

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



---

**TESIS DOCTORAL**

**Screening diagnóstico de Enfermedad Celiaca  
subclínica mediante test rápido capilar en niños  
de 2 a 4 años de edad.**

María Vega Almazán Fernández de Bobadilla

**Director**

**Prof. José Maldonado Lozano.**

Departamento de Pediatría y sus áreas específicas. Universidad de Granada

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autora: María Vega Almazán Fernández de Bobadilla  
ISBN: 978-84-9125-685-4  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43296>



# AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi marido, Juan, porque sin él esta tesis no habría visto su fruto. Por dirigirme e incentivar me cada día en la investigación , por su apoyo incondicional y su motivación diaria en nuestro ejercicio como médicos. Contigo de la mano todo siempre es más fácil.

A mis hijos, Vega, Juan y Jaime, responsables de mi lucha y felicidad diaria y de que esta tesis haya visto su luz algo más tarde de lo esperado.

A mis directores de tesis, a mi director Prof. José Maldonado Lozano por creer en mis posibilidades y a mis directores emocionales Dr. Eduardo Ortega Páez y Dr. Juan Jiménez Jáimez por su apoyo y fe en mí.

A Rosario Moreno Torres por su gran trabajo y entrega personal en esta tesis.

A mis compañeros de trabajo del Centro de Salud de Maracena, Dra. Mercedes Tovar López, Alicia Ballesteros, como parte imprescindible del desarrollo de esta tesis, y por su apoyo incondicional. A todo el personal de enfermería por su paciencia con padres y pacientes en cada extracción.

A mis padres, Antonio y Laura por haberme inculcado la responsabilidad, el deber médico y la fuerza de voluntad de sacar adelante el trabajo.

A Jorge, Mpaz, Laura, Ángel, Ana, Borja, Enrique, Belén, Laura, Faris e Irene.

A María y Macarena por creer en mí y estar siempre a mi lado en todos los momentos importantes de mi vida

A Juan y Laura, por ser un ejemplo del buen ejercicio médico y por su participación en esta tesis

A mis compañeros pediatras del Hospital, Dr. Julio Romero, Dr. Miguel Ángel López Casado parte imprescindible de este trabajo y por haberme formado en Digestivo Infantil.

A todos mis niños del Centro de Salud de Maracena que atendí durante la realización de esta tesis y a sus padres.



# Índice

Presentación .....	9
Resumen.....	11
I INTRODUCCIÓN.....	13
I.I Concepto, patogenia y clínica de la enfermedad celíaca .....	13
I.II Epidemiología de la enfermedad celíaca .....	21
I.III Diagnóstico de enfermedad celíaca.....	28
I.IV Estado actual del uso de la tecnología POCT en el abordaje del diagnóstico de EC: .....	36
II JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	43
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
III.1 Población: .....	49
III.2 Fase de reclutamiento .....	51
III.3 Recogida de variables .....	51
III.4 Métodos diagnósticos.....	53
III.5 Análisis estadístico .....	56
III.6 Cronograma .....	57
IV. RESULTADOS.....	59
V DISCUSIÓN.....	77
VI CONCLUSIONES .....	87
VII BIBLIOGRAFÍA.....	89
<b>ANEXO I</b> .....	<b>107</b>
<b>ANEXO II</b> .....	<b>111</b>
<b>ANEXO III</b> .....	<b>138</b>



## **Compromiso de respeto de los derechos de autor/a**

La doctoranda **María Vega Almazán Fernández de Bobadilla**, con NIF 75130575V, y el director de la tesis **Prof. José Maldonado Lozano** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada a 8 de Noviembre de 2015

Director/es de la Tesis

Doctorando

Prof. José Maldonado Lozano

M. Vega Almazán Fernández de Bobadilla

Fdo.:

Fdo.:



## Presentación

La presente Tesis Doctoral surgió para tratar de responder a la pregunta clínica, surgida de mi asistencia clínica diaria como médico pediatra en el Centro de Salud de Maracena: ¿qué prevalencia de enfermedad celíaca silente o subclínica existe en nuestra área en niños pequeños? ¿podemos detectarla de alguna manera fácil, accesible y barata? En nuestra población existen escasos estudios que puedan responder a esa pregunta.

Ciertamente, a nivel mundial está cada vez más aceptado que la mayor parte de los casos de celiaquía no son aparentes clínicamente. Era esperable que en nuestro medio ocurriese algo similar, si bien es cierto que los resultados de prevalencia han superado las expectativas. Los resultados de esta Tesis Doctoral permiten concluir que la celiaquía silente en nuestro medio presenta una incidencia al menos tan elevada, si no superior, a la descrita por trabajos previos de grupos con gran experiencia clínica. Además, el estudio de validez del sistema de diagnóstico rápido mediante tiras reactivas capilares se muestra como una prueba de screening fiable, con elevado valor predictivo negativo aplicado en población aparentemente sana.

Este trabajo, publicado en *Pediatric Research* en Septiembre de 2015, es la culminación de un proyecto iniciado hace 6 años, y cuya finalidad última es mejorar la atención clínica de los niños con enfermedad celíaca. Con esta humilde pero valiosa contribución confío que, al menos en nuestro medio, la detección de enfermedad celíaca oculta sea más factible, para instaurar un tratamiento eficaz en estos niños, y de esa manera mejorar su calidad de vida y evitar posibles complicaciones. Este es el objetivo último de cualquier médico, tanto en su faceta asistencial como investigadora.

Dra María Vega Almazán Fernández de Bobadilla.



## Resumen

**Introducción:** La enfermedad celiaca es una enteropatía inmunomediada causada por la permanente sensibilidad al gluten en individuos genéticamente susceptibles que puede reconocerse a cualquier edad y que afecta a múltiples órganos y sistemas. Por su elevada prevalencia y por su variables formas clínicas es buena candidata al cribado poblacional.

**Objetivos:** Los objetivos del presente estudio son estudiar la prevalencia oculta de enfermedad celíaca en población infantil de 2 a 4 años de edad y el análisis de la validez diagnóstica de dispositivos inmunocromatográficos para la medición de autoanticuerpos como técnica de screening de enfermedad celíaca.

**Métodos:** Se incluyeron 198 niños de 2-4 años de edad. Se les aplicó un protocolo consistente en entrevista clínica, estudio antropométrico, determinación de anti gliadina y antitransglutaminasa IgA e IgG mediante dispositivo inmunocromatográfico visual y mediante enzimoimmunoensayo, anticuerpos antiendomiso por inmunofluorescencia, hemograma y bioquímica completa y parámetros nutricionales.

**Resultados:** La prevalencia de enfermedad celíaca en nuestra población, según el test serológico para la detección de anticuerpos IgA antiendomiso y antitransglutaminasa y posterior confirmación histológica fue del 3,03 %. El dispositivo CD2WB mostró una alta sensibilidad (100 %) y valor predictivo negativo (1) en la detección de enfermedad celíaca oculta.

**Conclusiones:** La prevalencia de EC silente encontrada en nuestra población de niños de 2 a 4 años de edad fue superior a la descrita en otros trabajos. El dispositivo inmunocromatográfico visual CD2WB mostró una elevada sensibilidad, concluyendo su excelente perfil como técnica de screening para la enfermedad celíaca oculta.



# I INTRODUCCIÓN

## **I.I Concepto, patogenia y clínica de la enfermedad celíaca**

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológica causado por la ingesta de gluten y otras proteínas similares, y que acontece en sujetos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por una combinación variable de elevación de títulos de autoanticuerpos específicos de EC, enteropatía inflamatoria con diversos grados de severidad, y un amplio abanico de síntomas y signos clínicos tanto digestivos como a nivel sistémico<sup>1</sup>. Aunque hay referencias muy antiguas describiendo el espectro clínico de la EC, la primera descripción completa de la enfermedad se realizó en 1888 por Samuel Gee, siendo posteriormente un pediatra holandés, William Dicke el que asoció la EC con la ingesta de gluten.<sup>2</sup> Sin embargo, no fue hasta 1956, cuando el desarrollo de la biopsia de yeyuno permitió la aproximación a la EC tal y como la conocemos hoy, como una entidad que provoca típicas alteraciones a nivel de las microvellosidades intestinales del intestino delgado<sup>2</sup>. Con el tiempo, se tomó conciencia de que la EC no afecta exclusivamente al tubo digestivo, ya que en realidad puede producir numerosos signos y síntomas extraintestinales como dermatitis herpetiforme, aftas orales, retraso del desarrollo, así como complicaciones cardiovasculares y malignas.

Según Polanco, *“la EC consiste en una intolerancia permanente a la gliadina y proteínas afines que están presentes en ciertos cereales (trigo, avena, cebada y quizás centeno), que cursa con atrofia severa de la mucosa del intestino*

*delgado superior, cuya consecuencia es un defecto de utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y vitaminas) a nivel del tracto digestivo, cuya repercusión clínica y funcional va a estar en dependencia de la edad y situación fisiopatológica del paciente”<sup>3</sup>.*

Actualmente, se sabe que en la EC confluyen tres factores que contribuyen a su etiopatogenia: factores ambientales, inmunológicos y genéticos. Ninguno por sí solo es capaz de desencadenar la lesión.

a) Triggers/Inmunidad:

Las proteínas del endosperma del trigo constituyen una mezcla compleja y fueron clasificadas por Osborne en cuatro fracciones de acuerdo a su solubilidad. En agua, las albúminas, en soluciones salinas, las globulinas, en solventes alcohólicos las gliadinas y sólo solubles en condiciones más enérgicas, las gluteninas<sup>4</sup>. El análisis de la gliadina ha identificado más de 100 componentes que pueden agruparse en cuatro grupos principales, como: (w5, w1,2, alfa/beta, gammagliadinas). La visión actual de la patogenia involucra dos clases de péptidos tóxicos: aquellos capaces de generar una alteración muy rápida en la mucosa por mecanismos inflamatorios y de la respuesta innata, y otros que inducen la respuesta adaptativa<sup>5-9</sup>.

### b) Sustrato genético

Los factores genéticos son una causa predisponente de enfermedad celiaca, debido a la agregación familiar con la que se presenta y a la concordancia de hasta un 85 % en gemelos monocigotos. El riesgo relativo en familiares de primer grado es muy elevado cuando se compara con la población control<sup>10</sup>. La pérdida de tolerancia al gluten que es el eje fundamental que define la EC no se produce en todas las personas. Se necesita de una susceptibilidad individual para que se produzca la pérdida de tolerancia. Esta susceptibilidad está asociada en un 95% de los casos a los haplotipos DR3-DQ2, DR5/7-DQ2 y menos frecuentemente al DR4-DQ8 (5%) del sistema HLA de clase II. La mayoría de los pacientes (96-100%) presentan una variante DQ2 (alelos DQA1\*05/DQB1\*02) y otros una variante de DQ8 (DQA1\*03/DQB1\*0302) frente solamente al 20-30 % de la población sana. La asociación entre los HLA (COELIAC1 localizado en el cromosoma 6p21) y la EC es muy fuerte comparada con otras enfermedades asociadas a HLA<sup>11</sup> y confiere hasta un 40 % del riesgo total. Sin embargo se estima que el efecto genético atribuible al HLA es del 53%. Más del 90% de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02

Sin embargo, el DQ2 está presente en un tercio de la población que además tiene efecto cuantitativo pues el individuo homocigoto para DQ2 tiene 5 veces más riesgo de EC; por lo que el HLA es sólo un elemento más en la patogenia de la EC,

condición necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad. El mapeo genético completo permitirá conocer la relación causal con enfermedad celiaca<sup>12,13</sup>.

### c) Cofactores ambientales

Cammarota y colaboradores concluyeron que el interferón alfa podía activar la EC en personas predispuestas<sup>14</sup>. Las infecciones intestinales aumentan transitoriamente la permeabilidad intestinal que liberaría transglutaminasa. Clásicamente, las infecciones virales se han relacionado con la patogénesis de las enfermedades autoinmunes a través de una serie de mecanismos propuestos de interacción virus-enfermedad autoinmune. La infección del huésped y la interacción entre la respuesta inmune y el propio virus proporciona un sustrato que hace al huésped y sus órganos potencialmente vulnerables a padecer inmunopatología. Aunque no se ha demostrado un vínculo directo entre ningún virus o antígeno viral y la EC, las infecciones por Rotavirus parece que aumentan el riesgo de aparición de EC en personas susceptibles<sup>15-18</sup>, habiéndose demostrado una elevada presencia de anticuerpos frente a la glicoproteína capsular VP7 del rotavirus en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y EC. Asimismo, la homología de algunos péptidos de la gliadina con determinantes antigénicos de *Cándida albicans* podría influir en la patogenia de la EC intestinal y de la dermatitis herpetiforme<sup>19</sup>.

