesis de la enfermedad. Por lo tanto, la ausencia de cualquiera de estos dos marcadores (DQ2 o DQ8) aleja fuertemente la presunción de la EC<sup>(40)</sup>. Los análisis de tipo HLA tienen un alto valor predictivo negativo (> 99%). Esto es valioso para el análisis de los sujetos con un diagnóstico equivoco (por ejemplo, seronegativos para anti-tTG con enteropatía) o los que ya están en DLG. El análisis genético también se puede utilizar para descartar la EC, y la necesidad de realizar más pruebas, en las personas con alto riesgo debido a antecedentes familiares. Aunque sólo un tercio de los miembros de la familia se ahorrará repetidas pruebas. Las combinaciones particulares (por ejemplo, homocigosis para DQ2) aumentan el riesgo de EC (hasta en un 40%)<sup>(57)</sup>.

Ante todo caso diagnosticado recientemente de EC se debe realizar un estudio de control sistemático a todos los familiares de primer grado, ya que presentan un riesgo elevado de padecerla, incluso de forma subclínica, con una prevalencia media en torno al 12%, y los de segundo grado también tienen mayor grado de afectación que la población general.

El enfoque más práctico para el diagnóstico comienza con las pruebas serológicas (para anti-tTG y / o DGP) y tipificación HLA. Los resultados positivos de las pruebas serológicas apoyan el diagnóstico de la EC e indican la necesidad del estudio de la biopsia duodenal. Sin embargo, los resultados negativos de las pruebas serológicas tienen un valor limitado y en estos casos es cuando la genética apoya el diagnóstico<sup>(57)</sup>.

### Hallazgos endoscópicos

La endoscopia permite la identificación de cambios importantes en la mucosa que son marcadores de la enteropatía, a veces incluso en pacientes evaluados por razones distintas de la sospecha de la EC. Las biopsias intestinales de diagnóstico se deben realizar en los pacientes

que consumen gluten<sup>(103)</sup>. La lesión de la mucosa en general, es más pronunciada en el intestino proximal y va disminuyendo en sentido distal. Es importante tener en cuenta la ubicación, el número y la calidad (tamaño y orientación) de las muestras de biopsia ya que pueden afectar el diagnóstico. Hasta un 70% de los casos tienen daño irregular de la mucosa (en parches), este debe ser considerado por los endoscopistas y patólogos. “Hay hallazgos que son característicos de la posible existencia de una EC. Ellos son la desaparición o reducción de los pliegues de Kerkring con aparición del “patrón en mosaico” y la configuración dentada o serrada de los pliegues circulares del duodeno, con aparición de fisuras superficiales múltiples, dando lugar al conocido como “patrón festoneado”, si bien su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico endoscópico de la enfermedad, son ampliamente cuestionadas<sup>7</sup>. Por el contrario, una sospecha clínica de EC determina la necesidad de biopsia del intestino delgado, incluso con una duodenoscopia de aspecto normal<sup>(67)</sup>.

Recientes estudios estiman que al menos el 13% de los pacientes tienen la enteropatía característica sólo localizada en el bulbo duodenal<sup>(104)</sup>.

Los marcadores de la EC parecen ser identificados más exactamente por la video cápsula endoscópica en comparación con la endoscopia. La cápsula también es capaz de reconocer la distribución irregular de los daños y la extensión longitudinal del compromiso de la mucosa. La limitación principal de la prueba es la falta de capacidad de realizar una biopsia dirigida. En la actualidad, el uso de la video-cápsula en el diagnóstico de la EC se limita a los pacientes que se niegan a una endoscopia superior, para los casos dudosos, y para evaluar a los pacientes cuando la enfermedad no responde (para investigar complicaciones como yeyunitis ulcerosa o neoplasia)<sup>(105)</sup>. La cápsula endoscópica, además de ser un método no invasivo, permite la exploración de todo el tubo digestivo, aunque tiene el inconveniente de no poder tomar biopsias, sí permite la identificación de las complicaciones digestivas.

Anatomía patológica: La prueba de oro para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la práctica de una biopsia duodeno-yeyunal (tomada mediante cápsula peroral o por endoscopia), que se efectuará en el momento de realizar el diagnóstico de sospecha y antes de iniciar la DLG, previa normalidad del estudio de coagulación<sup>(7)</sup>.

Las biopsias duodenales obtenidas habitualmente por endoscopia con sospecha de EC, deben ser estudiadas en detalle por patólogos experimentados e interesados en el diagnóstico de esta enfermedad y clasificadas de acuerdo con los criterios de Marsh modificados por Oberhuber, que

clasifican los hallazgos en 4 tipos o estadios. Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, en ocasiones se precisarán varias muestras de biopsia intestinal.

Las muestras deben ser múltiples (no menos de cuatro) y recogidas en diversas porciones del duodeno, incluyendo no solo el bulbo, sino también la segunda y si fuese posible la tercera porción duodenal, para aumentar en lo posible la detección de lesiones parcheadas y una vez extraídas las muestras de biopsia, deben estar bien orientadas antes de ser fijadas, para que se puedan observar en cortes longitudinales que muestren todo el espesor de la mucosa y submucosa, no tangenciales, ni oblicuas y colocadas en frascos separados<sup>(7,33)</sup>.

Se considera que el daño histológico es característico, pero no patognomónico de la EC, ya que en varios otros trastornos se observan lesiones similares. La EC afecta a la mucosa del intestino delgado proximal, y la gravedad del daño va disminuyendo gradualmente al aproximarse al intestino delgado distal, aunque en casos graves las lesiones pueden extenderse a zonas más distales<sup>(57)</sup>.

Con microscopía convencional, los hallazgos histológicos más característicos son atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas y aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) especialmente en el ápice de las vellosidades, infiltración mononuclear de la lámina propia y anomalías en la estructura de las células epiteliales. Desde el año 2000 distintos estudios han informado que se diagnostica sólo del 13 al 46% de los casos de EC ya que se pierden diagnósticos en casos dudosos los que tendrían que ser reevaluados por patólogos gastroenterológicos con experiencia en EC. Los cambios histológicos, incluyendo el aumento de LIEs y la atrofia vellositaria, no son específicos de la EC. Los pacientes que presentan solamente aumento de LIEs pero con anticuerpos positivos son considerados potenciales candidatos a ser celíacos. Sin embargo, pacientes con solamente LIEs aumentados, no son celíacos<sup>(9,106)</sup>.

Clasificación de Marsh y modificación de Oberhuber:

- Marsh 0: Mucosa normal (hasta un 95% de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran un aspecto macroscópico patológico en la biopsia intestinal).
- Marsh 1: Lesión infiltrativa, con incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) (enteritis linfocítica) en adultos > 25%. La ahora denominada enteropatía sensible al gluten<sup>(7)</sup>.
- Marsh 2: Hiperplasia de criptas. Además del incremento de los LIEs, hay un incremento en la profundidad de las criptas, sin una reducción concomitante en la altura de las vellosidades.

- Marsh 3: Lesión destructiva con atrofia vellositaria (A) parcial (B) Subtotal (C) Total. Este tipo de lesión considerada como “clásica” supone la presencia de marcados cambios en la mucosa, pese a lo cual algunos pacientes se muestran asintomáticos, siendo clasificados como subclínicos o silentes. Si bien este tipo de lesión es característica, no es diagnóstico por sí sola, dado que puede verse en otras entidades, incluyendo giardiasis, intolerancias alimentarias en niños (por ejemplo: alergia a las proteínas de la leche de vaca), enfermedad del injerto contra el huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprúe tropical, enfermedad de Crohn, infección por *Helicobacter pylori*, déficit de IgA especialmente cuando se asocia a estados de sobrecrecimiento bacteriano, y otras deficiencias inmunes.
- Marsh 4: Hipoplasia. Atrofia total. Representa el estadio final de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes no necesita una segunda biopsia (post tratamiento) si responden satisfactoriamente al tratamiento específico; esas biopsias deben reservarse para pacientes en los que la primera biopsia y las pruebas serológicas no sean concluyentes (por ejemplo, enteropatía seronegativa) o para pacientes que no responden pese a estar recibiendo una DLG estricta<sup>(57)</sup>.

¿Se puede hacer diagnóstico de EC sin biopsia intestinal? La histología de la biopsia intestinal ha sido considerada como un paso esencial para el diagnóstico de la EC. Los nuevos anticuerpos como anti-tTG y DGP han mejorado sustancialmente la precisión diagnóstica de los análisis serológicos. Por lo tanto, los investigadores han explorado la posibilidad de diagnóstico de la EC sin endoscopia y biopsias. En la mayoría de estos estudios, basados en un análisis retrospectivo de cohortes de casos y controles, se encontró que esta estrategia es aceptable para los pacientes sintomáticos. Más recientemente, al menos 2 estudios prospectivos exploraron el valor de los análisis serológicos específicos de la población con probabilidad alta y baja antes de la prueba, en la que el diagnóstico de la enfermedad se basa en los hallazgos histológicos. Los estudios concluyeron que los resultados positivos concomitantes de 2 o 3 pruebas de inmunoensayo específicos son altamente predictivos de la atrofia celíaca (daño Marsh III)<sup>(107,108,109,110,111)</sup>.

Catassi y Fassano resumieron en un algoritmo con simples reglas, el diagnóstico:

- Síntomas de EC
- Anticuerpos Séricos Positivos
- IgA en títulos altos - Genotipos HLA-DQ2 o DQ8
- Biopsia con enteropatía en el intestino delgado

- Respuesta a la DLG<sup>(74)</sup>.

TRATAMIENTO: No hay tratamiento farmacológico. La única posibilidad terapéutica en la actualidad es la supresión de la dieta de todos los productos que tienen gluten, concretamente todos los productos que incluyen harinas de trigo, avena, cebada y centeno. Aunque la toxicidad de la avena se debe más a contaminación cruzada que por su propia composición, y no se dispone de estudios concluyentes.

Las harinas obtenidas de los cereales se componen principalmente de almidones y de distintas proteínas, siendo el gluten el componente proteico principal del trigo. La fracción soluble en alcohol del gluten o prolamina, que es a su vez la fracción proteica cuantitativamente más importante, recibe el nombre específico de gliadina. Sería más correcto hablar de gliadinas ya que, mediante electroforesis, se han identificado cuatro gliadinas: a, b,  $\gamma$ , y W, todas ellas tóxicas para el paciente celíaco. Las prolaminas análogas de la cebada u *hordeína* y la del centeno o *secalina* son igualmente tóxicas para el celíaco<sup>(4)</sup>.

Las proteínas que constituyen el gluten tienen una composición química compleja que permiten amasar la harina del trigo, tales como la capacidad de absorción del agua, la cohesión, la viscosidad y la elasticidad<sup>(7)</sup>.

La DLG reduce los síntomas clínicos y la morbimortalidad y aumenta parámetros nutricionales que incluyen el peso corporal y la densidad ósea<sup>(70)</sup>. Tras la exclusión de gluten de la dieta, la recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata; en adultos puede incluso tardar más de 2 años, y en niños no se produce antes del año de tratamiento dietético. Por ello puede ser necesario excluir temporalmente la lactosa de la dieta, hasta la recuperación de las enzimas de la pared intestinal, especialmente de la lactasa. Igualmente y dependiendo del grado de malabsorción y/o de malnutrición del paciente, el tratamiento dietético inicial puede ser necesario el recomendar una dieta hipoalérgica, hipercalórica o pobre en fibra. Los suplementos de hierro y/o otros minerales no suelen ser necesarios, excepto en situaciones de deterioro nutricional importante. Hay que tener en cuenta que las harinas se utilizan ampliamente en la industria alimentaria.

No es fácil realizar una DLG en los países occidentales, donde el trigo es el cereal más consumido y utilizado.

Aunque la curación de la mucosa se produce de forma rutinaria en los pacientes pediátricos, es mucho menos común en adultos con EC, por razones desconocidas la mayoría de las personas tienen síntomas relacionados con la ingesta de gluten intermitente o exposición continua<sup>(33,112)</sup>.

Sin embargo, algunos estudios han informado una baja satisfacción del paciente, altos costos y continuación de síntomas y signos histológicos de daño intestinal, lo que indica que la DLG no siempre es óptima<sup>(113)</sup>. No obstante, el concepto de que la DLG es una terapia ideal ha contribuido a la falta de alternativa eficaz de tratamientos adyuvantes. Para que la DLG sea eficaz, deben ser estrictamente eliminados los productos con trigo, centeno, cebada y avena. Sólo 50 mg de gluten, una cantidad presente en algunas escasas migajas de pan puede aumentar la enteropatía<sup>(21)</sup>. Además de las fuentes obvias de gluten como el pan y las pastas, muchos productos están contaminados con gluten durante la cosecha, procesamiento y empaque<sup>(114,115)</sup>. Un buen ejemplo es la avena, que no contiene gluten, pero a menudo está contaminada en gran medida con gluten de trigo o cebada<sup>(116)</sup>. La avena sin gluten “certificado” es bien tolerada por la mayoría de las personas con EC y es ahora en parte aceptada para la DLG<sup>(117)</sup>. Debido a la combinación de contaminación de los alimentos sin gluten y las exposiciones accidentales e intencionales al gluten, no es posible para muchas de las personas que permanezcan eficazmente libres de gluten<sup>(26,118,119)</sup>. Los efectos sociales negativos de una dieta restringida, la constante vigilancia necesaria para evitar el gluten, y la alta frecuencia de la exposición involuntaria son los principales determinantes de la baja satisfacción de los pacientes y la gran carga de la DLG. Además de los costos adicionales y las dificultades de la distribución general de alimentos, sino que también puede dar lugar a deficiencias nutricionales que causan síntomas continuos<sup>(120)</sup>. La más común de ellas es el estreñimiento como consecuencia de la falta de fibra en muchos alimentos sin gluten. Otras consecuencias nutricionales comunes son la falta de fortificación con vitaminas del complejo B y un alto contenido de grasa y carbohidratos simples, en comparación con los alimentos con gluten, a menudo conduce a aumento de peso no deseado<sup>(119)</sup>. En el momento del diagnóstico, los pacientes deben recibir asesoramiento dietético, idealmente por un nutricionista con experiencia en la EC; que pueden mejorar significativamente la calidad nutricional de la DLG de un paciente, y guiar el uso de granos enteros sin gluten. Las terapias no dietéticas, con corticosteroides locales o sistémicos o moduladores inmunes, se limitan al tratamiento de la ECR.

Control de la EC: La celiaquía es una enfermedad inflamatoria que afecta toda la vida múltiples sistemas y órganos, por lo que los pacientes deben ser objeto de seguimiento de forma rutinaria. No hay diferencias en las recomendaciones para el control de los síntomas comparado con pacientes asintomáticos. Con base en el consenso de expertos, en el momento del diagnóstico, los pacientes deben ser evaluados para otras enfermedades autoinmunes coexistentes

comunes, tales como enfermedades de la tiroides y el hígado, así como las carencias de hierro, vitamina D y vitamina B12. También es importante tener en cuenta zinc, ácido fólico, calcio y otras deficiencias, en base a las tendencias regionales y los síntomas del paciente. Este tratamiento, sin embargo, es un desafío por el costo de la dieta y el aislamiento social que puede producir<sup>(13)</sup>.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños y valorar la adhesión al tratamiento. Este seguimiento se realiza en unidades especializadas mediante determinación periódica de anticuerpos séricos.

En aquellos individuos que sigan una DLG, pero que mantengan los síntomas de forma persistente o recurrente, su médico podrá solicitar una determinación de anticuerpos tTG, ya que una elevación de los títulos sugiere un mal cumplimiento de la dieta.

También se recomienda realizar una densitometría ósea en adultos al momento del diagnóstico o luego de un año de terapia para permitir la estabilización, especialmente si tienen algún otro factor de riesgo para osteoporosis o en mayores de 55 años<sup>(27,39)</sup>.

Complicaciones y pronóstico: Si el cumplimiento dietético es estricto, se ha comprobado que a los 10 años de la dieta el riesgo de enfermedades neoplásicas y probablemente también de enfermedades autoinmunes es similar al de la población general. El pobre cumplimiento o las transgresiones dietéticas conllevan un riesgo especialmente de enfermedades neoplásicas del tracto digestivo, como carcinomas esofágicos y faríngeos, adenocarcinomas de intestino delgado y linfomas no Hodgkin. Por otra parte, se ha observado que uno de cada 20 pacientes diagnosticado en la edad adulta desarrolla un linfoma de células T en los 4 años siguientes al diagnóstico. Las enfermedades no neoplásicas pero de gran morbilidad están también en relación con la EC no tratada; así junto a enfermedades de tipo autoinmune, pueden observarse alteraciones del metabolismo óseo, problemas en relación con la reproducción, alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Algunas de las complicaciones que el enfermo celíaco sin tratamiento puede presentar a mediano y largo plazo son: hipoesplenismo, insuficiencia pancreática exocrina, osteoporosis, crisis celíaca, yeyunoileítis ulcerativa crónica, colitis microscópica, sobrecrecimiento bacteriano, ECR. Estas observaciones justifican tanto el diagnóstico precoz como la exclusión, estricta y de por vida, del gluten en la dieta del paciente celíaco. Tras el diagnóstico, el seguimiento clínico de por vida de estos pacientes es igualmente imperativo y cumple un doble objetivo: la vigilancia del correcto cumplimiento dietético y la detección de posibles complicaciones<sup>(4)</sup>.



Malignidad: La malignización es la complicación potencialmente más grave y está determinada por la presencia de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades. Por lo tanto, una DLG estricta constituye la piedra angular del tratamiento de la EC y debe ser indicada de por vida, tanto a los enfermos sintomáticos como a los asintomáticos<sup>(4)</sup>.

La mortalidad fue más alta poco después del diagnóstico en aquellos con mala absorción activa y enteropatía, lo que sugiere un efecto beneficioso de la DLG en la EC<sup>(34,121)</sup>. Se asoció primero con adenocarcinoma del intestino delgado, y luego con linfoma no Hodgkin, y, más concretamente, los linfomas de células T del intestino delgado, ahora conocido como linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE). Los riesgos de otros cánceres gastrointestinales, incluyendo gástrico y cáncer de colon, no se incrementan sustancialmente, y el riesgo para otros tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, pueden ser menores<sup>(122)</sup>. El linfoma no Hodgkin es la neoplasia maligna más común asociada a EC. Los primeros estudios que sugieren un alto riesgo de linfoma no Hodgkin se basan en series de casos relativamente pequeñas. Series recientes más grandes y bien diseñadas de casos han estimado un incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de linfoma no Hodgkin en pacientes con EC<sup>(121,123)</sup>. El riesgo de malignidad es mayor en los primeros años después del diagnóstico y de forma similar a la mortalidad general, disminuye a niveles normales o casi normales por 5 años después del diagnóstico. La disminución después del diagnóstico en el riesgo de linfoma distingue a la EC de muchos otros trastornos autoinmunes, incluyendo la artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, y la enfermedad de Crohn, para los que el riesgo de linfoma sigue siendo alto o aumenta con el tiempo<sup>(124)</sup>. Los adenocarcinomas del intestino delgado son poco frecuentes en la población general ( incidencia estimada, 1 / 100.000); pero el riesgo se incrementa más de 10 veces en pacientes con EC; a diferencia del linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE), el adenocarcinoma del intestino delgado no está asociado con la ECR<sup>(125,126)</sup>. En los pacientes con EC y hemorragia digestiva de origen oscuro, anemia persistente o síntomas obstructivos se debe hacer un cuidadoso examen del intestino delgado, por tomografía computarizada, resonancia magnética, enterografía, o cápsula endoscópica, dependiendo de los recursos locales y la experiencia. Como sugiere su nombre, el linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE) inicialmente fue descrito en base a su fuerte asociación con la EC. Más de la mitad de los casos de linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE) se diagnostican de forma simultánea con la EC. El linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE) tipo I se asocia con la EC y representa el

80% de los casos en los países occidentales. Su principal factor de riesgo es la ECR Tipo II<sup>(127,128,129)</sup>.

Aunque el riesgo de ciertas enfermedades malignas se incrementa en pacientes con EC, sus causas más frecuentes de morbilidad y la mortalidad son los mismos que los de la población general: enfermedades cardiovasculares, el cáncer de mama (en mujeres), cáncer de próstata (en hombres), y cánceres de colon en ambos sexos. Por lo tanto, no hay ninguna recomendación de detección de cáncer específica en celíacos<sup>(13)</sup>.

La mortalidad asociada con ésta se encuentra aumentada, y es 2-4 veces superior a la de la población general, relacionada principalmente con una asociación aumentada con diversos tumores malignos de diferente localización, principalmente digestivos y el linfoma no Hodgkin (11 veces más riesgo que la población general)<sup>(10,126,130)</sup>.

La mortalidad de la EC es dos veces mayor que en la población general. Las causas más frecuentes son las cardiovasculares (con un leve mayor riesgo que la población general) y las neoplasias malignas, principalmente.

Alteraciones asociadas al gluten, no celíacas: Hoy la comunidad científica reconoce que hay un espectro de desórdenes relacionados con la ingesta de gluten.

La sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS) se relaciona con una o más variedades de manifestaciones inmunológicas, morfológicas o sintomáticas que son precipitadas por la ingesta de gluten en personas en las cuales se ha descartado la EC<sup>(2,101,131)</sup>.

Otros trastornos dependientes del gluten mediados inmunológicamente son la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten que no constituyen EC.

En éstas hay síntomas digestivos y extraintestinales similares a los de la EC pero sin los marcadores serológicos, la biopsia ni la base genética que la caracterizan. La sensibilidad al gluten de origen no celíaco se refiere a aquellos pacientes que desarrollan síntomas en relación a la ingesta de cereales que contiene gluten y que luego mejoran al suspender el gluten de la dieta, sin cumplir criterios de EC.

La alergia al trigo es una reacción inmunológica adversa tipo I desencadenada por las proteínas de trigo, mediada por la IgE<sup>(57,77)</sup>.

Lo que constituye la sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS) es objeto de debate, y la prevalencia de esta enfermedad no se conoce. La respuesta de los síntomas de la DLG en algunos pacientes es debido a la retirada del gluten de por sí, mientras que en otros se atribuye a la eliminación de otros componentes no proteicos que se encuentran en estos granos, como

los fructanos que pertenecen a la categoría de oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos, y polioles (FODMAPs). Para agravar la confusión aparecen los hechos que la adopción de una DLG se ha convertido en el capricho más popular de las dietas en los Estados Unidos hoy en día, y la producción de alimentos sin gluten se ha convertido en una industria multimillonaria<sup>(132)</sup>.

Aunque la exclusión de gluten es esencial para aquellos con sensibilidad al gluten no celíaca, Alergia al Trigo, y posiblemente para algunos que tienen sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS), se cree que en conjunto, estos representan un porcentaje relativamente pequeño de personas que actualmente están siguiendo una DLG, y la mayoría lo hace por razones médicas personales y no comerciales. Los alimentos sin gluten no son rutinariamente fortificados y se han asociado con deficiencias de fibra, tiamina, ácido fólico, vitamina A, magnesio, calcio y hierro.

Por lo tanto, una DLG debe recomendarse sólo después de una cuidadosa consideración de las posibles desventajas<sup>(23)</sup>.

Ataxia por gluten: es la ataxia esporádica idiopática con anticuerpos positivos en suero, en ausencia de enteropatía duodenal. Es una de las numerosas manifestaciones neurológicas atribuidas a la EC.

En resumen, el diagnóstico precoz y la correspondiente realización de la DLG estricta y de por vida, lleva a estos pacientes a disminuir la morbilidad hasta equipararla con la de la población general y al curar la lesión histológica mejora la sintomatología y por ende la calidad de vida del celíaco. Mientras más se retrasa el diagnóstico, más posibilidades hay que aparezcan otras enfermedades autoinmunes, (la prevalencia de enfermedad autoinmune se relaciona con la duración de la exposición al gluten, ya que los niños diagnosticados antes de los 2 años no suelen presentar una incidencia aumentada de procesos autoinmunes). El adenocarcinoma de intestino delgado se incrementa 10 veces y el linfoma no Hodgkin 2-3 veces en el celíaco con respecto a la población general.

Si se toman todas las causas de mortalidad, en el celíaco están aumentadas entre un 30 y un 40%, si sólo nos referimos a cáncer, el aumento es entre el 60 y 80% con respecto a la población general.

Ello nos lleva a pensar, cuán importante es la detección en el joven, cuando aún no se han presentado complicaciones mayores y otras menores (como diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune, anemia, osteoporosis y abortos espontáneos por nombrar las más frecuentes).

El Dr. Chiu utilizó un nuevo score de riesgo, un sistema de predictores independientes de EC (Coeliac Risk COMPARE) con una puntuación de riesgo ponderada para cada individuo. Esto identifica un conjunto de factores más comúnmente observados en individuos con EC, más allá de los síntomas tradicionales gastrointestinales y proporciona una herramienta de cribado adicional para evaluar al paciente. El grupo de alto riesgo resultaría de investigaciones tempranas y podría reducir el tiempo del diagnóstico y acelerar el inicio de una DLG<sup>(133)</sup>.

Se utilizaron 5 variables para generar un nuevo score de riesgo (Celiac Risk COMPARE) que fue capaz de estratificar el riesgo de un individuo de tener EC basado en la presencia de las combinaciones de estos factores de riesgo. Usando este sistema de puntuación se pudo clasificar a los individuos en riesgo bajo (<2 puntos), medio (2-6 puntos) y alto (7-17 puntos). Estas variables independientes asociadas fueron historia familiar de EC (6 puntos), enfermedad autoinmune (2 puntos), anemia (5 puntos), depresión e intolerancia a la lactosa (ambas 4 puntos cada una). Estas variables por lo tanto, podrían ser utilizadas en la clínica primaria, en el punto de atención, para determinar si un paciente presenta riesgo bajo, medio o alto de tener una EC basado en los síntomas y comorbilidades. Individuos con alto riesgo de EC, basado en el puntaje COMPARE de riesgo celíaco, tenían un 36.6 (95% CI 16.4-81.6) veces mayor probabilidad de tener EC, en comparación con una población de control saludable. Identificando este grupo de alto riesgo resultaría en investigaciones tempranas de EC y podría reducir el tiempo de diagnóstico y acelerar el inicio de una DLG. Esto ayudaría a reducir las complicaciones a largo plazo que puede asociarse con una EC no tratada, como cáncer de intestino delgado.

## OBJETIVOS:

### General:

- Caracterizar epidemiológicamente para la Enfermedad Celíaca a la población universitaria de estudiantes de Medicina que cursan los últimos años de la Carrera.

### Específicos:

- Identificar la prevalencia de la Enfermedad Celíaca en todas sus formas clínicas en el grupo estudiado.
- Caracterizar según los aspectos clínicos y de laboratorio al grupo de estudiantes con o sin Enfermedad Celíaca.

# **MATERIAL Y MÉTODO**

Se examinó una población de estudiantes de Medicina que cursaba los últimos años de la carrera en la Universidad Nacional de Córdoba y a quienes se les confeccionó una ficha con datos filiatorios, demográficos y síntomas, signos y enfermedades asociadas en relación a la EC.

Tipo de estudio y diseño: prospectivo y observacional.

Pacientes reclutados: voluntario con consentimiento informado (ver Anexo N° 1).

Muestreo: es un estudio basado en un muestreo por conveniencia de estudiantes de los últimos años de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba.

Criterios de inclusión: aceptación a participar, previa firma del consentimiento informado, y completar la anamnesis de ingreso en ficha clínica “*ad hoc*” (ver Anexo N° 2).

Criterios de exclusión: diagnóstico previo de EC.

Población: estudiantes de Medicina que cursan en las Cátedras de Medicina Interna y Clínica Médica del Hospital Córdoba (el 25% del total de los cursantes de 4° y 5° año) y Emergentología del Hospital de Urgencias (el total de los alumnos que cursan 6° año). La población estudiada se ubicó entre los 19 y 38 años de edad, ya que era un estudio basado en un muestreo por conveniencia de estudiantes de los últimos años de la carrera de Medicina.

Este estudio fue realizado entre agosto 2013 y julio 2016.

Limitaciones del estudio: el tipo de muestreo por conveniencia y una acotada población objetivo dentro de los estudiantes universitarios es una limitación de este estudio ya que no pueden ser transferidos sus resultados a toda la población estudiantil universitaria.

Tamaño de la muestra: se calcularon 600 estudiantes asumiendo una prevalencia esperada de entre 5 y 10%. El cálculo muestral de 600 estudiantes fue tomado sobre la base de una frecuencia estimada de 1/100 con un error alfa de 0,05 y teniendo en cuenta que por cada paciente diagnosticado hay entre 5 y 10 pacientes sin diagnosticar<sup>(20)</sup>.

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

En el presente estudio, al utilizar una encuesta con puntaje predeterminado, el resultado fue matemático y estructurado, lo que evita el sesgo subjetivo y objetiviza un contexto de subdiagnóstico real.

Estudios diagnósticos: a todos los estudiantes se les confeccionó la planilla de recolección de datos filiatorios, demográficos y clínicos (en ficha que se adjunta), donde constan los síntomas y signos más frecuentes y comorbilidades, examen físico (para objetivar masas palpables, órganomegalias, puntos dolorosos y otros) y los análisis de laboratorio (realizados en el Laboratorio Central del Hospital Córdoba) generales (hemograma; glucemia; ionograma;

calcemia, fosfatemia, ferremia, transferrina, saturación de transferrina, proteinograma, perfil lipídico, transaminasas, fosfatasa alcalina, plaquetas y actividad de protrombina) y específicos, IgA total y anticuerpos: antitransglutaminasa, antiendomiso y/o péptido deaminado de gliadina. La ficha incluye datos como nombre y apellido, edad, sexo, peso y altura, procedencia, año de ingreso a la carrera y correo electrónico.

Para evaluar el índice de masa corporal se tuvieron en cuenta los parámetros fijados por la Organización Mundial de la Salud<sup>(134)</sup> cuyos criterios se muestran en la tabla N° 1.

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.

*Tabla N° 1: Criterios de índice de masa corporal postulados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para clasificación de los adultos.*

Índice de masa corporal	Denominación
<16,00	Infrapeso: Delgadez Severa
16,00 – 16,99	Infrapeso: Delgadez moderada
17,00 – 18,49	Infrapeso: Delgadez aceptable
18,50 – 24,99	Peso Normal
25,00 – 29,99	Sobrepeso (preobesidad)
30,00 – 34,99	Obeso: Tipo I
35,00 – 40,00	Obeso: Tipo II
>40,00	Obeso: Tipo III

*Fuente: Organización Mundial de la Salud 2000 (WHO 2000 World Health Organization)<sup>(134)</sup>.*

Se analizaron los datos clínicos sumando los puntajes de la ficha de cada alumno y se agruparon los síntomas y signos de la siguiente manera:

Síntomas y signos mayores (digestivos, objetivables) y enfermedades asociadas a EC a los que se les asignaron 4 puntos a cada uno que fuera positivo:

- Diarrea – Distensión abdominal - Prolapso rectal – Anemia – Osteoporosis – Tetania – Edemas – Alteraciones del esmalte dental – Colagenopatías – Hepatitis autoinmune – Tiroiditis autoinmune – Nefropatía autoinmune – familiares celíacos.

