



# Prevalença global de la malaltia celíaca a Catalunya. Impacte del cribratge poblacional en població en edat laboral

Meritxell Mariné i Guillem

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

# **PREVALENÇA GLOBAL DE LA MALALTIA CELÍACA A CATALUNYA. IMPACTE DEL CRIBRATGE POBLACIONAL EN POBLACIÓ EN EDAT LABORAL**

Tesi doctoral presentada per la Llicenciada en Medicina

**Meritxell Mariné i Guillem**

per aspirar al grau de doctora en el programa de doctorat de Medicina

Directora de la tesi: Dra. Maria Esteve i Comas

El projecte que es presenta s'ha dut a terme a l'Hospital Universitari Mútua de  
Terrassa i a l'Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona.

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona

Tutor de tesi: Dr. J.M<sup>a</sup> Viver Pi i Sunyer

Barcelona, 2011

PREVALENCIA GLOBAL DE LA  
ENFERMEDAD CELÍACA EN CATALUNYA.  
IMPACTO DEL CRIBADO POBLACIONAL EN  
POBLACIÓN EN EDAD LABORAL

Dra. MERITXELL MARINÉ GUILLEM  
Hospital Universitari Mútua de Terrassa  
Plaça Dr Robert nº 5  
08221 Terrassa. Barcelona.  
Tel:34-3-7365050 (ext 1229)  
Fax :34-3-7365043  
email: mmarine@mutuaterrassa.es

Director de tesis: Dra. MARIA ESTEVE COMAS  
Tutor de tesis: Dr. J.Mª VIVER PI I SUNYER

## RESUMEN DEL PROYECTO

**Introducción:** El cribado poblacional para la enfermedad celíaca (EC) continúa siendo controvertido. A pesar de que dicha enfermedad es muy prevalente (1:100- 1:250) y cumple la mayoría de criterios para el cribado masivo, se continúa poniendo en duda los beneficios del mismo. Dado que la EC requiere un tratamiento de por vida (dieta sin gluten –DSG-) y el no cumplimiento del mismo supone un riesgo aumentado de complicaciones futuras, conocer la historia natural y la prevalencia de la EC ‘silente’ en nuestra sociedad es importante para ayudar a aclarar algunas de estas dudas.

**Hipótesis:** La enteropatía sensible al gluten (ESG) en el adulto es más prevalente de lo que se pensaba y sus características clínicas e histológicas difieren de las del niño. La prevalencia de la EC en la población general, ajustada a la pirámide poblacional, no ha sido previamente evaluada, y se desconoce por tanto si existen variaciones de ésta en relación a la edad.

**Objetivos:** Evaluar: 1) La prevalencia de la EC en la población general, desde 1 a más de 80 años; analizar si existen diferencias de prevalencia entre los distintos grupos de edad 2) La relevancia clínica, la susceptibilidad genética y la adherencia a la DSG en un subgrupo de individuos en edad laboral diagnosticados de ESG en el contexto del cribado poblacional, después de al menos un año de seguimiento; analizar la sensibilidad de los marcadores serológicos para la detección de ESG.

**Metodología:** Estudio 1: inclusión consecutiva de una muestra (ajustada por edad y sexo a la población de referencia) de 4230 individuos entre 1 y 90 años procedentes del Servei de Medicina del Treball de Egarsat y de Unidades de Cirugía menor ambulatoria del Hospital Universitari Mútua de Terrasa y Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Se realizará extracción de 5 ml sangre para determinación de Ac antiendomiso (EmA, IFI) y Ac antitransglutaminasa humana (tTGA, ELISA). A los individuos con marcadores positivos se les propondrá la realización de una biopsia intestinal confirmatoria y se extraerá una muestra adicional de sangre para la determinación de alelos de susceptibilidad HLA-DQ2/DQ8 (PCR). Las diferencias entre grupos se analizarán mediante el test de la Chi-cuadrado. Estudio 2: A un subgrupo de 1868 individuos en edad laboral, se analizará la prevalencia, características clínicas, adherencia y respuesta a la DSG de la EC detectada mediante el método previamente comentado. Se valorará la sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos para el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten. El ratio de sensibilidad de ambos marcadores serológicos se calculará mediante una estimación de la sensibilidad utilizada cuando la confirmación de una enfermedad se limita a los resultados positivos. La diferencia entre sensibilidades se calculará mediante una modificación del test de McNemar (*Am J Epidemiol* 1987; 125: 672-678) Las comparaciones para variables cualitativas se realizará mediante una extensión del test exacto de Fisher para tablas de contingencia 2 x 3 (Test de Freeman-Halton), y para la comparación de variables cuantitativas se utilizará ANOVA de un factor y el test de la t de student.