Parece que las hormonas sexuales también tienen un papel relevante en el desarrollo de EC. El reciente estudio de Roma *et al* de 2009 encuentra una relación

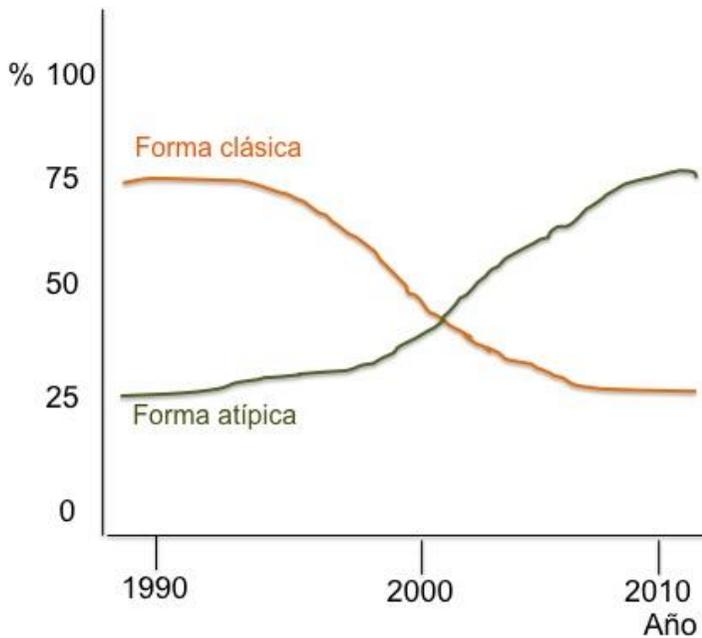
2:1 de sexo femenino sobre masculino en los pacientes celíacos, en concordancia con estudios previos<sup>20</sup>. Otro factor a considerar es la introducción del gluten en pequeñas cantidades durante la lactancia materna, pues parece ser un factor protector para el desarrollo de la enfermedad<sup>21</sup>. Por último, Depaolo *et al* publicaron en 2011 que la presencia de IL-15 y ácido retinoico son estimulantes de la respuesta inmunoinflamatoria, y que por el contrario el suplemento de Vitamina C en la EC inhibe la producción de IL-15 por lo que se anula la cascada inflamatoria<sup>22,23</sup>.

#### ■ Clínica de la enfermedad celíaca

Como ya se ha referido con anterioridad, La EC es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 2:1. Los picos de edad de mayor incidencia de la enfermedad son entre 1-3 años y entre 30-50 años.

El trabajo de Garampazzi y cols. nos muestra cómo durante el periodo 1987-1990 el porcentaje de diagnósticos de EC con presentaciones típicas era del 75 % frente a un 25 % de presentaciones atípicas; sin embargo durante el periododécadas 2001-2006 se observó una inversión con un 45 % de presentaciones típicas y un 55 % de atípicas<sup>24,25</sup>. (Figura 1)

Figura 1: Evolución del diagnóstico de EC a lo largo de las últimas décadas, con un predominio actual de las formas no clásicas o atípicas.<sup>25</sup>



a) **Forma clásica:** predomina la sintomatología gastrointestinal junto a palidez, cabello ralo, aftas de repetición, estacionamiento de la curva ponderal, disminución del tono postural y alteración del carácter con irritabilidad, lo que se conoce como “hábito celiaco”<sup>3</sup>. En este caso el patrón clínico malabsortivo puede traducirse en déficit de hierro, folatos hipoproteinemia, déficit de vitamina B12, vitamina D, hipocalcemia, y elevación de transaminasas. Acontece entre los 6 y 24 meses de edad. Presentan serología positiva y en la biopsia atrofia vellositaria.

b) **Forma atípica:** Se manifiesta en niños de mayor edad. La anemia es un hallazgo frecuente en estos pacientes y se encuentra en un 12-69 % de los nuevos diagnósticos, siendo de origen ferropénico en un 46 % de los casos de EC subclínica<sup>26</sup> y en menor porcentaje anemia por déficit de vitamina B12. La dermatitis herpetiforme se considera una variante de la EC y responde a la eliminación del gluten de la dieta<sup>27</sup>.

c) **Forma silente:** No hay manifestaciones clínicas pero sí serología positiva y lesiones típicas de EC en la mucosa del Intestino delgado. El diagnóstico suele ser casual o fruto de estrategias de screening poblacional o de familiares de riesgo. El estudio de 2002 de Cilleruelo refleja una prevalencia de EC oculta o silente de 1/281<sup>28</sup>, y confirmando el conocido término de “iceberg celíaco” acuñado por Richard F.A. Logan, expresión gráfica de la alta prevalencia oculta de EC (figura 2).

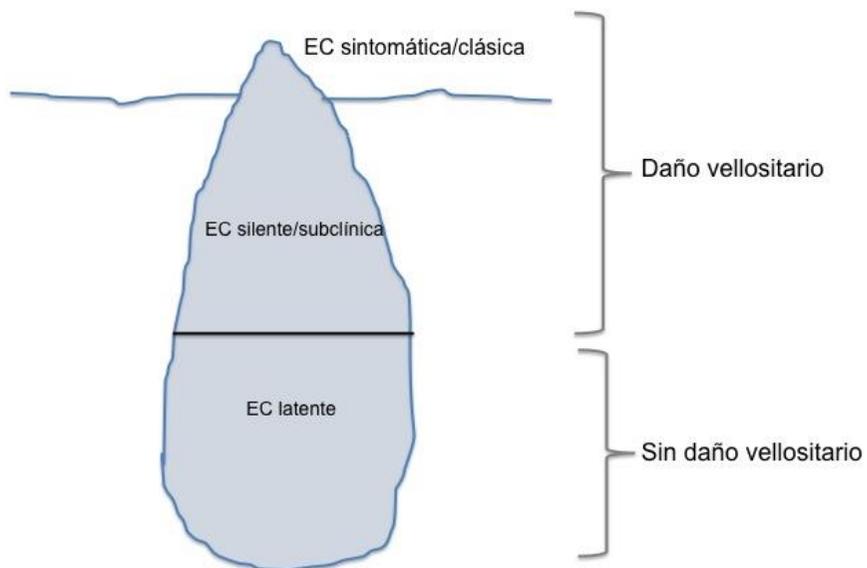
d) **Forma latente:** es aquella en la que tomando una dieta libre, no hay síntomas evidentes ni tampoco atrofia vellositaria. Puede ocurrir en los casos diagnosticados en la infancia que siguieron dieta sin gluten un tiempo y posteriormente interrumpieron la dieta, o bien casos con serología positiva e histología normal.

e) **Forma potencial:** término acuñado por Ferguson, para aquellos pacientes que no tienen y nunca han tenido una biopsia intestinal patológica

pero presentan anomalías inmunológicas similares a las encontradas en la enfermedad celiaca. Pueden tener una predisposición genética a padecer la enfermedad, pero no tienen ningún dato real ni clínico ni anatomopatológico para realizar el diagnóstico.

f) **EC refractaria**: cuando la atrofia vellositaria persiste tras 12 meses de dieta sin gluten o hay clínica grave. Presentan clínica consistente en diarrea, dolor abdominal, sangrado digestivo, malabsorción y anemia. Puede mejorar con nutrición enteral y tratamiento inmunosupresor<sup>29</sup>.

Figura 2: Representación esquemática del iceberg celiaco: nótese la alta prevalencia de EC sin evidentes manifestaciones clínicas, pero con potencial daño histológico en las microvellosidades intestinales (adaptado de West J, y cols<sup>30</sup>)



## **I.II Epidemiología de la enfermedad celíaca**

Hace 20 años la EC era considerada una enfermedad poco frecuente, que afectaba fundamentalmente a niños de origen caucasiano, y que se manifestaba con un cuadro de malabsorción intestinal durante los primeros años de la vida. En la actualidad, la EC es un proceso frecuente, de distribución mundial, que afecta tanto a niños como a adultos y que puede manifestarse con formas clínicas atípicas o silentes. El condicionamiento genético y ambiental de la EC hace que la distribución de la enfermedad varíe de unas regiones a otras, siendo descrita como enfermedad rara en EEUU y en países asiáticos y con prevalencia elevada en zonas del Sáhara (5,6 %) <sup>31,32</sup>, probablemente debido a una distribución especial de los HLA en esta población, secundario a los altos niveles de consanguinidad y la ingesta elevada de gluten.

Los primeros datos sobre prevalencia de EC datan de estudios en población general. Hacia los años 1950 y 1960 se realizaron los primeros estudios epidemiológicos, basados exclusivamente en la presencia de síntomas y signos gastrointestinales; en dichos trabajos se demostró una prevalencia entre 1/4000 y 1/8000, realizados principalmente en Reino Unido y Escocia <sup>33</sup>. Más adelante, la disponibilidad de nuevos tests diagnósticos como la serología y la biopsia yeyunal hicieron aumentar la detección de casos de EC, alcanzando sobre los años 70 una prevalencia de alrededor de 1/450 en estudios de Irlanda, Escocia y Suiza <sup>34-36</sup>.

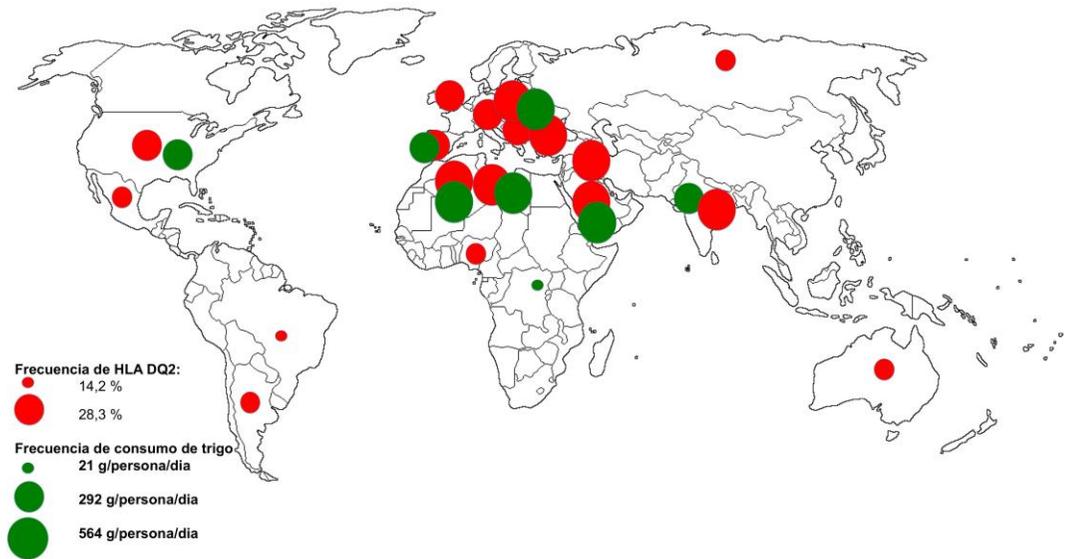
Más recientemente, hace unos 20 años en Italia se comenzó el estudio epidemiológico de forma más aproximada a lo que ahora conocemos, con las pruebas serológicas como referente., y encontrándose que la prevalencia de EC era muy superior a lo que hasta entonces se había pensado. En una muestra de 17.201 estudiantes italianos se realizó screening serológico, y se encontró una prevalencia (incluyendo casos conocidos de EC) de 5,44 por 1000 o 1:184 sujetos con una ratio de casos diagnosticados/no diagnosticados de 1:7<sup>37</sup>. Se ha descrito una prevalencia en población escolar finlandesa e italiana de 1:99 y 1:106 respectivamente. Datos similares 1:87 y 1:105 se han encontrado en la población estadounidense<sup>38-40</sup>. La enfermedad es menos frecuente en la población hispanoamericana y se piensa que es rara en África central y Este de Asia. La variabilidad de los datos entre países no es sorprendente, dado que la distribución genética de HLA-DQ2 y DQ8 y el consumo de trigo muestran una diversidad mundial<sup>41-57</sup> (figura 3 y tabla 3).

#### ■ Prevalencia de EC en Europa:

La prevalencia de EC en Europa ha sufrido un cambio. En los años 1950s y 1960s la mayoría de países presentaban cifras no superiores a 1/4000 ó 1/5000. El diagnóstico se basaba solamente en la sintomatología clínica y casi todos presentaban la forma clásica con síndrome malabsortivo. Posteriormente con el retraso de la introducción del gluten a los 6-9 meses de vida en la dieta según normativa de la ESPGHAN en el año 1980, se asistió a una disminución de las

formas clásicas a favor de las atípicas, retrasándose el diagnóstico a la edad preescolar, incluso a los adultos, disminuyendo a su vez la prevalencia.