Síntomas y signos menores (generales y extradigestivos) con 3 puntos por cada uno positivo:

- Trastornos de coagulación – Meteorismo y flatulencias fétidas – Dolor abdominal recurrente – Dolor lumbar – Irritabilidad – Trastornos de conducta – Artromialgias – Alteraciones del sueño – Convulsiones – Astenia – Abortos espontáneos reiterados.

Síntomas y signos incluyentes (no patognomónicos pero sí característicos de EC) sin puntaje y otros síntomas y signos adicionales (más característicos de otras patologías pero sí muy frecuentes en EC) sin puntaje.



- Aftas orales y otras ulceraciones mucosas – Ruidos hidoaéreos aumentados – Diagnóstico previo de dispepsia – Diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable – Intolerancia alimenticia – Intolerancia a los lácteos – Cefaleas – Anorexia – Pérdida de peso – Hipotrofia muscular – Acné no juvenil – Ulceras de córnea – Infecciones a repetición – Apatía – Depresión.
- Ciclo menstrual irregular – Constipación – Halitosis – Glositis – Cabello fino y quebradizo – Canas precoces – Áreas de alopecia – Uñas quebradizas – Piel seca.

Categorización de índice de ser celíaco:

Al analizar las variables según el nivel de sospecha de ser celíaco, se agruparon por suma de puntos en diferentes categorías a las que se les adjudicaron porcentajes de posibilidades de ser celíacos<sup>(29)</sup> (Programa Celiared del Ministerio de Salud de la Nación).

Con los registros obtenidos en la encuesta, se generó una base de datos a fin de estructurar organizadamente las variables involucradas en el estudio.

Se sumaron los puntajes de la ficha de cada alumno y se obtuvieron las siguientes 7 categorías que se observan en la tabla N° 2.

*Tabla N° 2: Categorías de acuerdo al puntaje de las fichas utilizadas y posibilidades de ser celíaco, de acuerdo al índice de sospecha.*

Categoría	Puntos	Posibilidades de ser celíaco
0	0 a 7	0%
1	8 a 11	10%
2	12 a 19	20%
3	20 a 23	40%
4	24 a 31	50%
5	32 a 49	80%
6	50 +	100%

*Fuente: Programa Celiared del Ministerio de Salud de la Nación Argentina<sup>(29)</sup>*

Se evaluaron los análisis realizados según los valores normales de laboratorio para cada uno de ellos, según los métodos utilizados se mencionan a continuación

<u>Análisis</u>	<u>Valor normal</u>
Glóbulos rojos	4,1 - 5,5
Glóbulos blancos	4,6 - 8,3
Hemoglobina	12 - 16 gr/dl
Hematocrito	36 - 48%
MCV	85 - 95
MCH	27 - 33
MCHC	32 - 34
Plaquetas	150-350
Neutrófilos	50 - 68%
Eosinófilos	1 - 4%
Basófilos	0 - 1%
Linfocitos	30 - 45%
Monocitos	3 - 6%
Sodio	135 - 145 mEq/L
Potasio	3,5 - 5 mEq/L
Cloro	96 - 106 mEq/L
Calcio	8,6 - 10,2 mg/dl
Fósforo	2,7 - 4,5 mg/dl
Glucosa	65 - 110 mg/dl
Proteínas Totales	6,6 - 8 gr/dl
Albúmina	3,4 - 4,8 gr/dl
AST (GOT)	0 - 38 U/L
ALT (GPT)	0 - 41 U/L
Fosfatasa Alcalina	0 - 270 U/L
Actividad de Protrombina (APP)	70 - 120%
Colesterol Total	0 - 200 mg/dl
HDL (lipoproteínas de alta densidad)	> a 35 mg/dl
LDL (lipoproteínas de baja densidad)	< a 110 mg/dl
Hierro	59 - 158 mg/dl
Ferritina	13 - 150
Transferrina	25,2 - 45,4 umol/l
% saturación transferrina	20 - 55%
IgA sérica total	61 - 348 mg/dl
IgA anti transglutaminasa	4 U/mL
IgA anti endomisio	Positiva
IgA anti péptido deaminado de gliadina	30 U/ml

Criterios diagnósticos:

Al paciente con anticuerpos positivos se le efectuó la biopsia intestinal. Con anticuerpos y/o biopsia positiva, se realizó el diagnóstico de EC, DLG estricta y de por vida y seguimiento posterior (en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Urgencias).

En casos de grupos de riesgo y/o alto índice de sospecha clínica, se hizo biopsia intestinal aún con anticuerpos negativos.

Para identificar los criterios de indicación de biopsia de intestino (alto nivel de sospecha) se les asignó puntajes a los síntomas, signos (mayores y menores), patologías asociadas y grupos de riesgo según su frecuencia<sup>(47)</sup>. En casos de anticuerpos negativos, pero con fuerte sospecha clínica (que estaría dada por al menos dos síntomas mayores, o uno mayor y dos menores, también se realizó la biopsia de intestino.

Otros casos en que se realizó la biopsia de duodeno son: alumnos con bajo peso (delgadez aceptable y moderada) y sobrepeso (sobrepeso y obesidad); familiares de celíacos, menarca tardía, con perfil de anemia, con perfil lipídico alterado, con trastornos de coagulación, hepatograma alterado, con osteoporosis, IgA total disminuída, diagnóstico previo de dispepsia o de síndrome de intestino irritable, otras intolerancias alimenticias y pertenecientes a grupos de riesgo (con enfermedades autoinmunes asociadas).

Estudios positivos: Según los métodos utilizados, la IgA antitransglutaminasa es positiva, mayor de 4 U/mL. La IgA antiendomiso es positiva o negativa. La IgA antipéptido deaminado de gliadina es positiva mayor de 30 U/ml. La biopsia de intestino se consideró positiva si la clasificación de Marsh era de grado II a IV, y el valor de corte para los LIEs (linfocitos intraepiteliales) mayor de 25%.

Seguimiento: a todos los alumnos se les entregaron sus estudios. A los que eran positivos, se les indicó la dieta, con controles posteriores al mes, 3 y 6 meses (o más frecuentemente, si lo ameritaba su evolución).

Laboratorio Específico: Se realizaron IgA Total, IgA **antiendomiso** (EMA) e IgA **antitransglutaminasa tisular humana** (AAtTG). En casos dudosos o de déficit de IgA total se determinaron las IgG antiendomiso y/o antitransglutaminasa, o bien, la **IgG antigliadina deaminada** (DGP-AGA)<sup>(48)</sup>.

Endoscopia: Se utilizó este método para la toma de biopsias múltiples de bulbo, 2º y 3º porción del duodeno.

Biopsia: Se cuantificaron las muestras con la Clasificación de Marsh modificada por Oberhuber (grados 0 a IV)<sup>(135,136)</sup>

**Diagnóstico Diferencial:** Se hizo diagnóstico diferencial con aquellas enfermedades que tienen sintomatología y alteraciones mucosas similares a la EC como: enfermedad de Whipple, *sprue* tropical, alergia a la proteína de la leche de vaca, intolerancias alimentarias y giardiasis, entre otros.

No se descartaron las lesiones tipo grado I de Marsh que podían presentar serología dudosa o negativa.

**Métodos de Laboratorio Clínico e Histopatológico:**

- Ig A total por nefelometría (autoanalizador Cobas c 311- Roche-Hitachi).  
Ac Antiendomiso Ig A (EMA) por Inmunofluorescencia indirecta sobre impronta comercial de esófago de mono BioSystems (dilución 1/5 en PBS pH= 7.2).  
Ac Antitransglutaminasa Ig A (ATG) por ELISA comercial (BioSystems).  
Ac Anti-péptidos de gliadina deaminados Ig G/A por ELISA comercial (Orgentec).
- Endoscopia: cuatro tomas de biopsia de bulbo, segunda y tercera porción duodenal al azar. Conservación con formol al 10%. Inclusión en tacos de parafina. Coloración de hematoxilina-eosina. Observación con microscopio óptico.
- Clasificación de Marsh-Oberhuber<sup>(135,136)</sup>.

**Análisis de los datos estadísticos:**

Para dar lugar al primer y tercer objetivos se analizaron para las variables categóricas, sus distribuciones de frecuencias y las comparaciones se efectuaron a partir de datos categorizados. Para el segundo objetivo se efectuó una descripción de frecuencias de síntomas y signos, y los valores obtenidos del análisis de laboratorio se describieron a partir de sus medidas de resumen y el análisis comparativo por ANAVA.

El software estadístico utilizado fue el InfoStat, y en todos los casos se consideró un nivel de significación del 95%.

Consentimiento informado:

Para mantener el resguardo ético y la confidencialidad de los datos consignados, fueron protegidos de acuerdo al secreto estadístico, secreto médico y de las disposiciones de la Ley Nacional N° 25326/00 de Protección de datos personales. De ninguna manera se pone de manifiesto la identidad del participante, éste tendrá un número de identificación, que sólo conocerá el investigador principal. El publicar en forma genérica, no proporciona datos sobre la identidad de los participantes.

El proyecto y plan de trabajo fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas.

Integración de recursos humanos: se cuenta con el apoyo de las Cátedras de Medicina II y III del Hospital Córdoba (UAMI N° 3) de la Práctica Final Obligatoria (FCM-UNC) del Servicio de Laboratorio del Hospital Córdoba, y de los Servicios de Gastroenterología y Endoscopia y Anatomía Patológica del Hospital de Urgencias de la Municipalidad de Córdoba.

No se contó con financiación especial para el estudio.

En anexo se adjuntan los comprobantes correspondientes.

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Apellido y nombres			N°		
Edad		Sexo	Fecha	Año Ingreso Carrera:	
Talla		Peso	IMC	Procedencia	

	Si	No		Si	No		Si	No
Diarrea*			Menarca (edad)			Cefaleas		
Malnutrición			Abortos reiterados			Anorexia		
Distensión abdom.			Irreg.ciclo			Pérd. Peso		
Talla baja			Infertilidad			Hipotrof musc		
Prolapso rectal			Impotencia sexual			Cabello fino quebrad.		
Anemia			Parto premat			Canas precoces		
Osteopenia			Artromialgias			Áreas alopecia		
Osteoporosis			Alteraciones sueño			Uñas quebradizas		
Tetania			Convulsiones			Piel seca		
Fracturas espontáneas			Calcific. Cerebrales			Acné no juvenil		
Edemas			Halitosis			Úlceras córnea		
Alt. Esmalte Dental			Lengua saburral			Infec. Repetición		
			Aftas			Apatía		
Diabetes tipo I			Astenia			Depresión		
Colagenopatías			RHA aumentados			Miopatías		
Hepatitis autoinmune			Dx. previo dispepsia					
Tiroiditis			Dx. Previo Intest. Irrit.					
Nefropatías			Intol. Alimenticia**					
Familiares Celíacos			Intol. lactosa niñez					
Trast. Coagulación			Intol. lactosa actual					
Otras autoinmunes			Examen físico					
Constipación								
Meteorismo-fétidez								
Náuseas-vómitos								
Dolor abdom. recurr.								
Dolor lumbar								
Irritabilidad								
Trastornos conducta								

\*Características heces

\*\*Qué alimentos?

E mail:

Adaptada de referencia (Cueto Rua)<sup>(20)</sup>.

## **Consentimiento informado**

**1. Invitación a participar:** Como estudiantes de Medicina, comprometidos con la actualización continua de la investigación es que llegamos a Ud. para invitarlo a participar en un estudio clínico, hecho desde Córdoba, con alumnos de varias provincias y en la Universidad Nacional de Córdoba.

Título de la Investigación: Detección de EC en una población de estudiantes de Medicina.

Investigador responsable: Sra. Médica Edelweiss Casella

### **Objetivos del trabajo:**

#### Generales:

- Caracterizar epidemiológicamente para la EC a la población universitaria de estudiantes de Medicina que cursan de 4<sup>º</sup> a 6<sup>º</sup> año de la Carrera.

#### Específicos:

- Identificar la prevalencia de la EC en todas sus formas clínicas en el grupo estudiado
- Caracterizar según los aspectos clínicos y de laboratorio al grupo de estudiantes con o sin EC

**2. En qué va a consistir su participación:** En él, sólo tendrá que llenar esta formalidad, donde accede a responder fielmente a la anamnesis, permitir su examen físico y que le extraigan sangre para realizar estudios de rutina y anticuerpos específicos para EC. Los resultados de los mismos le serán entregados en 30 días. En caso de ser positivos los análisis, se le propondrá realizar una biopsia duodenal mediante endoscopia. Si ésta es positiva, será tratado como paciente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Municipal de Urgencias de Córdoba y se le brindarán todos los informes necesarios para su tratamiento y seguimiento; en caso de eventos adversos se arbitrarán las medidas necesarias para solucionarlos.

### **3. Cuanto va a durar su permanencia en el estudio:**

Su participación comienza con la lectura de este consentimiento y su correspondiente aprobación; consulta médica: anamnesis, examen clínico, pruebas de laboratorio y eventualmente toma de biopsia por endoscopia y llenado de la encuesta. En cualquier momento en el que Ud. quiera desistir del estudio, podrá hacerlo.

**4. Su colaboración es voluntaria y No existe retribución económica, ni de otra índole.**

**5. Confidencialidad de los datos personales. su no publicación.**

Los datos por Usted consignados están protegidos por el secreto estadístico, secreto médico y de acuerdo con las disposiciones de la Ley Nacional N° 25326/00 de Protección de datos personales. De ninguna manera se pondrá de manifiesto la identidad del participante, excepto para el investigador principal. El publicar en forma genérica, no proporciona datos sobre la identidad de los participantes. Cada participante tendrá un número de identificación, que sólo lo conocerá el investigador principal.

**6. Si su estudio es positivo, con confirmación diagnóstica según los criterios establecidos en los puntos 2 y 3, contará con el asesoramiento médico adecuado para su tratamiento.**

**7. Firma del participante aceptando el formulario convencional del Hospital (anexo). Dos testigos: deben atestiguar que no conocen ni al médico ni al participante, con sus firmas manifiestan que no hubo presiones para firmar el consentimiento y que el participante lo comprendió correctamente.**

Después de haber sido evaluado clínicamente, se concluye que el procedimiento indicado en su caso es la endoscopia esófago gastroduodenal para tratar de llegar a un diagnóstico certero. Este procedimiento requiere ayuno de 8 horas y de medicación previa que lo ayudará a tolerar mejor las molestias que le pudiera ocasionar, tales como arcadas y molestias en la garganta. También se le administrará en forma tópica anestesia mediante vaporización local y sedación endovenosa. Esta última se administra lentamente y se dosifica de acuerdo a su tolerancia individual. En ocasiones pueden administrarse drogas para retardar los movimientos del tracto digestivo superior a los efectos de mejorar la visualización en ciertas circunstancias. Durante el procedimiento un asistente paramédico controlará su estado clínico y grado de confort y suministrará asistencia técnica al endoscopista. Mientras dure el estudio permanecerá recostado en una camilla en posición lateral izquierda. El endoscopio flexible se introducirá a través de su cavidad bucal al tiempo que se le ordenará tragar mientras se aplica una suave presión a la altura de la faringe, el instrumento será entonces introducido bajo visión directa a través del esófago y estómago y generalmente en la segunda porción del duodeno, el procedimiento requiere habitualmente entre 15 y 20 minutos. Al concluir el mismo será observado durante un período de 20 a 30 minutos para controlar su recuperación y a



continuación, se le permitirá retirarme con las instrucciones pertinentes. La esofagogastroduodenoscopia es un procedimiento simple pero no está exento de complicaciones. Entre los riesgos posibles de esta exploración se incluyen: eventos cardíacos, neumonía por aspiración, distensión abdominal, dolor, hipotensión, flebitis, reacciones alérgicas, hemorragia y perforación. Algunas de estas complicaciones muy rara vez pueden requerir intervención quirúrgica.

**Doy mi consentimiento** para realizar los procedimientos diagnósticos y tratamiento descritos en este documento. **Se me ha explicado** en qué consiste y qué objetivos buscan, de igual modo que se me han aclarado los beneficios y riesgos más frecuentes y graves, así como otras molestias que pudieran producirse. **Entiendo** que quien realice los procedimientos será un profesional con la experiencia apropiada y en caso de ser un profesional en formación, contará con la supervisión de quien la tenga. **Entiendo** que cualquier procedimiento, además de los descritos en este formulario será realizado solamente si es necesario para salvar mi vida o prevenir serio daño a mi salud.

**Han enumerado** todos los procedimientos y expongo cuales no deseo que me sean realizados sin preguntármelo con anterioridad. **Pude hacer todas las preguntas** y estas fueron respondidas satisfactoriamente. **Comprendí todo** lo anterior y me siento satisfecho con ello.

Firma del paciente..... DNI N° .....

Aclaración..... Lugar y fecha.....

# RESULTADOS

### DESCRIPCION DE DATOS DEMOGRAFICOS

Teniendo en cuenta los objetivos planteados, el presente capítulo muestra los resultados, en primera instancia, en población general y luego se presenta el perfil por grupo de estudio ya sea Con y Sin Laboratorio y Con y Sin Diagnóstico de Celiaquía.

La muestra total analizada en el presente trabajo está constituida por 638 alumnos de los últimos años de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba.

En cuanto a la distribución del grupo estudiado según el sexo se observó que 442 estudiantes eran de sexo femenino y 196 de sexo masculino, con un predominio de mujeres respecto a los varones ( $p < 0,001$ ), en una relación de 2/1, tal como se observa en la siguiente figura.

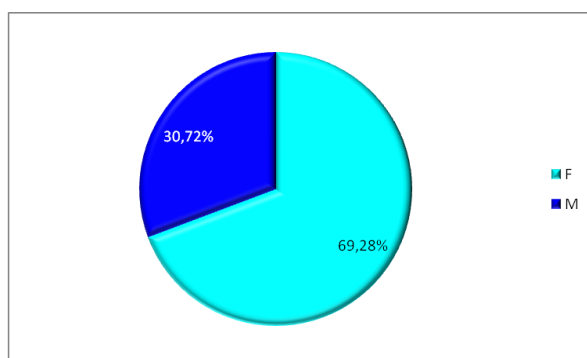


Fig. N° 1: Distribución de los estudiantes según sexo ( $n=638$ ).  
Ref: F: sexo femenino. M: sexo masculino

Las edades del grupo estudiado oscilaron entre 19 y 38 años, con una media de  $23,28 \pm 0,10$  años. Con valores similares en sexo femenino y masculino ( $23,14 \pm 0,13$  años y  $23,58 \pm 0,18$  años respectivamente), cuya frecuencia por edades se muestra en la siguiente tabla.

Tabla N°1: Edad de los estudiantes según el sexo ( $n=635$ ).

Edad	Femenino (FA)	Masculino (FA)
<21	24	4
<b>21</b>	<b>107</b>	<b>41</b>
<b>22</b>	<b>100</b>	<b>27</b>
<b>23</b>	<b>63</b>	<b>51</b>
24	51	18
>24	95	54
Total	440	195

Ref: FA: frecuencia absoluta

Esta muestra configura el 12,73% de la población anual de la carrera<sup>(137)</sup>.

En cuanto a la procedencia de los estudiantes incluidos en el estudio se registró que 502 eran de nacionalidad argentina y 10 eran extranjeros (ver Fig. N° 2). Estos últimos pertenecían a países cercanos tales como Bolivia, Brasil, Chile y Perú.

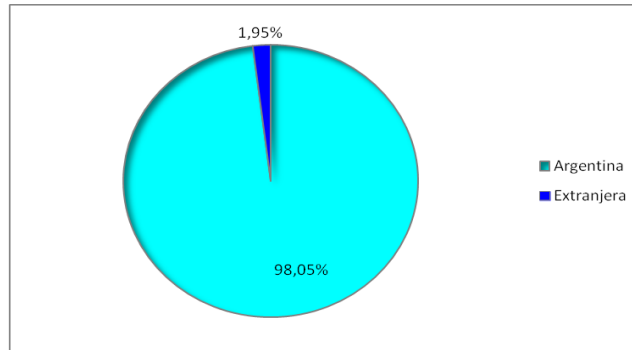


Fig. N° 2: Distribución de los estudiantes incluidos en el estudio según su nacionalidad (n=635).

Al analizar la distribución respecto a la procedencia por provincia, de los estudiantes incluidos en la investigación, se destaca que abarcan todas las provincias, salvo Tucumán. En la siguiente figura se muestra la distribución porcentual de la procedencia anteriormente descrita.

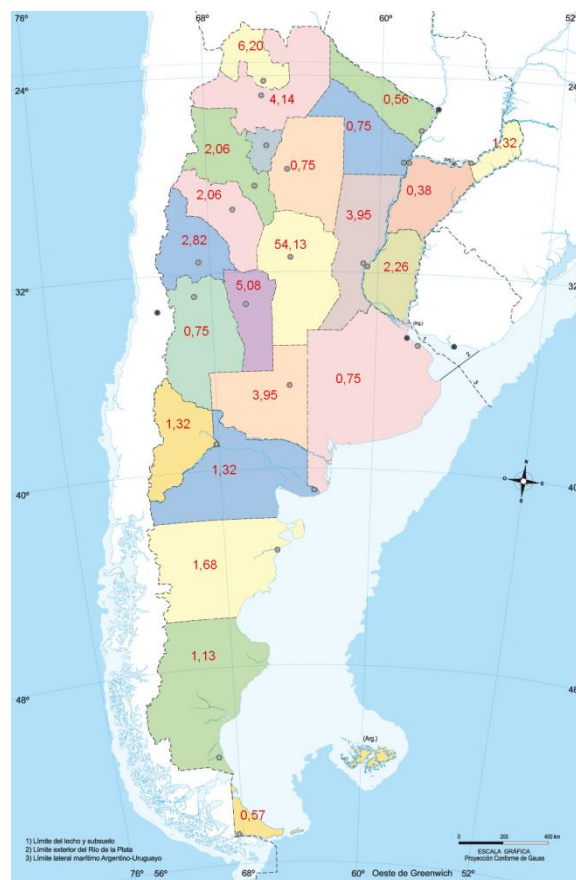


Fig. N° 3: Distribución de la procedencia de los alumnos en las diferentes provincias argentinas (n=635). Los valores representan la distribución porcentual de los estudiantes por provincia.

En la figura N° 4 se observa la distribución porcentual de los 281 estudiantes de Córdoba, según procedieran de la ciudad capital o de localidades del interior de la provincia de Córdoba (165 y 116 estudiantes respectivamente).

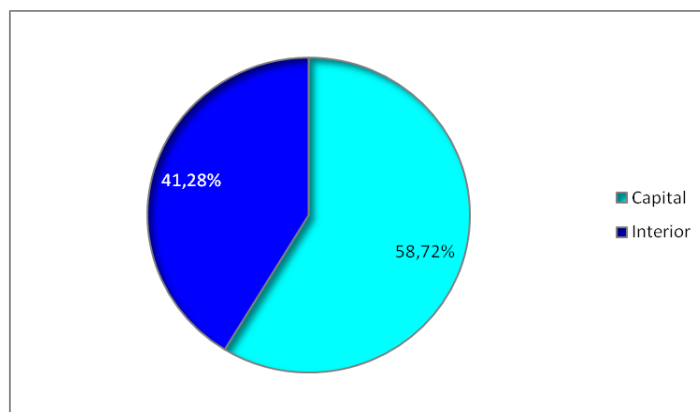


Fig. N° 4: Distribución porcentual de los estudiantes según fueran de Córdoba capital, o del interior de la provincia (n=281)

La talla de los alumnos osciló entre 149 cm y 197 cm con una media de  $177,58 \pm 0,54$  cm para los varones y  $163,37 \pm 0,32$  cm para las mujeres. Respecto al peso, el mismo osciló entre 39 y 127 kg. Para los varones, presentó una media de  $77,99 \pm 0,89$  kg y las mujeres de  $58,40 \pm 0,44$  kg.

La mayoría del grupo estudiado está dentro de la categoría de normopeso (69,29%), al evaluar esta categoría según el sexo de los estudiantes se observó predominio en ambos grupos (78,67% en el grupo de mujeres y 57,75% en el grupo varones). Siguiendo en frecuencia se presenta el sobrepeso y la obesidad, ambos con predominio en los varones (41,18%), (11,61% en las mujeres), y posteriormente la delgadez aceptable y moderada que predominó en las mujeres (9,72%), (1,07% en los varones). En todos los casos los valores de significación en las comparaciones fueron de  $p < 0,05$ .

En la Tabla N° 2, se presentan las frecuencias absolutas de los grupos de índice de masa corporal según sexo.

Tabla N° 2: Distribución de frecuencia del índice de masa corporal de los estudiantes de acuerdo al sexo. (n=608)

Sexo	IMC expresada en frecuencia absoluta				Total
	DA y DM	NP	SP	OI, OII y OIII	
F	41*	332	40	9	422
M	2	108	65*	12*	187

Ref: IMC: denominación por categoría de índice de masa corporal. DM: delgadez moderada. DA: delgadez aceptable. NP: normopeso. SP: sobrepeso O I: obesidad grado 1. O II: obesidad grado 2. O III: obesidad grado 3. F: sexo femenino. M: sexo masculino. \* $p < 0,05$ .

Al evaluar el índice de masa corporal según las edades, se observa que el 12,90% presenta sobrepeso y obesidad entre los 21 y 24 años, en ambos sexos, según puede verse en la tabla N° 3.

Tabla N° 3: Distribución de los estudiantes en grupos por la clasificación de la OMS de índice de masa corporal según su edad. (n=605)

Edad	IMC expresada en frecuencia absoluta		
	DA y DM	NP	SP y O
<21	4	20	2
21	9	113	18
22	17	85	17
23	2	82	26
24	4	46	17
25	2	26	8
26	1	22	13
>26	4	42	25
Total	43	436	126

Ref: IMC: índice de masa corporal. DM: delgadez moderada. DA: delgadez aceptable. NP: normopeso. SP: sobrepeso O: obesidad.

### CATEGORIZACIÓN DE ÍNDICE DE SOSPECHA DE SER CELÍACO

Teniendo en cuenta el criterio de clasificación de los participantes del estudio, según los datos de la ficha clínica, tal como se expresó en el capítulo de Material y Método, se analizaron 7 categorías.

Con los puntajes de cada ficha, se agrupó a los estudiantes en categorías de acuerdo al índice de sospecha lo cual tiene asignado un porcentaje de posibilidades de ser celíacos.

Al aplicar estos criterios de la clasificación se observó que la mayor frecuencia de estudiantes se encuentra entre las categorías 0 y 2 con el 85,25% de los casos (81,41% en el sexo femenino y 93,87% en el masculino), el 14,75% restante de los estudiantes incluidos en el estudio ( $p < 0,01$ ) quienes se ubican entre las categorías 3 y 6, y poseen entre un 40% y 100% de posibilidades de ser celíacos. (Ver figura N° 5)

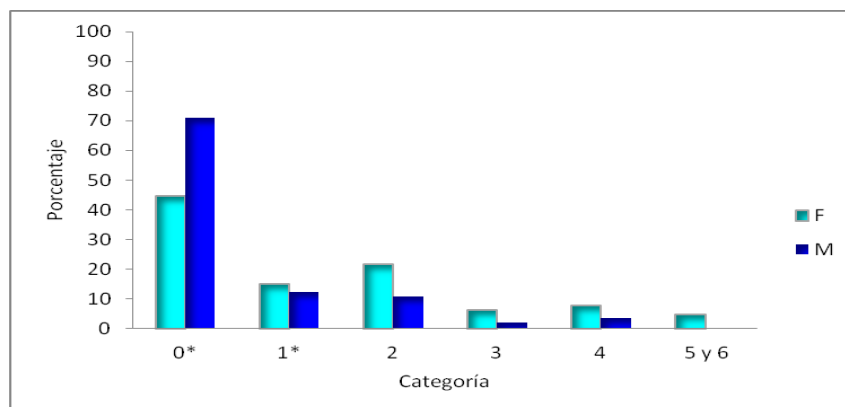


Fig. N° 5: Distribución en las categorías de acuerdo al índice de sospecha de ser celíaco según el sexo de los estudiantes (n=638)

Ref: posibilidades de ser celíaco: 0: 0%. 1: 10%. 2: 20%. 3: 40%. 4: 50%. 5: 80% 6: 100%. F: sexo femenino. M: sexo masculino. \*  $p < 0,0001$

Es de destacar que el sexo femenino predominó en todas las categorías estudiadas en relación al sexo masculino ( $p < 0,0001$ ), salvo en la categoría sin síntomas donde predominaron los varones.

### SÍNTOMAS MAYORES, SIGNOS MAYORES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Evaluando la ficha de cada estudiante, se observa que la mayoría presentó entre 0 y 1 síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas en relación a los grupos con 2 o más síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas ( $p < 0,0001$ ). Esto implica que los primeros grupos descriptos, que representan el 70,22% de los alumnos estudiados, no categorizan por sí solos para efectuar la biopsia de duodeno.

A los alumnos con 2 o más síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas se les solicitó biopsia de duodeno. (Tabla N° 4)

Tabla N° 4: Distribución de la frecuencia de síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas por estudiante.

Sx>, Sg> y EA	Femenino (FA)	Masculino (FA)
0*	152	110
1*	131	55
2	91	26
3	42	3
4 a 6	26	2
Total	442	196

Ref: Sx: síntomas. Sg: signos. EA: enfermedades asociadas. FA: frecuencia absoluta (n=638). \* $p < 0,0001$

Al analizar las categorías de síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas según el sexo se observó que en la categoría de 0 y 1, hubo un predominio de los varones en relación a las mujeres (84,18% y 64,03% respectivamente  $p < 0,0001$ ), mientras que la categoría de 4 a 6 síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas, el predominio fue de las mujeres (5,88% y 1,02% respectivamente,  $p < 0,0001$ ).

Los síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas que más frecuentemente presentaron los alumnos fueron la distensión abdominal y la diarrea (17,87%), los cuales son síntomas de la celiacía clásica, la anemia (12,85%) y las alteraciones del esmalte dental (11,76%), ambos síntomas y signos extradigestivos más frecuentes en la celiacía atípica, y los antecedentes de familiares celíacos en primer grado (7,37%). El resto de los síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas (edemas, prolapso rectal, osteoporosis, tetania, colagenopatías, tiroiditis autoinmunes, hepatitis autoinmunes y nefropatías autoinmunes) estuvieron presentes con menor frecuencia, lo que se puede observar en la siguiente figura.