**Resultados:** Estudio 1: 26 individuos de 1868 (1.39%) fueron EmA y/o tTGA positivos, de los cuales 21 accedieron a la realización de biopsia: 6 Marsh III, 9 Marsh I y 6 Marsh 0 (Frecuencia de ESG 1:125). La sensibilidad de EmA para la detección de ESG fue del 46.6%, mientras que la de tTGA fue de 93.3%. Los 15 pacientes con

alteración histológica tenían clínica relacionada con la EC. Los sujetos Marsh I y III tuvieron más dolor abdominal que los Marsh 0 ( $p=0.029$ ), y una tendencia similar se observó para la distensión y la diarrea. No se detectaron diferencias en el porcentaje de osteopenia entre Marsh I y III ( $p=0.608$ ). La adherencia al seguimiento fue del 69.2%; un 66.7% siguió la DSG, de los cuales un 80% respondió. Estudio 2: Se incluyeron consecutivamente un total de 4230 individuos de 1 a 90 años. La prevalencia serológica de EC en la población global ( $n= 4230$ ) fue de 1:204 y el ratio de hombre/mujer fue de 1:2,5. La prevalencia de la enfermedad celíaca fue mayor en niños (1:71) que en adultos (1:357) ( $p=0,00005$ ). Se observó un descenso significativo de la prevalencia en las generaciones de mayor edad [variación de prevalencia por edad del -5 (IC 95%: -7,58 a -2,42)]. En el grupo pediátrico ampliado (1-14 años) también se observó un descenso de la prevalencia de enfermedad celíaca [variación de prevalencia -17% (IC 95%: -25,02 a -6,10)] que fue más acusado a partir de los 3 años.

## INTRODUCCIÓN

La introducción de tests serológicos sensibles y específicos para el diagnóstico de EC (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa) ha permitido disponer de una mejor aproximación a la prevalencia real de la enfermedad, gracias a la detección de casos con presentación monosintomática o asintomática, en poblaciones de riesgo definidas<sup>1,2</sup>. Los estudios que realizan un screening sistemático de grupos de población, mediante la determinación serológica, han permitido observar que la EC es una de las enfermedades, genéticamente determinadas, más frecuentes de la población Europea (1 caso de cada 130 a 400 individuos evaluados) y que la relación casos conocidos/no diagnosticados es de 1/7<sup>1,2</sup>. Un estudio de población sistemático realizado en Langreo (Asturias) halló una prevalencia de 2.6/1000 (1:389) habitantes<sup>3</sup>. Este estudio se realizó mediante una selección aleatoria de 1769 individuos sobre una población de 90.701 habitantes con una participación del 67%. Otra metodología utilizada para establecer la prevalencia de la EC en la población general ha sido la evaluación de personal sanitario<sup>4</sup> o de donantes de sangre<sup>5</sup>. Cualquiera de estos métodos de reclutamiento tiene ventajas e inconvenientes. La principal desventaja de la selección aleatoria de una población es la posibilidad de existencia de un bias puesto que es probable una mayor participación de individuos con síntomas digestivos y por tanto de mayor riesgo de tener la enfermedad. En cuanto a la inclusión exclusiva de donantes de sangre probablemente infradiagnóstica la enfermedad porque no incluye individuos con anemia, hipertransaminasemia, enfermedades autoinmunes, hepatitis crónica viral, etc. Es un hecho bien conocido que en todas estas situaciones la prevalencia de EC está aumentada. Por otra parte se han descrito formas de presentación clínica distintas en áreas geográficas relativamente próximas, probablemente debido a la influencia de factores ambientales tales como la edad de introducción del gluten, lactancia materna, etc<sup>2</sup>. En este sentido, no existe ningún estudio.