Figura 3: Representación esquemática de la gran variabilidad a lo largo y abcho del mundo en la prevalencia de HLA DQ2 + y el consumo de trigo (adaptado de E. Lionetti et al, <sup>41</sup>)



De media la prevalencia de EC en Europa es de un 1% con amplia variación entre países: 2 % en Finlandia, 1,2 % en Italia, 0,9 % en Irlanda del Norte, 0,3 % en Alemania. Son países con alta ingesta de trigo y de frecuencia de HLA lo que sugiere un vector genético y ambiental combinado<sup>32,34,38</sup>.

En la actualidad, con la generalización de los tests serológicos practicados en pacientes con sospecha de EC por presentar síntomas atípicos, población general y población con riesgo de padecer la enfermedad, se ha asistido a un dramático aumento de la prevalencia alcanzando cifras de 1/130 a 1/300 habitantes.

En los últimos 30 años se han llevado a cabo en Europa diversos estudios con el fin de establecer la frecuencia de EC. En una revisión sistemática de 38 estudios realizada en 2005 sobre la prevalencia de EC en países del Oeste europeo se concluyó que la prevalencia era cercana al 1% y en los grupos de riesgo como Diabetes Mellitus 1 3-6 %, familiares de primer grado 20 %, 10 -15 % en anemias ferropénicas y 1-3 % en osteoporosis<sup>58</sup>.

Hasta hace algunos años se pensaba que la EC era rara en Dinamarca con una incidencia estimada por síntomas clínicos de 1/10.000 y en cambio en su país vecino, Suecia en el que se intentó aumentar el consumo de gluten durante la infancia y promover la lactancia materna, era más frecuente (1/500) y parece deberse a que en Dinamarca sólo se recogían los síntomas clásicos de EC<sup>59-61</sup>. La tabla 1 muestra la prevalencia de EC en diferentes países europeos

País	Autor	Población de estudio	Prevalencia
Finlandia	Maki <sup>38</sup>	Niños	1:99
Suecia	Iwarsson <sup>62</sup>	Adultos	1:189
Holanda	Csizmadia <sup>63</sup>	Niños	1:198
	Rostami <sup>64</sup>	Adultos	1:330
Italia	Catassi <sup>32</sup>	Niños	1:184
	Volta <sup>65</sup>	Adultos	1:205
EE.UU	Fassano <sup>40</sup>	Poblacion general	1:133
Argentina	Gómez <sup>53</sup>	Adultos	1:167
Sahara	Catassi <sup>52</sup>	Niños	1:18
Israel	Shamir <sup>66</sup>	Adultos	1:157
Irán	Shahbazkhani <sup>67</sup>	Adultos	1:166
Australia	Howell <sup>34</sup>	Adultos	1:251

Tabla 1: Prevalencia de EC en países europeos

■ Prevalencia de EC en España

En nuestro país existen escasos estudios epidemiológicos, pero las cifras son comparables con el resto de Europa. Un resumen de los estudios puede verse en la tabla 2.

Población	Diagnóstico clínico	Diagnóstico por screening
Vizcaya	1/2151 <sup>68</sup>	
Asturias		1/389 <sup>69</sup>
Madrid		1/220 <sup>28</sup>
Madrid		1/370 <sup>70</sup>

Tabla 2: Prevalencia de EC en España en diferentes trabajos

#### ■ Prevalencia de EC en América y Oceanía:

Cifras variables de prevalencia de EC se han comunicado en relación con EEUU (0,7%)<sup>40</sup>, Australia (0,4 %)<sup>34</sup> y Nueva Zelanda (1,1 %)<sup>71</sup>. Entre donantes de sangre brasileño se ha constatado una prevalencia de la enfermedad de 1:681<sup>72,73</sup>. Gómez y cols encontraron en Argentina cifras de prevalencia de 1:167 en 2000 adultos<sup>53</sup>.

#### ■ Prevalencia de EC en África

La prevalencia más alta registrada en población africana es en el oeste del Sáhara<sup>52</sup>. En una muestra de 990 niños saharauis se encontró una prevalencia del 5,6%, debida fundamentalmente al condicionamiento genético por la alta consanguinidad existente y el elevado consumo de gluten de la zona. También está aumentando la prevalencia en el norte de África: 0,5 % en Egipto<sup>57</sup>, 0,8% en Libia<sup>46</sup> y 0,6 % en Túnez<sup>74</sup>.

#### ■ Prevalencia de EC en Asia

La EC es frecuente en Oriente Medio (0,8% Irán,<sup>75</sup> 0,6 % en Turquía<sup>76,77</sup> con una prevalencia serológica en Israel<sup>78</sup> del 1,1 %. En un estudio realizado en donantes de sangre de la India se encontró una prevalencia de seropositividad del 0,56 % (1:179)<sup>79</sup>. Con más de 1,3 billones de personas, China es la nación más

poblada de la Tierra y la segunda por superficie terrestre. Ambos factores causantes de EC- consumo de gluten (en particular en la zona norte del país) y genotipos HLA predisponentes (con una menor prevalencia que países occidentales)- están presentes de forma difusa en toda la geografía. No hay estudios epidemiológicos que cuantifiquen el impacto de la EC en China.<sup>41</sup>

#### ■ Incremento reciente de la prevalencia de EC

La prevalencia de EC está aumentando en el mundo occidental , lo que parece estar relacionado con la cantidad y calidad del gluten ingerido, las pautas de alimentación infantil, la colonización de la microbiota intestinal y las infecciones intestinales. En el estudio PREVENT<sup>80</sup> se observó que la introducción que la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre las 16 y 24 semanas de edad no reduce el riesgo de EC a los 3 años de edad en niños de alto riesgo y el estudio CELIPREV<sup>81,82</sup> mostró que ni la introducción tardía del gluten ni la lactancia materna modifican el riesgo de EC entre los lactantes en riesgo, aunque la posterior introducción del gluten se asocia a un inicio retrasado de la enfermedad. Un genotipo HLA de alto riesgo fue un importante predictor de la enfermedad. Tanto la introducción tardía del gluten mayores de 6 meses como la precoz en menores de 4 meses aumenta el riesgo de EC. Por tanto se extraen como conclusiones de estos estudios que la edad

de introducción del gluten en alto riesgo no influye en el desarrollo de EC y que no hay evidencia de que la duración de la lactancia materna afecte al riesgo de padecer EC en la vida.

### **I.III Diagnóstico de enfermedad celíaca**

#### **I.III.1 Test serológicos. Marcadores de la enfermedad**

En la actualidad disponemos de métodos para el screening de la EC que poseen gran sensibilidad y especificidad, no son invasivos y relativamente económicos. Un resumen del valor diagnóstico de estos tests puede apreciarse en la tabla 3<sup>82</sup>.

Tabla 3: Resumen de la validez diagnóstica de los tests serológicos en EC.

<b>Test</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>AGG1</b>	57-100	42-98	20-95	41-88
<b>AGA2</b>	53-100	65-100	28-100	65-100
<b>AEA3</b>	75-98	96-100	98-100	80-95
<b>ATGt4</b>	90,2	95	-	-
<b>ATGt5</b>	98,5	98	-	-

**1.- Anticuerpos antigliadina IgG. 2. Anticuerpos antigliadina IgA. 3. Anticuerpos antiendomisio IgA. 4. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA sustrato de cerdo. 5. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA sustrato humano.**

**a) Anticuerpos antigliadina (AG)**

Son anticuerpos dirigidos contra las distintas subfracciones de la gliadina. Indican sensibilización al gluten, pero no necesariamente enteropatía. Son bastantes sensibles, pero no específicos, dando falsos positivos en otras enfermedades gastrointestinales y en enfermedades de carácter inmune. Se elevan en las fases activas de la enfermedad de una manera paralela a la ingesta de gluten. Se determinan mediante técnica de ELISA.

*Anticuerpos de clase IgG (AGG).* Son de mayor sensibilidad, pero muy poco específicos (gran cantidad de falsos positivos). Útiles en el 3% de los pacientes celíacos que presentan déficit de IgA<sup>83,84</sup>.

*Anticuerpos de clase IgA (AGA).* Son más específicos, y se correlacionan mejor con la presencia de enteropatía. Los valores de sensibilidad y especificidad varían mucho dependiendo del sustrato empleado, pero en general están en casi todas las series entre el 75-95% de sensibilidad y entre el 85-98 % de especificidad. Éstos disminuyen rápidamente tras la retirada del gluten hasta hacerse negativos, mientras que los de clase IgG presentan una cinética más lenta de negativización. Su

valor diagnóstico disminuye en niños mayores y adultos. El control de la dieta sin gluten y la falta de sensibilidad a los antiendomios por debajo de los dos años son las únicas razones para mantener el uso de estos marcadores. Su normalización se alcanza a los 3-6 meses de la dieta sin gluten.

**b) Anticuerpos antiendomios (AAE)**

Emplean como sustrato la sustancia intermiofibrilar del músculo liso (endomios). Se determinan por inmunofluorescencia indirecta usando como soporte cortes de porción distal de esófago de mono o de cordón umbilical humano. Se describen como un patrón reticular de fluorescencia en la muscularis mucosae del esófago o en el músculo liso perivascular y fibrilar en la gelatina de Wharton del cordón. La sensibilidad varía con la edad, así son menos sensibles que los AGA en menores de dos años y adolescentes y similar o superior a los mismos en los otros grupos de edad. Se relacionan bastante estrechamente con la lesión anatomopatológica, por ello su sensibilidad es menor en pacientes con lesión intestinal menos grave, existiendo un riesgo real de infradiagnóstico en pacientes con lesión moderada.

### **c) Anticuerpos antitransglutaminasa (ATGt)**

Identificado como autoantígeno del endomisio, reacciona contra la transglutaminasa tisular, parte crucial en la patogenia de la enfermedad. Inicialmente se utilizó el hígado de cobaya como fuente de antígeno, apareciendo falsos positivos en diversas enfermedades, principalmente en hepatopatías. Con el uso de antígenos humanos (de eritrocitos o recombinantes), la especificidad mejoró considerablemente, pero aún así siguen apareciendo falsos positivos en cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica por virus C, artritis reumatoide, psoriasis o enfermedad de Crohn. Recientes estudios han determinado que son el mismo anticuerpo que los AAE pero con distinto sustrato. Se utilizan con mayor frecuencia los IgA, la ventaja mayor que tienen con respecto a los anticuerpos antiendomiso tipo IgA (AEA) es que tienen mayor especificidad (superior al 95%) con una gran sensibilidad (alrededor del 95%). La cinética de negativización de los antitransglutaminasa se correlaciona con la de la recuperación de la integridad de la mucosa intestinal y no son sensibles a transgresiones leves, es por ello que se convierten en uno de los mejores marcadores para el seguimiento de la dieta sin gluten<sup>85,86</sup>.

### **I.III.2 Confirmación diagnóstica de Enfermedad celíaca.**

**Criterios ESPGHAN 1970:** Los criterios clásicos (ESPGHAN, 1970)<sup>87</sup> precisaban tres biopsias seriadas para la confirmación definitiva de la enfermedad. Ante la sospecha clínica con dieta libre se realizaba la primera biopsia. La segunda biopsia se llevaba a cabo tras un periodo variable de dieta sin gluten (dos años) y nunca antes de los 6 años de edad y debería haber normalización histológica. En éstos criterios se incluía la realización de una tercera biopsia para comprobar si existía recaída histológica tras realizar el paciente dieta libre durante un periodo variable (entre 6 meses y 2 años).

**Criterios ESPGHAN 1990:** Se exigía una primera biopsia al igual que en criterios previos. La segunda biopsia sólo se realizaría en aquellos pacientes que estuvieran asintomáticos al realizar la primera biopsia, o cuando la respuesta clínica tras la retirada del gluten de la dieta hubiese sido dudosa. La tercera biopsia se dejaría para cuando existiesen dudas en el diagnóstico inicial, comunidades con alta incidencia de enteropatías, pacientes menores de dos años al diagnóstico (por los falsos positivos con las enfermedades anteriormente dichas) y adolescentes que quisieran abandonar la dieta<sup>88</sup>.

**Criterios ESPGHAN 2012:** En Enero de 2012 se publicaron los nuevos criterios diagnósticos de enfermedad celiaca elaborados en base a la opinión de expertos (proceso Delphi). En esta nueva revisión, el objetivo es clasificar a los enfermos en dos grupos diagnósticos:

1.- Grupo de pacientes sintomáticos

2.- Grupo de pacientes asintomáticos

Sólo se realizará segunda biopsia si hay duda sobre el diagnóstico con la precaución de hacerla después de los 5 años y antes del estirón puberal<sup>89</sup>.