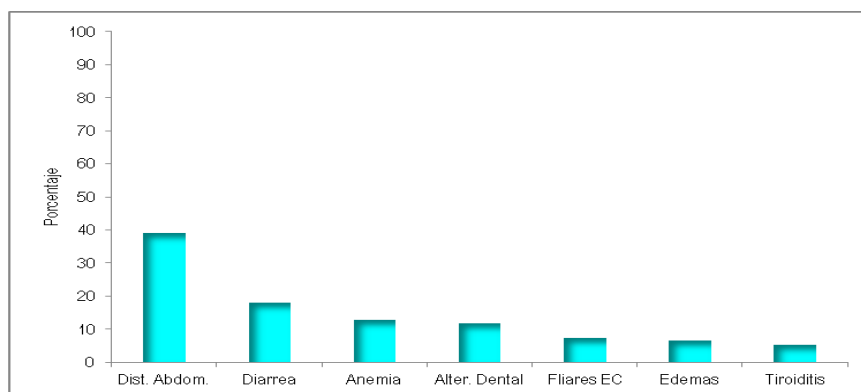


Fig. N° 6: Distribución de síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas más frecuentemente presentadas por los estudiantes ( $n=638$ ).

Ref: DistAbd: distensión abdominal. Esmalte: alteraciones del esmalte dental. Fliares EC: familiares celíacos

### SÍNTOMAS Y SIGNOS MENORES

El 45,48% de las mujeres y el 65,82% de los varones presentaron entre 0 y 1 síntomas y signos menores.

Es de destacar que el criterio clínico refiere que con 2 o más síntomas o signos menores más un síntoma mayor, signo mayor o enfermedad asociada, amerita para realizar biopsia de duodeno.

Según estos datos, se solicitaron 21 biopsias de duodeno (11,29%).

En cuanto a los alumnos con 2 y 3 síntomas y signos menores, el 29,41% corresponde al sexo femenino y 26,02% al sexo masculino, mientras que el 25,11% de las mujeres y el 8,16% de los varones tuvieron entre 4 y 12 síntomas y signos menores cada uno. (Figura N° 7)



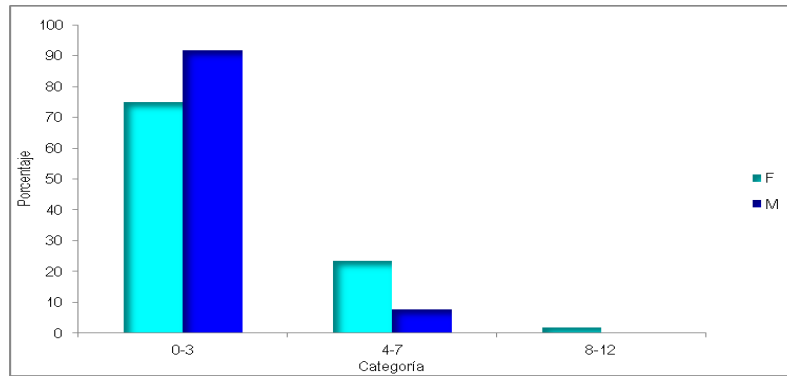


Fig. N° 7: Distribución de las categorías de síntomas y signos menores presentados en el grupo de estudio, según el sexo (n=638).

Ref: F: sexo femenino. M: sexo masculino. Categorías: número de síntomas y signos menores: 0-3; 4-7 y 8-12

Los síntomas y signos menores que más frecuentemente presentaron los alumnos fueron: dolor abdominal recurrente y astenia (29,78%), meteorismo y flatulencias fétidas (27,74%), alteraciones del sueño (27,12%), dolor lumbar (26,02%) e irritabilidad (23,67%). El resto de los síntomas y signos menores (artromialgias, náuseas y vómitos, trastornos de conducta y abortos espontáneos), estuvo presente con menor frecuencia.

### SÍNTOMAS Y SIGNOS INCLUYENTES

Los síntomas y signos incluyentes son muy característicos aunque no patognomónicos de la EC, por lo que ameritan la realización de la biopsia duodenal. En la siguiente tabla se muestra la distribución del número de síntomas y signos incluyentes que presentaron los alumnos. Se observa que el 21,28% de mujeres y el 42,86% de varones no presentaron estos síntomas y signos incluyentes predominando proporcionalmente entre los varones la ausencia de estos síntomas ( $p < 0,0001$ ). Mientras que el 62,44% del sexo femenino y el 50,51% del sexo masculino presentaron entre 1 y 3 síntomas y signos incluyentes por cada estudiante, predominando en este caso el grupo femenino ( $p < 0,0001$ ).

Tabla N° 5: Distribución de síntomas y signos incluyentes que presentaron los alumnos (n=638).

Sx y sg Incluyentes	F (FA)	M (FA)
0	94	84*
1	133*	57
2	75*	25
3	68*	17
4	26	7
5	16	3
6	16	1
7 a 11	14	2
Total	442	196

Ref: Sx: síntomas. Sg: signos. F: sexo femenino. M: sexo masculino. FA: frecuencia absoluta. \*  $p < 0,0001$ .

Sólo al 8,46% de los alumnos con estos síntomas o signos no se les había solicitado la biopsia por otros criterios y se les agregó el pedido de biopsia de duodeno.

Los síntomas y signos incluyentes que más frecuentemente presentaron los alumnos fueron: cefaleas (43,89%), ruidos hidroaéreos aumentados (23,82%), aftas (22,26%), acné no juvenil (12,23%), intolerancia alimentaria (10,19%) e intolerancia a los lácteos (9,09%), diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable (10,03%) y de dispepsia (8,93%), pérdida de peso (8,31%) y depresión (7,68%). El resto de los síntomas y signos incluyentes (infecciones a repetición, apatía, anorexia, hipotrofia muscular y úlceras de córnea) estuvieron presentes en menores proporciones.

En la figura N° 8 se muestra la distribución porcentual según cantidad de síntomas que presentaban los estudiantes. La mayoría del grupo estudiado tuvo entre 0 y 1 síntomas y signos incluyentes por alumno ( $p < 0,001$ ).

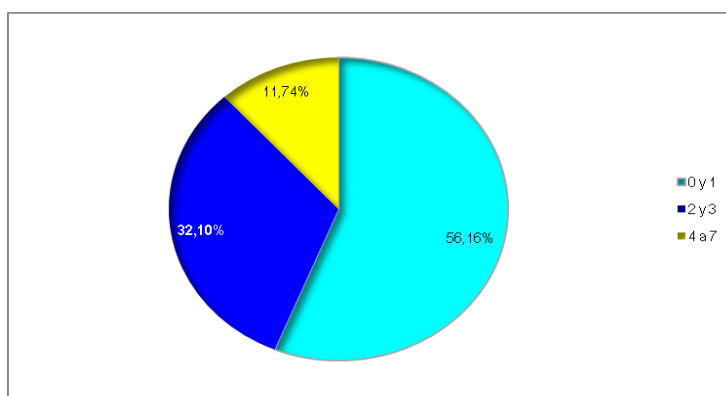


Fig. N° 8: Distribución de las categorías de síntomas y signos incluyentes presentados por los estudiantes, expresados en porcentajes ( $n=638$ ). \*  $p < 0,001$

### SÍNTOMAS Y SIGNOS ADICIONALES

La tabla N° 6 muestra las frecuencias absolutas correspondientes a la distribución porcentual en donde el 21,95% de las mujeres y el 51,53% de los varones no presentaron síntomas ni signos que fueron agrupados en "síntomas y signos adicionales". En este grupo, la presencia de otros síntomas y signos predomina en las mujeres respecto a los varones (61,31% y 47,94% respectivamente;  $p < 0,001$ ).

Tabla N° 6: Distribución de síntomas y signos adicionales que presentaron por alumno (n=638).

Sx y Sg Adicionales	F (FA)	M (FA)
0	97*	101*
1	97	62
2	101	22
3	73	10
4 a 7	74	1
Total	442	196

Ref: Sx: síntomas. Sg: signos. F: sexo femenino. M: sexo masculino. FA: frecuencia absoluta. \*  $p < 0,001$

Los síntomas y signos adicionales que presentaron los alumnos con mayor frecuencia fueron: piel seca (37,46%), constipación (32,60%), uñas quebradizas (21,94%), cabello fino y quebradizo (20,85%), ciclo menstrual irregular (17,87%) y canas precoces (11,60%). El resto de los síntomas y signos adicionales (halitosis, glositis y alopecia) estuvieron presentes en menores porcentajes. Esta distribución se muestra en la figura N° 9.

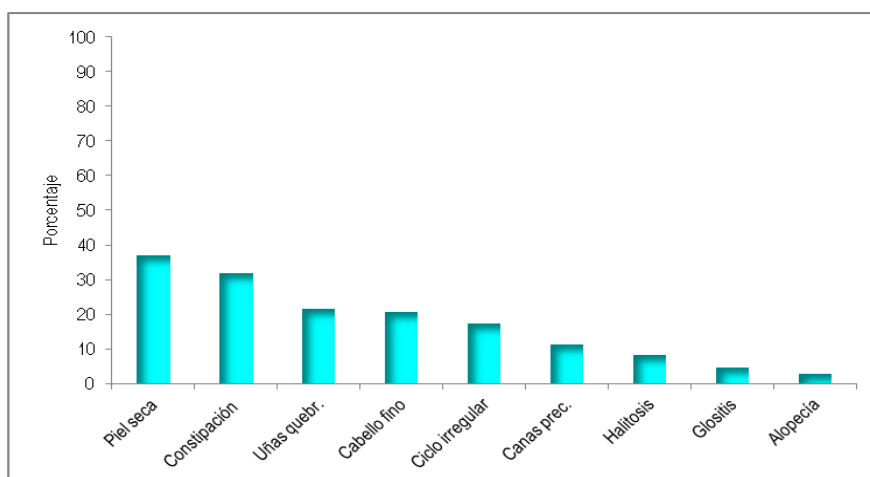


Fig. N° 9: Distribución de síntomas y signos adicionales presentados por los estudiantes, expresados en porcentajes (n=638).

Ref: uñas quebr.: uñas quebradizas. Canas prec.: canas precoces.

### MENARCA

En el grupo estudiado, 19 alumnas tuvieron su menarca entre los 8 y 10 años, 273 alumnas entre los 11 y 13 años y el resto de las 89 estudiantes, más allá de los 14 años (menarca tardía)<sup>(138)</sup>. En la siguiente figura se observan los porcentajes, que si bien la mayoría de las alumnas, la tuvieron entre 11 y 13 años, es de destacar que el 23,24% de las estudiantes tuvieron su menarca de los 14 años en adelante.

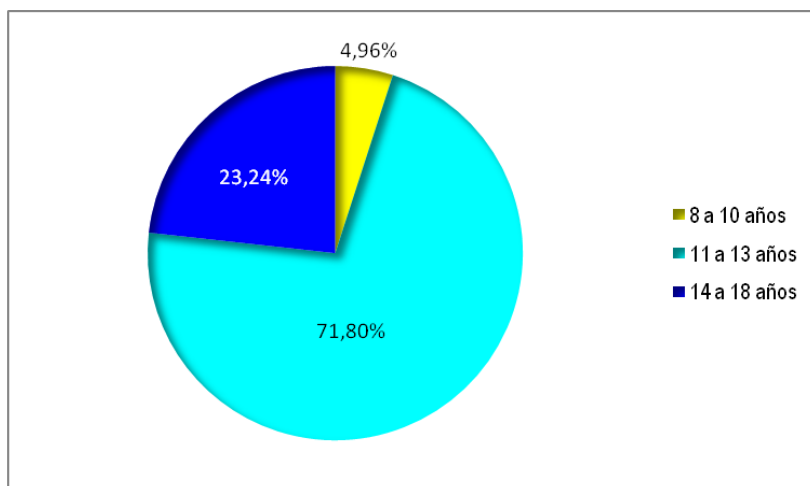


Fig. N° 10: Distribución de la edad de la menarca de las estudiantes expresada en porcentajes (n=381).

### LABORATORIO

Respecto al análisis de la distribución de frecuencias de los síntomas y signos encuestados, es de destacar que el 86,68% del grupo estudiado tuvo síntomas, signos o enfermedades asociadas de los preguntados en relación a la EC.

El laboratorio fue indicado en el total de los alumnos estudiados obteniéndose un grupo de 186 estudiantes con análisis efectuados lo cual representa el 29,15% de la muestra.

Tabla N° 7: Distribución de los alumnos que hayan realizado o no el laboratorio, según el sexo (n=638).

Grupo	F (FA)	M (FA)
Con Lab	141*	45*
Sin Lab	301	151
Total	442	196

Ref: F: sexo femenino. M: sexo masculino. Con Lab: con laboratorio realizado. Sin Lab: sin laboratorio realizado. FA: frecuencia absoluta. \* p=0,02

Los alumnos que realizaron el laboratorio fueron el 29,15% del grupo y más frecuentemente en el sexo femenino (31,90% en las mujeres y 22,96% en los varones) (p=0,02). (Tabla N° 7)

La media de edad del grupo con laboratorio fue significativamente menor a la edad del grupo que no se efectuó el laboratorio (22,69±0,18 años y 23,60±0,13 años respectivamente, p<0,05).

Tabla N°8: Distribución de la procedencia de los estudiantes según tengan o no el laboratorio realizado y según su sexo. (n=502)

Procedencia	Con Lab (FA)		Sin Lab (FA)	
	F	M	F	M
Cba Cap	53	10	73	29
Cba int	32	12	57	15
Otras	41	18	92	70
Total	126	40	222	114

Ref: F: sexo femenino. M: sexo masculino. Con Lab: con laboratorio realizado. Sin Lab: sin laboratorio realizado. FA: frecuencia absoluta. Cba Cap: Córdoba capital. Cba int: Córdoba interior.

El 64,46% de los estudiantes del grupo con laboratorio y el 51,79% del sin laboratorio provenían de Córdoba (capital e interior).

En la tabla N° 8, se observa que el 30% eran de la provincia de Córdoba y el 22% eran del interior del país, siendo Jujuy y San Luis las provincias que tienen una mayor participación.

Tabla N° 9: Distribución de los alumnos con y sin el laboratorio realizado según la categoría de índice de masa corporal y el sexo. (n=609)

IMC	Con Lab (FA)		Sin Lab (FA)	
	F	M	F	M
DA y DM	17	1	24	1
NP	105	29	227	79
SP	12	11	28	54
OI, OII y OIII	3	4	6	8
Total	137	45	285	142

Ref: Con Lab: con laboratorio realizado. Sin Lab: sin laboratorio realizado. DA: delgadez aceptable. DM: delgadez moderada. NP: normopeso. SP: sobrepeso. OI: obesidad grado 1. OII: obesidad grado 2. OIII: obesidad grado 3. F: sexo femenino. M: sexo masculino. FA: frecuencia absoluta.

La distribución del perfil del índice de masa corporal con y sin laboratorio fue similar, lo cual indica que la percepción de su índice de masa corporal no fue determinante para asumir la necesidad de efectuar el estudio de laboratorio solicitado. (Figura N° 11)

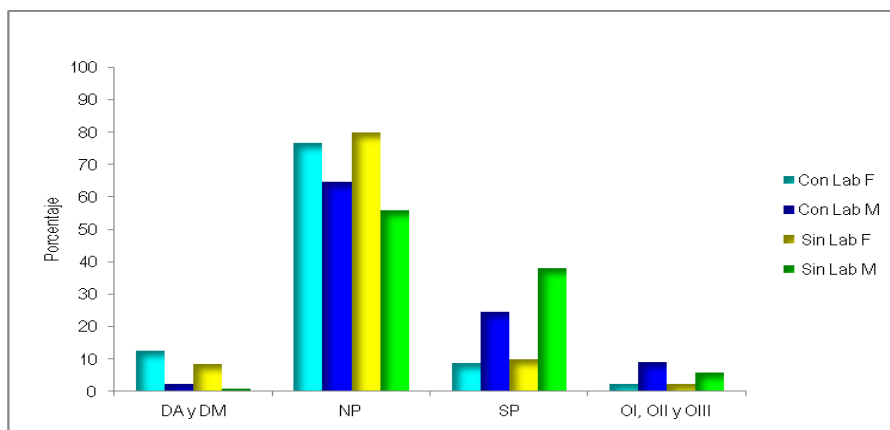


Fig. N° 11: Distribución de los estudiantes con y sin el laboratorio realizado según el índice de masa corporal (n=638).

Ref: Con Lab: con laboratorio realizado. Sin Lab: sin laboratorio realizado. F: femenino. M: masculino. DA: delgadez aceptable. DM: delgadez moderada. NP: normopeso. SP: sobrepeso. OI: obesidad grado 1. OII: obesidad grado 2. OIII: obesidad grado 3.

Entre los alumnos que se realizaron el laboratorio, al igual que en los que no lo efectuaron, predominó el normopeso (21% y 47,96% con y sin laboratorio respectivamente), sin embargo entre los que hicieron el laboratorio las frecuencias siguieron con la delgadez aceptable entre las mujeres (12,41% en el sexo femenino y 2,22% en el sexo masculino) y el sobrepeso en los varones (24,44% en el sexo masculino y 8,76% en el sexo femenino). Entre los que no se realizaron el laboratorio, en ambos sexos predomina el normopeso siguiendo el sobrepeso (12,85%).

Al analizar el índice de sospecha de ser celíaco por categorías entre quienes realizaron el laboratorio, se observa que si bien la mayoría (58,60%) tenían un bajo índice de sospecha (0-10% de posibilidades de ser celíaco), el 15,05% tenían un índice entre 50 y 100% de posibilidades de ser celíacos. (Figura N° 12)

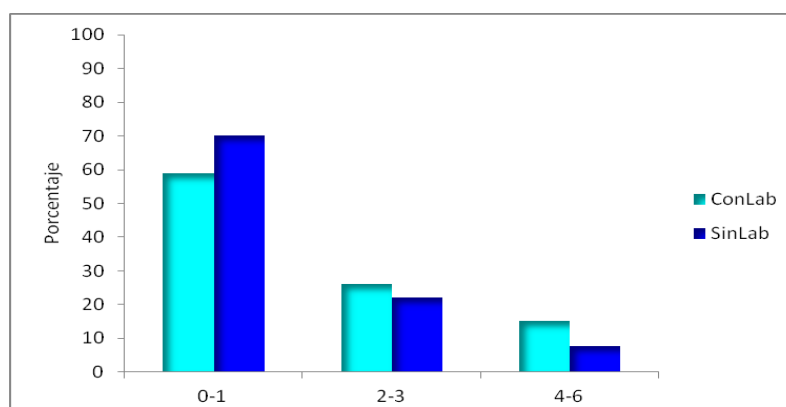


Fig N° 12: Distribución de las categorías de índice de sospecha de ser celíaco, según tengan o no el laboratorio realizado (n=638).

Ref: ConLab: con laboratorio realizado. SinLab: sin laboratorio realizado.

Las categorías de índice de sospecha de ser celíaco para los grupos con y sin laboratorio realizado fueron similares, salvo cuando las analizamos por sexo, que predominaron las categorías con bajo índice en el sexo masculino (82,23% 83,45% con respecto al sexo femenino 51,06% y 63,46%) y con alto índice entre las mujeres (19,15% y 9,30% con respecto a los varones con 2,22% y 4,63%) como lo muestra la figura N° 13.

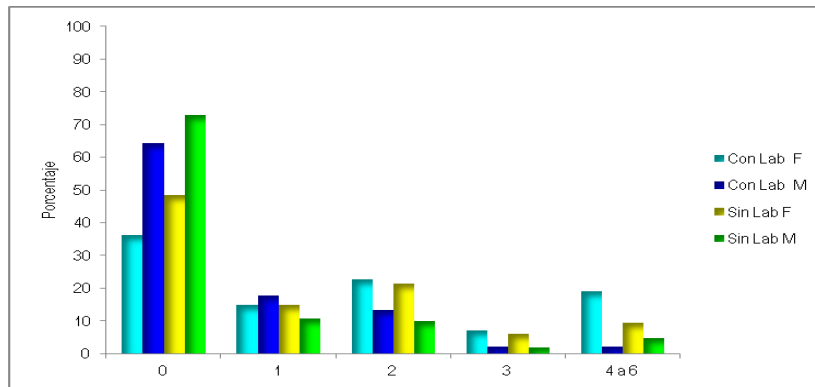


Fig. N° 13: Distribución de las categorías de índice de sospecha de ser celíaco que presentaron cada uno de los estudiantes según el sexo, expresados en porcentajes (n=638).

Ref: Con Lab F: con laboratorio realizado, sexo femenino. Con Lab M: con laboratorio realizado, sexo masculino. Sin Lab F: sin laboratorio realizado, sexo femenino. Sin Lab M: sin laboratorio realizado, sexo masculino. Posibilidades de ser celíacos: 0: 0%. 1: 10%. 2: 20%. 3: 40%. 4 a 6: 50 a 100%.

Al analizar la clínica presentada por los alumnos, en la figura N° 14, se observa que entre quienes se realizaron el laboratorio, el 70,76% presentaron entre 0 y 1 síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas por estudiante (56,74% entre las mujeres y 75,56% entre los varones). Con 2 o más de ellos 43,26% en el sexo femenino y 26,66% en el sexo masculino.

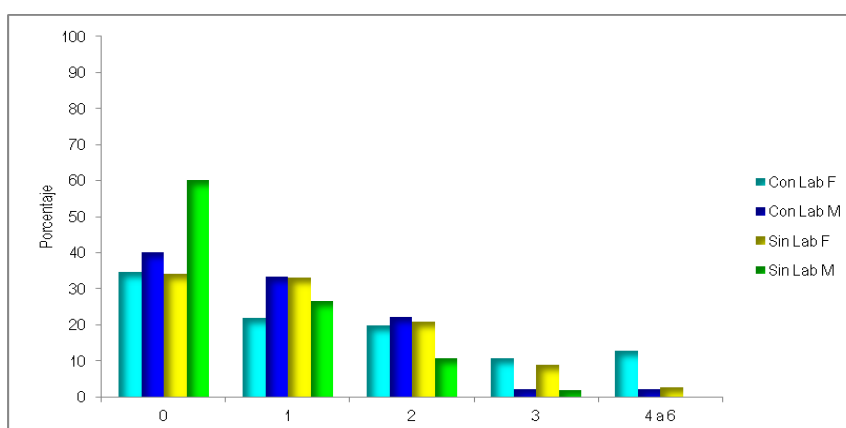


Fig. N° 14: Distribución de síntomas y signos mayores y enfermedades asociadas que presentaron por estudiante, según tengan o no el laboratorio realizado y por sexo, expresados en porcentajes (n=638).

Ref: Con Lab F: con laboratorio realizado, sexo femenino. Con Lab M: con laboratorio realizado, sexo masculino. Sin Lab F: sin laboratorio realizado, sexo femenino. Sin Lab M: sin laboratorio realizado, sexo masculino.

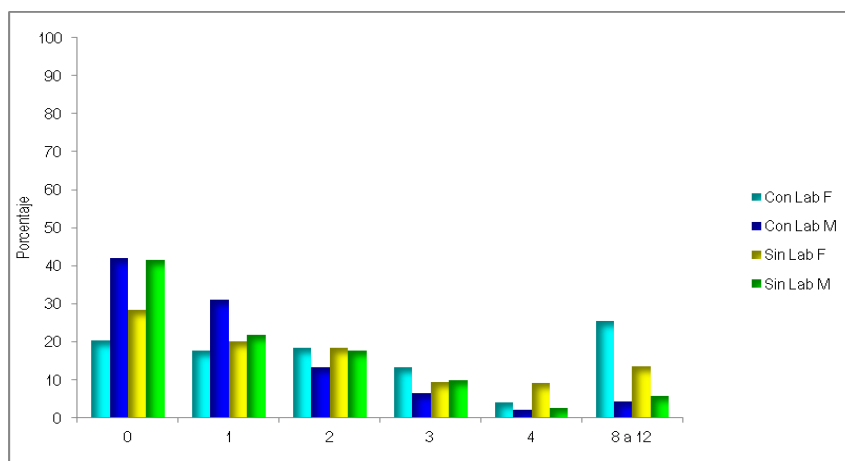


Fig. N° 15: Distribución de síntomas y signos menores que presentaron los estudiantes, según el sexo, expresados en porcentaje (n=638).

Ref: Con Lab F: con laboratorio realizado, sexo femenino. Con Lab M: con laboratorio realizado, sexo masculino. Sin Lab F: sin laboratorio realizado, sexo femenino. Sin Lab M: sin laboratorio realizado, sexo masculino.

Entre quienes se realizaron el laboratorio, el 68,28% presentaron entre 0 y 2 síntomas y signos menores por estudiante. Con más de 2 de ellos 43,27% en el sexo femenino y 13,34% en el sexo masculino, de acuerdo a los parámetros anteriormente enunciados, se solicitaron las biopsias de duodeno a 41 estudiantes (22,04%). (Figura N° 15)

El 91,85 presentaron entre 0 y 4 síntomas y signos incluyentes por estudiante en ambos grupos. Y de ellos sólo el 1,41% tuvo 1 ó 2 síntomas o signos incluyentes a los que no se les había solicitado la biopsia por otros criterios y se les agregó el pedido de biopsia de duodeno ya que todos habían realizado el laboratorio. (Figura N° 16)

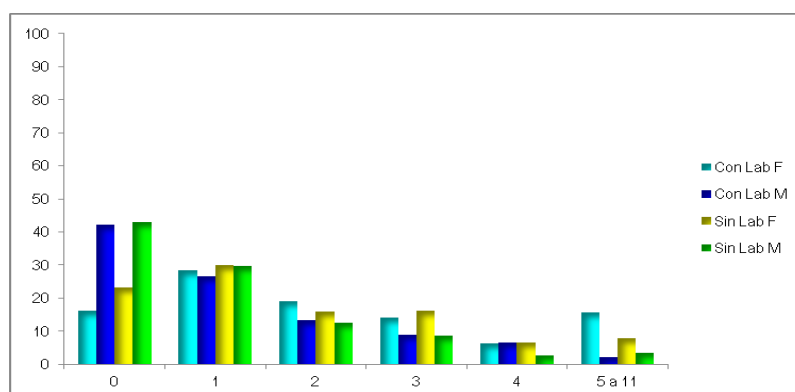


Fig. N° 16: Distribución de síntomas y signos incluyentes que presentaron los estudiantes, según el sexo y tengan o no el laboratorio realizado, expresados en porcentaje (n=638).

Ref: Con Lab F: con laboratorio realizado, sexo femenino. Con Lab M: con laboratorio realizado, sexo masculino. Sin Lab F: sin laboratorio realizado, sexo femenino. Sin Lab M: sin laboratorio realizado, sexo masculino.



En la figura N° 17 se observa la distribución en ambos grupos entre 0 y 3 síntomas y signos adicionales por estudiante (78,72 en el sexo femenino y 97,78% en el sexo masculino), mientras que entre 4 y 7 de ellos, fueron el 21,28% en el sexo femenino y 2,22% en el sexo masculino.

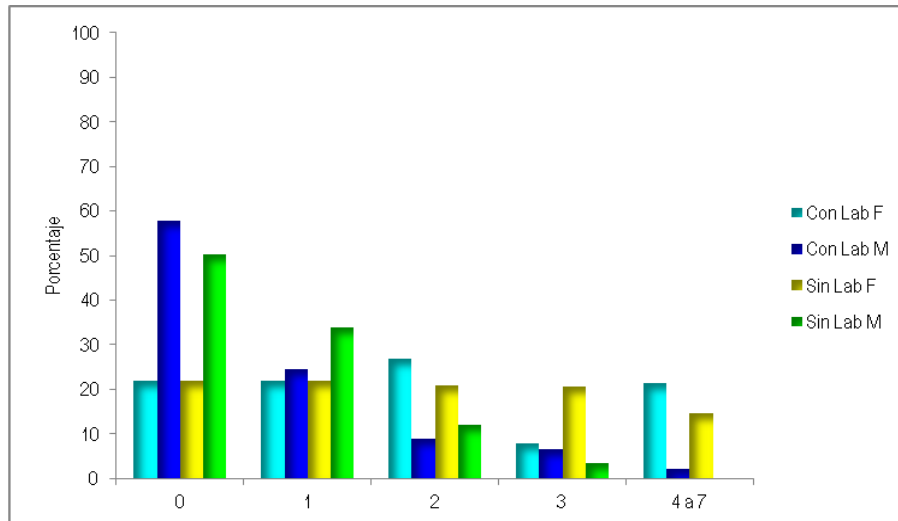


Fig. N° 17: Distribución de síntomas y signos adicionales que presentaron los estudiantes, según el sexo y tengan o no el laboratorio realizado, expresados en porcentaje (n=638).

Ref: Con Lab F: con laboratorio realizado, sexo femenino. Con Lab M: con laboratorio realizado, sexo masculino. Sin Lab F: sin laboratorio realizado, sexo femenino. Sin Lab M: sin laboratorio realizado, sexo masculino.

### VALORES DE LABORATORIO

Fueron normales sólo en el 50,27% para un total de 186 alumnos. El resto tuvo sus análisis alterados. Ver tablas N° 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

En la tabla N°10 se pueden observar los valores medios  $\pm$  el error estándar de la fórmula roja y el perfil de anemia que presentaron los estudiantes, según el sexo. En la tabla N° 21 se muestra la distribución de los estudiantes que tuvieron alterados estos valores que fue del 12,06% entre las mujeres y del 8,88% entre los varones.

Tabla N° 10: Distribución de los valores medios de laboratorio encontrados en las diferentes variables de perfil de anemia según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media $\pm$ EE
Glóbulos Rojos	F (4-5,2)	4,51 $\pm$ 0,03
	M (4,3-5,6)	5,1 $\pm$ 0,04
Hemoglobina	F (12,0 - 15,8)	13,32 $\pm$ 0,09
	M (13,3 - 16,2)	15,1 $\pm$ 0,14
Hematocrito	F (35,4 - 44,4)	39,89 $\pm$ 0,37
	M (38,8-46,4)	44,81 $\pm$ 0,37
MCV (85-95)	F	89,07 $\pm$ 0,32
	M	87,94 $\pm$ 0,41
MCH (27-33)	F	29,5 $\pm$ 0,11
	M	29,61 $\pm$ 0,14
MCHC (32-34)	F	33,14 $\pm$ 0,08
	M	33,7 $\pm$ 0,13
Plaquetas (150-400mil/mm <sup>3</sup> )	F	256 $\pm$ 4,4
	M	238,61 $\pm$ 7,7
RDW-SD	F	39,08 $\pm$ 0,59
	M	38,28 $\pm$ 1,47
RDW-CV (11 – 14%)	F	12,57 $\pm$ 0,08
	M	12,56 $\pm$ 0,14
MPV (6 – 12 fl)	F	10,73 $\pm$ 0,1
	M	10,58 $\pm$ 0,16
Hierro (60 – 170 ug%)	F	18,87 $\pm$ 0,58
	M	21,83 $\pm$ 1,12
Ferritina	F (12 – 150 ng/ml)	73,76 $\pm$ 5,24
	M (12 – 300 ng/ml)	217,95 $\pm$ 17,42
Transferrina	F	38,18 $\pm$ 1
	M	31,64 $\pm$ 0,71
Saturación de Transferrina	F	53,75 $\pm$ 2,13
	M	72,83 $\pm$ 4,36

Ref: EE: error estándar. F: sexo femenino. M: sexo masculino. MCV: volumen corpuscular medio. MCH: hemoglobina corpuscular media. MCHC: concentración de hemoglobina corpuscular media. RDW-SD: amplitud de distribución de glóbulos rojos-desviación estandar. RDW-CV: amplitud de distribución de glóbulos rojos-volumen corpuscular. MPV: volumen plaquetario medio.