La serología, sin embargo, parece tener limitaciones para detectar pacientes con celiaquía silenciosa. Existe relativamente poca información al respecto, pero se ha sugerido que la sensibilidad de la serología depende de la gravedad de la lesión duodenal, siendo de un 100% cuando existe una atrofia vellositaria total, del 70% cuando existe atrofia subtotal y del 31% cuando la arquitectura vellositaria está preservada y únicamente se detecta un aumento de los linfocitos intraepiteliales<sup>6</sup>. Por otra parte, se ha descrito también que la enteropatía sensible al gluten, con repercusión clínica importante, puede presentarse en individuos con arquitectura vellositaria conservada<sup>7</sup>.

Hasta hace unos años, se consideraba que 9/10 partes de la celiaquía permanecían sin diagnosticar en lo que Logan<sup>8</sup> denominó el "iceberg celíaco". Los programas de evaluación sistemáticos desarrollados en los últimos años han permitido identificar un

porcentaje importante de celíacos “silenciosos”. Sin embargo, en un estudio realizado en el Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona) (Datos personales no publicados incluidos en la tesis doctoral de C. Farré, depositada en el departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona y pendiente de lectura. Directora: Dra. M Esteve) evaluando la utilidad de la serología de enfermedad celíaca durante un período de 15 años ha permitido observar un aumento del porcentaje de detección de formas silenciosas de la enfermedad de un 11% en el primer trienio, 22% en el segundo trienio a un 50% en los últimos dos trienios, en los cuales el porcentaje de detección se ha mantenido estable. Estos resultados son coincidentes con otros similares publicados recientemente en población adulta<sup>9</sup> y permiten asumir que la estrategia de evaluación serológica de grupos de riesgo reconocidos mediante serología ha identificado una parte importante de la enfermedad celíaca real, pero queda aún por identificar, al menos, el doble de los pacientes diagnosticados. Por otra parte, el hecho de que en los últimos 6 años la relación en la detección de enfermedad silenciosa / enfermedad clásica se haya mantenido estable sugiere que deben ponerse en marcha otras estrategias diagnósticas que permitan profundizar en el “iceberg celíaco”

El diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca es importante dado que estos pacientes presentan un riesgo incrementado de padecer enfermedades autoinmunes, neoplásicas (particularmente linfoma intestinal) y osteoporosis y existen evidencias de que estas complicaciones pueden aparecer de forma proporcional al tiempo de exposición al gluten<sup>1,2</sup>. Un estudio reciente establece, además, que la mortalidad de los pacientes celíacos está claramente aumentada respecto a la población control<sup>10</sup> y que la detección precoz y adherencia estricta a la dieta sin gluten reduce este riesgo. Por tanto, teniendo en cuenta estos datos, deberían ponerse en marcha otras estrategias que van más allá del despistaje serológico de poblaciones de riesgo reconocidas y que se encaminan hacia el despistaje serológico de la población general o la evaluación de poblaciones de riesgo mediante el estudio de los genes de susceptibilidad y biopsia intestinal en los casos positivos. En este sentido, se sabe que el 93% de pacientes celíacos de nuestra área geográfica son HLA-DQ2 positivos frente a un 19% de la población control<sup>11</sup>. Los pocos pacientes celíacos HLA-DQ2 negativos son HLA-DQ8 positivos asociado a DR4. Por lo tanto, el status DQ2 positivo delimita, en general, la población susceptible de seguimiento. Se ha llegado a sugerir incluso que, en un futuro, podrían seleccionarse los individuos de riesgo mediante el análisis de ADN neonatal. En este sentido, un estudio coste-beneficio reciente aún no publicado, presentado en el X Simposium Internacional sobre enfermedad celíaca propone un seguimiento de una cohorte de recién nacidos DQ2 positivos para el diagnóstico precoz de la enfermedad<sup>12</sup>.

## Bibliografia:

1. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120:1526-1540.
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
3. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scan J Gastroenterol* 2000; 35:398-402.
4. Kolho K-L, Färkkilä MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:1280-1283.
5. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:494-98.
6. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA,. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:712-4.
7. Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli MC, Coletta S, Ferrante P, Di Giovambattista F. Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. *Gastroenterology* 1996;111:608-16.
8. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of celiac disease. *Dyn Nutr res* 1992; 2:14-24.
9. Tursi A, Giorgetti G, Brabdimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent disease in adults. An analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology* 2001;48:462-4.
10. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V et al. Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:356-61.
11. Farré C, Humbert P, Vilar P et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first degree relatives of celiac patients . *Dig Dis Sci* 1999; 44:2344-9.
12. Mearin ML, Kommer CAS, Czismadia CGSD, Brodin H, Verkerk PH, VerlooveVanhorick SP. Cost and benefits of mass screening for celiac disease (CD). 10<sup>th</sup> International Symposium on Coeliac disease. Institut Pasteur 2-5 June 2002. Abstract Book.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La enteropatía sensible al gluten (ESG) en el adulto es más prevalente de lo que se pensaba y sus características clínicas e histológicas difieren de las del niño.