La guía ofrece la opción de evitar las biopsias en casos específicos con síntomas sugestivos de enfermedad celíaca sin aumentar el riesgo de falsos diagnósticos, pero para ello se requieren unos requisitos como son la alta calidad de los test específicos para EC, la titulación de los niveles de anticuerpos específicos al menos 10 veces el valor normal, el tipaje HLA DQ2/DQ8 de predisposición genética y dar una información completa a los padres/paciente sobre el procedimiento a seguir.

En la práctica, el resultado de la serología determina la conducta que se ha de seguir, y deben considerarse las siguientes consideraciones:

a) la sensibilidad de la serología es muy elevada, especialmente en personas con lesiones histológicas avanzada (atrofia vellositaria).

Por lo tanto ante la presencia de síntomas muy sugestivos con serología francamente positiva y susceptibilidad genética demostrada, podría retirarse el gluten de la dieta sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. La respuesta clínica favorable permitiría confirmar el diagnóstico.

b) En los restantes casos (siempre que existan dudas diagnósticas) la biopsia intestinal sigue constituyendo el criterio diagnóstico definitivo.

c) La serología negativa no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad, particularmente en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas ( Marsh 1 y 2). El hecho de presentar lesiones histológicas poco relevantes no excluye que el paciente presente signos y síntomas de enfermedad clínicamente evidentes. Por este motivo, ante síntomas sospechosos con serología negativa debe considerarse proseguir su evaluación.

### Diagnóstico histológico

La biopsia intestinal ha constituido hasta la fecha la prueba “*gold estándar*” para el diagnóstico de enfermedad celiaca pero deben obtenerse al menos 4 biopsias, una de bulbo y 3 de entre segunda y tercera porciones de duodeno distal.

La clasificación más aceptada para la lesión intestinal es la clasificación Marsh<sup>90</sup> que divide la progresión histológica en 4 grados:

**Marsh 0:** se considera que la mucosa es normal (se observan al menos 4 vellosidades normales “en dedo de guante” seguidas en fila en el mismo corte

**Marsh 1:** lesión infiltrativa. Se trata de una mucosa con arquitectura normal con incremento de LIE. Puede descubrirse en casos de celiaca potencial o en enfermos celiacos diagnosticados que siguen dieta libre de gluten de forma irregular o cuando no se encuentra en remisión completa.

**Marsh 2:** lesión hiperplásica. Presenta arquitectura vellositaria normal con incremento de LIE e hiperplasia críptica. Puede evidenciarse en pacientes con Dermatitis herpetiforme.

**Marsh 3:** lesión destructiva. Son lesiones diagnosticas de enfermedad celiaca. Se divide en 3 grupos según el grado de atrofia. Tipo 3a: atrofia vellositaria leve .Tipo3b: atrofia vellositaria marcada. Tipo 3c: atrofia vellositaria total, mucosa plana

**Marsh 4:** lesión hipoplásica.<sup>9</sup>

#### **I.IV Estado actual del uso de la tecnología POCT en el abordaje del diagnóstico de EC:**

El creciente desarrollo de las pruebas a la cabecera del paciente o análisis a la cabecera del paciente (ACP), también conocidas como POCT (por sus siglas en inglés, Points Of Care Testing) ha incidido en la implementación de nuevas pruebas de determinación de biomarcadores, útiles en el diagnóstico y seguimiento de ciertas patologías (como el análisis con hemoglobímetro y coagulómetro portátiles, etc.).

También ha supuesto el perfeccionamiento de los ACP previamente disponibles, en términos de control de calidad, practicabilidad y facilidad de uso. La tecnología POCT sustituye o complementa, con posibles ventajas, a alguna de las prestaciones de los laboratorios centrales o de urgencias. Puede constituir también una importante alternativa a la descentralización de dichos laboratorios. Esta vertebración puede ser de especial ayuda en la asistencia de enfermedades de gran calado, en cuanto a frecuencia y/o coste sanitario. Tal podría ser el caso de la EC, cuya prevalencia y el impacto de sus posibles reagudizaciones pueden inducir al planteamiento de los sistemas POCT como un recurso útil en el manejo ambulatorio del paciente celíaco. Dicho planteamiento cobraría más consistencia si atendemos a las crecientes propuestas de cribado poblacional de dicha enfermedad<sup>91</sup>.

Estudios recientes han identificado la transglutaminasa tisular (tTg) como principal autoantígeno en las estructuras endomisiales.; en consecuencia, el ELISA

para tTG ha pasado a ser la técnica más universalmente aceptada para la detección sistemática de la EC. Sin embargo los métodos ELISA requieren laboratorios bien equipados y un personal preparado y de ahí el encontrar pruebas más baratas, fáciles y rápidas que puedan realizarse a la cabecera del enfermo. En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos inmunocromatográficos para la detección sistemática de EC, basados en hr- tTG, la tira reactiva de AtTGA para anticuerpos inmunoglobulinas Ig A/G/M contra tTG y la tira reactiva AtTGA/AGA de anticuerpos IgA para tTG y para gliadinas.

Recientes avances han elaborado tests de diagnóstico rápido que permiten la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en suero o en sangre total capilar. En el trabajo de Baldas y cols, incluyeron 114 pacientes celíacos confirmados histológicamente, 120 controles sanos, 20 familiares de primer grado y 75 controles enfermos (EC no tratada). En todos ellos se estudiaron anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG en dispositivos rápidos de sangre total comparándolo con ELISA, encontrándose resultados positivos en todos los pacientes celíacos y negatividad de los test en todos los controles<sup>92</sup>.

Los primeros trabajos referidos a dispositivos rápidos como el de Raivio y cols encuentran concordancia con ELISA del 92 % con una especificidad cercana al 100% y sensibilidad del 91 %<sup>93</sup>. La sensibilidad de estos dispositivos aumenta en la población infantil respecto a la adulta como lo reflejan los trabajos de Ferré-López<sup>94</sup> en la determinación de IgA/IgG anti TG y antigliadina en pacientes

celiacos no tratados con atrofia vellositaria subtotal. Los autores concluyeron que son técnicas extremadamente sensibles (100%) y razonablemente específicas (96%) pero que se necesitan más estudios para confirmar su eficacia. Se propuso como un gran avance en el diagnóstico de EC, permitiendo un diagnóstico rápido (en 30 minutos), barato, que no necesita personal experimentado y de elevada sensibilidad y especificidad. Se convertiría en un sistema de detección aplicable al screening ambulatorio de EC <sup>95-97</sup>.

Se ha propuesto la realización de estos dispositivos en aquellos pacientes con ELISA negativos para anti TG y se ha planteado la posibilidad de test rápidos en saliva y heces aunque aún no están disponibles para su uso en niños. En los estudios de Korponay-Szabó<sup>98,99</sup> se realizó un screening de EC en 2690 niños húngaros de 6 años de edad mediante la determinación de IgA tTG mediante tira reactiva de sangre capilar (Biocard coeliac disease test Kit Ani Biotech Oy) encontrando un valor predictivo positivo del 100% y una sensibilidad algo más baja, cercana al 80%. Esta menor sensibilidad parece ser debida a la inexperiencia del personal en la realización de la prueba, ya que la sensibilidad ascendía a un 96% cuando lo realizaba personal cualificado y entrenado en la lectura de la prueba.

En el estudio de 2007 de Demirceken<sup>100</sup> se determinó la prevalencia de EC en 1000 niños turcos aparentemente sanos de 2 a 18 años usando anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina mediante sistema visual inmunocromatográfico con estudio posterior de anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa IgA e

IgG. Todos los sujetos que dieron positivos al test fueron positivos también en la determinación de anticuerpos antiendomiso por técnica ELISA. El diagnóstico de EC se confirmó en 9 de los 10 casos con estudio serológico positivo con una prevalencia estimada de 1:11 (0,9%) , lo que puede concluirse una buena correlación con ELISA.

Existen comercializados dispositivos más recientes para determinación de anticuerpos antigliadina de péptidos deaminados, aplicados en el estudio de Benkebil<sup>101</sup> en 112 pacientes de 1,8 a 79,2 años de edad con síntomas sugerentes de EC, en familiares de primer grado y en pacientes celíacos con dieta libre de gluten. Este dispositivo rápido *sintomax* (blodd drop Augurix SA, Bio Ark, Monthey, switzerland ®) se muestra como excelente herramienta de screening para población de alto riesgo encontrándose una sensibilidad diagnóstica del 78,9 % y especificidad del 95,7 %. Otra aplicación útil de estos dispositivos es en la monitorización de la dieta sin gluten en enfermos celíacos diagnosticados, para el seguimiento adecuado de la dieta. Así lo muestran los estudios de Kotze en 2009 y de Zanchi en 2013 con resultados comparables a ELISA, detectando el 100 % de las trasgresiones dietéticas.<sup>102-103</sup> La concordancia tan elevada con ELISA de hasta un 96,5 % permite incluirlo como test de cabecera en centros de atención primaria de países en desarrollo que no disponen de factibilidad en las técnicas ELISA<sup>104</sup>.

## Dispositivos rápidos comercializados

1.- *Operon stick*<sup>®</sup>: sólo existe en la actualidad un estudio publicado con el uso de los dispositivos de esta casa comercial y se trata de un estudio español del año 2007 en el que se aplicaron los dispositivos AtTGA para IgG e IgA e IgA para antigliadina y AtTGA en población celiaca sin tratar comparado con grupo control sano, encontrándose una sensibilidad del 94,5 % y especificidad del 98,6 % para el dispositivo combinado. El stick combinado de antigliadina y antitransglutaminasa mostró una eficiencia del 95,1 % y no precisaba de la determinación de niveles de IgA previos.

2.- El dispositivo *Biocard celiac disease*<sup>®</sup> tiene el mismo sistema pero sólo mide anticuerpos antitransglutaminasa IgA y no puede usarse en caso de déficit de IgA. Muestra una sensibilidad del 97,4 % y 96,9 % de especificidad. El procedimiento de análisis y la sistemática de lectura es la misma.

3.- *Sintomax*<sup>®</sup>: (blodd drop Augurix SA, Bio Ark, Monthey, switzerland): es una prueba diagnóstica rápida de flujo lateral para el centro de asistencia médica. Se recomienda el uso de 25 µl de sangre capilar obtenida por pinchazo en el dedo, o 20 µl de suero o plasma (EDTA de heparinado). Detecta con precisión los anticuerpos IgA e IgG contra los péptidos deaminados de gliadina (PGDs). Benkebil demostró la alta sensibilidad (78,9%) y especificidad (95,7%) de este dispositivo

constituyéndose como excelente arma de screening en población de alto riesgo.<sup>101,</sup>

105



## II JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La detección precoz de la enfermedad celiaca (EC) es un reto para todos los profesionales de la medicina, y en especial de la Pediatría. Muchos casos quedan sin diagnosticar debido a la presencia de síntomas atípicos de la enfermedad y al escaso conocimiento que existe sobre la misma entre los profesionales de atención primaria. Según el modelo epidemiológico establecido para la EC, conocido como el modelo iceberg, por cada caso de EC diagnosticada quedarían de 5 a 10 casos sin diagnosticar. Estudios españoles cifran 1 por cada 3,5<sup>28,106</sup>.

Epidemiológicamente, el conocimiento de la enfermedad celiaca ha cambiado en los últimos 15 años, considerándose hoy como un problema de salud mundial. Hace una década la prevalencia de intolerancia al gluten no superaba los 1/1000 en Europa<sup>107</sup> y se consideraba una entidad infrecuente en Estados Unidos, sur de América y en países en desarrollo. Sin embargo gracias a la realización de screening poblacionales en los últimos años tenemos datos de prevalencia de 1/200 en Europa y con similares cifras en Estados Unidos.<sup>108-110</sup>

La EC cumple las recomendaciones de la OMS publicadas en 1968 por Wilson y Jungner para poder aplicar un programa de cribado poblacional y que se describen a continuación:

- La EC es un importante problema de salud para la que existen criterios diagnósticos aceptados.

- Los tests de screening serológicos son accesibles, aceptados, sensibles y específicos.
- El procedimiento de cribado es coste-efectivo favorable.
- Existe desconocimiento de la historia natural de la enfermedad incluida la evolución desde formas latentes a formas clínicas e histológicamente evidentes pero con una fase latente o temprana identificable.
- La EC tiene un tratamiento aceptado y disponible y existen predictores de respuesta al tratamiento.