En la tabla N° 11 se expresan los valores medios  $\pm$  el error estándar obtenidos entre los alumnos, para las variables de blancos y fórmula, según el sexo. Estos valores estuvieron alterados en 74 alumnos (40,18%).

Tabla N° 11: Distribución de los valores medios de laboratorio encontrados en las diferentes variables de leucocitos y fórmula según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media ± EE
Glóbulos Blancos (4-10 mil/mm <sup>3</sup> )	F	6,95±0,14
	M	7,13±0,25
Neutrófilos (45-70%)	F	50,67±0,75
	M	49,6± 1,32
Linfocitos (20-40%)	F	37,96± 0,74
	M	37,26± 1,25
Monocitos (0-15%)	F	8,31± 0,19
	M	9,7± 0,32
Eosinófilos (0-8%)	F	2,52± 0,16
	M	3,01± 0,45
Basófilos (0-1%)	F	0,57± 0,06
	M	0,51± 0,08

Ref: EE: error estándar. F: sexo femenino. M: sexo masculino.

Tabla N° 12: Distribución de los valores medios de laboratorio encontrados en las diferentes variables de perfil lipídico según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media ±EE
Colesterol (<200 mg/dl)	F	178,78± 2,91
	M	165,31± 4,98
Triglicéridos (<150 mg/dl)	F	87,65± 3,65
	M	93,08± 6,38
HDL	F ( 45 – 65 mg/dl )	64,82± 1,3
	M (35 g/dl - 45 mg/dl )	53,79± 2,43
LDL (<150 mg/dl)	F	97,59± 2,48
	M	94,88± 4,5

Ref: EE: error estándar. F: femenino. M: masculino. HDL: lipoproteína de alta densidad. LDL: lipoproteína de baja densidad.

En la tabla N°12 se observan los valores medios ± el error estándar obtenidos para el perfil lipídico de los estudiantes según el sexo. En la tabla N° 21 se muestra la distribución de los estudiantes que tuvieron alterados estos valores que fue del 21,28% entre las mujeres y del 17,77% entre los varones.

Tabla N° 13: Distribución de los valores medios de laboratorio encontrados en las diferentes variables del hepatograma según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media ±EE
GOT (15 – 30 U/l)	F	22,9± 4,24
	M	22,13± 1,27
GPT (8 – 20 U/l)	F	17,8± 2,02
	M	24,41± 1,94
Fosf. Alcalina (80 – 280 U/l)	F	93,96± 4,54
	M	115,08±

Ref: EE: error estándar. F: femenino. M: masculino. GOT: aspartato aminotransferasa (AST). GPT: alanina aminotransferasa (ALT). Fosf. Alcalina: fosfatasa alcalina.

En la tabla N°13 se observan los valores medios ± el error estándar obtenidos para el perfil hepático de los estudiantes, según el sexo. En la tabla N° 16 se muestra la distribución de los estudiantes que tuvieron alterados estos valores que fue del 5,67% para las mujeres y del 11,11% para los varones.

En la tabla N°14 se observan los valores medios ± el error estándar obtenidos para el ionograma de los estudiantes, según el sexo. En la tabla N° 16 se muestra la distribución de los estudiantes que tuvieron alterados estos valores que fue del 23,40% para las mujeres y del 24,44% para los varones.

Tabla N° 14: Distribución de los valores medios de laboratorio encontrados en las diferentes variables del ionograma según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media ± EE
Sodio (135 - 155 mEq/l)	F	140,49± 0,21
	M	140,57± 0,39
Potasio (3,5 – 5,5 mEq/l)	F	3,88± 0,03
	M	3,89± 0,05
Cloro (98 – 107 mEq/l)	F	103,14± 0,26
	M	101,59± 0,5
Calcio (8,1 – 10,4 mg%)	F	9,52± 0,04
	M	9,76± 0,07
Fosforo (2,7 -4,5 mg%)	F	3,67± 0,06
	M	3,65 ± 0,1

Ref: EE: error estándar. F: femenino. M: masculino.

En ambos sexos las alteraciones más frecuentes del laboratorio fueron el ionograma (y dentro del ionograma, el fósforo) y el perfil lipídico.

En la tabla N° 15 se observan los valores medios ± el error estándar obtenidos para la glucemia, proteínas totales, albúmina y tiempo de protrombina (APP) de los estudiantes, los que fueron normales en todo el grupo estudiado.

Tabla N° 15: Distribución de los valores medios de laboratorio encontrados en las diferentes variables de glucemia, proteínas y perfil de coagulación según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media ±EE
Glucemia (70 – 100 mg/dl)	F	85,51 ± 0,76
	M	86,05 ± 1,8
Proteínas Totales (6,1 – 7,9 gr%)	F	7,52 ± 0,04
	M	7,62 ± 0,07
Albumina (3,5 – 4,8 gr%)	F	4,51 ± 0,03
	M	4,72 ± 0,05
APP (70 – 100%)	F	98,99 ± 1,35
	M	98,44 ± 2,52

Ref: EE: error estándar. F: femenino. M: masculino. APP: actividad protrombínica del plasma.

Tabla N° 16: Distribución de los Estudiantes según el laboratorio reflejó valores normales o alterados (n=186).

Lab Alterado	FA		
	F	M	Total
Hepatograma	8	5	13
Ionograma	<b>33</b>	<b>11</b>	44
P. Lipídico	30	8	38
P. Anemia	17	4	21
Total Lab	141	45	186

Ref: P.Lipídico: perfil lipídico. P.Anemia: perfil de anemia.FA: frecuencia absoluta. F: femenino. M: masculino.

En la tabla N°17 se observan los valores medios ± el error estándar obtenidos para el laboratorio específico de anticuerpos para EC de los estudiantes.

En el perfil de laboratorio, la determinación IgG anti gliadina deaminada es de destacar que pertenecen todas al sexo femenino, ya que no se realizó en ningún varón porque no hubo dudas con los otros anticuerpos.

El laboratorio específico alterado se observa en la siguiente tabla y será estudiado al caracterizar a los alumnos celíacos.

Tabla N° 17: Distribución de los valores medios de laboratorio específico encontrados en las diferentes variables según el sexo (n=186).

Variable	Sexo	Media ±EE
IgA Total (61– 348 mg%)	F	205,78 ± 7,28
	M	238,35 ± 15,37
IgA DPG (30 U/ml)	F	7,2 ± 1,96
	M	3,78 ± 0,47
IgA TTG (4 U/mL)	F	1,83 ± 0,66
	M	1,11 ± 0,16
IgA EMA	F	neg/pos
	M	neg/pos
IgG DPG (30 U/ml)	F	16,35 ± 7,71

Ref: EE: error estándar. F: femenino. M: masculino. IgA AGA2: IgA antipéptido deaminado de gliadina. IgA Ttg: IgA antitransglutaminasa. IgA EMA: IgA antiendomiso. IgG AGA2: IgG antipeptido deaminado de gliadina

Tabla N° 18: Distribución del número de estudiantes con el laboratorio específico normal o alterado (n=186).

Lab. Espec. Alterado	FA		
	F	M	Total
IgA Total	7	1	8
IgA DPG	1	0	1
IgA EMA	3	0	3
IgA TTG	3	0	3
IgG DPG	3	0	3
Total Lab.	141	45	186

Ref: Lab.Específico: laboratorio específico. IgA EMA: IgA antiendomiso. IgA TTG: IgA antitransglutaminasa. IgA DPG: IgA antipéptido deaminado de gliadina. Total Lab.: total de los alumnos que realizaron el laboratorio.

Cabe destacar que los estudiantes no celíacos, con alteraciones clínicas y/o de laboratorio fueron estudiados y tratados o derivados según su patología.

Sólo 60 (de los 638) estudiantes de este grupo, no tuvo ningún síntoma o signo de los encuestados. Dentro de ellos, 8 (1,25%) tenían alguna alteración de laboratorio. El 2,35% (15 estudiantes) tenían delgadez aceptable/moderada o sobrepeso/obesidad). Agrupándolos a todos se observa que sólo 35 de ellos, el 5,49% no tuvieron ningún síntoma, signo o enfermedades asociadas de las encuestadas, no tuvieron ningún dato de laboratorio alterado o no tuvieron normopeso de acuerdo a los datos corroborados.

El 0,31% (2 estudiantes) habían tenido una menarca tardía.

## PERFIL DEMOGRAFICO Y CLINICO DE LOS ESTUDIANTES CON DIAGNOSTICO DE CELIAQUIA

De las 163 biopsias que se solicitaron (de 186 alumnos que realizaron los análisis y luego pudieron ser contactados), se realizaron 19. De ellas, 6 (31,58%) fueron normales y 13 (68,42%) tuvieron diferentes grados de atrofia. (Tabla N° 19)

Tabla N° 19: Distribución del resultado de los estudiantes que realizaron la endoscopia y biopsia duodenal (n=638).

Biopsia	Alumnos (FA)
Con atrofia	13
Sin biopsia	619
Normal	6
Total	638

Ref: FA: frecuencia absoluta.

Se diagnosticaron 13 alumnos celíacos, el 6,99%, quienes presentaron atrofia de diferentes grados. Sólo uno de ellos fue de sexo masculino (7,69%) las 12 restantes fueron de sexo femenino (92,31%).

Tabla N° 20: Distribución de la edad de los alumnos celíacos según el sexo (n=13).

Edad	Celíacos FA	
	F	M
21	5	
23	1	
24	2	1
25	1	
26	2	
27	1	
Total	12	1

Ref: FA: frecuencia absoluta. F: femenino. M: masculino.

La distribución de la edad de los alumnos diagnosticados celíacos en el estudio fue de 21 a 27 años, con una media de  $23,38 \pm 0,62$  años.

Con una estatura media de  $161,50 \pm 1,14$  m ( $p < 0,05$  comparado con los no celíacos) y un peso medio de  $53,50 \pm 1,32$  kg.

En relación al índice de masa corporal entre los celíacos, es destacable mencionar que 11 estudiantes, aún con normopreso, se encuentran en el límite inferior del mismo, mientras que 2 de los estudiantes presentaron un nivel de índice de masa corporal correspondiente a una delgadez aceptable. No hubo alumnos con sobrepeso entre los celíacos diagnosticados.

En cuanto a la procedencia, el 53,85% fueron de Córdoba capital, el 30,77% fueron del interior de Córdoba y el 15,38% fueron de otras provincias argentinas (una de San Juan y otra de Entre Ríos). No hubo alumnos extranjeros con diagnóstico de celiaquía en este grupo.

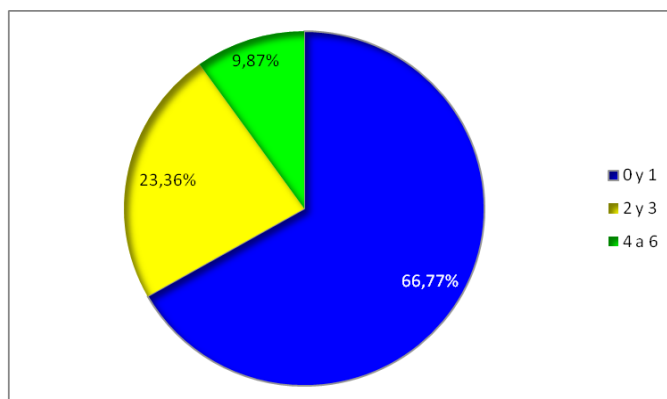


Fig. Nº 18: Distribución de las categorías según el nivel de sospecha de los estudiantes que resultaron ser celíacos (n=13).

Ref: posibilidades de ser celíaco: 0: 0%. 1: 10%. 2: 20%. 3: 40%. 4: 50%. 5: 80% 6: 100%.

Entre los celíacos, predominaron las categorías 4 y 5 con alto índice de sospecha, entre 50 y 80% de posibilidades de ser celíacos. El único varón celíaco del grupo estudiado fue de categoría 4. No hubo alumnos con categoría 6 en este grupo de celíacos.

Entre los síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas, tuvieron: 9 diarrea (69,23%), 9 distensión abdominal (69,23%), 3 refirieron anemia (23,08%), 4 edemas (30,77%), 1 presentaba alteraciones del esmalte dental, 1 una colagenopatía y otra tiroiditis autoinmune (7,69%), 6 tenían familiares celíacos (46,15%), ninguno tuvo prolapso rectal, osteoporosis, ni tetania, ninguno tuvo diabetes tipo I, hepatitis autoinmune, ni nefropatía autoinmune.

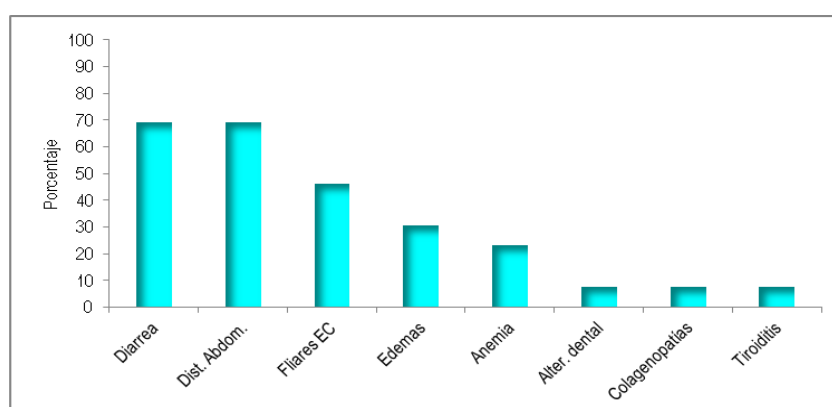


Fig. Nº 19: Distribución de síntomas mayores, signos mayores y enfermedades asociadas que presentaron los estudiantes celíacos, expresados en porcentaje (n=13).

Ref: Dist Abd: distensión abdominal. Esmalte: alteraciones del esmalte dental. Fliares EC: familiares celíacos.



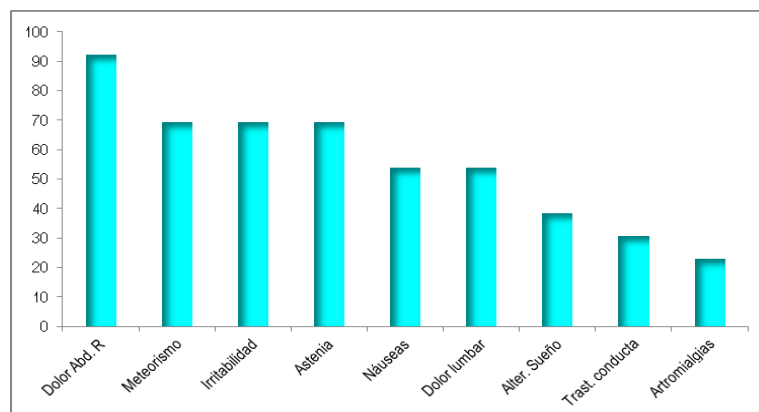


Fig. Nº 20: Distribución de síntomas y signos menores que presentaron los estudiantes celíacos, según el sexo, expresados en porcentaje (n=13).

Ref: Náuseas: náuseas y vómitos. Dolor Abd. R: dolor abdominal recurrente. Alter. sueño: alteraciones del sueño. Trast. conducta: trastornos de conducta.

Entre los síntomas y signos menores, 12 presentaron dolor abdominal recurrente (92,31%), 9 meteorismo y fetidez (69,23%), 7 náuseas y vómitos (53,84%), 7 dolor lumbar (53,84%), 9 irritabilidad (69,23%), 4 trastornos de conducta (30,77%), 3 artromialgias (23,08%), 5 alteraciones del sueño (38,46%), 9 astenia (69,23%), ninguno tuvo convulsiones. Sólo una había tenido un aborto espontáneo (7,69%).

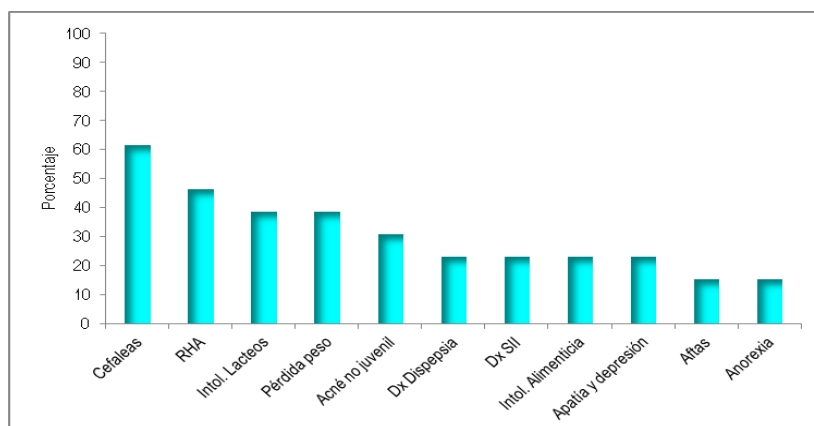


Fig. Nº 21: Distribución de síntomas y signos incluyentes que presentaron los estudiantes celíacos, expresados en porcentaje (n=13).

Ref: RHA: ruidos hidroaereos. Dispepsia: diagnóstico previo de dispepsia. SII: diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable. Intol. Alim: intolerancia alimenticia. Intol. Lacteos: intolerancia a los lácteos. Hipotrof musc: hipotrofia muscular. Infecciones: infecciones a repetición. Apatía y depre: apatía y depresión.

Entre los síntomas y signos incluyentes, 2 tuvieron aftas orales (15,38%), 6 ruidos hidroaéreos aumentados (46,15%), 3 diagnóstico previo de dispepsia (23,08%), otros 3 diagnóstico previo de intestino irritable (23,08%), 3 intolerancia alimenticia (23,08%), 5 intolerancia a los lácteos (38,46%), 8 cefaleas (61,54%), 2 anorexia (15,38%), 5 pérdida de peso (38,46%), 1 hipotrofia

muscular (7,69%), 4 acné no juvenil (30,77%), ninguno presentó úlceras de córnea, 1 con infecciones a repetición (7,69%) y 3 apatía y depresión (23,08%).

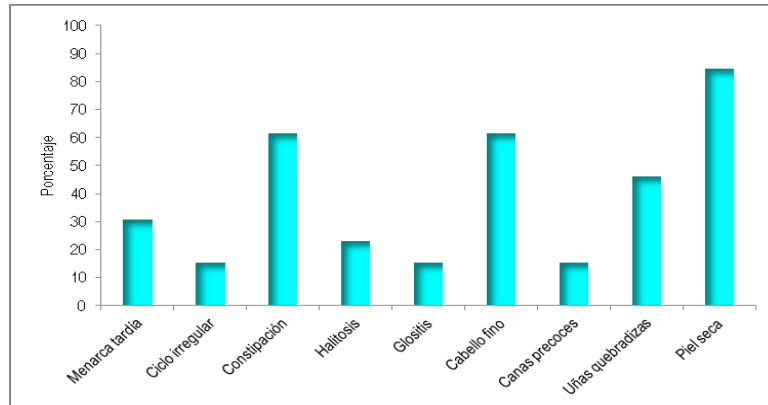


Fig. N° 22: Distribución de síntomas y signos adicionales que presentaron los estudiantes celíacos, expresados en porcentaje (n=13).

Ref: canas prec: canas precoces. Uñas quebr: uñas quebradizas.

Entre los síntomas y signos adicionales: 4 tuvieron una menarca tardía (30,77%), 2 irregularidades en el ciclo menstrual (15,38%), 8 constipación (61,54%), 3 halitosis (23,08%), 2 glositis (15,38%), 8 cabello fino y quebradizo (61,54%), 2 canas precoces (15,38%), 6 uñas quebradizas (46,15%), 11 piel seca (84,62%) y no refirieron áreas de alopecia.

Las pacientes celíacas tuvieron su menarca entre los 11 y 15 años. El 33,33%, fue después de los 14 años.

Tabla N° 21: Distribución de la edad de la menarca de las estudiantes celíacas (n=12).

Edad menarca	Alumnas (FA)
11	1
12	5
13	2
14	3
15	1

Ref: FA: frecuencia absoluta.

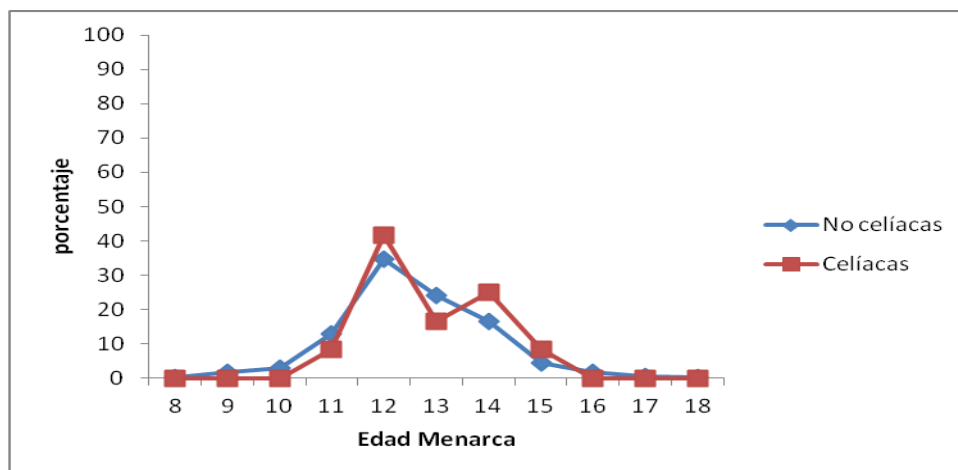


Fig. Nº 23: Distribución de la edad de la menarca en las pacientes celíacas, expresados en porcentaje (n=381).

Al evaluar comparativamente la edad de presentación de la menarca entre las alumnas del grupo de celíacas y las no celíacas no se observaron diferencias significativas.

La IgA total presentó un valor mínimo de 74 mg/dl y máximo de 455 mg/dl para un normal de 61 – 348 mg/dl. La IgA antitransglutaminasa presentó un valor mínimo de 0,10 U/ml y máximo de 67 U/ml para un normal de 4 U/ml. La IgA anti péptido deaminado de gliadina presentó un valor mínimo de 0,50 U/ml y máximo de 103 U/ml para un normal de 30 U/ml. La IgA antiendomiso sólo determina positivo o negativo. La IgG anti péptido deaminado de gliadina sólo se realizó en 3 casos específicos con atrofia de diferentes grados en la biopsia y anticuerpos negativos.

Tabla N° 22: Distribución de los resultados de los anticuerpos de cada estudiante celíaco (n=13).

	IgA	IgA PDG *	IgA EMA	IgA TGG	IgG PDG *	Biopsia
1	baja	no	no	no	-	II-III
2	baja	si	si	si	-	IIIc
3	baja	no	no	no	-	II-III
4	normal	si	si	si	-	IIIb
5	normal	no	no	no	-	III
6	normal	no	no	si	si	III
7	normal	no	no	no	-	IIIb
8	normal	no	no	no	si	III
9	normal	no	no	no	-	II-III
10	normal	no	no	no	-	II
11	normal	no	no	no	-	II-III
12	baja	si	no	no	si	IIIc
13	normal	si	no	no	-	II-III

Ref: IgA: IgA alterada. PDG: IgA antipéptido deaminado de gliadina alterado. EMA: IgA antiendomiso alterado. TGG: IgA antitransglutaminasa alterado IgG PDG: IgG antipéptido deaminado de gliadina alterado.

\*Los anticuerpos IgA e IgG no se realizaron en todos los alumnos, sí los IgA Ema y TtG

En la tabla N° 22 se observa la caracterización de los celíacos de acuerdo al laboratorio. Están resaltados los valores alterados. La distribución de la IgA total que en cuatro de los celíacos fue baja. Y de los diferentes anticuerpos mostrando que aún con la IgA total baja, en dos de los cuatro casos tuvieron anticuerpos positivos y por el contrario, en cinco de los nueve casos de IgA total normal tuvieron anticuerpos negativos. En las cinco biopsias Marsh II y II-III se reflejaron anticuerpos negativos; las otras, en un estadio más avanzado, tuvieron al menos un anticuerpo positivo.

Tabla N° 23: Caracterización de los alumnos celíacos (n=13).

N°	IMC	Fliar	Sx	IgA	Acs	Biopsia
1	22,03	si	4>5<	baja	neg	II-III
2	18,42	si	1>1<	baja	neg	IIIc
3	18,13	si	3>7<	baja	neg	II-III
4	20,69	no	6<	normal	+++	IIIb
5	20,08	no	4>6<	normal	neg	III
6	22,48	no	2>2<	normal	+++	III
7	19,57	no	3>6<	normal	neg	IIIb
8	21,1	no	4>5<	normal	IgG DPG	III
9	19,14	no	4>8<	normal	neg	II-III
10	21,19	si	4>6<	normal	neg	II
11	21,08	si	3>7<	normal	neg	II-III
12	20,45	si	4>5<	baja	DPG IgG DPG	IIIc
13	23,83	no	1>5<	normal	DPG	II-III

Ref: IMC: Índice de masa corporal. Fliar: Familiar celíaco. Sx: Síntomas y signos mayores y menores. IgA: IgA Total. Acs: Anticuerpos.G2: IgA antipéptido deaminado de gliadina. IgG G2: IgG antipéptido deaminado de gliadina. >: Mayor. <: Menor. Neg: Negativo. +: Positivo.

En la tabla N° 23 se muestra la caracterización clínica sumada a los estudios complementarios del grupo de celíacos. Están resaltados los datos alterados. En ella, dos celíacos tenían un índice de masa corporal por debajo de 18,50, o sea delgadez aceptable; el resto estaba en el límite inferior del normopeso. Seis de ellos tenían familiares de primer grado celíacos. Salvo uno de ellos, los demás tenían síntomas, signos o enfermedades asociadas que ameritaban el pedido de endoscopia y biopsia aún sin ver los anticuerpos. Cuatro de ellos tuvieron la IgA total baja, tres con anticuerpos específicos negativos y sólo uno de ellos que dió tanto la IgA como la IgG alterada. Y finalmente todos ellos presentaban la biopsia positiva.

# DISCUSIÓN

La EC es un importante problema de salud pública a nivel mundial porque afecta a niños y adultos tanto en países desarrollados como en desarrollo, presentando complicaciones y secuelas graves e incluso llega hasta poner en riesgo la vida, con consecuencias económicas negativas ya que aumenta el número de consultas e incrementa también el gasto en Salud Pública<sup>(53,139)</sup>. Dicha enfermedad se caracteriza por la interacción entre factores inmunológicos, genéticos y ambientales.

Actualmente se describe como un trastorno inflamatorio, multiorgánico, mediado inmunológicamente, con importantes consecuencias negativas en la salud de los pacientes afectados<sup>(14,140)</sup>. Es la enteropatía crónica autoinmune más frecuente en el mundo.

La proporción de casos de EC conocidos, en relación a los no diagnosticados es entre 3 y 10% para Collin y col<sup>(140)</sup> y entre 1 y 7% para Lionetti y col. y Catassi y col<sup>(141,142)</sup>. De la misma manera, Saez y col. refieren que el diagnóstico de EC está claramente subestimado y subdiagnosticado<sup>(143)</sup>.

La EC tiene expresión clínica multiforme con un espectro que varía desde la forma clásica con síntomas gastrointestinales hasta las formas atípicas con síntomas extraintestinales, monosintomáticas e incluso silentes<sup>(144,145)</sup>. El patrón clínico de la enfermedad ha cambiado en pocos años y hoy son más frecuentes las formas atípicas de presentación que las clásicas incluso en los niños<sup>(144,146)</sup>. Mientras más se retrasa el diagnóstico y mayor tiempo está el paciente celíaco no diagnosticado en contacto con el gluten, más posibilidades hay de padecer otras patologías autoinmunes (está aumentada 5 a 10 veces la posibilidad de padecerlas con respecto a la población general)<sup>(147)</sup>, cáncer (de 3 a 10 veces aumentada) y muerte (1 a 4 veces por cáncer y trastornos cardiovasculares)<sup>(13,148)</sup>. El aumento del riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer está incrementado en un 3% para todas las neoplasias, 30-40% para linfoma de células T asociados a enteropatía (EATL), 83% en carcinoma de intestino delgado y Linfoma no Hodgkin y 23% en cáncer de faringe y esófago<sup>(123,149)</sup>. En un metanálisis, Tío y col. encontraron el linfoma de células T asociados a enteropatía (EATL) significativamente aumentado con respecto a la población general<sup>(150,151,152)</sup>. En un estudio de más de 3000 pacientes en Suecia se mostró que la mortalidad en el celíaco no diagnosticado era mayor, aún hasta 5 años después de comenzar la DLG. Luego de alrededor de 5 años de estricta DLG, la morbimortalidad se reduce independientemente de la edad y el sexo<sup>(153)</sup>. En casos de EC, la prevalencia de enfermedades autoinmunes se eleva con la edad. Un aumento significativo en la prevalencia de la EC se ha documentado en los individuos con otra enfermedad autoinmune. Se ha sugerido que estas asociaciones entre la EC y otras enfermedades autoinmunes puede explicarse por el hecho de

compartir una base patógena común que implica la susceptibilidad genética, similares disparadores ambientales, y la pérdida de la barrera intestinal secundaria a la disfunción de las uniones estrechas intercelulares con aumento de la permeabilidad intestinal, y posiblemente por otros mecanismos sin descubrir<sup>(32,133)</sup>. También se han reportado asociaciones con síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, trastornos paratiroideos, y la deficiencia de la hormona de crecimiento<sup>(73)</sup>. En función de lo expuesto se puede visualizar la importancia del diagnóstico precoz. Además la DLG produce la desaparición de los signos y síntomas<sup>(47)</sup> y recupera la calidad de vida<sup>(154)</sup>. En la mayoría de los casos, el intestino (si la DLG es estricta) cura en el 100%, (este porcentaje disminuye en los adultos)<sup>(33)</sup>. Según Rubio Tapia y col., la recuperación mucosa en el adulto fue del 34% a los 2 años de la DLG<sup>(155)</sup> y para Galli y col. fue del 66% en el primer año de dieta estricta<sup>(153)</sup>.