La prevalencia de la EC en la población general, ajustada a la pirámide poblacional, no ha sido previamente evaluada, y se desconoce por tanto si existen variaciones de ésta en relación a la edad, aunque existen algunos estudios que sugieren que disminuye de forma progresiva a lo largo de los años.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar la prevalencia de la EC en la población general, desde 1 a más de 80 años; analizar si existen diferencias de prevalencia entre los distintos grupos de edad.
2. La relevancia clínica, la susceptibilidad genética y la adherencia a la DSG en un subgrupo de individuos en edad laboral diagnosticados de ESG en el contexto del cribado poblacional, después de al menos un año de seguimiento; analizar la sensibilidad de los marcadores serológicos para la detección de ESG.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### ESTUDIO TRANSVERSAL DE PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN CATALUNYA, EN UNA POBLACIÓN AJUSTADA A LA PIRÁMIDE POBLACIONAL DEL ÁREA DE REFERENCIA.

Para evaluar el **primer objetivo** se incluyeron consecutivamente 4230 individuos entre 1 y 90 años atendidos en el Servei de Medicina del Treball de Egarsat y en Unidades de Cirugía menor ambulatoria del Hospital Universitari Mútua de Terrasa y Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona desde Enero 2004 a Diciembre 2007. A todos ellos se les determinó Ac antiendomiso (EmA) mediante IFI y Ac antitransglutaminasa humana (tTGA) mediante ELISA (Varelisa Celikey<sup>TM</sup>, Phadia AB, Freiburg, Germany). Se consideró que la tTGA era positiva cuando los valores fueron >8U/mL (recomendado por el proveedor). A los individuos con marcadores positivos se les propuso la realización de una biopsia intestinal confirmatoria. Se obtuvieron 4 biopsias de 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> porción duodenal que se procesaron con tinción de hemtoxilina-eosina y se realizó inmunofenotipo para CD3. Los hallazgos histopatológicos se clasificaron según los criterios revisados de Marsh. Se extrajo una muestra de sangre adicional para la determinación de alelos de susceptibilidad HLA-DQ2/DQ8, mediante PCR-SPP (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). En el momento de la extracción se realizó una recogida de datos clínicos acerca de síntomas sistémicos y gastrointestinales mediante cuestionarios sí/no. La muestra total se calculó asumiendo una prevalencia global de 1:250 ( $\alpha=0.05$ ;  $\delta=0.25$ ). Dado que un análisis preliminar realizado a mitad del período de reclutamiento (diciembre 2005) demostró una elevada prevalencia de enfermedad celíaca en los niños, se decidió realizar una ampliación del grupo pediátrico. La muestra de nuevo se calculó en base a una prevalencia de enfermedad celíaca de 1:100 en sujetos de 1-14 años ( $\alpha=0.05$ ;  $\delta=0.25$ ). Se reclutaron un total de 1230 niños más en el Departamento de Cirugía Menor Ambulatoria del Hospital Pediátrico Sant Joan de Déu. Así, el grupo pediátrico consistió finalmente en 2010 niños (780 reclutados en la primera fase, más 1230 añadidos en la segunda fase; 1042 niños, 968 niñas). Se aplicó el mismo algoritmo diagnóstico que en el grupo de adultos. Las tasas de prevalencia de enfermedad celíaca se calcularon dividiendo el número de casos de enfermedad celíaca por el número de sujetos reclutados en cada grupo de edad, y estas tasas se multiplicaron por 1000. Los intervalos de confianza del 95% de las tasas de prevalencia asumieron una distribución binomial. El porcentaje de variación se estimó mediante un modelo lineal generalizado (modelo log-binomial). El porcentaje del cambio se consideró estadísticamente significativo cuando el intervalo de confianza no incluía el valor 0. Los valores negativos del porcentaje de variación se interpretaron como un descenso de la prevalencia de enfermedad celíaca, mientras que los valores positivos representaron un aumento de la prevalencia de enfermedad celíaca. Las diferencias de prevalencia entre grupos se analizaron mediante el test de la chi-cuadrado.