Desde la primera descripción de la forma de presentación clínica de la EC, varios investigadores han descrito en las últimas décadas una disminución de la triada clásica celiaca: retraso del crecimiento, diarrea y distensión abdominal <sup>111-113</sup>. La prevalencia de un cuadro clínico diferenciado y la de la ausencia de síntomas está aumentando y el diagnóstico puede retrasarse<sup>114</sup>. Este cambio conceptual se ha basado en:

1. El desarrollo de métodos serológicos sensibles y específicos que han permitido seleccionar a sujetos con alta probabilidad de padecer la enfermedad.
2. El conocimiento de las distintas formas clínicas extradigestivas de presentación de la enfermedad, así como los diferentes patrones histológicos de la enteropatía dentro del espectro de sensibilidad al gluten.
3. El conocimiento de una serie de condiciones en los cuales el riesgo de padecer la EC es más elevado (procesos asociados o grupos de riesgo).

Es por tanto que la elevada prevalencia de la enfermedad y la morbilidad asociada son datos que van a favor de intentar obtener un diagnóstico precoz.

Para la detección precoz de EC oculta la mayoría de los trabajos se basan en la determinación de pruebas serológicas, anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso con confirmación posterior por biopsia intestinal. Ésta última sigue siendo la prueba “*gold estándar*” en el diagnóstico de EC pero obviamente no puede ser aplicado de forma rutinaria a la población sana por su carácter invasivo.

Por otra parte el creciente desarrollo de las pruebas a la cabecera del paciente o análisis a la cabecera del paciente (ACP), también conocidas como POCT (por sus siglas en inglés, Points of care testing) ha incidido en la implementación de nuevas pruebas de determinación de biomarcadores, útiles en el diagnóstico y seguimiento de ciertas patologías, como el análisis con hemoglobinómetros y coagulómetros portátiles etc.

La tecnología POCT sustituye o complementa, con posibles ventajas, a alguna de las prestaciones de los laboratorios centrales y puede constituir una importante alternativa a la descentralización de dichos laboratorios, lo que podría ser de gran ayuda en la asistencia de enfermedades de gran calado, en cuanto a frecuencia y/o coste sanitario tal y como podría ser el caso de la EC. Estas técnicas podrían convertirse en un recurso útil en el manejo ambulatorio y para cribado poblacional de la misma<sup>98,99,115</sup>.

Recientes avances han elaborado tests de diagnóstico rápido que permiten la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en suero o en sangre total capilar.

Los argumentos a favor de un cribado poblacional en la EC incluyen la presentación de la enfermedad cada vez más frecuente en su forma extradigestiva y la prevención de complicaciones, sobre todo la osteoporosis y el exceso de mortalidad respecto a la población de referencia secundario a linfomas y neoplasias. El estudio de 1999 realizado en Reino Unido en atención primaria sugiere que el cribado de EC en pacientes de riesgo (sintomáticos ,familiares de primer grado y portadores de enfermedades de riesgo de EC) está justificado y es una estrategia coste-efectiva<sup>116-118</sup>.

## **OBJETIVOS**

- 1.- Estudiar la prevalencia oculta de EC en niños entre 2 y 4 años de edad pertenecientes a una misma Zona Básica de Salud (Maracena, correspondiente al Distrito Metropolitano de Granada).
- 2.- Analizar la validez como prueba diagnóstica de un método de screening basado en la detección por inmunocromatografía en sangre capilar de anticuerpos de EC en población sana (dispositivo POCT Operón SA<sup>®</sup>)

3.- Comparación del sistema previo con la detección estándar de anticuerpos en suero mediante la técnica ELISA.

4.- Como objetivos secundarios se encuentran:

4.1- Estudiar las características sociales y demográficas de la población de estudio

4.2- Realizar estudio nutricional de los integrantes del estudio mediante entrevista, estudio antropométrico, encuesta nutricional y consejo nutricional por parte de una especialista en Nutrición y de los pediatras correspondientes



### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### III.1 Población:

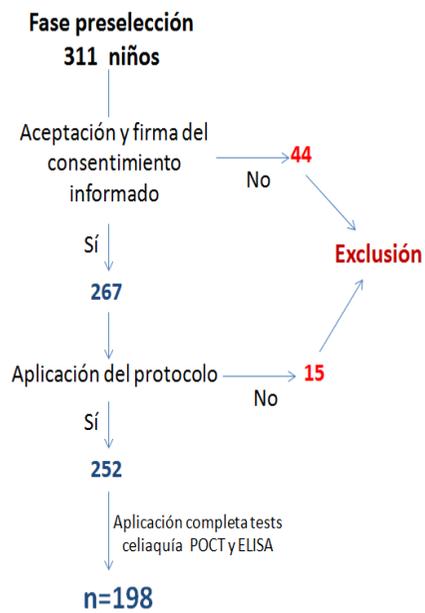
La población diana a la que pretendemos extrapolar nuestros resultados es a toda población infantil de edades comprendidas entre los 2 y 4 años. La población de estudio estuvo integrada por niños con edades comprendidas entre los 2 y 4 años de edad del área metropolitana de Maracena, seleccionándose mediante muestreo aleatorio un total de 252 sujetos elegibles (tamaño muestral calculado para una prevalencia estimada de EC de 1 % y con un 30 % de seguridad).

#### Criterios de Inclusión:

- Edad comprendida entre 2 y 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio
- Adscripción a la Unidad de Gestión Clínica de Maracena como centro de referencia sanitario
- Estar asintomático en el momento de inicio del estudio
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores

- Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de enfermedad celiaca en el momento de la inclusión
  - Negativa a firmar el consentimiento informado
  - Incompleta obtención de los datos analíticos
- Figura 4: Algoritmo de inclusión de pacientes. Finalmente fueron excluidos 59 niños del estudio debido a la negativa de extracción analítica



### **III.2 Fase de reclutamiento**

El primer niño se incluyó en el estudio con fecha 14 de mayo de 2009, y el último el 12 de abril de 2012, por lo que el finalmente el período de reclutamiento ha sido de 3 años, aunque con una fase intermedia de casi un año, en la que se tuvo que suspender el ingreso de niños en el estudio. Durante este período se preseleccionaron 311 niños aparentemente sanos, de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 2 y 4 años, como se observa en la figura 4.

### **III.3 Recogida de variables**

De manera ambulatoria, cada paciente era citado con su representante o tutor mediante contacto telefónico para la recogida de variables clínicas, medición antropométrica y análisis mediante sistema POCT. La recogida de variables clínicas fue realizada por la pediatra encargada de reclutar a los sujetos para el estudio y para las mediciones antropométricas se utilizó un sistema Calliper HOLTAIN LTD (Crymych, UK)<sup>®</sup>. La hoja clínica de recogida de datos puede verse en ANEXO I.

En una segunda visita el equipo de enfermería extraía la muestra de sangre tras la firma del consentimiento informado y se procedía a la determinación analítica que incluía hemograma, bioquímica, parámetros

nutricionales y anticuerpos de enfermedad celiaca, ATG IgA e IgG, EMA y antigliadina en sangre completa mediante el uso de ELISA Celikey de acuerdo a las instrucciones del fabricante (ver tabla 4 y apartado siguiente).

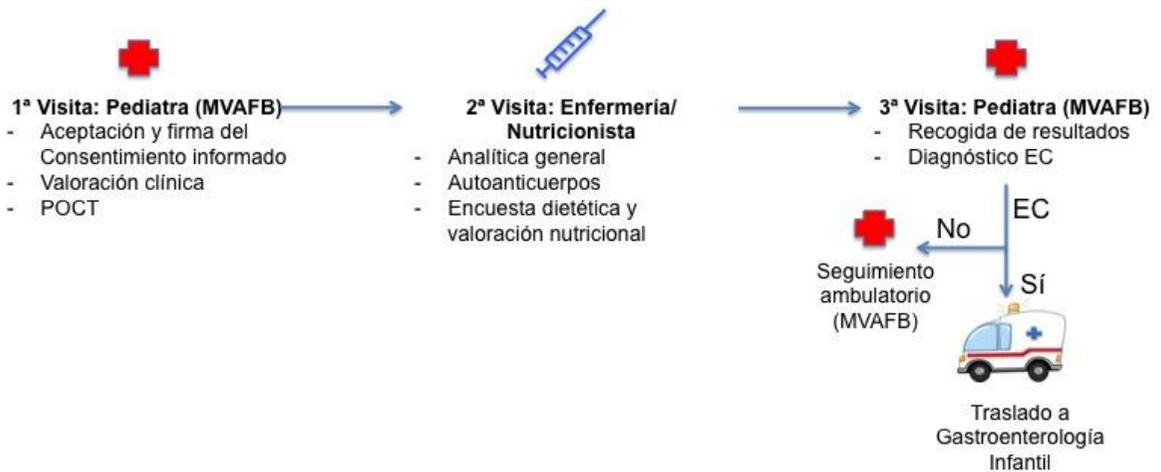
Tabla 4: Determinaciones analíticas realizadas en nuestro estudio

<b>HEMOGRAMA</b>	Hemoglobina (g/dL) VCM (fL) CHCM (g/dL) Leucocitos y fórmula (x 1000/ $\mu$ L) Plaquetas (x 1000/ $\mu$ L)
<b>BIOQUÍMICA</b>	Glucosa (mg/dL) Urea(mg/dL) (mg/dL) Creatinina (mg/dL) Ácido Úrico (mg/dL) Sodio (mmol/L) Potasio (mmol/L) Calcio (mg/dL) Ferritina (ng/mL) Proteínas totales (g/100mL) GOT (U/I) GPT (U/I) Albúmina (g/dL) Prealbúmina (mg/dL) Transferrina (mg/dL) PCR (mg/dL)
<b>AUTOANTICUERPOS</b>	Antigliadina IgA e IgG (ELISA) Antitransglutaminasa IgA e IgG (ELISA) Antiendomisio (IFI)
<b>SISTEMA POCT</b>	CD1WB CD2WB

En la tercera visita, nuevamente con la pediatra se procedía a la información de resultados y actuaciones médicas correspondientes. En caso

de positividad de resultados en ambas determinaciones se derivaba al sujeto a la consulta de Gastroenterología Infantil de referencia (figura 5).

Figura 5: Esquema de trabajo seguido para la atención de los sujetos incluidos en el estudio.



### III.4 Métodos diagnósticos

#### III.4.1: Inmunocromatografía

La prueba de inmunocromatografía empleada en el estudio ha sido cedida por el laboratorio *Operón SA*<sup>®</sup> (Zaragoza, España) y consiste en la determinación de marcadores inmunes serológicos en la sangre capilar del paciente. Se trata de dos dispositivos denominados CD1WB y CD2WB que se describen a continuación:

- SIMPLE CD1WB: Simple CD1WB es un test inmunocromatográfico diseñado para detección en sangre humana de anticuerpos dirigidos

contra transglutaminasa, principal autoantígeno reconocido por los anticuerpos antiendomisiales. Simple CD1WB detecta anticuerpos IgA/IgG/IgM dirigidos contra transglutaminasa tisular humana. Su uso está especialmente indicado para pacientes pediátricos (hasta 16 años). Se considera negativo si sólo aparece una línea transversal azul en la zona central del dispositivo de reacción alineada con la letra\_“C” marcada en la carcasa. En caso de ser positivo, además de la línea azul de control aparecerá una línea transversal rosa/roja en la zona central del dispositivo de reacción alineada con las letra “T” marcada en la carcasa. La intensidad de esta coloración será variable según la concentración presente de anticuerpos.

- b) SIMPLE CD2WB: Simple CD2WB es un test inmunocromatográfico diseñado para detección en sangre humana de anticuerpos dirigidos contra transglutaminasa, principal autoantígeno reconocido por los anticuerpos antiendomisiales, y contra gliadinas. Simple CD2WB detecta anticuerpos de tipo IgA dirigidos contra transglutaminasa tisular humana y contra gliadinas de trigo. Su uso está especialmente indicado para pacientes pediátricos (hasta 16 años). Se considera negativo si sólo aparece una línea transversal azul en la zona central del dispositivo de reacción alineada con la letra\_“C” marcada en la carcasa. En caso de ser positivo, además de la línea azul de control aparecerá una línea

transversal rosa/roja en la zona central del dispositivo de reacción alineada con las letras “T1” y T2” marcadas en la carcasa. La intensidad de esta coloración será variable según la concentración presente de anticuerpos.