En el presente trabajo, se observó, en los **datos demográficos** que la distribución de estudiantes según el sexo una mayor proporción de mujeres en relación a los varones, lo cual coincide con los datos referenciados respecto a la distribución de estudiantes en relación al sexo en el ámbito de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba, y concordante con la feminización de la matrícula observada en varias Facultades del área de la salud de la Universidad Nacional de Córdoba en los últimos años<sup>(137)</sup>. Lo mismo ocurre en otras universidades del país, América latina y Europa<sup>(156)</sup>.

En el grupo de celíacos, se observó una relación mujer/varón de 2-3/1 lo que coincidió con la mayoría de los autores<sup>(24,30,59,100,77,157,158,159)</sup>, Bottaro y col. quienes en su grupo sólo incluyen celíacos silentes, también encontraron esta proporción<sup>(160)</sup>, no así Dixit y col., quienes refirieron que en el varón adulto joven se diagnosticaba con menor frecuencia<sup>(161)</sup>. Altamimi y col. en Jordania encontraron un predominio en niños varones anémicos<sup>(162)</sup>; también se vió predominio en varones en trabajos realizados en Pakistán<sup>(163)</sup> y Rusia<sup>(164)</sup>; Sin embargo, Wingren y col., en un estudio de hermanos sostuvo la opinión de que ser mujer se asociaba con un mayor riesgo de presentar EC, lo que estuvo apoyado por la relación que se da en la ecuación mujer/varón<sup>(165)</sup>. En una investigación realizada por Vavricka en Suiza entre 1689 pacientes celíacos, el 35,8% fue diagnosticado por médicos no gastroenterólogos y en muchos casos sin una confirmación por biopsia, el 76% fueron mujeres<sup>(155)</sup>.

Otro indicador de la presente investigación, fue el de la distribución por edades. El grupo etario se encuadró dentro del adulto joven (entre 18 y 35 años para la Organización Mundial de la Salud)<sup>(145,166)</sup>.



En relación a la **procedencia**, la proporción de los extranjeros fue similar a la informada en el Anuario 2015 con respecto a la población total de la carrera de Medicina<sup>(137)</sup>. En cuanto a la proporción de estudiantes de nacionalidad argentina, el grupo estudiado se mantuvo dentro de los porcentuales encontrados en el Anuario 2015<sup>(137)</sup>. Entre los alumnos celíacos, no hubo extranjeros, 2 fueron de otras provincias, 4 del interior de Córdoba, el resto fueron de la capital cordobesa. Cuando se analizó la distribución del sexo en relación a la región de procedencia, se observó que la misma no presentó modificaciones respecto de la carrera en general<sup>(137)</sup>.

En cuanto a las **características clínicas** se observó que en el grupo general hubo un predominio de estudiantes con normopeso (IMC 18,50-24,99) 72,25% al igual que entre los celíacos (84,62%), (estos últimos, siempre estuvieron sobre el límite inferior del normopeso) y un 15,38% de bajo peso (IMC<18,49) lo que es mayor que en el grupo general, de la misma manera que Schosler y col. encontraron un 16,7% de pacientes celíacos con bajo peso en Dinamarca<sup>(167)</sup>. Según la OMS, en 2016 un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres de la población adulta mundial eran obesos (IMC > 30) y un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres de la población adulta mundial de 18 años o más tenían sobrepeso (IMC>25)<sup>(9,134,168)</sup>. Los hallazgos de Cossio y col. fueron diferentes, ellos mostraron un grupo de estudiantes universitarios no celíacos, en el que los hombres tenían tendencia al sobrepeso y las mujeres a la obesidad<sup>(169)</sup>. En el presente trabajo, en el grupo general hubo sobrepeso en 19,75% y un 3,29% de obesos y no hubo sobrepeso, ni obesos entre los celíacos. Es diferente lo observado por Bottaro y col. en un grupo de 313 adultos donde realizaron un diagnóstico de celiaquía en 1% de pacientes con bajo peso y 0,3% de obesos<sup>(160)</sup>. Tampoco coinciden Reilly y col., en un estudio de 142 pacientes celíacos de hasta 19 años, encontraron en un 12.6% sobrepeso, 6% obesidad y 74.5% presentaron un índice de masa corporal normal<sup>(170)</sup>. Pelegrí y col., hallaron que el 2,2% de los adultos de la comunidad valenciana presentaban bajo peso, a diferencia de los celíacos que fueron 9,5%; detectaron sobrepeso en el 9,2% del grupo general y en el 11,9% de los celíacos a diferencia del presente trabajo<sup>(171)</sup>. Esto, sin embargo, no concuerda con los pacientes con EC que diagnosticaron Van der Pals y col., (de 12632 niños suecos de 12 años de edad, 242 fueron celíacos) entre ellos el 4.2% tenían bajo peso, 82% eran de peso normal, y 13.8% tenían sobrepeso, mientras que en el grupo de niños sanos, las proporciones fueron 5.2%, 72.8% y 21.9%, respectivamente<sup>(172)</sup>. Dewar y col. y Saez y col. manifiestan que hay un 30% de pacientes con sobrepeso y obesidad, que estarían dentro del grupo de celíacos sin diagnosticar<sup>(143,173)</sup>. Para Moscoso y col., la mayoría de los pacientes recién diagnosticados tienen un índice de masa corporal normal, con un 15% de bajo peso y una proporción similar de sobrepeso u obesidad<sup>(77)</sup>.

Kabbani y col., en un total de 1028 pacientes, concluyeron que la mayoría de los celíacos son más delgados que la población general y diagnosticaron celiacía en un 37,4% entre los que tenían sobrepeso u obesidad<sup>(174)</sup>.

En el grupo general los alumnos refirieron 8,31% de pérdida de peso y entre los celíacos 38,46%. Pulido y col. en un estudio de 5912 pacientes mayores de 18 años, mostraron que la pérdida de peso fue uno de los síntomas de presentación más frecuente<sup>(175)</sup>.

Para la mayoría de los autores, a pesar de que la desnutrición es una manifestación frecuente en la celiacía, principalmente en adultos, el exceso de peso o la obesidad también pueden estar presentes al momento del diagnóstico<sup>(77,143,172,173,174)</sup>. Para Cheng y col., más de la mitad de 369 pacientes adultos diagnosticados con EC tenían obesidad, mientras que solo el 17,3% de ellos estaban por debajo de su peso normal<sup>(176)</sup>. Vivas y col. sostienen que estas cifras provienen de estudios europeos y norteamericanos, donde la prevalencia de la obesidad entre la población adulta es alta. Por lo tanto, el exceso de peso en un adulto no debe ser una razón para disminuir el umbral de sospecha de EC<sup>(177)</sup>.

En el grupo de estudio, presentaron anorexia el 2,35% mientras que entre los celíacos fue 15,38%. Bottaro y col., no tuvieron celíacos con anorexia<sup>(160)</sup>.

Lo observado en el presente estudio en relación a las tallas correspondientes a los celíacos es que variaron entre 153 y 168 cm en las mujeres y 170 cm en el único varón. En el screen realizado por Al-Hussaini y col. en 7930 estudiantes diagnosticados como celíacos tuvieron significativamente menor peso y menor altura que los controles no celíacos<sup>(178)</sup>. Según Saari, se podrían detectar un mayor número de celíacos si se hiciera un seguimiento próximo de su estatura<sup>(20,179)</sup>. Para Cheng y col. el diagnóstico temprano favorece también que los niños ganen centímetros en altura; en su investigación observaron un 22% de sobrepeso y obesidad que en su mayoría mejoró con la DLG<sup>(176)</sup>.

**Clínica:** Los adolescentes y adultos jóvenes son considerados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un subconjunto saludable de la población, y como resultado, generalmente no se le da importancia a sus necesidades de salud. Hay síntomas que por leves e inespecíficos no son calificados como importantes, sin embargo afectan a la “calidad de vida” del individuo<sup>(180)</sup>. Precisamente, en la población en estudio se encontraron gran cantidad de síntomas y signos gastrointestinales. Fue importante el conjunto de síntomas y signos objetivos que este grupo de pacientes jóvenes y “sanos” presentaron en la ficha que únicamente buscaba aquellos relacionados con la celiacía y lo que llevó a que se pidieran muchas biopsias por el alto nivel de sospecha que exhibieron.

No ocurrió lo mismo al evaluar los análisis de laboratorio generales en los que no se detectaron modificaciones relevantes salvo las relacionadas a los estudiantes que presentaron riesgo o diagnóstico confirmado de celiaquía.

Cannings y col. demostraron que los pacientes celíacos tenían un mayor número de consultas de práctica general en comparación con los controles en los cinco años anteriores al diagnóstico. Lo que, a su vez, post diagnóstico, disminuyó la adherencia a la dieta<sup>(181,182)</sup>.

Con respecto a la presentación familiar de EC se demostró que el 7,21% de la totalidad de los alumnos tenían al menos un familiar celíaco. Mientras que el 46,15% (6 alumnos) de los celíacos tenían familiares celíacos. Esto es similar a la prevalencia encontrada por Casellas y col. (10,9%)<sup>(183)</sup>, Meseha y col.<sup>(184)</sup> (10,7% en 434 familiares en primer grado) y Chiu y col (6,8%)<sup>(133)</sup>. En este grupo de adultos jóvenes, se encontraron mayoritariamente síntomas extraintestinales, correspondientes a la celiaquía atípica, coincidiendo con otros autores en que en la mayoría de ellos no se aprecian los síntomas clásicos.

La distensión abdominal fue de los **síntomas gastrointestinales mayores** (celiaquía clásica) el más frecuente con un 37,86% y 69,23% en celíacos, más elevado que el porcentaje encontrado por Casellas y col. en celíacos que fue de 34,2% y fue el síntoma que los llevo a la consulta médica<sup>(183)</sup>. Polanco y col. expresan su acuerdo que este síntoma es el más frecuente aún en aquellos pacientes celíacos “silentes”<sup>(144)</sup>. La distensión abdominal fue seguida en frecuencia por la diarrea, lo que se repitió entre los celíacos. Para Pulido y col., en 5912 adultos, la diarrea es uno de los síntomas que se presenta más frecuentemente en la consulta previa al diagnóstico de EC<sup>(175)</sup>. La diarrea estuvo presente en el 18,03% de los estudiantes que participaron en la presente investigación, mientras que la constipación fue más frecuente con 32,76%. En el 8,62% alternaban ambas. Mientras que entre los celíacos 61,54% tuvieron constipación, 69,23% tuvieron diarrea y en el 30,77% de ellos se alternaba diarrea con constipación, lo que en muchas ocasiones, confunde con síndrome de intestino irritable. Volta y col. encontraron un 13% de constipación entre los celíacos<sup>(146)</sup>. Polanco y col. están de acuerdo que la constipación se da más frecuentemente en el adulto que en los niños<sup>(144)</sup>, mientras que Bottaro y col. no están de acuerdo que sea tan frecuente y reveló en su estudio de celíacos adultos con sólo 1,3% de los pacientes presentan constipación<sup>(160)</sup>. Claire y col. en pacientes adultos refiere que las mujeres son más propensas a presentar estreñimiento y sólo el 36,5% tuvieron diarrea<sup>(185)</sup>.

Un estudio realizado por Pinto Sánchez y col. en 650 niños en Argentina, también muestra una prevalencia en EC mayor que la estimada (2,5%) en pacientes que consultaban por constipación crónica<sup>(58,186)</sup>.

Al estudiar los **síntomas menores**, la astenia fue el más frecuente con 28,81% y 69,23% entre los celíacos en consonancia con el porcentaje de Pulido y col. que fue de 74,2%<sup>50</sup> y a diferencia de Casellas y col. que fue de 38,3% entre pacientes con celiacía<sup>(175,183)</sup>. Fue seguido por la irritabilidad, que estuvo presente en el 23,67%, también con 69,23% entre los celíacos.

El dolor abdominal cuya duración supera al menos tres episodios en tres meses, siendo lo suficientemente grave como para afectar la actividad rutinaria, se denomina dolor abdominal recurrente, definido según los clásicos criterios de John Apley y Nora Naish desde 1957 y constituye un motivo frecuente de consulta en asistencia primaria y hospitalaria, con elevado gasto sanitario<sup>(187)</sup>. Entre los síntomas menores, el dolor abdominal recurrente fue 28,66% en los estudiantes no celíacos frente a 92,31% en el grupo celíaco. Para Al Hussaini y col., entre 221 estudiantes, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal recurrente en 25,6% en el grupo general frente al 35,3% en los celíacos seguido de estreñimiento en 9,6% en casos no celíacos versus 15% en los celíacos<sup>(178)</sup>. Para Claire y col. también fue el síntoma más frecuente en adultos en el 39,5%; y para Pulido y col. fue de 84,9% al momento del diagnóstico<sup>(175,185)</sup>.

Otro de los síntomas hallados fue el dolor lumbar que estuvo presente en el 26,02% del grupo general y en el 53,85% de los celíacos (ninguno de ellos refirió osteoporosis). Esta manifestación puede deberse tanto a lesiones osteopénicas (por baja densidad ósea) como a la distensión aérea del intestino, ambas debido a la malabsorción<sup>(188)</sup>. Silva y col. analizaron 101 pacientes adultos con celiacía que al momento del diagnóstico, el 68,3% presentaron densidad mineral ósea baja<sup>(189)</sup>.

La osteoporosis es un signo con importante repercusión en la vida del celíaco, no sólo por los dolores que puede producir, sino por las fracturas espontáneas que puede provocar. En la osteoporosis, el factor más importante es la disminución de la absorción de la vitamina D y en cierto grado, la del calcio que además con las grasas no absorbidas forman jabones cálcicos en el intestino alterando aún más su absorción y un complejo que interacciona entre citoquinas y factores locales/sistémicos que influye en la formación y reabsorción ósea<sup>(189)</sup>. La clínica puede variar desde ligeros dolores óseos por osteopenia a intenso dolor motivado, entre otros, por colapso vertebral. Vilpula y col. encontraron osteopenia y osteoporosis en 22 de 35 nuevas biopsias positivas de población adulta<sup>(190)</sup>. El presente estudio sólo encontró 0,13% con dolores óseos en el grupo general y ninguno entre los celíacos, probablemente, esto esté en relación a que son jóvenes y el bajo índice de masa ósea todavía no ha tenido repercusión sintomatológica (dolor óseo). Diferente fue en el trabajo de Bottaro y col., los dolores óseos en el celíaco se produjeron en el 3,5%<sup>(160)</sup>. Claire y col. refieren que la osteoporosis se manifiesta tanto en

varones como en mujeres celíacas y desde edades tempranas<sup>(185)</sup>. A pesar del cumplimiento estricto a largo plazo de una DLG y de una serología negativa persistente relacionada con la EC, Larussa y col. demostraron una alta prevalencia de baja densidad de masa ósea (62%) en pacientes con celiaquía<sup>191</sup>. Estos hallazgos sugieren que los factores de riesgo distintos de la atrofia de las vellosidades están posiblemente implicados en la lesión ósea, como el diagnóstico de EC en la vida adulta, la adherencia irregular a una DLG, la intolerancia a la lactosa y la deficiencia nutricional relacionada con alimentos naturalmente libres de gluten o a la composición de productos sin gluten<sup>(77,191,192,193)</sup>.

Otros síntomas, no patognomónicos, son los **síntomas incluyentes** (situaciones de riesgo o enfermedades autoinmunes), se halló que la cefalea fue el más frecuente con un 44,36% de los alumnos, de los cuales, el 33,94% fueron mujeres. Entre los celíacos fue de 61,54%. Menor fue la proporción encontrada por Benjilali y col., el 12% de la población presentaba migrañas y el 28% entre los celíacos, los que mejoraron con la DLG<sup>(194,195)</sup>. Las cefaleas se pueden dar como único síntoma. Fue seguido por el aumento de ruidos hidroaéreos con el 22,93%, que también fueron los más frecuentes entre los celíacos con 46,15%.

La proporción de alumnos que refirieron dispepsia fue de 8,60% y los que tenían síndrome de intestino irritable (SII) fue el 9,65% (se daban ambos concomitantemente en el 3,76% de los alumnos). Entre los celíacos, 23,8% presentaron dispepsia y 23,8% síndrome de intestino irritable, mientras que el 15,38% fue concomitante, coincidiendo con Kelly y col<sup>(73)</sup>. Para Bottaro y col., el porcentaje de pacientes con dispepsia fue menor, fue de 2,5%<sup>(160)</sup>.

El diagnóstico de síndrome de intestino irritable puede estar encubriendo una EC no diagnosticada ya que es evidente la superposición de síntomas entre ambas. Aziz y col., en un grupo de 5.300 pacientes con síndrome de intestino irritable, encontraron 4,7% de celíacos confirmados por biopsia<sup>(196)</sup>. El síndrome de intestino irritable es una de las patologías que frecuentemente se confunden con EC y hay varias series de pacientes con síndrome de intestino irritable que al ser estudiados con los anticuerpos específicos, modifican su diagnóstico y son tratados como EC, o se ha visto que son concomitantes<sup>(59,197,198)</sup>; por lo que varios autores refieren que debe ser tomada como una de las patologías de riesgo en la que siempre se deben realizar los estudios serológicos para celiaquía<sup>(133,199,200)</sup>; se ha observado inclusive, una mayor frecuencia del síndrome de intestino irritable en niños<sup>(147)</sup>.

La dispepsia y síndrome de intestino irritable son dos patologías digestivas funcionales, muy frecuentes en la población adulta y se observan menos durante la infancia. Lo observado por Card y col., en la práctica británica contemporánea, es que probablemente al menos algunos

pacientes con EC pasen muchos años siendo tratados como síndrome de intestino irritable; si se acepta que el exceso de este diagnóstico representa diagnósticos incorrectos y retrasos diagnósticos, los resultados sugieren que alrededor del 10% de los pacientes celíacos reciben una calificación incorrecta de síndrome de intestino irritable antes de recibir su diagnóstico de EC<sup>(201)</sup>. El metaanálisis más completo que incluyó 9.275 casos, expresa la relación entre el síndrome del intestino irritable (SII) y la EC demostrando que la prevalencia de esta última era significativamente mayor en los pacientes con síndrome de intestino irritable, con un odds-ratio 4,48<sup>(202)</sup>. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica en el Reino Unido (NICE) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) dictaron pautas donde recomiendan la exclusión rutinaria de EC en todos los pacientes que se estudien como síndrome de intestino irritable<sup>(203)</sup>, tanto con constipación, diarrea o ambas<sup>(204,205)</sup>. Para Mearin y col., el síndrome de intestino irritable es más frecuente en pacientes celíacos en una proporción de 4,7 a 11%<sup>(206)</sup>.

Otras alteraciones que a menudo se han correlacionado con la celiaquía, son las neurológicas y psiquiátricas<sup>(71,76,82)</sup>. La patogénesis de los síntomas neurológicos no está clara, pero tienden a resolverse con una DLG<sup>(147)</sup>. Según lo observado por Ferretti y col. estos trastornos son debidos a la hiperhomocisteinemia además de la hipoperfusión cerebral y la deficiencia vitamínica, principalmente, la vitamina B. Ellos podrían, dañar la barrera hematoencefálica y exponer el tejido neuronal a metabolitos neuro-irritativos<sup>(207)</sup>. Se encontró en el presente trabajo que en el grupo general, la astenia se exteriorizó en el 29,78% mientras que la irritabilidad se dio en el 23,67% (siendo concomitante en el 13,01%) y tanto la astenia como la irritabilidad se mostraron entre los celíacos en el 69,23%. Para Zingone y col. y Chiu y col., en algunos pacientes la astenia se presenta como el único síntoma de la celiaquía al momento de su diagnóstico<sup>(133,208)</sup>.

Las patologías psiquiátricas asociadas a EC son cambios en el comportamiento, pérdida de la memoria a corto plazo, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, psicosis, y trastornos por déficit de atención<sup>(209)</sup>. En el grupo de celíacos de Bottaro y col. se presentaron alteraciones neuropsiquiátricas en el 2,2%<sup>(160)</sup>. Otros autores refieren depresión en hasta el 80% de los pacientes y sólo un tercio mejora con la DLG<sup>(133,182,210,211)</sup>. Se presenta tanto en varones como en mujeres celíacas<sup>(185)</sup>, Gudrun y col. encontraron un mayor riesgo de patologías psiquiátricas (apatía y depresión más frecuentemente) lo que se podría explicar por la malabsorción del triptófano que conduce a una disminución de la síntesis de serotonina y citocinas; su estudio incluye también un aumento en estos pacientes adolescentes y adultos jóvenes de anorexia nerviosa y bulimia (patologías que no fueron contempladas en este trabajo)<sup>(212)</sup>. Según la publicación de Simsek y col., los pacientes que siguen estrictamente la

DLG, tienen una disminución significativa en los niveles de depresión en comparación con los celíacos que no adoptan esta dieta<sup>(213)</sup>; Sainsbury refiere que la depresión post diagnóstico influye negativamente en la adherencia a la DLG<sup>(198)</sup>. Para Claire y col., el 6,7% de todos los adultos estaban clínicamente deprimidos; esto representa 3 veces más que la población general en Estados Unidos de Norteamérica<sup>(185)</sup>. La ansiedad, la depresión y la fatiga son molestias comunes en pacientes con EC no tratada y contribuyen a disminuir la calidad de vida. Se encontró un 10,86% de estudiantes con apatía/depresión de los cuales el 4,39% eran concomitantes. De ellos, el 7,37% fue de sexo femenino. Entre los celíacos, el 23,08% presentaron apatía/depresión y sólo el 7,69% fue concomitante. Con trastornos de conducta e irritabilidad hubo un 23,98% de los cuales el 19,59% eran mujeres. Entre los celíacos, el 69,23% presentaron irritabilidad y el 30,77% trastornos de conducta, todos estos últimos fueron concomitantes con la irritabilidad.

Aunque algunos aspectos de estas condiciones pueden mejorar en unos pocos meses después de comenzar una DLG, otros pacientes continúan con significativa morbilidad psicológica. Los médicos tratantes deben ser conscientes de la actual carga de la EC con el fin de apoyar a estos pacientes. La falta de pruebas claras de una mejora de la calidad de vida en EC asintomática después del tratamiento hace que la detección masiva, en la que la mayoría de los pacientes puede ser subclínica o asintomática, lleven a la polémica si el objetivo del cribado es sólo mejorar la calidad de vida<sup>(208)</sup>. Para Kelly y col., hasta un tercio de los pacientes adultos se encontraron que tenían un historial de trastornos psiquiátricos como la depresión o cambios de personalidad, y con menor frecuencia, psicosis<sup>(73)</sup>. En la investigación de Bottaro y col., los pacientes con depresión fueron del 4,2%<sup>(160)</sup>.

Polanco y col. muestran en sus trabajos una tríada característica en niños con epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y EC, que responde al tratamiento con DLG<sup>(144)</sup>. Las convulsiones (muchas veces asociadas con calcificaciones occipitales bilaterales), cefaleas, trastornos del aprendizaje, retrasos en el desarrollo, hipotonía, y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención también se observan con mayor frecuencia en niños celíacos, en comparación con la población general<sup>(100)</sup>. En el presente estudio la frecuencia de estudiantes que manifestaron convulsiones fue de 0,94%, sin embargo, no hubo ningún caso en el grupo de celíacos. Diferente fue lo encontrado por Parisi y col., quienes hallaron en su trabajo, un 31,6% de niños que al momento del diagnóstico presentaban convulsiones y trastornos de apnea del sueño, las que revirtieron totalmente con la DLG<sup>(214)</sup>. Aunque menor, el porcentaje encontrado por Isikay y col. fue del 9,3% en 43 niños recién diagnosticados quienes también

mejoraron con la dieta<sup>(215)</sup>. En la literatura, hay evidencia de una clara asociación de deficiencias nutricionales con diversas enfermedades neurológicas<sup>(216)</sup>.

Alteraciones del esmalte dental como hipoplasia, son un signo frecuente entre los celíacos, en la población general se encontró en el 11,06% mientras que entre los celíacos estuvo presente en el 7,69%. Para Bottaro y col. fue menor, fue del 1,3%<sup>(162)</sup>; Oliveira y col. observaron un mayor riesgo de defectos dentales en niños con EC (2,5%) y puede ser el único síntoma al momento del diagnóstico; los incisivos y molares son los más frecuentemente afectados<sup>(151)</sup>.

También las aftas orales son signos que muy frecuentemente presentan los pacientes celíacos y que pueden ser remitidas para su estudio por los odontólogos<sup>(217)</sup>. Se encontraron en el 22,57% del grupo total y en el 15,38% de los celíacos. Para Green y col., en un estudio de 1612 adultos en Estados Unidos, son manifestaciones relativamente frecuentes y pueden estar presentes hasta en el 9% de los celíacos previo al diagnóstico<sup>(218)</sup>; para Bottaro y col. se manifestaron en el 2,9%, similar a lo hallado por Oliveira de 2,8%<sup>(147,160)</sup>. La estomatitis aftosa recurrente es una de las enfermedades más comunes de la mucosa oral, sin embargo su patogénesis no es bien conocida y se la asocia frecuentemente a varias deficiencias nutricionales (hierro, zinc y vitaminas)<sup>(219,220)</sup>; para Polanco y col., las aftas y glositis pueden deberse a carencia de ácido fólico<sup>(144)</sup>. En un reciente estudio, Krzywicka demuestra que las aftas orales están muy frecuentemente asociadas a niños y adolescentes con EC no diagnosticada<sup>(221)</sup>.

Otros signos como edemas periféricos se producen por disminución de la absorción de proteínas y por aumento de la secreción hacia la luz intestinal<sup>(144)</sup>. Los alumnos que reportaron edemas fueron el 6,43%, mientras que entre los celíacos el 30,77% refirieron padecer edemas. En el estudio de Bottaro y col. los edemas estuvieron presentes en el 0,6% de sus pacientes<sup>(160)</sup>.

Los pacientes con EC tienen el doble de riesgo de infección por *Clostridium difficile* que los controles. También tienen un mayor riesgo de infecciones por influenza, neumonía adquirida de la comunidad y tuberculosis. Las posibles etiologías para estas tendencias, que han sido postuladas, son el hiposplenismo, la desnutrición, la deficiencia de vitamina D, el aumento de la permeabilidad de la mucosa y la microbiota alterada y se relaciona con la mayor tasa de estas y otras infecciones, en que el uso de antibióticos también puede aumentar su riesgo<sup>(222)</sup>. Las infecciones recurrentes fueron en el grupo general de 6,27%, mientras que entre los celíacos fue de 7,69%. Mucho menor fue el porcentaje referido por Bottaro y col. para ellos, las infecciones recurrentes fueron de 0,6%<sup>(160)</sup>.

En el grupo general de estudio, refirió artromialgias el 12,7% y entre los celíacos el 23,8%. Para Bottaro y col. estuvieron en el 2,2% los celíacos con artromialgias<sup>(160)</sup>.



No es frecuente encontrar prolapso rectal en el adulto, en el grupo general, el prolapso rectal se manifestó en el 1,1% de los alumnos, mientras que no se presentó en ninguno del grupo de celíacos. A diferencia de Errázuriz y col. quienes muestran 2 casos de niños con presencia de prolapso rectal al momento del diagnóstico de celiaquía<sup>(223)</sup>.

Entre los **síntomas adicionales**, característicos también de otras patologías, es frecuente encontrar alteraciones del ciclo menstrual y entre ellos, la menarca que es considerada por la Organización Mundial de la Salud como tardía a partir de los 14 años<sup>(138,224,225)</sup>. La menarca tardía en el grupo general estuvo en el 13,95%, mientras que entre las celíacas fue de 33,33%; para Bottaro y col. fue de 2,2% en el grupo de celíacas adultas<sup>(160)</sup>.

Hubo en el grupo general 0,47% de abortos espontáneos referenciados, mientras que sólo una de las estudiantes celíacas lo refirió, lo que está en relación con la edad del grupo; en el estudio de Bottaro y col. fue del 1,9%<sup>(160)</sup>.

La tetania es un espasmo del músculo estriado provocado por la disminución del calcio en sangre, hubo 0,31% referencias de haber presentado tetania en el grupo general, no así entre los celíacos; de acuerdo con Bottaro y col. que tuvo un 0,3% de tetania en su trabajo<sup>(160)</sup>.

Los alumnos que refirieron anemia en algún momento de su vida fueron el 12,52%. Siendo que el 2,87% tenían perfil de anemia por laboratorio; entre los celíacos, el 15,38% relataron haber padecido anemia, mientras que en ninguno fue comprobada al momento de realizarse los análisis. Estos porcentajes están de acuerdo con Mc Keon y col. y Kelly y col.<sup>(73,76)</sup>. La anemia en el celíaco puede ser ferropénica, macrocítica, megaloblástica o hemolítica (la primera es la más común). En ellas, existe falta de absorción de hierro frecuentemente, de ácido fólico otras veces y rara vez de vitamina B<sub>12</sub><sup>(144)</sup>; Chiu y col., en su trabajo, refieren que en casos de anemia por deficiencia de hierro refractaria a la administración de hierro por vía oral, entre el 5 y 6% son debidas a EC<sup>(133)</sup>. La EC es más prevalente en pacientes con deficiencia de hierro, lo cual está en consonancia con muchos estudios diferentes realizados en Europa<sup>(226)</sup>, Estados Unidos (36,6%)<sup>(185)</sup> y Asia (45,7%)<sup>(162,227)</sup>; Schosler y col. observaron un 40% de pacientes con deficiencia de hierro, lo que está de acuerdo con otros autores ya que el hierro es principalmente absorbido en el duodeno proximal el que es comúnmente afectado en la EC, por lo que esta patología debe sospecharse en todos los pacientes con deficiencia de hierro<sup>(167)</sup>; para Claire y col., la anemia, como síntoma principal, se presentó en 36.6% de las mujeres evaluadas en su estudio<sup>(185)</sup>. Para Abu Daya y col., los pacientes celíacos con anemia presentan enfermedad más severa que aquellos con diarrea/malabsorción<sup>(228)</sup>. Como suele ser el único signo de la EC no tratada, la presencia de enfermedades inexplicables como la anemia siempre deben conducir a

una sospecha y exclusión del trastorno. Para Chiu y col., los celíacos no tratados tienen un 5,9% de posibilidades de padecer anemia mayor que en la población general<sup>(133)</sup>; para Bottaro y col., la anemia por deficiencia de hierro fue de 46,3% entre la población celíaca adulta<sup>(160)</sup>. Katz y col., en un screen en Estados Unidos (en 5037 pacientes adultos) mostraron que el 13% de los celíacos presentaba anemia en comparación del 4% del grupo general<sup>(229)</sup>. Oliveira y col. encontró anemia en el 23% de los niños que diagnosticó<sup>(147)</sup>.

La causa de la diátesis hemorrágica es la malabsorción de vitamina K<sup>144</sup>. En el grupo estudiado no hubo alteraciones de la coagulación. La cuarta parte de los niños estudiados por Sharma y col. presentaron coagulopatías al momento del diagnóstico, lo que revirtió rápidamente con la administración de vitamina K<sup>(230)</sup>.