### ESTUDIO PARA EVALUAR LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA Y LA ADHERENCIA A LA DIETA SIN GLUTEN EN UN SUBGRUPO DE INDIVIDUOS EN EDAD LABORAL

Para evaluar el **segundo objetivo** se incluyeron consecutivamente todos los individuos en edad laboral (n=1868), desde Enero 2004 hasta Diciembre 2005, a los que se les realizó el cribado para enfermedad celíaca según el algoritmo previamente descrito. En este caso, y dado que durante la recogida de datos se observó que > 98% de individuos tienen valores de tTGA < 2 U/mL, este valor se estableció como el límite de corte de la normalidad, y se consideró positivo cuando se confirmaba 2 veces en la misma muestra. A todos aquellos pacientes diagnosticados de ESG se les administró un cuestionario de intensidad de síntomas analizados mediante escala analógica

visual (EAV) que puntuaba del 0 al 100. Se considerará que un síntoma estaba presente cuando puntuaba  $\geq 20$ , y grave cuando fue  $\geq 50$ . Los síntomas evaluados fueron diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia y astenia. Adicionalmente también se determinó la presencia de anemia y transaminasemia, así como alteraciones en la densidad mineral ósea mediante densitometría (Lunar DPX-aph, Madison, WI, USA). Se consideró que un individuo estaba sintomático cuando refería al menos uno de los síntomas arriba citados y/o presentaba alteraciones en los análisis de sangre y/o en la densitometría. Las variables categóricas se expresaron como proporciones, mientras que las variables continuas se expresaron como media y error estándar de la media (SEM). Dado que la biopsia duodenal sólo se llevó a cabo cuando EmA y/o tTGA resultaron positivos, el ratio de sensibilidad de ambos marcadores serológicos se calculó mediante una estimación de la sensibilidad utilizada cuando la confirmación de una enfermedad se limita a los resultados positivos. La diferencia entre sensibilidades se calculó mediante una modificación del test de McNemar (*Am J Epidemiol* 1987; 125: 672-678). Las comparaciones estadísticas para las variables cualitativas se realizaron mediante una extensión de test exacto de Fisher para tablas de contingencia 2 x 3 (Test de Freeman-Halton). Para comparar las variables cuantitativas se utilizó ANOVA de un factor y el test de la t de student para datos apareados. Una  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

### ESTUDIO 1.

Artículo publicado en el *World Journal of Gastroenterology*, en Marzo de 2009 (Mariné M *et al.* Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World J Gastroenterol.* 2009 Mar 21;15:1331-8)

Se incluyeron un total de 1868 individuos en edad laboral, 26 de los cuales (1.39%) fueron tTGA y/o EmA positivos. De estos, 21 accedieron a la realización de biopsia duodenal, con los siguientes resultados: 6 Marsh III (uno IIIa, cuatro IIIb, uno IIIc), 9 Marsh I y 6 Marsh 0. La frecuencia de ESG fue de 1:125, mientras que la frecuencia de atrofia vellositaria fue de 1:312. La sensibilidad de EmA para la detección de ESG fue del 46.6% (11.1% para Marsh I, 100% para Marsh III), mientras que para tTGA resultó del 93.3% (88.8% para Marsh I, 100% para Marsh III). Trece de los 21 sujetos biopsiados (62%) fueron DQ2 positivos, uno (4.7%) fue DQ8 positivo y 6 tenían uno de los dos alelos del DQ2 positivo (28.6%) (DQB1\*0201 en cinco sujetos y DQA1\*0501 en uno). Sólo un Marsh III resultó negativo para todos los alelos, tanto del DQ2 como del DQ8. Los 15 pacientes con biopsia patológica tenían rasgos clínicos relacionados con enteropatía sensible al gluten. En 1 Marsh III y en 2 Marsh I el único síntoma detectado fue osteopenia (20%). Los pacientes con lesión Marsh I y III tenían más dolor abdominal (66.7%) que aquellos con mucosa normal (0%;  $p=0.029$ ). Se observó una tendencia similar aunque no significativa para la distensión y la diarrea, mientras que la astenia resultó más frecuente en los Marsh III. Sólo un paciente Marsh III presentó anemia. Cuando se analizaron los síntomas mediante la EAV, se observó un aumento de la intensidad de los mismos de Marsh 0 a Marsh III, alcanzando significación estadística tanto para la distensión abdominal ( $p=0.035$ ) como para la astenia ( $p=0.031$ ). Además, el dolor abdominal severo (EAV  $> 59$ ) fue más frecuente en los Marsh I (33.4%) que en los Marsh 0 (0%) y que en los Marsh III (16.7%) ( $p=0.006$ ), mientras que la distensión y la astenia fueron más frecuentes en los Marsh III (66.7%) que en los Marsh 0 (0%) y que en los Marsh I (11.2%) ( $p=0.001$  para ambos síntomas). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de osteopenia detectados en Marsh I y Marsh III ( $p=0.608$ ). La adherencia