#### III.4.2: Detección de autoanticuerpos

- a) Anticuerpos antigliadina: Realizados mediante la técnica de fluoroenzaimunoensayo con los *Kit UNICAP Gliadin* <sup>®</sup>, *UNICAP Specific IgG* <sup>®</sup> y *UNICAP Specific IgA* <sup>®</sup>. Se expresa como como titulación según diluciones, considerado como positivo a partir de 1/20. Se realizaron los de tipo IgA rutinariamente y los IgG cuando existían niveles bajos de IgA sérica total.
- b) Anticuerpos antiendomisio. Realizados mediante técnica (IFI), sobre sustrato de mono, utilizando el kit de *Biosystem* (AEA) <sup>®</sup>. Variable cuantitativa expresados como titulación según diluciones, considerado positivo a partir de 1/5.
- c) Anticuerpos antitransglutaminasa: realizados mediante ELISA con el kit *CELIKEY* de *Pharmacia Diagnostics* <sup>®</sup>. Se trata de una variable cuantitativa considerando positiva a partir de 1/5.

### III.4.3: Biopsia intestinal:

Se realizó de forma dirigida en niños con positividad para los anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso, por un equipo de pediatras de la Unidad de Gastroenterología Infantil del Hospital Terciario de referencia. Se tomaron de las segunda y tercera porción duodenal, así como del bulbo, tomando un mínimo de cuatro muestras por caso.

### **III.5 Análisis estadístico**

El estudio estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 17.0 (Chicago, USA)<sup>®</sup>. Para el estudio de prevalencia oculta se utilizaron medidas descriptivas para el estudio de una proporción calculando un intervalo de confianza al 95 %. En el estudio de las características clínicas, analíticas y antropométricas de los sujetos con EC se emplearon medidas descriptivas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación típica), mientras que para la comparación de dichas medidas con las presentes en grupo de sujetos no celíacos se utilizó el test de la t de Student y test exacto de Fisher.

Para el estudio de la validez de la nueva prueba diagnóstica de inmunocromatografía se realizó un diseño transversal utilizando como *gold-standard* la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso. Se calculó la proporción de verdaderos y falsos positivos y

negativos, deduciendo de ahí los valores predictivos positivo y negativo y la sensibilidad y especificidad del nuevo test.

### III.6 Cronograma

La figura 6 muestra el cronograma seguido para llevar a cabo este trabajo.

Figura 6: Cronograma para el desarrollo del estudio.

Fases del estudio	Trimestre/año								
	1/2009	2/2009	3-4 /2009	1-2/2011	3/2009	4/2011	1-2/2012	3/2012	4/2013-14
Búsqueda bibliográfica									
Recogida de datos									
Análisis estadístico									
Redacción de trabajos y publicación									



## IV. RESULTADOS

En total, 252 niños de edades comprendidas entre 2 y 3 años en el momento de inclusión en el estudio fueron reclutados para el análisis entre Mayo de 2009 y Abril de 2012. Las características basales demográficas, clínicas y sociales de la muestra inicial de 252 sujetos que firmaron el consentimiento informado se muestran en la tabla 5. Datos suplementarios basales sociodemográficos, antropométricos, analíticos, así como un estudio detallado de la validez diagnóstica de la prueba capilar se encuentran en ANEXO II.

Tabla 5: Características sociodemográficas y clínicas de la muestra (%) en varones y mujeres

	<b>Varones</b> (n=131)	<b>Mujeres</b> (n=121)	<b>Total</b> (n=252)
Sexo	52	48	100
Edad (meses)*	32,4 ± 8,4	32,1 ± 9,3	32,2 ± 8,8
Rango de edad (meses)**	15 - 59	13 - 60	13- 60
<b>SINTOMAS DIGESTIVOS</b>			
Anorexia	32,3	31,7	32
Dolor abdominal	16,2	22,5	19,2
Vómitos	14,6	17,5	16
Diarrea	12,3	8,3	10,4
Pérdida de peso	13,1	16,7	14,8
Retraso pondero-estatural	20,8	19,2	20
Distensión abdominal	17,7	15,8	16,8
Aspecto de heces			
Normales .....	60,0	52,5	56,4
Blandas, pastosas o líquidas .....	6,1	8,3	7,2
Duras .....	14,6	16,7	15,6
Estreñimiento .....	16,2	17,5	16,8
Alternancia .....	3,1	5,0	4,0
Intolerancia a la lactosa (sintomatología clínica)	3,1	2,5	2,8
Aftas orales	19,2	17,5	18,4
Anemia	10	4,2	7,2
Transtornos neurológicos	15,4	9,2	12,4
Infecciones recurrentes	32,1	26,7	29,5
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			
Enfermedad celíaca y/o enfermedades autoinmunes	3,8	9,9	6,8
Diabetes	40,8	43,3	31,2
Enfermedades tiroideas	26,9	35,8	42

- Media ± DE
- \*\* La gran mayoría de los niños con edades comprendidas entre más de 2 y menos de 4 años

Tabla 6: Características antropométricas de la población de estudio.

<b>Percentiles</b>	<b>Varones</b> (n=131 )	<b>Mujeres</b> (n=121 )	<b>Total</b> (n=252)
<b>Peso para la talla</b>	57,50 ± 28,07	57,60 ± 29,19	57,5 ± 28,6
<b>Peso para la edad</b>	53,24 ± 28,66	55,49 ± 28,21	54,3 ± 28,4
<b>Talla para la edad</b>	45,84 ± 29,37	47,00 ± 29,03	46,4 ± 29,1
<b>IMC para la edad</b>	58,31 ± 28,49	58,90 ± 29,46	58,6 ± 28,9
<b>Perímetro cefálico para la edad</b>	59,35 ± 34,43	57,03 ± 34,22	58,2 ± 34,3
<b>Perímetro braquial para la edad</b>	50,80 ± 31,80	53,74 ± 32,11	52,1 ± 31,9
<b>Pliegue tricípital para la edad</b>	77,12 ± 24,88	76,92 ± 24,45	77,0 ± 24,6
<b>Pliegue subescapular para la edad</b>	66,20 ± 32,79	64,41 ± 27,21	65,3 ± 30,1

IMC: Índice de Masa Corporal.

Para establecer la similitud de la población estudiada con la población general realizamos una valoración antropométrica y nutricional global de los 252 sujetos incluidos inicialmente en el estudio. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que todos los percentiles medios obtenidos son estadísticamente iguales o superiores al percentil 50 ( $P > 0,05$ ,

tabla 6). Tampoco se han observado diferencias significativas en función del sexo ( $P > 0,05$ ). La valoración antropométrica por z-score está también realizada en base a los datos de la OMS, para lo cual se ha utilizado el mismo programa anterior (WHO Anthro v.3.2.2.)

En este caso, a los valores extremos si que les corresponden z-score también extremos (tanto positivos como negativos), por lo que los valores medios de z-score reflejarían mejor los resultados globales del estudio antropométrico.

De los 252 niños iniciales se excluyeron 54 que no completaron definitivamente el protocolo del estudio al no extraerse la muestra de sangre para el estudio de los autoanticuerpos. Las características sociodemográficas de este subgrupo no diferían de la muestra final de 198 niños incluidos en el estudio.

#### **IV.1 Estudio de prevalencia de Enfermedad Celíaca**

La figura 7 muestra el diagrama de flujo obtenido en la inclusión de niños en el estudio. De los 198 niños finalmente analizados tanto con los dispositivos POCT como con la detección de autoanticuerpos por el método ELISA o IFI, el test para detección capilar de autoanticuerpos fue positivo en 27 de ellos para al menos una de las tiras. Tal y como se aprecia en la

figura 4, en 6 de estos niños el diagnóstico serológico de EC fue positivo, mientras que en 19 de ellos el test serológico para los anticuerpos IgA antiendomiso no confirmó la presencia de EC.

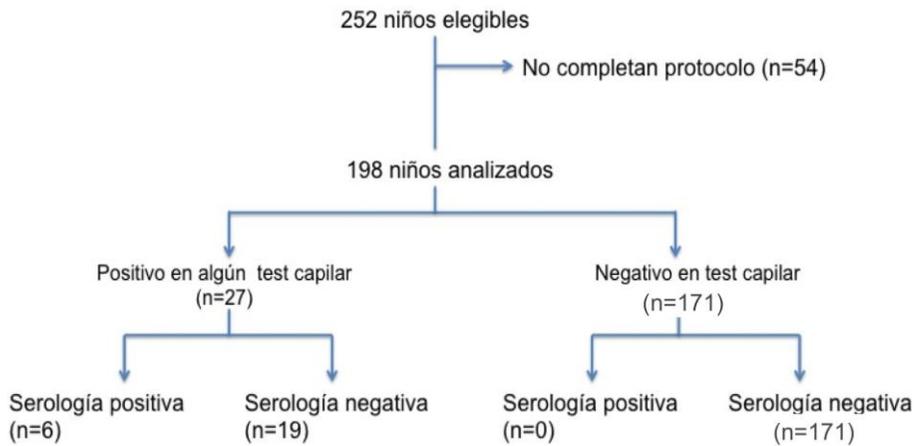


Figura 7: Diagrama de flujo del estudio

Entre los niños en los que el test rápido fue negativo, la detección de anticuerpos mediante ELISA e inmunofluorescencia indirecta descartó al presencia de EC en todos ellos.

De los 6 niños con positividad para los autoanticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso, todos fueron sometidos a biopsia intestinal para confirmar la presencia de EC. En 5 casos (83,3%) la biopsia confirmó la enfermedad, observándose en el estudio histológico un grado 3

de la clasificación de Marsh, mientras que en uno de los casos el estudio histológico mostró una mucosa duodenal sin signos de atrofia vellositaria, con hiperplasia de criptas leve y con un conteo de linfocitos intraepiteliales  $< 30/100$ . Este caso es compatible con un grado 1 de la clasificación de Marsh, lo cual en un sujeto asintomático no permite un diagnóstico definitivo de EC, e inicialmente sería considerado un falso positivo del test serológico; la determinación del HLA de este paciente fue positiva para DQ2/DQ8, por lo que en base a los últimos criterios de la ESPGHAN se le consideraría diagnóstico de EC, si bien los datos serológicos y los cambios mínimos en la biopsia sugieren que presenta una EC con menor expresividad clínica.

La prevalencia de EC en nuestra población, según el test serológico para la detección de anticuerpos IgA antiendomiso y antitransglutaminasa, fue del 3 % (IC 95 % 1,4-64,4%)

La edad media del grupo de pacientes con EC (n= 6) fue de  $36,1 \pm 10,1$  meses. La mitad de ellos eran varones (50 %). Todos estaban inicialmente asintomáticos, aunque uno de los casos, tras el inicio del estudio, comenzó con diarrea. En la tabla 7 se exponen las características de los 6 pacientes identificados como celíacos inicialmente con la serología y los hallazgos histológicos que confirmaron el diagnóstico.

Tabla 7: Resultados analíticos en los 6 pacientes celíacos

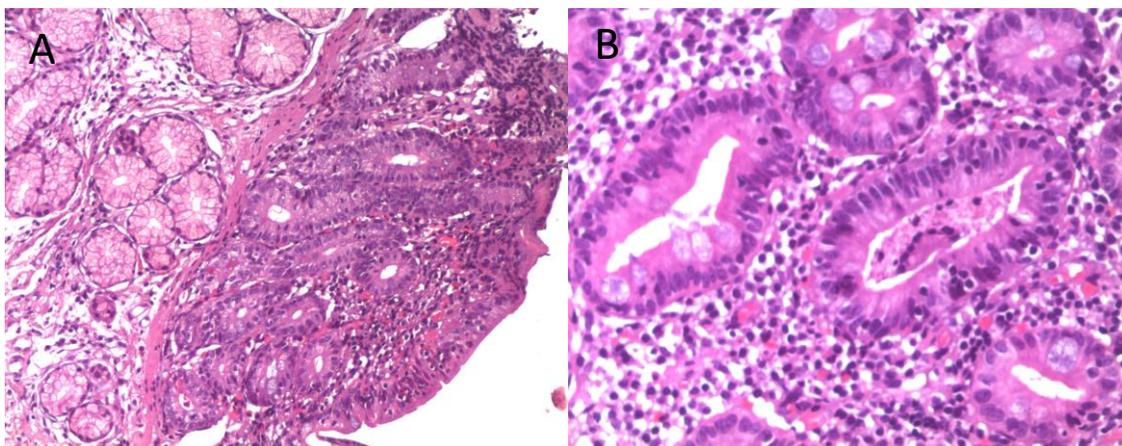
	Edad (meses)	Sexo	CD1WB	CD2WB	AGA-IgA	AGA-IgG	TGt-IgA	EMA-IgA	Biopsia
<b>Caso 1</b>	24	mujer	-	+/-	13	7.2	16	+	Marsh 3 b
<b>Caso 2</b>	36	varón	-	+	69	55	91	+	Marsh 3 c
<b>Caso 3</b>	50	varón	+	++	>200	211	>200	+	Marsh 3 c
<b>Caso 4</b>	25	mujer	-	++	>200	475	>200	+	Marsh 3 b
<b>Caso 5</b>	41	varón	-	+/-	2,2	4,8	14	+	Marsh 3c
<b>Caso 6</b>	41	mujer	-	+	5.3	13	57	+	Marsh I

AGA-IgA: Antigliadina IgA; AGA-IgG: anti gliadina IgG; TGt-IgA: antitransglutaminasa IgA; EMA-IgA: antiendomiso IgA

La biopsia fue confirmatoria del diagnóstico en 5 de los casos (figura 8). Todos ellos habían mostrado positividad clara en las tiras reactivas utilizadas para screening y tests serológicos para AGA y EMA IgA positivos, por lo que la sensibilidad de ambos tests para nuestra muestra de celíacos fue del 100 %. En la mayoría de los casos la biopsia intestinal mostró cambios compatibles con EC al evidenciarse un grado igual o superior a Marsh 2. En uno de ellos el diagnóstico final serológico fue compatible con el de dermatitis herpetiforme asociado a EC (figura 9), presentando positividad tanto en las tiras reactivas, como en las determinaciones serológicas. Este niño desarrolló unas lesiones pruriginosas

en nuca, espalda y miembros inferiores, si bien no había mostrado clínica digestiva alguna.