Otra patología que se encuentra frecuentemente asociada a la celiaquía es la intolerancia a la lactosa puede deberse a la atrofia de las vellosidades intestinales que puede provocar un déficit transitorio de lactasa, enzima necesaria para absorber la lactosa y que se encuentra en la superficie de las mismas. Ello lleva, aunque no en todos los casos, a una intolerancia a la lactosa contenida en la leche y sus derivados y que, frecuentemente, revierte luego de una DLG<sup>(144)</sup>. En el grupo general, el 9,09% de los alumnos refirieron intolerancia a la lactosa. Mientras que entre los celíacos, el 38,46% manifestaron esta intolerancia. Para Chiu y col., los celíacos no tratados tienen 4,3% más posibilidades de padecer intolerancia a la lactosa que la población general<sup>(133)</sup>.

Entre las **enfermedades autoinmunes**, en el grupo general no hubo atopía (mediada por anticuerpos IgE) y las colagenopatías fueron el 1,72%. Sólo el 15,38% de los celíacos presentaron enfermedades autoinmunes (uno de ellos fue un eczema atópico y otro, una colagenopatía). Hay que tener en cuenta que son jóvenes y que el número de estas patologías aumenta con el tiempo de exposición al gluten<sup>(231)</sup>. Para Bottaro y col. las enfermedades autoinmunes fueron del 1,3%<sup>(160)</sup>. Collin y col. refieren que cuando los adolescentes con EC habían adoptado una DLG en la primera infancia, el número de condiciones autoinmunes fue menor que en pacientes en quienes el tratamiento se había introducido más tarde en la vida<sup>(140)</sup>. Para Ventura y col., cuanto mayor es el paciente en el momento del diagnóstico, mayor es la prevalencia de enfermedades autoinmunes<sup>(232)</sup>. Oliveira y col. no encontraron ningún eczema atópico en niños<sup>(147)</sup>. La presencia de una enfermedad musculoesquelética fue significativamente asociada con un largo retraso de diagnóstico<sup>(147)</sup>. La discrepancia con otros autores puede deberse a diferencias en la edad al momento del diagnóstico porque los pacientes en este estudio eran más jóvenes y podían no presentar una enfermedad comórbida al momento del diagnóstico al igual que en el trabajo de Schosler y col.<sup>(167)</sup>; para Ventura y col., en un estudio

realizado en Italia, la importancia de la duración de la exposición al gluten en el desarrollo de trastornos autoinmunes, se destaca por la observación de que los pacientes con EC que son diagnosticados (y tratados) tempranamente, no muestran un aumento de la prevalencia de trastornos autoinmunes en comparación con el controles<sup>(232)</sup>. Por otro lado, en pacientes con EC diagnosticada después de los 10 años de edad, la prevalencia de trastornos autoinmunes es 7 veces mayor que en los controles sanos y se duplica este número en pacientes con enfermedad de Crohn<sup>(232)</sup>.

La EC afecta otros órganos produciendo alteraciones sistémicas en el 20-30% de los casos de adultos<sup>(233)</sup>.

Entre las **alteraciones del laboratorio**, el ionograma estuvo alterado en el 6,9% del grupo general; hubo un 7% con el fósforo alterado en el grupo de celíacos y ninguno con alteraciones de otros iones, Oliveira y col. recomiendan la detección de EC, especialmente en presencia de hipocalcemia<sup>(147)</sup>.

En el grupo total la hipertransaminasemia sólo fue del 0,47%, mientras que en el grupo celíaco no hubo ninguno; para Bottaro y col., la hipertransaminasemia fue del 1,6% entre los celíacos<sup>(160)</sup>. La citólisis crónica del hígado es causada por la EC en casi el 9% de los pacientes con hipertransaminasemia inexplicada<sup>(234)</sup>.

Un perfil lipídico desfavorable, caracterizado no solo por bajos niveles de Colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad), sino también por altos valores de Colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EC no tratada<sup>(235)</sup>. El perfil lipídico estuvo alterado en el grupo general en el 5,96% y entre los celíacos, en el 7,69%.

La deficiencia selectiva de IgA tiene una incidencia diez veces mayor entre los celíacos que en la población general. Generalmente es asintomática y puede justificar la presencia de infecciones a repetición<sup>(144)</sup>. Esta deficiencia, en el grupo general fue del 1,25%, mientras que entre los celíacos fue de 23,08%.

Los estudios han demostrado que la detección de antipéptido deaminado de gliadina clase IgG es altamente sensible y específico para la sospecha de EC en general, y también para la detección de la enfermedad en los casos tTG-seronegativos y en pacientes con deficiencia selectiva de IgA<sup>(144)</sup>. En el presente trabajo, se realizó antipéptido deaminado de gliadina clase IgG a algunos de los pacientes celíacos (con biopsia positiva) que fueron negativos para los otros anticuerpos IgA y 2 de 3 dieron positivo. La combinación de IgG antipéptido deaminado de gliadina con IgA antitransglutaminasa mejora el diagnóstico serológico de la EC<sup>(109)</sup>.

En la **biopsia de intestino**, el grado de las lesiones histológicas se correlaciona inversamente con la edad. Por lo tanto, cuando la edad aumenta, los títulos de anticuerpos disminuyen y el daño histológico es menos marcado. Según Vivas y col., esta expresividad clínica, analítica e histológica más baja en las formas adultas hace que su diagnóstico sea más complejo que en formas pediátricas<sup>(111)</sup>. Sin embargo, a diferencia de los niños, hasta 30% de los adultos todavía pueden tener síntomas a pesar de haber retirado el gluten de su dieta. Este hecho exige investigación, en las formas adultas, de las demás causas posibles asociadas a los síntomas en los pacientes celíacos como intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática, colitis microscópica o ECR. No sólo un alto porcentaje de adultos no responden a la DLG, también hay una falta observable de la recuperación histológica durante el seguimiento. Estudios recientes han demostrado que más del 50% de los adultos no se recuperan de la atrofia de las vellosidades, incluso después de dos años de una dieta adecuada. La principal causa de esta falta de recuperación de la mucosa en los adultos podría ser la ingestión continua y no intencionada de pequeñas cantidades de gluten. Esta causa es probable que sea más frecuente en los adultos, ya que las dietas diarias de los niños están más estrechamente monitorizadas. La falta de cumplimiento de la dieta y la persistencia del daño histológico, son dos factores asociados con el desarrollo de la enfermedad linfoproliferativa en los adultos, que es la complicación más grave asociada a EC<sup>(13,111,123,153)</sup>.

Diversos estudios demuestran que la persistencia de atrofia facilita la aparición de complicaciones a largo plazo y, por tanto, no se trata de un tema banal. Según Polanco y col., la ECR es inexistente en la edad pediátrica y, aunque poco frecuente en la edad adulta, se relaciona con un diagnóstico tardío o una falta de adherencia a la DLG<sup>(236)</sup>.

Los casos diagnosticados de EC en Argentina probablemente sólo representan “la punta del iceberg”, tal como se estima en el resto de mundo. Es importante entonces buscar esta patología entre aquellos pacientes con síntomas y signos mayores y menores (criterios de alto nivel de sospecha) y en aquellos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (patologías asociadas), como familiares de primer grado de pacientes con EC, diabéticos tipo 1, con tiroiditis autoinmune y otras enfermedades autoinmunes.

En una revisión que hacen Moscoso y col. en Chile en 2016 llegan a la conclusión de que la EC tiene una prevalencia de 1,7% en población sintomática y 0,75-1,2% en población asintomática<sup>(77)</sup>. Se presenta tanto en niños como en adultos y en estos últimos su prevalencia llega a 0,48%, y asciende hasta 4,5% en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC<sup>(139)</sup>. Algunos países han mostrado que su prevalencia se ha triplicado

en un período de 15 años<sup>(54,141)</sup>. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 describe una prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa > 20 UI/ml de 0,76%, siendo ésta mayor en mujeres (1,1% vs 0,4%)<sup>(77)</sup>. La mortalidad es el doble que en la población general<sup>(24)</sup>. Para Abdul Sultan y col., según su investigación realizada en Inglaterra, existe una falta de conocimiento contemporáneo sobre las causas de muerte que pueden ser útiles para determinar estrategias para reducir parte de la mortalidad asociada<sup>(237)</sup>.

Se procuró seleccionar y unificar los datos más relevantes que llevaran a una identificación de casos con **alto nivel de sospecha** de ser celíacos. Entre estos estudiantes (en general) se detectó una elevada prevalencia de dichos síntomas y signos; sólo el 8,94% no tuvo ningún síntoma de los preguntados (respecto a la EC) ni alteraciones de laboratorio (general y específico). Si bien el grupo general tuvo entre 0 y 2 síntomas mayores, signos mayores (digestivos, objetivables) y enfermedades asociadas por estudiante; los alumnos celíacos tuvieron entre 3 y 4 y ellos fueron principalmente diarrea, distensión abdominal, anemia y familiares celíacos. A diferencia de Chiu y col. que en su score, con un cuestionario diferente, observaron que el 84,8% tuvo menos de 2 síntomas (riesgo bajo de ser celíacos), 46,2% tuvieron entre 2 y 6 síntomas (riesgo medio) y 13,3% tuvieron entre 7 y 17 síntomas (riesgo alto)<sup>(133)</sup>.

En el grupo total, los síntomas y signos menores (generales y extradigestivos) presentes fueron entre 0 y 2 por alumno, mientras que entre los celíacos fueron entre 3 y 7 y los más frecuentes fueron astenia, dolor abdominal recurrente, meteorismo e irritabilidad.

Mientras que en el grupo general los síntomas y signos incluyentes (situaciones especiales de riesgo) fueron entre 0 y 1 por estudiante, en los celíacos fueron entre 2 y 3 y los más frecuentes fueron aftas orales, cefaleas, ruidos hidroaéreos aumentados, intolerancia a los lácteos y pérdida de peso.

Los síntomas y signos adicionales frecuentes estuvieron entre 1 y 2 por alumno en ambos grupos y ellos fueron piel seca y cabello fino.

Para Agardh y col., los parámetros clínicos no fueron lo suficientemente confiables para predecir EC de forma individual<sup>(238)</sup>.

Según el **Risk Score** propuesto por Chiu, al compararlo con las variables encontradas en el grupo de alumnos estudiado se observa que 52 (21,31%) alumnos estaban dentro del riesgo alto (6 de ellos resultaron celíacos). 162 (66,39%) alumnos tenían un riesgo medio (6 de ellos resultaron celíacos). Y 30 (12,30%) de ellos presentaron un riesgo bajo (sólo 1 fue celíaco).

Entre los alumnos diagnosticados con celiaquía, al confrontarlos con los factores del risk score, se observaron 3 pacientes con intolerancia a la lactosa y depresión (riesgo alto), 2 con

intolerancia a la lactosa y familiares celíacos (riesgo alto), 1 con anemia referenciada y familiares celíacos (riesgo alto), 2 con familiares celíacos (riesgo medio), 2 refieren haber presentado anemia en algún momento de su vida (riesgo medio), 1 con sólo anemia referenciada (riesgo medio), 1 con anemia en laboratorio (riesgo medio) y 1 sin ninguna de estas variables (riesgo bajo). Si se toma este índice para el grupo de celíacos estarían 6 dentro del riesgo alto, 6 en riesgo medio y 1 en riesgo bajo.

El score con que se evaluó el presente trabajo es más amplio que el de Chiu y col., contiene síntomas y signos digestivos y extradigestivos, característicos, objetivos y frecuentes, situaciones especiales de riesgo y enfermedades asociadas y permitió llegar a un mayor grupo con alto índice de sospecha de padecer la EC.

En el presente trabajo, en las categorías 0 y 1 (entre 0 y 10% de posibilidades de ser celíacos), que se pueden comparar con riesgo bajo de Chiu y col., se encuentra un 66,77% de los alumnos. En las categorías 2 y 3 (entre 20 y 40% de posibilidades de ser celíacos), comparables con riesgo medio de Chiu, se encuentra un 23,35% de los estudiantes. Y finalmente entre las categorías 4 y 6 (entre 50 y 100% de posibilidades de ser celíacos) comparables con riesgo alto de Chiu y col., se encuentran un 9,88% de los alumnos. En la categoría de riesgo alto, los resultados son similares, mientras que en el grupo de estudio quienes tuvieron riesgo medio (de Chiu y col.) fue el mismo porcentaje de celíacos diagnosticados que en el alto por lo que no se pueden excluir del alto nivel de sospecha de ser celíacos<sup>(133)</sup>.

Estos scores ayudarían a realizar un diagnóstico temprano, reduciendo las complicaciones a largo plazo que se pueden asociar con EC no tratada. Es otra forma diferente de valoración que coincide al someter los alumnos del presente trabajo en cuanto al riesgo de ser celíacos<sup>(133)</sup>.

Aunque el valor real de un programa de cribado parece obvio, no todos los autores se declaran a favor de esta estrategia. Para Mennini y col., es importante que el cribado se inicie temprano a una edad en la que la DLG se pueda implementar en un entorno controlado (hogar/escuela) y se acepte más fácilmente y también asegurando que los pacientes no sean abandonados después del diagnóstico, sino controlados. Entonces, el verdadero objetivo no debería ser sólo un nuevo diagnóstico sino un diagnóstico útil<sup>(239)</sup>.

Por su carácter multiorgánico, la falta de conocimiento de la EC de muchos médicos especialistas (no los gastroenterólogos y pediatras) en diversos países conducen a un problema significativo, con retraso en el diagnóstico que lleva no sólo a la disminución de la calidad de vida, sino también una significativa morbilidad<sup>(81,140,240)</sup> y se debería contar con un alto grado de sospecha de la enfermedad. Los Criterios de Alto Nivel de Sospecha (CANS) estuvieron para los

celíacos entre las categorías 4 y 5, lo que significa una posibilidad de padecer la enfermedad de entre el 50 y el 80%. Salvo en un caso que tuvo 0% y con escasos síntomas, con IgA baja, anticuerpos fuertemente positivos y biopsia grado IIIc. Polanco está en un todo de acuerdo con que los pacientes anticuerpos negativos y criterios de alto nivel de sospecha positivo, debe realizarse la biopsia de duodeno<sup>(133,144)</sup>.

Los llamados "casos celíacos silenciosos" a menudo son pacientes que están acostumbrados a vivir con un mal estado de salud, que se puede mejorar mediante el tratamiento con una DLG<sup>(180)</sup>. Se hallaron síntomas compatibles con EC confirmándose el diagnóstico en el 6,99% de esta población. Estos valores son mayores que la prevalencia estimada en Argentina que es del 1%. Un estudio realizado en Misiones, Argentina obtuvo una prevalencia del 4,4% en población pediátrica y adultos<sup>(157)</sup>. Para Choung y col. entre 18 y 39 años de edad hay un 3% de celíacos sin diagnosticar y no hay diferencias entre varones y mujeres<sup>(240)</sup>.

En el laboratorio se mostraron los déficit absortivos y las alteraciones de los anticuerpos. Los porcentajes de sensibilidad de los anticuerpos utilizados en el estudio (antitransglutaminasa y antiendomiso) son cercanos al 100% en las formas con atrofia total y entre el 15 y el 30% en pacientes con lesiones mínimas. Mientras que la especificidad es de 97,5% y 99% respectivamente<sup>(144)</sup>. Al Hussaini señala que la IgA antitransglutaminasa a menudo es negativa en pacientes adultos<sup>(178)</sup>. El anticuerpo antitransglutaminasa está recomendado como test de elección para el muestreo por las guías del London National Institute for Health and Clinical Excellence 2009 (NICE Guideline)<sup>(203)</sup>.

En el presente estudio, se realizaron al menos 2 análisis de anticuerpos específicos por alumno y aún así no se obtuvo una respuesta óptima por lo que la biopsia en este grupo se evaluó como indispensable para el diagnóstico. Lo que está de acuerdo con lo expresado por diferentes autores<sup>(77,241,242,243,244,245,246)</sup>. Llama la atención que 61,54% del grupo diagnosticado como celíacos, no presentaba los anticuerpos positivos y en la bibliografía se encontró que son dispares los datos en cuanto a especificidad y sensibilidad de los mismos, sobretudo en el adulto. A medida que aumenta la edad del diagnóstico, los títulos de anticuerpos disminuyen<sup>(7,59,108)</sup>. No hubo una elevada sensibilidad de los anticuerpos frente a las biopsias encontradas con atrofia. En algunos casos puede deberse a IgA total disminuída, en otros a que la atrofia es grado II ó II-III y el resto probablemente a que no tienen el 100% de sensibilidad, lo que estaría en consonancia con De Gaetani y col. y Arévalo y col.<sup>(247,248)</sup>. Aunque para Volta y col., sólo una minoría de pacientes con EC eran seronegativos<sup>(249)</sup>. En países en desarrollo, la tasa de diagnóstico es más baja<sup>(250)</sup>. Guillem y col. hablan de que la precisión y la fiabilidad de las pruebas serológicas fueron

establecidas en estudios de investigación realizados en condiciones experimentales, y pueden no reflejar el nivel de precisión que luego se obtiene en la práctica clínica. Las pruebas realizadas a pacientes de poblaciones de bajo riesgo han demostrado que la sensibilidad y especificidad de todas las pruebas de anticuerpos se ven afectadas<sup>(205,251)</sup>.

Han comenzado a hacer estudios en Italia con IgA antitransglutaminasa en saliva, es simple e inocuo para el cribado, pero con la limitación de no detectar los casos con deficiencia de IgA<sup>(252)</sup>.

Para Vivas y col., en un estudio con 227 adultos celíacos del norte de España, sólo el anticuerpo tTG (antitransglutaminasa) fue un predictor independiente de lesiones Marsh tipo 3, pero no para el tipo de presentación clínica y la edad. Basado en el valor predictivo del punto de corte de 30 U de anticuerpos tTG (antitransglutaminasa) (valor normal hasta 4 U) hasta 53% de los adultos serían diagnosticados correctamente sin biopsia<sup>(59)</sup>, Di Tola y col. y Zanini y col. muestran un valor predictivo positivo de entre 97 y 100% en sus trabajos, mientras que Efthymakis y col. y Casella y col. manifiestan su preocupación por que el paciente adulto tiene riesgos más elevados de una neoplasia<sup>(253,254,255,256)</sup>. A pesar de la DLG y la disminución de los niveles de anticuerpos tTG (antitransglutaminasa), el 25% de los adultos no se recuperaron de la atrofia vellositaria durante el segundo año después del diagnóstico<sup>(59)</sup>.

Así, para Bürgin-Wolff y col. a medida que aumenta la edad de diagnóstico, los títulos de anticuerpos disminuyen<sup>(257)</sup>. Para Vivas y col., los estudios basados en el cribado serológico pueden no demostrar la prevalencia en adultos, donde los títulos de anticuerpos son bajos o incluso negativos, mientras que el daño histológico y los síntomas son compatibles con EC<sup>(59)</sup>. En los niños, con títulos superiores a 10 veces el normal, puede no indicarse la biopsia duodenal. Esta recomendación se basó en varios estudios que demuestran que estos títulos elevados son altamente predictivos de atrofia vellositaria<sup>(111,236,258,259)</sup>.

En el **Consenso de Praga** (2016) se concluyó que la biopsia sigue siendo el patrón oro (gold standard) para el diagnóstico<sup>(260,261)</sup>. Se considera que se deben tomar de 4 a 6 muestras, incluyendo el bulbo y las mismas deben tener una orientación adecuada (cuando es posible reconocer 3 criptas y 3 vellosidades en toda su longitud, mejor si es en el mismo campo microscópico) ya que a menudo son lesiones irregulares y fragmentadas<sup>(33,143,236,262)</sup>. La EC afecta más al intestino delgado proximal, con daño gradualmente decreciente de severidad en sentido distal pudiendo extenderse hasta el ileon. El grado de la lesión varía dependiendo de la severidad de la enfermedad y en ocasiones puede mostrarse en parches, incluyendo la disminución y alteración de los pliegues hasta su desaparición. En el grupo de estudio, no se realizó recuento de linfocitos intraepiteliales para categorizar biopsias Marsh grado I (en el que



sólo están aumentados los linfocitos intraepiteliales). Se cree que el recuento linfocitos intraepiteliales incrementado, per se, no es suficiente para un diagnóstico de EC, con lo que están de acuerdo Biagi y col. en un trabajo con 12 años de seguimiento y sí, puede indicar EC latente<sup>(263)</sup>, la que ya no fue considerada entre las definiciones de Oslo<sup>(2)</sup>.

En el grupo investigado, no hubo alumnos con biopsias dudosas. En tal caso, se puede agregar la detección genética de HLA DQ2/DQ8 y sus alelos, que es un índice de predisposición de EC, los que tienen un alto valor predictivo negativo, no así el predictivo positivo<sup>(264)</sup>.

Está en discusión si debe realizarse el **screening** para EC, en quiénes debe hacerse, a qué edad y cuáles serían los anticuerpos a recomendar<sup>(265)</sup>. Según Polanco y col., en la adolescencia y segunda década de la vida es raro que la enfermedad curse con forma clínica de presentación clásica y esto retrasa el diagnóstico<sup>(144)</sup>. La mayoría de los autores, como Cueto Rúa y col., Polanco y col. y Bejares y col. describen que cada vez se diagnostican más formas con manifestaciones extraintestinales y silentes aún en niños<sup>(144,231,266)</sup>. Tanto Shahbazkhani y col. como Katz y col. refieren que sólo la osteoporosis no sería indicación de screening, pero si se acompaña de otros síntomas gastrointestinales o anemia, sí estaría indicado<sup>(229,267)</sup>. Mustalahti y col., en un cribado en diferentes países europeos con casi 30.000 participantes, lo justifican<sup>(17)</sup>. Park y col., en un estudio realizado en Estados Unidos comparando screening en población general con grupos de riesgo, muestran que en ambos el costo-efectividad justifica su realización<sup>(268)</sup>. Gesualdo y col. promueven el screening de todos los pacientes con diabetes tipo I y creen que su ampliación a toda la población es un enfoque de evaluación que garantiza el resultado<sup>(269)</sup>. Para Collin y col., los programas de detección podrían incluir poblaciones no seleccionadas, pacientes con sospecha clínica de EC, o pacientes que se sabe que están en riesgo de esta condición<sup>(140)</sup>. Los síntomas son diversos, y la enfermedad puede estar libre de síntomas; por lo tanto, es evidente que, sin cribado serológico activo, la mayoría de los casos celíacos permanecerían sin diagnosticar en el futuro<sup>4</sup>. Para Shamir y col., la detección masiva de EC es rentable en poblaciones con una prevalencia relativamente alta de esta enfermedad en un amplio rango de edades en el cribado<sup>(270)</sup>. Tanto Freeman y col. como Moscoso y col. proponen realizar la biopsia duodenal en todas las endoscopías cualquiera fuera su diagnóstico<sup>(77,271)</sup>.

El cribado masivo de celiaquía cumple la mayoría de los criterios listados para una revisión médica de masas de Wilson y Jungner<sup>(272)</sup> adaptada por la OMS. Entre los principios positivos para valorar este screening están que la enfermedad debe constituir un importante problema sanitario, debe haber disponibilidad de un tratamiento aceptado para la enfermedad y tener facilidades para el diagnóstico y el tratamiento, debe existir una fase precoz identificable, debe

contar con una prueba diagnóstica adecuada para el reconocimiento de la enfermedad, debe existir una prueba diagnóstica aceptable para la población y debe haber un acuerdo consensuado de a quién hay que tratar como paciente. El único principio que no está totalmente dilucidado es el buen conocimiento de la historia natural de la enfermedad, incluyendo la evolución desde formas potenciales a formas clínicas e histológicamente evidentes.

La importancia de un screening en esta población (adulto joven) prioriza el hallazgo de los pacientes celíacos precozmente, comenzando una DLG antes de que se produzcan lesiones extraintestinales irreversibles y enfermedades autoinmunes asociadas. La población universitaria tiene controles médicos generales, no específicos para EC y muchos de los síntomas son minimizados por los mismos estudiantes (que se acostumbran a que siempre estén presentes)<sup>(266)</sup>. Las formas clínicas silente y atípica, teóricamente deben ser descubiertas en estos grupos “sanos”. Hay países como Suecia que hace controles de anticuerpos para EC y otras enfermedades en toda su población hospitalaria ofreciendo así una medicina preventiva. De acuerdo a las proyecciones hechas sobre la enfermedad hay entre 5 y 10 celíacos desconocidos por cada uno diagnosticado y que deben estar en estos grupos “sanos”<sup>(2,40,100,172,173,174,175,176,177)</sup>.

Para Polanco y col., el cribado no necesitaría ser costo-eficaz<sup>(4)</sup> En lo que concierne a las políticas de detección de enfermedades, el debate de detección en masa, frente al hallazgo de casos aún está abierto. Actualmente, la detección masiva para EC no se realiza en ningún país, con excepción de la pequeña República de San Marino en Europa (31,534 habitantes en 2012) con una prevalencia de alrededor de 2%<sup>(275)</sup>. Sin embargo, es indiscutible que los grupos con una enfermedad de más alta frecuencia (p. ej., parientes de primer grado de pacientes con EC, o con otras enfermedades autoinmunes, o con síntomas que sugieren EC como deficiencia de hierro, osteopenia y síndrome de intestino irritable) deben ser regularmente testeados para EC<sup>(276)</sup>. Para Samasca y col., muchos pacientes con EC todavía se diagnostican de manera incorrecta (o permanecen sin diagnosticar)<sup>(261)</sup>; para Hershcovici y col., la conciencia intensificada entre profesionales de la salud y posterior búsqueda activa de casos ha demostrado ser una alternativa rentable para el cribado masivo basado en la población en la EC<sup>(277)</sup>. El diagnóstico y seguimiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinar donde no puede estar ausente el clínico, gastroenterólogo, pediatra (si se trata de un niño), nutricionista y los especialistas que correspondan, de acuerdo a los síntomas y signos extraintestinales o enfermedades asociadas que presente el paciente<sup>(278)</sup>. Para Horwitz y col., en una población adulta, en general, la prevalencia de EC estimada mediante cribado y evaluación clínica fue 10 veces mayor que la

prevalencia registrada y por lo tanto, sugiere que la EC está notablemente infradiagnosticada en los adultos daneses<sup>(279)</sup>. Para Ghazzi col., la detección de anticuerpos IgA anti-tTG (antitransglutaminasa) seguida de la prueba de confirmación por anticuerpos IgA antiEMA (antiendomiso) en el esófago del mono es la mejor estrategia para buscar EC que fue la estrategia seguida en el presente estudio<sup>234</sup>. La identificación de pacientes celíacos a través de un programa de cribado permite controlar a muchos sujetos asintomáticos simplemente por su relación entre ellos<sup>(275)</sup>.

La Unites States Preventive Services Task Force (USPSTF) encontró que las pruebas eran insuficientes en cuanto a eficacia, precisión y beneficios de la detección temprana para hacer un screening para EC en pacientes asintomáticos<sup>(280)</sup>. Para otros, como Chou y col. y Polanco y col., es importante la detección temprana para evitar la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida<sup>(51,281)</sup>. Para Kelly y col., se necesitan datos más completos y fiables sobre la viabilidad y la relación costo-beneficio de la revisión en situación de riesgo, o las poblaciones asintomáticas de la EC, que orienten el desarrollo racional de programas de cribado<sup>(73)</sup>.

La seroconversión de anticuerpos asociados con la EC puede ocurrir en cualquier momento de la vida. El valor predictivo positivo de las pruebas serológicas para la EC es del 12% al 40%, asumiendo una prevalencia de aproximadamente 1%. El método estándar para el diagnóstico de la EC en adolescentes y personas mayores con síntomas es la IgA antitransglutaminasa tisular (tTG), seguido de una biopsia intestinal para la confirmación histológica. En este trabajo, se agregaron la IgA Total (para evitar los falsos negativos en el Déficit de IgA), la IgA antiendomiso (EMA) y en algunos casos, el antipéptido deaminado de gliadina (DPG).

Los estudios que asignan al azar a los participantes al cribado frente a no cribado y evalúan los resultados clínicos son insuficientes. Probablemente los estudios de screening que se dirigen a las poblaciones en mayor riesgo de EC, sean más beneficiosos que los ensayos destinados a la población en general, debido a la mayor prevalencia de la enfermedad en estos pacientes. Se necesita más información acerca de la exactitud de las pruebas serológicas en personas asintomáticas, particularmente aquellos con factores de riesgo de EC. El Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda que las personas asintomáticas con un familiar de primer grado con diagnóstico confirmado de EC deban ser consideradas para la prueba. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deben ser incluidos si hay síntomas digestivos o pruebas de laboratorio que sugieren EC<sup>(27)</sup>. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) recomienda ofrecer pruebas serológicas para la celiaquía a las personas con un pariente de primer grado con EC, las personas con diabetes mellitus tipo 1, o enfermedad

tiroidea autoinmune en la anamnesis. También refieren que las pruebas serológicas para la EC deben ser consideradas para las personas en cualquiera de los siguientes casos: enzimas hepáticas persistentemente elevadas con causa desconocida, trastorno metabólico óseo (densidad mineral ósea reducida u osteomalacia), síntomas neurológicos inexplicables (en particular, la neuropatía periférica o ataxia), infertilidad de causa desconocida o abortos espontáneos recurrentes, defectos en el esmalte dental, síndrome de Down, o síndrome de Turner<sup>(39)</sup>. La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) recomienda las pruebas para la EC en niños asintomáticos que tienen condiciones asociadas con la celiaquía (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiencia selectiva de IgA, y familiares con EC en primer y segundo grado)<sup>(251)</sup> al igual que otros autores<sup>(24,186,281)</sup>.

La importancia del **diagnóstico temprano** en la EC radica en reducir el riesgo de complicaciones ya que algunas enfermedades autoinmunes se reportan con mayor frecuencia en pacientes con EC no tratada (sin DLG) o no diagnosticada, fundamentalmente asintomática. Los pacientes con EC (no tratada o no diagnosticada) a largo plazo tienen un riesgo elevado de complicaciones benignas y malignas como son los linfomas malignos, neoplasias del intestino delgado, tumores orofaríngeos, infertilidad inexplicada (12%), osteoporosis (30–40%)<sup>(282)</sup>, fracturas óseas (35%), anemia y otras enfermedades autoinmunes. En casos de niños y adolescentes o adultos jóvenes es baja la incidencia de complicaciones y enfermedades asociadas como en el presente estudio ya que presentan un menor tiempo de exposición al gluten.