al seguimiento fue de 69.2%. De los 15 pacientes con ESG, 66.7% siguieron la DSG, de los cuales el 80% respondieron a la misma.

**ESTUDIO 2.** Artículo publicado en *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, en Febrero de 2011 (Mariné M *et al.* **The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(4):477-86) Resultados aceptados para comunicación póster en el congreso UEGW Londres, Noviembre 2009.

Se incluyeron consecutivamente un total de 4230 individuos de 1 a 90 años. Dos sujetos habían sido diagnosticados previamente de enfermedad celíaca. La prevalencia serológica de EC en la población global (n= 4230) fue de 1:204 y el ratio de hombre/mujer fue de 1:2,5. La prevalencia de la enfermedad celíaca fue mayor en niños (1:71) que en adultos (1:357) ( $p=0,00005$ ). Se observó un descenso significativo de la prevalencia en las generaciones de mayor edad [variación de prevalencia por edad del -5 (IC 95%: -7,58 a -2,42)]. En el grupo pediátrico ampliado (1-14 años) también se observó un descenso de la prevalencia de enfermedad celíaca [variación de prevalencia -17% (IC 95%: -25,02 a -6,10)] que fue más acusado a partir de los 3 años.

## CONCLUSIONES

1. La ESG incluyendo todo el espectro de gravedad (de Marsh I a Marsh III) es frecuente en la población general y clínicamente relevante, independientemente del grado de lesión histológica.
2. La disminución del punto de corte de tTGA permite identificar una mayor proporción de individuos con ESG, sobretodo aquellas formas más leves con arquitectura vellositaria conservada.
3. Los pacientes con tTGA en valores frontera o sin lesión duodenal presentan una frecuencia de positividad de DQ2 superior a la población general pero inferior a la de los pacientes con atrofia. La buena respuesta clínica, serológica e histológica a la DSG de la mayor parte de estos pacientes con lesión duodenal tipo Marsh I sugiere que esta lesión es dependiente del gluten.
4. Los programas de cribado serológico, pero no la sintomatología clínica, son útiles para identificar la EC silente o paucisintomática de la población general y poder decidir de forma individualizada la necesidad de instaurar una DSG.
5. La prevalencia de la EC con atrofia en la población general es significativamente menor en adultos que en niños. Esta disminución es particularmente evidente a partir de los 3 años de edad, y plantea varias hipótesis, como son el posible efecto de factores ambientales responsables de una epidemia en la primera infancia o la posibilidad de evolución a la latencia por fenómenos de tolerancia.
6. Los factores ambientales relacionados con la activación de la EC, como son la introducción abrupta y precoz del gluten en las cohortes de mayor edad o el efecto protector de la lactancia materna, que se ha visto incrementada en las cohortes más jóvenes, han mostrado un efecto paradójico sobre la prevalencia. Esto supone que en una elevada proporción de casos de EC detectada por cribado serológico, la hipótesis de evolución a la latencia en la edad adulta sea la más plausible, aunque deberá confirmarse con estudios longitudinales.
7. Las bajas tasas de mortalidad infantil y las causas de mortalidad infantil no relacionadas con la EC en Catalunya hacen que las hipótesis previamente planteadas de descenso de la prevalencia en la edad adulta relacionada con la mortalidad no sean una explicación posible en el presente estudio.