Figura 8. panel A: biopsia del caso 2 teñida con hematoxilina-eosina donde se aprecia pérdida total de vellosidades. Panel B: detalle a mayor aumento de la pérdida de vellosidades



Las características clínicas de la población de niños con EC (n=6) se muestran en la tabla 8. Respecto a la sintomatología digestiva es de destacar que no existen diferencias significativas respecto a la población que no presentaba EC, presentando porcentajes muy similares en la frecuencia de dolor abdominal, vómitos o anorexia, entre otros. Estos datos no son comparables estadísticamente debido a la diferencia en el tamaño de ambas muestras, pero se observa una clara tendencia a la no significación estadística para la presencia de clínica digestiva, lo que apoya el concepto de EC “oculta”.

Figura 9: caso 5, correspondiente a un varón de 41 meses diagnosticado de dermatitis herpetiforme mediante inmunofluorescencia indirecta. En los paneles A y B se aprecian acantocitos IgA positivos en sustrato de esófago de mono.

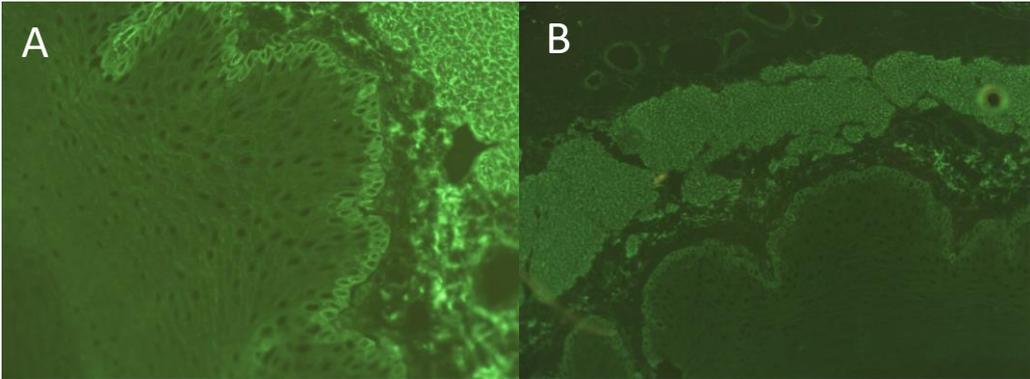


Tabla 8: Características clínicas de la población con EC

<b>DATOS CLÍNICOS</b>	<b>n=6</b>
Anorexia (%)	2 (33,3)
Dolor abdominal (%)	2 (33,3)
Vómitos (%)	1 (16,6)
Diarrea (%)	0
Pérdida de peso (%)	2 (33,3)
Heces pastosas o líquidas	0
Intolerancia a la lactosa	0
Retraso pondero-estatural (%)	1 (16,6)
Aftas (%)	2 (33,3)
Infecciones frecuentes (%)	3 (50 %)
Trastornos neurológicos (%)	1 (16,6 %)
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	
Enfermedad Celíaca (%)	1 (16,6 %)
Enfermedad tiroidea (%)	2 (33,3)
Diabetes Mellitus (%)	3 (50 %)

De la misma manera, la prevalencia de antecedentes familiares positivos para enfermedades relacionadas con la EC como la disfunción tiroidea o la diabetes mellitus fue muy similar entre la pequeña muestra con EC y el resto de sujetos. Así, la prevalencia antecedentes familiares de EC, disfunción tiroidea y diabetes mellitus fue ligeramente superior en los 6 niños con EC

(ver tabla 8) respecto a los niños sin EC, sin que se encontrasen diferencias estadísticamente significativas.

Las características analíticas y antropométricas de la población con EC se muestran en la tabla 9. Los niveles de glucemia, creatinina, urea y el ionograma básico no diferían respecto a aquéllos encontrados en la población no celíaca. Sin embargo, una serie de parámetros sí mostraron diferencias estadísticamente significativas y se describen a continuación. El valor de colesterol total fue significativamente inferior en la población respecto a los niños no celíacos; la magnitud de esta diferencia fue de casi 30 puntos (en mg/100mL). Igualmente el valor de prealbúmina, un importante marcador de estado nutricional, fue inferior de forma estadísticamente significativa (valor  $p=0,04$ ), siendo ésta de 14,3 mg/dL en los celíacos y de 17,4 mg/dL en los no celíacos. Los valores de hemoglobina, calcio y transaminasas no mostraron diferencias significativas si bien los valores encontrados tendían hacia un menor valor de los primeros en los pacientes celíacos mientras que las transaminasas eran ligeramente superiores que en población no celíaca. Un valor interesante y que no fue diferente de forma estadísticamente significativa debido a la diferencia en las varianzas entre ambos grupos fue la ferritina; en población celíaca el valor medio de ferritina fue de  $67,6 \pm 52$  ng/dL, mientras que los sujetos no celíacos fue de  $37,6 \pm 26,1$  ng/dL. Es de destacar el amplio rango entre

sujetos celíacos, en los que el valor mínimo de ferritina fue de 2 ng/dL y el mayor 128 ng/dL, por lo que esta medición está muy influenciada por el pequeño tamaño muestral de la población con EC.

La valoración del estado nutricional mediante pliegues cutáneos está descrito en la tabla 9. Los valores de percentil de peso y talla para la edad se encontraban dentro de rango normal para las edades de los sujetos con y EC y no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los 192 sujetos catalogados como no celíacos. El percentil de talla para la edad en los pacientes con EC fue de  $34,9 \pm 24,9$ , mientras que en población no celíaca la media fue de  $46,7 \pm 24,9$ ; este resultado, si bien no fue estadísticamente significativo debido probablemente a la diferencia en el tamaño de ambas muestras es sugerente de una mayor prevalencia de talla baja en pacientes con EC oculta. De forma estrechamente relacionada con lo anterior destaca una diferencia significativa en el percentil percentil de peso para la talla, siendo superior en los pacientes con EC ( $63,3 \pm 13,1$  vs  $57,3 \pm 28,7$ , valor  $p = 0,02$ ). Este resultado muestra una probable afectación subclínica del desarrollo pondero-estatural en los sujetos celíacos.

Tabla 9: Determinaciones analíticas en los 6 pacientes celíacos

<b>DATOS ANTROPOMÉTRICOS</b>	<b>n=6</b>
Peso (Kg)	14,4 ± 2,5
Talla (cm)	94,3 ± 7,7
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	16,1 ± 0,4
Perímetro abdominal (cm)	49,9 ± 2,7
Perímetro braquial (cm)	16 ± 1,2
Perímetro cefálico (cm)	49,7 ± 2,1
Pliegue cutáneo Subescapular (mm)	5,2 ± 1,1
Pliegue cutáneo tricipital (mm)	9,5 ± 0,7
Pliegue cutáneo bicipital (mm)	5,5 ± 1
Percentil de peso para la edad	57,3 ± 28,7
Percentil de talla para la edad	34,9 ± 24,9
<b>VARIABLES ANALÍTICAS</b>	
Glucosa (mg/100mL)	76,8 ± 4,3
Urea (mg/100mL)	25,1 ± 4,5
Creatinina (mg/100mL)	0,3 ± 0,06
Ácido Úrico (mg/100mL)	3,6 ± 0,4
Colesterol total (mg/100mL)	135,6 ± 9,7
Triglicéridos (mg/100mL)	72 ± 37
Calcio (mg/dL)	9,7 ± 0,3
Fósforo (mg/100mL)	5,1 ± 0,3
Sodio (mEq/L)	139,5 ± 1,7
Potasio (mEq/L)	4,8 ± 0,3
Ferritina (ng/mL)	67,6 ± 52,6
Proteínas totales (g/100mL)	6,9 ± 0,2
GOT (U/I)	42,1 ± 11,5
GPT (U/I)	27,6 ± 19,3
Albúmina (g/dL)	4,2 ± 0,3
Prealbúmina (mg/dL)	14,3 ± 2,8
Transferrina (mg/dL)	303,6 ± 31,5
PCR (mg/dL)	0,8 ± 1,1
Hemoglobina (g/dL)	11,8 ± 2,1
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8,1 ± 2,8
VCM (fL)	76,1 ± 7,1
CHM (g/dL)	24,3 ± 3,7
CHCM (g/dL)	31,9 ± 2,7

IMC: Índice de Masa Corporal; VCM: Volumen Corpuscular Medio; CHM: Concentración Hemoglobínica Media; CHCM: Concentración Hemoglobínica corpuscular Media.

## **IV.2: Análisis de la validez diagnóstica de un nuevo sistema POCT para el diagnóstico de la enfermedad celíaca**

La aplicación conjunta de ambos tests diagnósticos (sistema de tiras reactivas “POCT”) y tests serológicos para el estudio de la validez de las primeras como test diagnóstico de cribado se completó en 198 sujetos de la muestra, a los cuáles se referirán nuestros resultados. Un análisis global de los resultados de los tests puede apreciarse en la tabla 10.

Tal y como se aprecia en la figura 7, 27 sujetos participantes en el estudio mostraron positividad en algunas de las tiras reactivas empleadas en el estudio: de estos, todos fueron positivos para la tira CD2WB excepto uno que solo mostró positividad débil para la tira CD1WB y finalmente no se confirmó que sufriese una EC. En los 172 sujetos restantes ambas tiras reactivas fueron negativas. De estos 172 ninguno mostró positividad en los tests serológicos y no fue confirmado ningún caso de EC. Esto arroja una sensibilidad del 100 % para el uso conjunto de ambas tiras reactivas, así como para el uso únicamente de la tira CD2WB.

Figura 10: Representación esquemática de la distribución de resultados en los casos para cada una de las tiras reactivas. A: Casos positivos, representando en verde los falsos positivos y en azul los verdaderos positivos. B: casos negativos, representando en verde los verdaderos negativos y en azul los falsos negativos. Nótese que la proporción de falsos negativos es muy baja con ambos dispositivos.

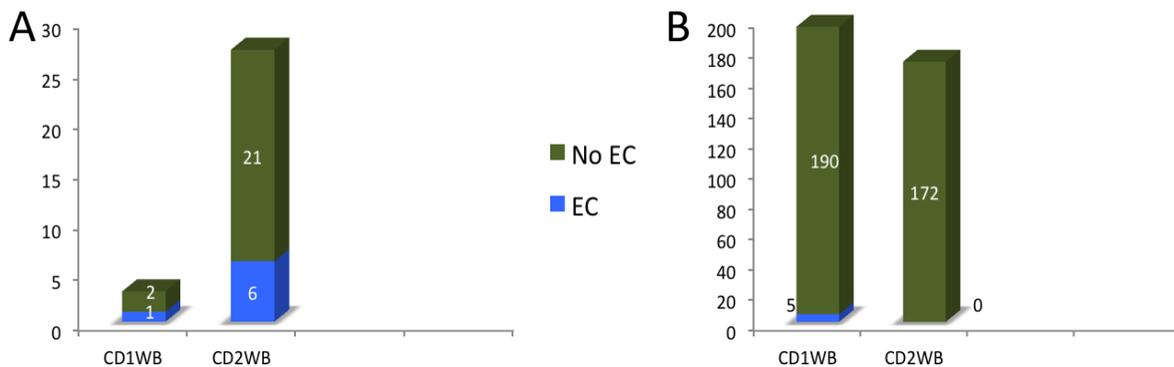


Tabla 10: Resultados del análisis con sistema POCT y tests serológicos en la muestra de 198 sujetos incluidos definitivamente en el estudio.