Siendo una enfermedad de diagnóstico relativamente sencillo, basado fundamentalmente en la sospecha clínica, llama la atención la repercusión socioeconómica que ocasiona por llegar en muchos casos a la adultez, sin diagnóstico. Para Vriezinga y col., esto genera mayor demanda en el sector salud con consecuencias económicas negativas y menor expectativa productiva del paciente con mala calidad de vida<sup>(53)</sup>. En general, la presentación de cambios epidemiológicos de la EC puede ser representada por el modelo "iceberg", originalmente propuesto por Logan y col.<sup>(283)</sup> y promovido posteriormente por Catassi y col.<sup>(142)</sup>, y Fasano y col.<sup>(19)</sup>. Por lo tanto, se sugirió que el tamaño total del "iceberg" es más o menos el mismo en todo el mundo, aunque la "línea de flotación" (la proporción de casos diagnosticados a no diagnosticados) puede cambiar dinámicamente según la región y la población, así como, la disponibilidad de herramientas de diagnóstico, y el grado de manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>(19)</sup>. Según Savvateeva y col., esto aclara algunas divergencias en los resultados de estudios de población<sup>(164)</sup>. Tanto para

Volta y col. como para Bottaro y col., la presentación clínica de EC de acuerdo a los criterios de definición reciente, es decir, no clásica y subclínica, prevaleció sobre las formas clásicas<sup>(160,249)</sup>. Gómez y col. en sus trabajos muestran que son escasas las estadísticas de prevalencia e incidencia realizados en Argentina<sup>(283)</sup>. Para Tapsas y col., la edad media del diagnóstico se ha incrementado en los últimos años (después de la epidemia sueca 1990/7) y la sintomatología es menos severa (monosintomáticas o extradigestivas) al igual que la enteropatía que es menos severa<sup>(285)</sup>. Para Rubio Tapia y col., este incremento puede deberse a muchos factores, entre ellos la cantidad, calidad, modificaciones genéticas y procesamiento del cereal entre otras<sup>(286)</sup>. Según Murray y col., el diagnóstico temprano y la estricta adherencia de por vida a la DLG es la mejor manera de reducir el riesgo del paciente y de protegerlo contra las complicaciones malignas y no malignas, al tiempo que mejora su calidad de vida<sup>(226)</sup>. La evidencia actual sugiere que el tiempo de exposición al gluten aumenta el riesgo de desarrollar procesos autoinmunes. Los individuos con presentaciones atípicas de la enfermedad serían tan susceptibles a presentar complicaciones por déficit y autoinmunidad como aquellos que presentan el cuadro florido. Por esto es que hoy se considera necesario realizar una “búsqueda activa”. Se ha estimado que los costos en salud del paciente disminuyen en 40%. Todo ello mejora la calidad de vida del paciente y contribuye a aminorar la carga en salud que representa la enfermedad y a disminuir la mayor morbimortalidad que tienen los pacientes con EC. Se apoya enérgicamente la necesidad de incorporar la búsqueda activa de la enfermedad en la consulta médica habitual, conducta que en este momento no constituye la práctica habitual en Argentina. La medición de IgA total es de aplicación infrecuente, lo que claramente dificulta la interpretación de los resultados en la práctica clínica habitual. Un hallazgo importante en el estudio de Fuchs y col. fue que la proporción de sujetos con un retraso diagnóstico de más de 10 años en la EC ha sido significativamente reducido en las últimas décadas y también desde la introducción de las primeras pautas internacionales para EC en 1997. Al mismo tiempo, el sitio del diagnóstico cambió notablemente de atención secundaria y terciaria a la atención primaria<sup>(287)</sup>. Para Lohi y col., el número de nuevos diagnósticos de EC está en fuerte aumento en la mayoría de los países occidentales<sup>(265)</sup>. En realidad, cuanto mayor es el paciente en el momento del diagnóstico, mayor es la prevalencia de enfermedades autoinmunes. Rubio-Tapia y col. encontraron también una asociación entre la gravedad del daño basal y la lentitud histológica de la recuperación<sup>(153)</sup>. Varios estudios de los Estados Unidos, Canadá<sup>(218)</sup> y el Reino Unido<sup>(288)</sup> revelan que el tiempo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico puede ser de una década. Un estudio realizado por Pulido con un importante número de casos en Canadá, informó que a pesar de la

mayor disponibilidad de pruebas serológicas, las demoras en el diagnóstico no han mejorado<sup>(175)</sup>. El retraso en el diagnóstico puede llevar a una variedad de complicaciones, que incluyen deficiencias nutricionales, como anemia y osteoporosis, trastornos reproductivos, aumento del riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes y linfoma del intestino delgado. La calidad de vida también puede verse afectada negativamente. Un diagnóstico temprano puede tener un impacto financiero significativo al reducir los costos de la atención médica ya que los pacientes no diagnosticados utilizan varios servicios de atención médica y en repetidas oportunidades<sup>(53)</sup>. Para Assiri y col., una proporción significativa de médicos tiene poco conocimiento de la EC. Esto puede provocar postergaciones en el diagnóstico y el tratamiento<sup>(289)</sup>. El retraso medio al diagnóstico desde los primeros síntomas fue para Mearin y col. de 9,7 años, y desde la primera visita al médico fue de 5,8 años, para ellos, la detección masiva de celiaquía podría ser una opción en el futuro<sup>(290)</sup>. Aunque existe una conciencia creciente de la EC, el atraso en el diagnóstico para los pacientes sin síntomas gastrointestinales sigue siendo prolongado<sup>(291)</sup>. Paez y col. investigaron la dilación en el diagnóstico de pacientes con EC comprobada por biopsia en aquellos que presentan síntomas gastrointestinales frente a síntomas no gastrointestinales en 101 adultos con biopsia positiva; el período incluye el tiempo desde la primera visita a un médico debido a síntomas relacionados con la EC hasta el diagnóstico por endoscopia y biopsia, con un retraso promedio de 3,5 años<sup>(291)</sup>. Altamimi y col. en Jordania muestran un retraso en el diagnóstico entre 1 y 11 años<sup>(162)</sup>. Para Pulido y col. en Canadá, la duración media de los síntomas antes del diagnóstico es de 12 años<sup>(175)</sup> y en el Reino Unido, de 12,3 años<sup>(288)</sup>. Algunos estudios recientes en otros países han indicado que los no gastroenterólogos y otros médicos con menos experiencia con la EC pueden tener una adhesión significativamente más pobre a las directrices de diagnóstico publicadas para la enfermedad por los expertos<sup>(33,265)</sup>. En el estudio de Fuchs y col. de 825 adultos celíacos, uno de los más característicos y clásicos signos de EC, la malabsorción, aumentó el riesgo de un retraso prolongado en el diagnóstico; otros síntomas particularmente típicos de EC no tratada, como diarrea y dolor recurrente, se asociaron con un retraso excesivo del diagnóstico, el dolor abdominal se mantuvo significativamente incluso después de comenzar la DLG<sup>(287)</sup>.

Según Collin y col., la relación costo/efectividad de un cribado de masas de celiaquía no sería favorable<sup>(140)</sup>. Para Norström hay pocos estudios de evaluación económica de la salud de un cribado de masas de EC<sup>(292)</sup>. Catassi refiere que actualmente, el debate sobre cómo puede mejorar la tasa de diagnóstico de la EC sigue abierto<sup>(278)</sup>. El enfoque de búsqueda de casos (es decir, las pruebas serológicas en individuos en riesgo) minimiza los costos y es éticamente

apropiado. Sin embargo, Stordal demostró que la eficacia del hallazgo de celíacos es deficiente, ya que la proporción de casos clínicos de EC detectados permanece por debajo del 30% incluso en países con una alta conciencia de la enfermedad, como Noruega, y puede ser críticamente baja en los países en desarrollo<sup>(293)</sup>. Por otro lado, Catassi y col. reflexionan que las principales limitaciones del cribado serológico masivo es: (a) dificultad para establecer la edad de cribado adecuada, debido a la variabilidad en la historia natural de la sensibilización al gluten, y (b) problemas éticos en el tratamiento de sujetos con EC clínicamente silente, debido al conocimiento incompleto del riesgo de complicaciones<sup>(294)</sup>; y consideran que los programas eficaces de cribado de detección podrían llevarse a cabo mediante la prueba de niños en edad escolar<sup>(278)</sup>.

Uno de los problemas identificados en el presente trabajo y siendo alumnos avanzados en la carrera de Medicina, es que pese a haber explicado individualmente y en detalle la necesidad de realizar el laboratorio y en algunos casos la endoscopia con biopsia, sólo pocos la llevaron a cabo.

Armstrong y col. y Bejares y col. sugieren que también debe tenerse en cuenta que, los estudios basados en un control serológico, no pueden realmente demostrar la prevalencia en adultos, donde los títulos de anticuerpos son bajos o incluso negativos, mientras que el daño histológico y los síntomas son compatibles con EC, jugando un rol importante el alto índice de sospecha<sup>(231,295)</sup>. Si se tiene en cuenta una **prevalencia** del 1%, con una estimación de 3 millones de personas afectadas de EC en Europa, y alrededor de 450.000 en toda España, sólo alrededor de 45.000 están actualmente diagnosticadas en el país hispano<sup>(143)</sup>.

De acuerdo a la prevalencia del 1% de la población (1.330.000 habitantes según el censo nacional del año 2010), la cantidad de celíacos en Córdoba Capital<sup>(296)</sup> se estima en 13.300 (no hay en la actualidad un registro estadístico para conocer el número de casos diagnosticados)<sup>(30)</sup>. Los no diagnosticados (en razón de 7/1) serían 93.100 que deberían ser detectados antes que se produzcan complicaciones.

El incremento de linfocitos intraepiteliales (>25 LIEs por cada 100 enterocitos), conocido como duodenosis linfocítica, puede encontrarse en el 5.4% de la población. Para Zanini y col., la mayoría de estos casos no corresponde a EC (16%) y puede obedecer a otras causas como infección por *Helicobacter pylori*, fármacos (anti-inflamatorios no esteroideos, aspirina), sobrecrecimiento bacteriano intestinal, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópica; además en un tercio de los pacientes no se identifica la causa<sup>(297)</sup>. Por lo tanto, para Moscoso y col., pacientes que sólo presentan incremento de LIEs en la biopsia

(correspondiente a Marsh 1) no deben considerarse como celíacos hasta estudiar la causa, evitando así el sobrediagnóstico de EC<sup>(77)</sup>.

La diferencia más clara entre niños y adultos es la expresividad clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Diferentes estudios han demostrado que el patrón de mala absorción clínica clásica se observa con frecuencia en los niños durante el diagnóstico, mientras que los síntomas clásicos ocurren en menos del 25% de los casos de adultos. Una tendencia a la baja manifestación clínica se observa que aumenta con la edad. Las manifestaciones extraintestinales son bastante frecuentes en la EC del adulto, y pueden aparecer asociados a otros síntomas digestivos y no digestivos tales como astenia, úlceras orales, osteoporosis o lesiones en la piel, entre otros. De hecho, algunos pacientes sólo presentan estos síntomas extraintestinales al momento del diagnóstico. Hay numerosas enfermedades asociadas con la celiaquía en niños y adultos. Sin embargo, la presencia de patologías asociadas en los adultos parece ser más frecuente y puede tener un origen autoinmune como el de la EC. Para Collin y col., los pacientes con EC sin síntomas corren un mayor riesgo de linfoma del intestino delgado u otras complicaciones<sup>(140)</sup>. Para Choung y col. y para Rubio Tapia y col., la estricta adherencia a una DLG mejora los síntomas gastrointestinales en semanas y puede disminuir los riesgos de ambas complicaciones severas y muerte, especialmente cuando se ha logrado la recuperación de la mucosa<sup>(153,240)</sup>. Debe recordarse que las manifestaciones extradigestivas son las formas de presentación más comunes por lo que resulta importante que los médicos de todas las especialidades conozcan bien este mosaico clínico y sean conscientes para proceder precozmente a su reconocimiento diagnóstico y tratamiento precoz que evite un deterioro irreversible en algunos casos.

Un estudio de sección transversal realizado por Lebwohl y col. en los Estados Unidos de Norteamérica sugiere que la colonización gástrica por *Helicobacter pylori* puede proteger contra el desarrollo de EC<sup>(298)</sup>.

Según Lebwohl y col. y Marild y col., algunos medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones y los antibióticos se han relacionado con el desarrollo de la EC<sup>(298,299)</sup>.

Los niños actualmente tienen el mismo perfil de los adultos en cuanto a que se diagnostican más celiaquías atípicas<sup>(51,300)</sup>. Muchos trabajos como los de Collin y col., Horwitz y col. y Chiu y col., hablan de que la celiaquía está infradiagnosticada, lo que estaría de acuerdo con el presente análisis de un grupo de adultos jóvenes y sanos que muestra una prevalencia de 6,99% de celíacos<sup>(16,133,140,279)</sup>. Hay 2 estudiantes que aún teniendo el diagnóstico de celiaquía, no llevan adelante la DLG por el momento.



Por razones prácticas y éticas, los pacientes con serología negativa a veces no se someten a una biopsia a menos que las indicaciones clínicas de EC sean evidentes (como por ejemplo pacientes con deficiencia de IgA). Este procedimiento provoca un sesgo de verificación porque el patrón oro (histología de la mucosa) no siempre está disponible para pruebas negativas<sup>(301)</sup>. Esto fue obviado en el presente trabajo, ya que se realizó la detección de IgA total junto con los anticuerpos específicos. Sin embargo, los estudios epidemiológicos encontraron que aún el 75% de los pacientes no son reconocidos, lo que llevaría a una alteración en la calidad de vida y complicaciones como la desnutrición, la osteoporosis y el linfoma del intestino delgado<sup>(302,303)</sup>.

La bibliografía de la prevalencia de la enfermedad en el adolescente y adulto joven es escasa.

El iceberg celíaco bajo la línea de flotación depende principalmente de la poca conciencia de la frecuencia de la EC y su variabilidad clínica. A su vez, esto causa un efecto bola de nieve con solicitud y recursos limitados de pruebas serológicas para EC y disponibilidad limitada de alimentos sin gluten<sup>(145)</sup>. Hay estudios realizados en grupos de riesgo que muestran una prevalencia de EC de entre 5 y 10%.

El presente análisis de un grupo de adultos jóvenes y sanos muestra una prevalencia de 6,99%, demostrando que la enfermedad está subdiagnosticada, de acuerdo también con Moscoso y col. y Catassi y col.<sup>(77,142)</sup>. Esto afirma la necesidad de búsqueda de estos casos para su diagnóstico precoz ya que como se ve en este grupo y en otros realizados en niños, que aún no presentan enfermedades asociadas como enfermedades autoinmunes, que haciendo la DLG van a tener a lo largo de su vida el mismo porcentaje de posibilidades de padecerlas que la población general. El potencial del presente estudio probablemente radica en que alerta sobre la necesidad de estudiar sistemáticamente la posibilidad de presencia de EC en quienes posean el perfil clínico de estos alumnos.

En un estudio en Israel, se realizó un cribado serológico de EC en una muestra representativa de una población general adulta joven; la prevalencia general basada en la serología positiva fue del 1,1%<sup>(304)</sup>. Un estudio realizado por Yap y col. en adultos jóvenes, de los tres grupos étnicos principales (malayo, chino e indio) de la población de Malasia, con una edad media de  $24 \pm 2,4$  años demostró EC en el 1,9% de las mujeres y el 0,4% de los hombres de 562 participantes, la mayoría de ellos asintomáticos<sup>(305)</sup>. En casi 30.000 pacientes adultos, Mustalahti y col. encontraron una prevalencia de EC del 2,4% en Finlandia, del 0,3% en Alemania y del 0,7% en Italia. De ellos, fueron biopsiados entre el 9 y el 77%<sup>(17)</sup>. Al Hussaini y col., en 7930 niños de escuela primaria y secundaria, identificaron a 221 estudiantes con IgA antitransglutaminasa (TTG-IgA) positiva (2,8%), diagnosticando EC en 119 casos (1,5%, 1:67 niños sauditas). Otros

51 niños tenían persistentemente TTGIgA en el límite positivo pero EMA negativo (0,64%) y los 51 restantes tuvieron transitoriamente TTG-IgA positivos. Observaron 3 patrones clínicos en los casos identificados de detección con EC: una forma silenciosa (37%), una forma sintomática leve caracterizada por síntomas gastrointestinales en presencia de crecimiento normal o sobrepeso/obesidad (48%) y síntomas gastrointestinales asociados con un deterioro del crecimiento en 15%. En conclusión, proporcionó evidencia de una alta prevalencia de EC entre los niños sauditas (1,5%)<sup>(178)</sup>. Según datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura: la ingesta anual de cereales por persona fue de 151 kg en Arabia Saudita durante el período 2009 a 2014, en comparación con los 107 kg / persona por año en el norte de América y 137 kg/persona/año en Europa. Un metaanálisis reciente realizado por Singh y col., encontró una seroprevalencia de la EC del 1,6% en Asia (Irán, Turquía, Israel e India)<sup>(306)</sup>. Se observan cifras similares en los estudios de cribado poblacional realizado por Mora y col. en Argentina (0,95% de EC comprobada por biopsia)<sup>(30)</sup>, Malasia (seroprevalencia 1,25%)<sup>(305)</sup> y Arabia Saudí (1% EC comprobada por biopsia)<sup>(8,307,308)</sup>. Una encuesta sueca efectuada por Rosen y col. en pacientes con EC detectados y sus familias mostraron que la opinión más común entre ambos, los adolescentes afectados y sus padres dijeron que la futura detección masiva de EC debería ser "un derecho para todos" y debe ofrecerse tan pronto como sea posible<sup>(309)</sup>. Para Catassi y col., un programa de detección eficiente para EC podría llevarse a cabo con niños en edad escolar<sup>(278)</sup>. Aunque no todos están de acuerdo en los beneficios de la DLG para pacientes asintomáticos<sup>(310)</sup>.

#### CONCLUSIONES:

Los resultados de la presente tesis permiten concluir:

- 1- La prevalencia detectada en este estudio fue superior a la referida en población general.
- 2- El 68,84% de los estudiantes fueron mujeres, mientras que entre los estudiantes celíacos la proporción fue del 92,31%.
- 3- El 69,23% de los estudiantes celíacos diagnosticados en este grupo estuvo dentro de los criterios de alto índice de sospecha es decir entre 50 y 80% de posibilidades de ser celíacos. Estos valores alertan en cuanto a la necesidad de estudiar sistemáticamente la posibilidad de presencia de EC en quienes posean este perfil clínico.
- 4- El índice de masa corporal de los estudiantes con diagnóstico de celiaquía fue de bajo peso, o en el límite inferior del normopeso.

- 5- No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad de presentación de la menarca de las alumnas celíacas en relación al grupo general.
- 6- El 38,46% de los celíacos con biopsia positiva presentaron laboratorio negativo. El 30,77% tenían anticuerpos IgA totales bajos, por esto la biopsia en el adulto (clasificación de Marsh) es indispensable y sigue siendo el patrón de referencia para establecer el diagnóstico (gold standard).
- 7- Sólo el 13,71% de los alumnos del grupo general no tuvo ninguno de los síntomas, signos o enfermedades asociadas en relación a la celiaquía.
- 8- En una población de 186 alumnos “sanos” o asintomáticos que realizaron el laboratorio, se encontraron 13 celíacos, el 6,99%, una cifra superior al 1% referida como prevalencia en población general. La EC es altamente prevalente con una presentación clínica muy heterogénea que se encuentra subdiagnosticada en general en el mundo entero y en particular en el grupo estudiado.
- 9- El 50% de los estudiantes celíacos tuvo un familiar directo celíaco, mientras que en el grupo general, el 7,37% refirió tener familiares celíacos.
- 10- La anemia, una de las patologías asociadas más frecuentemente a la EC estuvo presente en el 10,56% del grupo que se realizó los análisis, mientras que entre los celíacos ninguno tuvo este perfil.

#### RECOMENDACIONES:

Los médicos en general, cualquiera sea su especialidad, deberían conocer las características clínicas habituales de la EC, así como sus diversas formas de presentación, ya que se trata de un proceso muy frecuente (que afecta al 1-2% de la población general), e incluirla en el diagnóstico diferencial de muchos procesos no sólo digestivos, sino también extra-intestinales. Es fundamental para realizar su diagnóstico recoger una cuidadosa historia clínica, incluyendo los antecedentes personales y familiares en búsqueda de las patologías más frecuentemente asociadas y grupos de alto riesgo.

Dado que en este estudio los celíacos diagnosticados estuvieron en las categorías entre 50 y 80% de las variables de Alto Índice de Sospecha, apoya la hipótesis del beneficio de estudiar a todos los pacientes con un primer screening clínico.

Conviene recordar que el despistaje sistemático de EC mediante la simple determinación de marcadores serológicos habituales, tales como la IgA antitransglutaminasa, es claramente insuficiente, ya que sólo se encuentra elevada en una tercera parte de los pacientes adultos. Su sensibilidad aumenta en los casos en que existe atrofia vellositaria grado III y IV asociada y ello ocurre sólo de forma predominante en la infancia. Por tanto, en alrededor del un 70% de los celíacos adultos, la IgA antitransglutaminasa habitualmente es negativa, o está mínimamente elevada.

Realizar toma de biopsias duodenales múltiples de forma rutinaria, en el curso de exploraciones endoscópicas digestivas altas en pacientes con osteoporosis, anemia, hipertransaminasemia u otras características de alto nivel de sospecha clínica. Se necesita obtener varias muestras de biopsias tomadas a diversas alturas del duodeno (cuatro, como mínimo) bien orientadas y disponer de un patólogo experto en la interpretación de cambios mínimos y que utilice de forma rutinaria la clasificación de Marsh y la especifique claramente en sus informes anatómo-patológicos de las biopsias duodenales.

En todos los Servicios de Digestivo de hospitales terciarios de referencia, deberían existir Unidades Monográficas dedicadas exclusivamente al estudio y tratamiento de los pacientes con enfermedades del intestino delgado, constituidas por personal entrenado que traten todas las causas que se incluyen dentro del síndrome de malabsorción, así como los procesos malignos que pueden afectar al intestino delgado, dotada además de las modernas técnicas endoscópicas, para poder realizar de forma adecuada, todos los diagnósticos y tratamientos oportunos que afectan a esta zona del tubo digestivo, que hasta hace poco tiempo ha sido considerada como una zona oculta y con escasa patología.

Un análisis genético ampliaría las posibilidades al estudio de todos aquellos alumnos que aún con alto índice de sospecha clínica no realizaron la biopsia y también para aquellos que con anticuerpos específicos negativos tuvieron la biopsia positiva. Tiene una desventaja pues presenta un alto valor predictivo negativo y bajo valor predictivo positivo. Este estudio podría realizarse como continuación del presente trabajo.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Green P, et al. Safety of adding oats to a gluten-free diet for patients with celiac disease: systematic review and meta-analysis of clinical and observational studies. *Gastroenterology*;153:395–409. 2017
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut*;14:43–52. 2013
3. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol*;23:573-589. 2017
4. Polanco Allué I, Acuña Quirós MD, Alonso Franch M y col. Enfermedad celíaca. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHP-AEP. 1º ed. Madrid. Ed. Ergon. 2010
5. Aronsson CA, Lee HS, Liu E et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics*;135:239-245. 2015
6. Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Celiac disease presence in weath of a factors havin deleterius effects in cases of coeliac disease. *Acta Paediat*;42:34-42. 1953
7. Rodriguez Sáez L. Enfermedad celíaca. *Inf Ter Sist Nac Salud*;34:49-59. 2010
8. Rubio Tapia A, Ludvigsson JF, Murray JA et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*;107:1538-44. 2012
9. Aziz I, Key T, Goodwin JG et al. Predictors for celiac disease in adult cases of duodenal intraepithelial lymphocytosis. *J Clin Gastroenterol*;49:477–482. 2015
10. Fasano A, Catassi C, Guandalini S. Trastornos asociados con el gluten. Barcelona. Wolters Kluwer. 2014
11. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Y. Enefermedad Celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Rev Chil Pediatr*;88:417-423. 2017
12. Castillo N, Theethira T, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*;3:3–11. 2015
13. Lebowl B, Ludvigsson JF, Green P. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*;351:4347. 2015
14. Bai J. Celiac disease: clinical spectrum and management. *Gastroenterology*;148:1175–1186. 2015
15. Vilppula A, Kaukinen K, Collin P et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol*;9:49. 2009
16. West J, Logan RF, Hill PG et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*;52:960-965. 2003

17. Mustalahti K, Catassi C, McMillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*;42:587e95. 2010
18. Elfstrom P, Montgomery SM, Ludvigsson JF et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*;93:3915–3921. 2008
19. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*;120:636–51. 2001
20. Cueto Rua E. Celiaquía, un modo de ser II. 1°ed. Buenos Aires. Parábola. 2013
21. Catassi C, Fabiani E, Fasano A et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*;85:160–166. 2007
22. Emilsson L, Green P, Ludvigsson JF et al. Risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in 29000 patients with celiac disease. *J Am Heart Assoc*;1:1-7. 2012
23. Fasano A. Clinical report on gluten-related disorders. *NASPGHAN JPGN*;63:156-165. 2016
24. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*;367:2419-26. 2012
25. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*;9:318–330. 2010
26. Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A crosssectional survey. *Appetite*;68:56–62. 2013
27. Rubio Tapia A, Hill I, Kelly C et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*;108:656-676. 2013
28. Vazquez H, Mauriño E, Bai J et al. Prevalence of celiac disease and celiac autoimmunity in the Toba native Amerindian community of Argentina. *Can J Gastroenterol Hepatol*;29:431–434. 2015
29. Celiared. Programa Nacional de celiaquía. [www.msal.gob.ar/celiacos](http://www.msal.gob.ar/celiacos)
30. Mora M, Litwin N, Toca MC et al. Prevalence of celiac disease: multicentric trial among pediatric population from five urban districts in Argentina. *Arch Argent Pediatr*;110:490–496. 2012
31. De Rosa S, Litwin N, Dávila MT et al. Correlación de anticuerpos antigliadina y antiendomisiales clase IgA (AGA-IgA – EMA-IgA) con la histología intestinal en la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoam*;23:19-25. 1993
32. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *BioMed Research Internacional*:1-17. 2013
33. Lebowhl B, Murray JA, Rubio Tapia A. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*;39:488–495. 2014

34. Lebowitz B, Green P, Ludvigsson JF et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*;159:169–175. 2013
35. Gee SJ. On the celiac affection. *St Bartolomew's Hospital reports*;24:17-20. 1888
36. García Nieto V. Historia de la enfermedad celíaca. In: Rodrigo L, Peña A, eds. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. 2013 Barcelona OmniaScience:45-59. 2013
37. Ivarsson A, Stenhammar L, Hernell O et al. Epidemia of celiac disease in swedish children. *Acta Pediatrica*;89:749-50. 2000
38. Myléus A. Towards explaining the swedish epidemic of celiac disease an epidemiological approach in Department of public health and clinical medicine, epidemiology and global health UMEA Sweden. Print & media. UMEA University;1<sup>st</sup> ed. 2012
39. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*;63:1210-1228. 2014
40. Polanco Allue I, Fernández Bañares F, Arranz Sanz E y col. *Enfermedad celíaca. Estudios sanitarios. Las Asociaciones de Celíacos*. Madrid. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo:99-100. 1991
41. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*;357:1731–1743. 2007
42. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*;105:2520–2524. 2010
43. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*;110:835-46. 2013
44. Chovzelski TP, Beutner EH, Sulej J et al. IgA antiendomysium antibody. A new immunology marker of dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Br J Derm*;III:395. 1984
45. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*;3:797–801. 1997
46. Sugai E, Vazquez H, Bai JC et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;4:1112–1117. 2006
47. Amarri S, Alvisi P, De Giorgio R et al. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. *J Clin Immunol*;33:1027–1030. 2013
48. Korponay-Szabo IR, Szabados K, Pusztai J et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ*;335:1244-1247. 2007
49. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*;46:1057–1063. 2014

50. Pelkowski DT, Viera JA. Celiac disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*;89:99-105. 2014
51. Polanco I, Ribes Koninckx C. Grupo de trabajo del protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid. Ed Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018
52. Welander A, Montgomery SM, Ludvigsson JF et al. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics*;125:e530-6. 2010
53. Vriezinga S, Troncone R, Mearin L et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*;371:1304-1315. 2014
54. Lionetti E, Fasano A, Catassi C et al. SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*;371:1295-303. 2014
55. Przyrembel H. Timing of introduction of complementary food: short- and long-term health consequences. *Ann Nutr Metab*;60:8-20. 2012
56. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*;101:2333-40. 2006
57. Bai JC, Catassi C, Fasano A. Review team: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*;47:121-126. 2013
58. Laparra M, Sanz Y, Olivares M. Microbiota intestinal y enfermedad celíaca. En: Rodrigo L y Peña AS, editor. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: Omnia Science;479-496. 2013
59. Vivas S, Vaquero L, Rodríguez-Martín L et al. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*; 6:207-212. 2015
60. Marasco G, Di Biase A, Schiumerini R et al. Gut microbiota and celiac disease. *Dig Dis Sci*;61:1461-1472. 2016
61. Kurppa K, Koskinen O, Collin P et al. Changing phenotype of celiac disease after long-term gluten exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;47:500-503. 2008
62. Roshan B, Leffler DA, Jamma S et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a North American referral center. *Am J Gastroenterol*;106:923-928. 2011
63. Rubio Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*;59: 547-557. 2010
64. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology*;102:330-354. 1992



65. Malamut G, Afchain P, Verkarre V et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*;136:81–90. 2009
66. Rubio Tapia A, Kelly DG, Lahr BD et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*;136:99–107. 2009
67. Brar P, Lee S, Lewis S et al. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*;102:2265–2269. 2007
68. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*;356:203–208. 2000
69. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;8:323–328. 2014
70. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*;72:937–939. 2000
71. Burk K, Farecki ML, Lamprecht G et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. *Mov Disord*;24:2358–2362. 2009
72. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*;9:241-249. 2016
73. Kelly C, Bai JC, Leffler D et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*;148:1175–1186. 2015
74. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Medicine*;123:691-693. 2010
75. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol*;106:1689–96. 2011
76. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ et al. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology*;83:1789–1796. 2014
77. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca revisión. *Rev Med Chile*;144:211-221. 2016
78. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*;51:144–150. 2014
79. Tersigni C, Castellani R, de Waure C et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*;20:582–593. 2014
80. Norsa L, Shamir R, Zevit N et al. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten free diets. *World J Gastroenterol*;19:5658–5664. 2013
81. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol*;22:909–911. 2008

82. Shen TC, Lebowitz B, Verma H et al. Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. *J Clin Neuromuscul Dis*;13:137–145. 2012
83. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*;5:3975–3992. 2013
84. Mormile R. Celiac disease and dental enamel defects: what is the link? *Int J Colorectal Dis*;31:1073. 2016
85. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*;22:8472-8479. 2016
86. Aggarwal S, Lebowitz B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Ther Adv Gastroenterol*;5:37-47. 2012
87. Vajro G, Paoletta G, Maggiore G et al. Metaanalysis: pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *JPGN*;56:663–670. 2013
88. Volta U, Caio G, Tovoli F et al. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;7:253–261. 2013
89. Lerner A, Lavi I, Shoenfeld Y et al. The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease. *BMC Medicine*;11:89. 2013
90. Rodríguez-García C, González Hernández S, Pérez Robayna N et al. Repigmentation of vitiligo lesions in a child with celiac disease after a gluten-free diet. *Pediatric Dermatology*;28:209–210. 2011
91. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders D et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*;80:1740–1745. 2013
92. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D et al. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurology*;31. 2011
93. Hernández-Lahoz C, Rodrigo L. Trastornos relacionados con el gluten y enfermedades desmielinizantes. *Medicina Clínica*;140:314–319. 2013
94. Ludvigsson JF, Rubio Tapia A, Murray J et al. Increased risk of Systemic Lupus Erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol*;39:1964–1970. 2012
95. Iqbal T, Zaidi M, Wells GA et al. Celiac disease arthropathy and autoimmunity study. *J Gastroenterol Hepatol*;28:99–105. 2013
96. Romagnoli E, Boldrini E, Pietrangelo A et al. Association between celiac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case report. *Intern Emerg Med*;6:125–128. 2011
97. Mishra A, Prakash S, Kaur G et al. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of Indian celiac disease patients. *Digestive and Liver Disease*;48:255–259. 2016
98. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A et al. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care*;29:2483–2488. 2006

99. Leffler DA, Kelly CP. The cost of a loaf of bread in symptomless celiac disease. *Gastroenterology*;147:557–559. 2014
100. Polanco I. Libro blanco de la enfermedad celíaca. 1° ed. Madrid. Lettergraf, 2008
101. Catassi C, Schuppan D, Fasano A et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*;7:4966-4977. 2015
102. Sharkey LM, Corbett G, Currie E et al. Optimising delivery of care in coeliac disease—comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* ;38:1278-91. 2013
103. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK et al. The frequency of histologic lesion variability of the duodenal mucosa in children with celiac disease. *World J Pediatr*;6:60–64. 2010
104. Nenna R, Pontone S, Mennini M et al. Duodenal bulb for diagnosing adult celiac disease: much more than an optimal biopsy site. *Gastrointest Endosc*;76:1081–1082. 2012
105. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;24:303–308. 2012
106. Pallav K, Leffler DA, Tariq S et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*;35:380–390. 2012
107. Hopper AD, Cruz SS, Hurlstone DP et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ*;334:729. 2007
108. Sugai E, Moreno ML, Bai JC et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: Is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*;16:3144-3152. 2010
109. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med*;53:1537–1546. 2015
110. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;54:136-160. 2012
111. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Rodrigo L et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol*;15:4775-4780. 2009
112. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*;97:2016–2021. 2002
113. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V et al. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a glutenfree diet? *J Gastrointest Liver Dis*;20:27–31. 2011
114. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*;128:S121–S127. 2005

115. Thompson T. Contaminated oats and other gluten-free foods in the United States. *J Am Diet Assoc*;105:348. 2005
116. Koerner TB, Cleroux C, Poirier C et al. Gluten contamination in the Canadian commercial oat supply. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*;28:705–710. 2011
117. Koskinen O, Korponay-Szabo I, Kaukinen K et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;48:559–565. 2009
118. Thompson T, Dennis M, Higgins LA et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet*;18:163–169. 2005
119. Thompson T, Simpson S. A comparison of gluten levels in labeled gluten-free and certified gluten-free foods sold in the United States. *Eur J Clin Nutr*;69:143–146. 2015
120. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;8:123–129. 2014
121. Grainge MJ, West J, Logan A et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*;35:730–739. 2012
122. Moertel CG, Hargraves MM, Minn R. Coexistence of adenocarcinoma of the jejunum and nontropical sprue. *JAMA*;176:612–614. 1961
123. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom K et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst*;103:436–444. 2011
124. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM et al. Population based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer*;125:398–405. 2009
125. Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol*;3:33–42. 2011
126. Peters U, Askling J, Gridley G et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med*;163:1566–1572. 2003
127. Van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ et al. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*;24:43–56. 2010
128. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis*;45:377–384. 2013
129. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG et al. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*;119:2458–2468. 2012
130. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*;358:356–361. 2001

131. Volta U, Bardella MT, Calabro A et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*;12:85. 2014
132. Sapone A, Bai JC, Green PH et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*;10:13. 2012
133. Chiu C, Hearn N, Lind J. Development of a Risk score for extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Medicine*;95:3286. 2016
134. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO, 1995
135. Oberhuber G. The histopathology of celiac disease: time for standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;11:1185-94. 1999
136. Oberhuber, G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*;54:368-372. 2000
137. Anuario estadístico 2015 - Universidad Nacional de Córdoba - Secretaría de Asuntos Académicos - Programa de Estadísticas Universitarias
138. OMS Revisión de 1975, Ginebra 1977, Vol. 1. Organización Mundial de la Salud
139. Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*;35:37-55. 2005
140. Collin P: Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology*;128:S104-S108. 2005
141. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International Reviews of Immunology*;30:219-231. 2011
142. Catassi C, Fabiani E, Ventura A et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Supp*;412:29-35. 1996
143. Sáez R. La enfermedad celiac en el adulto. *Rev Esp Enferm Dig*;98. 2006
144. Polanco I, Alonso Franch M, Aprais Pineda M. Manual del Celíaco. 1° ed. Madrid. Ed. Real Patronato sobre Discapacidad. 2001
145. Documento de Consenso de enfermedad celíaca 2017. Ministerio de Salud de la Nación Argentina
146. Volta U, Caio G, De Giorgio R et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*;14:194. 2014
147. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre. *Arq Gastroenterol*;55:86-93. 2018
148. Emilsson L, Carlsson R, Ludvigsson JF et al. The characterisation and risk factors of ischaemic heart disease in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*;37:905-14. 2013

149. Ciclitra P. American Gastroenterological Association, technical review on Celiac Sprue. *Gastroenterology*;120:1526. 2001
150. Tio M, Cox M, Eslick G et al. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*;35:540-51. 2012
151. Illus T, Kaukinen K, Collin P et al. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *Am J Gastroenterol*;109:1471-7. 2014
152. Ludvigsson JF, Montgomery S, Granath F et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA*;302:1171-1178. 2009
153. Rubio Tapia A, Rahim M, Murray J et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*;105:1412-1420. 2010
154. Galli G, Esposito E, Lahner E et al. Histological recovery and gluten-free diet adherence: a prospective 1-year follow-up study of adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*;40:639-647. 2014
155. Vavricka S, Stelze T, Fasano A et al. Celiac disease is misdiagnosed based on serology. *J Clin Gastroenterol*;52:25-29. 2016
156. Eiguchi K. La feminización de la Medicina. *Rev. Argent Salud Pública*;8:6-7. 2017
157. López M, Sprang M, Doubnia M et al. Enfermedad celíaca en la provincia de Misiones: prevalencia y seguimientos de casos detectados en tres centros de referencia. *Rev Argent Salud Pública*;6:43-46. 2015
158. Bai JC, Vazquez H, Smecuol E et al. Enfermedad celíaca. *Rev Med Clin Condes*;19:371-80. 2008
159. Kang JY, Kang AH, Green A et al. Systematic review: worldwide variation in the frequency of Coeliac Disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther*;38:226-45. 2013
160. Bottaro G, Cataldo F, Corazza GR et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: An analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol*;94:691-696. 1999
161. Dixit R, Ludvigsson JF, Green P et al. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Dig Dis Sci*;59:1509-12. 2014
162. Altamimi E. Celiac disease in south Jordan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*;20:222-226. 2017
163. Hussain S, Afzal M, Asghar I et al. Coeliac disease, clinical presentation and diagnosis by anti tissue transglutaminase antibodies titre in children. *J Pak Med Assoc*;64:437-41. 2014
164. Savvateeva L, Erdes S, Antishin A et al. Overview of celiac disease in Russia: regional data and estimated prevalence. *J Immunol Res*:2314813. 2017

165. Wingren CJ, Agardh D, Merlo J. Sex differences in coeliac disease risk: A Swedish sibling design study. *Dig Liver Dis*;44:909–13. 2012
166. World Health Organization. BMI Classification in global database on body mass Index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition 2015; [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Geneva: World Health Organisation
167. Schøsler L, Christensen L, Hvas C. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scan J Gastroenterol*;51:288–294. 2015
168. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000
169. Cossio Bolaños M, De Arruda M, Lancho Alonso JL et al. Composición corporal de jóvenes universitarios en relación a la salud. *Nutr Clín Diet Hosp*;31:15-21. 2011
170. Reilly N, Aguilar K, Green P et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *JPGN*;53:528–531. 2011
171. Pelegrí Calvo C, Soriano del Castillo JM, Mañes Vinuesa J et al. Evaluación antropométrica de celíacos adultos de la Comunidad Valenciana. *Nutr Clín Diet Hosp*;33:18-22. 2013
172. Van der Pals M, Myléus A, Carlsson A et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children *BMC Pediatrics*;14:165. 2014
173. Dewar D, Ciciltra P. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*;128:S19-S24. 2005
174. Kabbani A, Kelly CP, Leffler DA et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* ;35:723-9. 2012
175. Pulido O, Zarkadas M, Dubois S et al. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol*;27:449-453. 2013
176. Cheng J, Brar PS, Green PH et al. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol*;44:267-71. 2010
177. Vivas S, Vaquero L, Caminero A et al. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*;6:207–212. 2015
178. Al-Hussaini A, Troncone R, Khormi M et al. Mass screening for celiac disease among school-aged children: toward exploring celiac iceberg in Saudi Arabia. *JPGN*;65:646–651. 2017
179. Saari A, Harju S, Mäkitie O et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr* ;169. 2015

180. Kurppa K, Mäki M, Kaukinen K et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*;147:610-617.e1. 2014
181. Cannings-John R, Butler CC, Prout H et al. A case-control study of presentations in general practice before diagnosis of coeliac disease. *British J Gen Pract*;57:636-642. 2007
182. Van Hees, Van der Does W, Giltay E. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosomatic Research*;74:155-160. 2013
183. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Epidemiología actual y accesibilidad al seguimiento de la dieta de la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Esp Enferm Dig*;98:408-419. 2006
184. Meseeha M, Attia M, Kolade V. Celiac disease unmasked by acute severe iron deficiency anemia. *Journal Community Hospital Internal Medicine*;6:31439. 2016
185. Claire L, Murray J, Rubio Tapia A et al. Gender-Based Differences in a population-based cohort with celiac disease: more alike than unlike. *Dig Dis Sci*;63:184-192. 2018
186. Pinto Sánchez M, Bai JC, Mauriño E et al. Estudio epidemiológico prospectivo para el análisis de la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con constipación crónica. Argentina. Ministerio de Salud. Comisión Nacional Salud Investiga. Becas de Investigación Ramón Carrillo - Arturo Oñativia: anuario 2010. Buenos Aires, Ministerio de Salud:32-33. 2012
187. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child*;33:165-70. 1958
188. González Tarrío L, Rodríguez Villacé C, Alonso Val A. Enfermedad celíaca: diagnóstico a partir de una paciente con clínica de dolor lumbar. *Medifam*;11:97-99. 2001
189. Silva JT, Nisihara RM, Kotze LR et al. Low bone mineral density in Brazilian patients at diagnosis of celiac disease. *Arq Gastroenterol*;52:176-179. 2015
190. Vilppula A, Collin P, Kaukinen K et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis*;40:809-13. 2008
191. Larussa T, Suraci E, Luzz F et al. Normal bone mineral density associates with duodenal mucosa healing in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Nutrients*;9:98. 2017
192. Pekki H, Kurppa K, Mäki M et al. Predictors and significance of incomplete mucosal recovery in celiac disease after 1 year on a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol*;110:1078-1085. 2015
193. Lebwohl B, Green P, Ludvigsson JF et al. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*;46:36-40. 2014
194. Benjlali L, Zahlane M, Essaadouni L. A migraine as initial presentation of celiac disease. *Revue Neurologique*;168:454-456. 2012



195. Noghani M, Rezaeizadeh H, Keshavarz M et al. Gastrointestinal headache; a narrative review. *Emergency*;4:171-183. 2016
196. Aziz I, Sanders DS. The irritable bowel syndrome-celiac disease connection. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*;22:623–637. 2012
197. Santolaria Piedrafita S, Fernández Bañares F. Enteropatía sensible al gluten y dispepsia funcional. *Gastroenterol Hepatol*;35:78-88. 2012
198. Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. Gluten free diet adherence in coeliac disease. The role of psychological symptoms in bridging the intention–behaviour gap. *Appetite*;61:52–58. 2013
199. Vazquez–Roque M, Murray J, Carlson P et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*;144:903. 2013
200. Sanchez-Vargas L, Dupont T, Torres Aguilera M et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel síndrome according to the Rome III criteria. *Neurogastroenterol Motil*;28:994–1000. 2016
201. Card T, West J, Fleming KM et al. An excess of prior irritable bowel syndrome diagnoses or treatments in celiac disease: evidence of diagnostic delay. *Scand J Gastroenterol*;48:801–807. 2013
202. Irvine AJ, Chey W. Screening for celiac disease in irritable bowel & syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*;112:65–76. 2017
203. London National Institute for Health and Clinical Excellence; Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. 2009. <http://www.nice.org.uk/CG86>
204. Cash B, Lee D, Chey W et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology*;141:1187–93. 2011
205. Guillem M, Comas M. Cuando y como descartar una enfermedad celíaca en un paciente con síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol*;32:313–314. 2009
206. Mearin F, Balboa A, Fernández Bañarez F et al. Documento de actualización de la guía de práctica clínica sobre síndrome del intestino irritable: nuevos criterios de Roma III. *Med Clin (Barc)*;128:335-43. 2007
207. Ferretti A, Parisi P, Villa MP et al. The role of hyperhomocysteinemia in neurological features associated with coeliac disease. *Med Hypotheses*;81:524–531. 2013
208. Zingone F, Ludvigsson JF, Bai J et al. Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterology Journal*;3:136–145. 2015
209. Fasano A. Celiac disease, gut-brain axis, and behavior: cause, consequence, or merely epiphenomenon? *Pediatrics*;139. 2017
210. Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, et al. Coeliac disease and risk of mood disorders—a general population-based cohort study. *J Affect Disord*;99:117–126. 2007

211. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Affective and psychiatric disorders in celiac disease. *Dig Dis*;26:140–148. 2008
212. Gudrun W, Zeiler M, Berger G et al. Eating disorders in adolescents with celiac disease: influence of personality characteristics and doping. *Eur Eat Disorders Rev*;23:361–370. 2015
213. Simsek S, Baysoy G, Uluca U et al. Effects of gluten-free diet on quality of life and depression in children with celiac disease. *JPGN*;61:303–306. 2015
214. Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A et al. Role of the gluten-free diet on neurological EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*;25:181-3. 2015
215. Işıkay S, Hızlı Ş, Çoşkun S, Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electro-encephalography among patients with celiac disease. *Arq Gastroenterol, São Paulo*;52. 2015
216. Zakharova N. Neurologic manifestations in celiac disease patients. *Medical Council ESPGHAN*;9. 2017
217. Amato M, Zingone F, Caggiano M et al. Tooth wear is frequent in adult patients with celiac disease. *Nutrients*;9:1321. 2017
218. Green P, Stavropoulos S, Panagi S et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*;96:126-131. 2001
219. Gürkan A, Kurtul B, Karacan C et al. Recurrent aphthous stomatitis in childhood and adolescence: a single-center experience. *Pediatr Dermatol*;32:476–480. 2015
220. Mathieu M, Bailleul I, Vaysse F. Recurrent aphthous stomatitis as a marker of celiac disease in children. *Pediatric Dermatology*;33:241. 2016
221. Krzywicka B, Herman K, Pytrus T et al. Celiac disease and its impact on the oral health status—review of the literature. *Adv Clin Exp Med*;23:675–681. 2014
222. Lebwohl B, Nobel Y, Green P et al. Risk of *Clostridium difficile* Infection in Patients With Celiac Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*;112:1878–1884. 2017
223. Errázuriz G. Prolapso rectal como presentación inhabitual de enfermedad celíaca. A propósito de 2 casos clínicos. *Rev Chil Pediatr*;88:798-802. 2017
224. Myleus A, Ivarsson A, Webb C, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;49:170–6. 2009
225. Vilppula A, Kaukinen K, Collin P et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol*;11:136–43. 2011
226. Barton S, Murray JA. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am*;37:411-28. 2008
227. Javid G, Nazir Lone S, Shoukat A et al. Prevalence of celiac disease in adult patients with iron-deficiency anemia of obscure origin in Kashmir (India). *Indian J Gastroenterol*;34:314–319. 2015

228. Abu Daya H, Lebwohl B, Green P et al. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;11:1472–1477. 2013
229. Katz K, Rashtak S, Murray J et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*;106:1333-1339. 2011
230. Sharma S, Bharadia L, Shivpuri D. Coagulation abnormalities in children with Celiac disease. *Indian Pediatrics*;15:54. 2017
231. Bejares M, Oyarzún A, Araya M et al. Búsqueda activa de enfermedad celíaca en familiares de primer grado de casos celíacos. *Rev Med Chile*;143:1521-1526. 2015
232. Ventura A, Magazzú G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*;117:297–303. 1999
233. Nachman F, Mauriño E, Bai JC et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis*;41:15–25. 2009
234. Ghozzi M, Mbarki F, Ghedira I et al. Screening for celiac disease, by endomysial antibodies, in patients with unexplained hypertransaminasaemia. *Scand J Clin Lab Invest*;77:454–457. 2017
235. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S et al. Whole lipid profile and not only HDL cholesterol is impaired in children with coexisting type 1 diabetes and untreated Celiac Disease. *Acta Diabetol*;54:889–894. 2017
236. Polanco I. *Presente y futuro de la enfermedad celíaca*. 1° ed. Madrid. Ed. Ergon. 2013.
237. Abdul Sultan A, Card T, West J et al. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: A competing risk analysis. *Gut*;64:1220–1226. 2015
238. Agardh D, Kurppa K, Liu E et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics*;135:627-634. 2015
239. Mennini M. Timely but above all useful diagnosis of celiac disease. *Scan J Gastroenterol*;49:1505-1506. 2014
240. Choung R, Ruhl C, Murray J et al. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc*;92:30–38. 2017
241. Fusco N. Approaching the histodynamics of celiac disease in modern times: the need of going beyond the dogmas. *Digestive and Liver Disease*;48:449–450. 2016
242. Elli L, Zini E, Conte D et al. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. *BMC Gastroenterol*;15:133. 2015

243. Siba Prosad P, Kirkham N. A case series from North India. *Indian J Pediatr*;83:760-761. 2016
244. Yoram E, Sigman T, Preston D et al. Tissue transglutaminase levels are not sufficient to diagnose celiac disease in North American practices without intestinal biopsies. *Dig Dis Sci*;62:175–179. 2017
245. Nevorál J, Kotalová R, Hradský O et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr*;173:497-502. 2014
246. Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B et al. Diagnosis of celiac disease. AHRQ Publication No. 15-EHC032-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016
247. De Gaetani M, Lewis S, Green P et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol*;108:647-53. 2013
248. Arévalo F, Roe E, Monge E et al. Low serological positivity in patients with histology compatible with celiac disease in Perú. *Rev Esp Enferm Dig*;102:372-5. 2010
249. Volta U, Caio G, Boschett E et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis*;48:1018-22. 2016
250. Barada K, Bitar A, Green P et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World J. Gastroenterol*;16:1449-57. 2010
251. Hill ID, Dirks M, Fasano A 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*;40:1-19. 2005
252. Cuestas Montañés E, Ortega Paez E. La enfermedad celíaca se podría detectar con una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en la saliva. *Evid Pediatr*;7:56. 2011
253. Di Tola M, Marino M, Goetze S, et al. Identification of a serum transglutaminase threshold value for the noninvasive diagnosis of symptomatic adult celiac disease patients: a retrospective study. *J Gastroenterol*;51:1031–1039. 2016
254. Zanini B, Magni A, Caselani F, et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*;44:280–285. 2012
255. Efthymakis K, Serio M, Milano A, et al. Application of the biopsy-sparing ESPGHAN guidelines for celiac disease diagnosis in adults: a real-life study. *Dig Dis Sci*;62:2433–2439. 2017
256. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, et al. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc*;60:1064–1069. 2012
257. Bürgin-Wolff A, Buser M, Hadziselimovic F et al. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: A retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol*;13:19. 2013

258. Araya M, Díaz J, Oyarzun A et al. Avoiding small intestinal biopsies for diagnosis of celiac disease in children: a reliable strategy for all patients? *JPGN*;66:785–788. 2018
259. Kotze L, Skare T, Vinholi et al. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig*;108:84-88. 2016
260. Ludvigsson JF, Green P, Mearin L et al. Transition from childhood to adulthood in celiac disease: the Prague consensus report. *Gut*;65:1242-54. 2016
261. Samasca G, Sur G, Freeman HJ et al. Challenges in the celiac disease diagnosis; Prague consensus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*;10:1–2. 2017
262. Villanacci V, Lorenzi L, Mearin L et al. Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the Prevent CD project. An observational interobserver agreement study. *APMIS*;126:208–214. 2018
263. Biagi F, Gobbi P, Corazza G et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in adult patients. *Scand J Gastroenterol*;48:537–542. 2013
264. Fernández Bañares F, Arau B, Esteve M et al. Systematic review and meta-analysis show 3% of patients with celiac disease in Spain to be negative for HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*;15:594–596. 2017
265. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*;26:1217–25. 2007
266. Cueto Rúa E, Nanfito G, Drut R et al. Celiaquía, una enfermedad paradigmática. *Arch Argent Pediatr*;106:143-154. 2008
267. Shahbazkhani B, Aletaha N, Khonche A et al. Is it necessary to screen for celiac disease in adult idiopathic osteoporosis? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*;8:140-145. 2015
268. Park K, Tsai R, Bass D et al. Cost-effectiveness of universal serologic screening to prevent nontraumatic hip and vertebral fractures in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;11:645–653. 2013
269. Gesualdo P, Bautista K, Baxter J et al. Feasibility of screening for T1D and celiac disease in a pediatric clinic setting *Pediatric Diabetes*;17:441–448. 2016
270. Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Medical Decision Making*;282-293. 2006
271. Freeman HJ. Detection of adult celiac disease using duodenal screening biopsies over a 30-year period. *Can J Gastroenterol*;27:405-408. 2013
272. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization Public Health Papers*;34. 1968
273. Lionetti E. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*;46:1057–1063. 2014
274. Liu E, Lee SA, Agardh D. Riesgo de enfermedad celíaca de acuerdo con el haplotipo HLA y el país. *N Engl J Med*;371:1074. 2014

275. Alessandrini S, Giacomoni E, Muccioli F. Mass population screening for celiac disease in children: the experience in Republic of San Marino from 1993 to 2009. *Ital J Pediatr*;39:67. 2013
276. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *JPGN* 2014;59
277. Hershcovici T, Leshno M, Israeli E et al. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*;31:901–10. 2010
278. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease: the debate on coeliac disease screening are we there yet? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*;11:457–458. 2014
279. Horwitz A, Skaaby T, Linneberg A et al. Screening for celiac disease in Danish adults. *Scand J Gastroenterol*;50:824-31. 2015
280. Bibbins D, et al. Screening for celiac disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*;317:1252–7. 2017
281. Chou R, Blazina I, Selph S et al. Screening for celiac disease: systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 144. AHRQ Publication No. 14-05215-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016
282. Logan RF. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. In: Auricchio S, Visakorpi JK, editors. *Common Food Intolerances 1: Epidemiology of Coeliac Disease (Dynamic Nutrition Research) (Pt 1)* Basel: Karger:14–24. 1992
283. Gómez JC, Smecuol E, Bai JC et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol*;97:2785-90. 2002
284. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L et al. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Digestive and Liver Disease*;48:16–22. 2016
285. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*;137:88–93. 2009
286. Fuchs V, Kurppa K, Kaukinen K et al. Factors associated with long diagnostic delay in celiac disease. *Scand J Gastroenterol*;49:1304–1310. 2014
287. Gray A, Papanicolaou IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res*;10:105. 2010
288. Assiri A, Saeed A, Ullah A et al. Assessment of knowledge of celiac disease among health care professionals. *Saudi Med J*;36:751–753. 2015
289. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*;19:441-452. 2005
290. Paez MA, Sinacore J, Venu M et al. Delay in diagnosis of celiac disease in patients without gastrointestinal complaints. *Am J Med*;130:1318-1323. 2017

291. Norström F, Lindholm L, Ivarsson A et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life *BMC Gastroenterol*;11:118. 2011
292. Størdal K, Bakken IJ, Surén P et al. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in norwegian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;57:467e71. 2013
293. Catassi C, Bai JC, Fasano A et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten-related disorders. *Nutrients*;5:3839e53. 2013
294. Armstrong D, Don-Wauchope AC, Verdu EF. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can J Gastroenterol*;25:193-197. 2011
295. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 Censo del Bicentenario Resultados definitivos, Serie B N° 2 Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) Buenos Aires. 2012
296. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based "CD-Watch" program. *Dig Liver Dis*;42:865-70. 2010
297. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green P et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol*;178:1721-30. 2013
298. Mårild K, Green P, Ludvigsson JF et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol* ;13:109. 2013
299. Kivela L, Kaukinen K, Kurppa K et al Presentation of celiac disease in finnish children is no longer changing: a 50-year perspective. *J Pediatr*;167:1109-15. 2015
300. Mubarak A, Nikkels P, Houwen R et al. Reproducibility of the histological diagnosis of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*;46:1065–107. 2011
301. Altobelli E. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann Ig*;26:485–498. 2014
302. Cummins AG, Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*;24:1347-51. 2009
303. Israeli E, Hershcovici T, Goldin E et al. Prevalence of celiac disease in an adult Jewish population in Israel. *Isr Med Assoc J*;12:266e9. 2010
304. Wan-Chen Yap T, Azmi AN, Vadivelu J et al. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial asian population-a first study in the young asian adult population of Malaysia. *PLoS ONE*;10:e0121908. 2015
305. Singh P, Arora S, Makharia GK et al. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*;31:1095–1101. 2016
306. Al Hatlani M. Prevalence of celiac disease among symptom-free children from the Eastern Province of Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*;21:367–371. 2015
307. Shui Yee Lau M, Sanders D. Optimizing the diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*;33:173-180. 2017

308. Rosen A, Carlsson A, Ivarsson A et al. Mass screening for celiac disease from the perspective of newly diagnosed adolescents and their parents: a mixed-method study. *BMC Public Health*;11:822. 2011
309. Health Quality Ontario. Clinical utility of serologic testing for celiac disease in asymptomatic patients: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*;11:1e63. 2011



Este trabajo fue presentado el 4/11/16 en el  
2° Congreso Internacional Ibero-Panamericano de Medicina Interna

En la sección Trabajos Libres Orales

con el título de:

“Son tan sanos los estudiantes de medicina como creemos?”

Autoras: Méd. Edelweiss Casella

Prof. Dra. Alicia Ruth Fernández



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

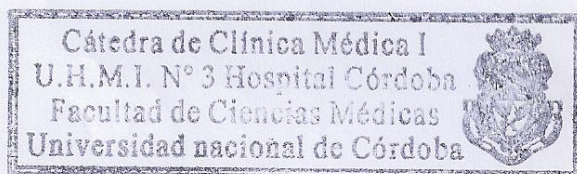
Cátedra de Cl. Medica I – U.H.M.I. N° 3 – H. Córdoba

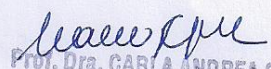
**Prof. Encargada Dra. Carla Gobbi**



Córdoba, 01 de Febrero de 2015.-

Autorizo a la Docente Sra. Médica **Edelweiss Nora del Valle Casella Diez** DNI N° **10.738.390** a realizar su Tesis Doctoral en esta Cátedra **“DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE MEDICINA”** con sus alumnos.



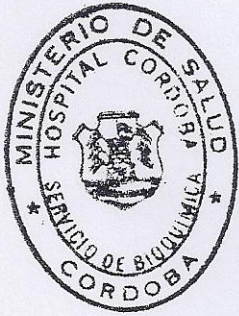
  
Prof. Dra. CARLA ANDREA GOBBI  
Profesora Titular  
Cátedra de Clínica Médica I - U.H.M.I. N° 3  
Hospital Córdoba - FCM - UNC



**SERVICIO DE BIOQUIMICA**

.....Certifico que los estudios bioquímicos del trabajo "*Detección de Enfermedad Celíaca en una población de estudiantes de Medicina*", correspondiente a la Tesis de la Dra. Edelweiss Cassella serán realizados en las Secciones de Inmunología y Química Clínica pertenecientes al Servicio de Bioquímica del Hospital Córdoba.

A los fines que hubiera lugar se extiende el presente a los veintiséis días del mes de enero de 2012.



*Dra. Gladys E. Dolto*  
JEFA DE SERVICIO BIOQUIMICA  
HOSPITAL CORDOBA

Córdoba, septiembre de 2009

Dr. Mario Salinas

Director

Hospital Municipal de Urgencias

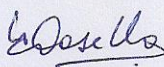
S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D:

De mi consideración:

Me dirijo a Usted con el fin de presentar mi plan de trabajo de Tesis Doctoral, en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, titulado "DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CELIÁCA EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE MEDICINA", el cual contiene datos teóricos, metodológicos, bibliográficos y consentimiento informado.

Motiva la presente además, la solicitud de lectura y aprobación del plan para su realización en la institución que Usted dirige.

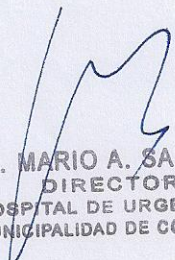
Contando con su favorable respuesta, le saludo con mi mayor consideración



Sra. Méd. Edelweiss Casella

Jefe a cargo del Servicio de Gastroenterología

Hospital Municipal de Urgencias de Córdoba



Dr. MARIO A. SALINAS  
DIRECTOR  
HOSPITAL DE URGENCIAS  
MUNICIPALIDAD DE CORDOBA

### 1. DATOS Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

1	Título de la Investigación:	"Detección de Enfermedad Celiaca en una Población de Estudiantes de Medicina".
2	Institución donde se llevará a cabo el estudio	Hospital de Urgencias
3	Autoridad Responsable de la Institución	Dr. Mario A. Salinas
4	Investigador responsable:	Med. Edelweiss Casella

### 2. EVALUACIÓN FINAL

En dicho protocolo se cumple con las disposiciones provinciales y nacionales referidas a los requisitos que salvaguardan los derechos de los participantes

### 3. RESOLUCIÓN FINAL

En la reunión de fecha 2 de Septiembre de 2010 el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas de la Universidad Nacional de Córdoba ha aprobado el trabajo de investigación arriba mencionado y consentimiento informado siendo su Investigador Principal la Med. Edelweiss Casella, según consta en Libro de Actas N° 1, acta N° 91 y foja N° 84.

*Edelweiss Casella*  
16/11/2010