<b>CD1WB</b>		<b>n = 198</b>
Negativo (%) .....		98,5
Positivo (%) .....		1,5
<b>CD2WB</b>		
Negativo (%) .....		86,9
Positivo (%) .....		13,1
<b>Ac Anti-Gliadina IgA</b>		
Negativo (%) .....		93,9
Dudoso (%) .....		1,5
Positivo (%) .....		4,5
<b>Ac Anti-Gliadina IgG</b>		
Negativo (%) .....		90,4
Dudoso (%) .....		1,5
Positivo (%) .....		8,1
<b>Ac Anti-Transglutaminasa IgA</b>		
Negativo (%) .....		96
Positivo (%) .....		4
<b>Ac Anti-Endomisio IgA</b>		
Negativo (%) .....		96,5
Positivo (%) .....		3,5

La figura 10 representa de modo esquemático la distribución de los casos que fueron positivos en las tiras reactivas. En ella se aprecia como de los tres casos en los que la tira CD1WB fue positiva tan sólo en una ocasión se confirmó que finalmente fue un caso de EC. Para la tira CD2WB ocurre algo similar: de los 27 casos inicialmente positivos tan sólo 6 fueron finalmente EC. De aquí se deduce que el valor predictivo positivo de ambos tests es limitado para el diagnóstico de EC en nuestra población de baja prevalencia de EC (3 %).

Sin embargo, el estudio de los casos con negatividad para el test capilar muestra unos resultados diferentes en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo. Esto puede observarse en la figura 7. El valor predictivo negativo de ambos tests es alto, es decir, la probabilidad de ser finalmente celíaco cuando un test capilar ha sido negativo es muy baja. Estos datos deben interpretarse con cautela ya que, si bien en el caso de la tira CD2WB tanto la sensibilidad como el valor predictivo negativo fueron del 100 %, no es así el caso de la tira CD1WB, en los que el valor predictivo negativo del test es del 97,4 % debido en gran parte a la baja prevalencia de EC en nuestra población analizada más que al propio valor en sí del test, cuya sensibilidad es tan sólo del 16,6 %. Los resultados que muestran el

porcentaje de verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos, sensibilidad y especificidad se exponen en las tabla 11 y 12.

Tabla 11: Proporción de resultados positivos y negativos en cada una de los sticks utilizados

	<b>CDW1B (n)</b>	<b>CD2WB (n)</b>
<b>Falsos Positivos</b>	2	21
<b>Verdaderos Positivos</b>	1	6
<b>Falsos Negativos</b>	5	0
<b>Verdaderos Negativos</b>	190	172

Tabla 12: Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos en cada una de las tiras reactivas

	<b>CDW1B</b>	<b>CD2WB</b>
<b>Sensibilidad (VP/VP+FN)</b>	16,66%	100,00%
<b>Especificidad (VN/VN+FP)</b>	98,96%	89,11%
<b>Valor predictivo positivo (VP/VP+FP)</b>	0,33	0,22
<b>Valor predictivo negativo (VN/VN+FN)</b>	0,98	1
<b>Razón verosimilitud positiva (sensibilidad/1-especificidad)</b>	8	9,09
<b>Razón versosimilitud negativa (1-sensibilidad/especificidad)</b>	0,85	0

## V DISCUSIÓN

A pesar de que la EC es la enfermedad clínica de origen genético más frecuente de la Medicina Interna, existen comúnmente largos períodos de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, motivando esto una subestimación de la prevalencia de la misma. El diagnóstico tardío o la ausencia del mismo se encuentran relacionados con una continuidad de la enfermedad y complicaciones a largo plazo como osteoporosis, riesgo de fractura aumentado, embarazos desfavorables, riesgo de malignidad intestinal, pubertad retrasada, retraso de crecimiento y problemas dentales<sup>119</sup>. Es por esta razón que la detección temprana y el tratamiento oportuno precoz revisten fundamental importancia para evitar complicaciones.

El impacto de la EC en el área Mediterránea se ha estimado en términos de morbilidad y mortalidad, considerándose que para el año 2020 habrá 5 millones de casos de EC en el mundo (1 millón de niños celíacos) con un incremento de un 11 % respecto a 2010, lo que supone un coste añadido de 387 millones de euros en los próximos 10 años. La media de años en realizar el diagnóstico de EC es de 2 años en niños y de 6 años en adultos, lo que supone un retraso diagnóstico y un aumento de la morbilidad por déficits nutricionales, aparición de enfermedades autoinmunes asociadas, etc.

La EC es un problema sanitario de primera magnitud y puede considerarse una de las enfermedades autoinmunitarias de base genética más frecuentes del mundo occidental con una prevalencia entre 1:100 y 1:250. Debido a esto y a las comorbilidades que asocia a corto y largo plazo como la osteoporosis y los procesos malignos intestinales, la EC se presenta como buena candidata para realización de cribado poblacional según los criterios de la OMS. El cribado de dicha enfermedad se considera una actividad recomendable como política de salud pública al tratarse de una enfermedad frecuente, con métodos diagnósticos sensibles y específicos y que dispone de un tratamiento dietético eficaz. No se discute el beneficio del cribado poblacional en grupos de riesgo como son la diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, el síndrome de Turner y Williams, la tiroiditis de Hashimoto, el lupus eritematoso sistémico, anemia ferropénica de causa no conocida, artritis reumatoide, la infertilidad o abortos de repetición y la osteopenia de origen incierto.

La forma clásica de la enfermedad es cada vez menos frecuente y predominan las formas extradigestivas. La imagen del iceberg celiaco (figura 2) ilustra adecuadamente no sólo la dificultad intrínseca de identificación de los pacientes celíacos (que presentan atrofia vellositaria) sino también de los pacientes con sensibilidad al gluten que incluye todo el espectro de la lesión, incluida la enteritis linfocítica y que en base a los

critérios actúales también deberían seguir una dieta sin gluten. Sin embargo hay muchas dudas sobre la evolución clínica de las formas silentes y latentes de EC, y de cómo influiría en ellas la dieta sin gluten o cómo afectaría a la calidad de vida de pacientes asintomáticos someterlos a la dieta restrictiva.

Disponemos de estudios de cribado serológico, tanto en población general como en grupos de alto riesgo, y gracias a ellos podemos conocer las cifras de prevalencia en unos y otros, pero no contamos con un estudio de cohortes, prospectivo, en el que se haya realizado cribado poblacional, aleatoriamente, en sujetos sin presentación clínica habitual, para posteriormente someterlos a seguimiento y evaluar el verdadero efecto de la restricción del gluten en la dieta. No podemos comparar las poblaciones de EC diagnosticadas mediante cribado que seguramente tendrán formas clínicas menores de las poblaciones sintomáticas con formas más graves. Sí parece estar claro el beneficio del cribado en sujetos asintomáticos y para las mujeres en edad fértil. En un estudio sueco de cohortes se compararon 2078 mujeres con EC , cuyo diagnóstico se había realizado cuatro años antes del parto, con otro grupo similar cuyo cribado se realizó con posterioridad al nacimiento. En este último grupo hubo una mayor tasa de cesáreas, recién nacidos de bajo peso y pesos placentarios menores<sup>120</sup>.

El cribado no sólo detectaría aquellos enfermos “silentes” sino también los pacientes celíacos atípicos que tan difíciles son de diagnosticar por su presentación clínica inespecífica, así como a todos los grupos de riesgo de EC. Existen trabajos en contra de la realización de un cribado poblacional de EC por la posible baja adherencia a la dieta sin gluten al tratarse de sujetos “asintomáticos”<sup>121</sup>, aunque recientemente un estudio finlandés muestra unos niveles de adherencia a la dieta similares en uno y otro grupo e incluso el grupo de cribado tenía mejores puntuaciones en escala de salud mental que la población general y fueron comparables en otros aspectos de salud<sup>122</sup>. Al igual que en este trabajo finlandés, en nuestro estudio, ninguno de los 6 sujetos identificados como celíacos mostró un patrón clínico de EC clásica, y su aceptación de la dieta sin gluten fue adecuada. Será necesario un seguimiento a largo plazo para evaluar los efectos que la detección precoz tendrá en la aparición de complicaciones típicas de EC como la pérdida de densidad mineral ósea, los procesos malignos intestinales etc. No obstante, estos datos apoyan que la implantación de la dieta sin gluten a temprana edad favorece su adherencia por las circunstancias especiales de la edad infantil (falta de autonomía en la preparación de alimentos, desconocimiento de algunos alimentos, etc). En este sentido, Kurppa y cols en un estudio prospectivo randomizado demostraba la evidencia de que una dieta libre de gluten está asociada a una

mejoría histológica, serológico y clínica aún siendo “pacientes silentes” que en realidad están acostumbrados a un pobre estado de salud con el que convivían<sup>123</sup>.

La mejor estrategia diagnóstica de EC hasta la fecha para la detección de estos casos es la determinación de antitransglutaminasa tisular por ser el marcador más específico. La determinación de estos marcadores requiere de muestra de suero y laboratorios bien equipados siendo demasiados caros para países con pocos recursos, como algunos en el área mediterránea donde la prevalencia de la EC es aún mayor. De ahí surge la necesidad de creación de dispositivos rápidos a la cabecera del paciente conocidos como dispositivos POCT (point of care testing), debiendo ser una prioridad la implantación de los mismos en áreas de pocos recursos. Aún son pocos los trabajos que han evaluado el uso de dispositivos a la cabecera del enfermo en la detección precoz de EC silente. Son necesarios más estudios al respecto en poblaciones de distintas edades infantiles para conocer su verdadera utilidad en el screening de EC.

Los primeros estudios en validar los dispositivos POCT datan del año 2007 por Korponay-Szabó y cols <sup>98,99</sup>. En este caso, a diferencia de nuestro estudio, se utilizó el dispositivo Biocard en 3518 niños húngaros de 6 años de edad, encontrándose una prevalencia de 1,4 % con una sensibilidad para el test rápido del 78 % y un 100% de especificidad. La

técnica en este caso fue realizada por varios observadores dentro del personal de enfermería, a diferencia de nuestro estudio, cuya medición se realizó por el mismo observador, con una mayor reproducibilidad esperable. En nuestro trabajo se analiza una nueva técnica para detección de anticuerpos específicos de EC mediante un dispositivo visual basado en la inmunocromatografía (CD1WB y CD2WB de la casa comercial Operón ®). Esta técnica utiliza muestra de sangre capilar permitiendo un diagnóstico rápido y de forma sencilla de la enfermedad a la cabecera del paciente, por lo que se deduce su valor en centros de atención primaria. Sólo existe otro estudio publicado-también español- del año 2007 multicéntrico, que utilizó los dispositivos CD1WB y CD2WB de la casa comercial Operón ®, en sujetos enfermos no tratados y controles sanos, con buenos resultados de precisión diagnóstica;<sup>95</sup> sin embargo, el nuestro es el único estudio español de screening en EC silente detectada por dicho método. Los estudios publicados con dispositivos POCT son en su mayoría realizados con el dispositivo Biocard celiac test, que detecta exclusivamente antitransglutaminasa IgA con la consecuente pérdida de los casos deficitarios de IgA ( hasta 1/10 celíacos tienen déficit de IgA), que precisaría confirmación con marcadores específicos de la IgG. Este dispositivo alcanza una sensibilidad del 91 % y especificidad del 98 % como se indica en el estudio de Raivio realizado en pacientes celíacos no

tratados<sup>93</sup>. Más recientemente, como refleja el estudio de Mooney<sup>124</sup> se ha diseñado un dispositivo rápido de screening de EC que detecta anticuerpos frente a PGDs e IGA total, marcador serológico muy específico de EC, denominado Sintomax®. Las gliadinas (proteínas del gluten) son antígenos al inicio de la cascada autoinmune en la enfermedad celíaca. En pacientes con celiaquía activa, las gliadinas nativas son enzimáticamente deaminadas por la transglutaminasa tisular (tTG), produciendo marcadores serológicos altamente específicos. Sintomax® detecta con precisión los anticuerpos IgA e IgG contra los PGDs. Benkebil demostró la alta sensibilidad (78,9%) y especificidad (95,7%) de este dispositivo constituyéndose como excelente arma de screening en población de alto riesgo.<sup>101</sup>

La elevada sensibilidad que hemos demostrado para el dispositivo CD2WB nos permite definirlo como un excelente método de screening aplicable en población sana, y facilitando la identificación de la mayoría de los pacientes. Esto conllevó una menor especificidad, lo que generó diagnóstico de falsos positivos que deberían ser sometidos a estudio mediante los tests habituales más específicos como los tests serológicos y, en caso de confirmarse la positividad, la biopsia intestinal. Dado que la prevalencia global de EC en nuestra población fue del 3 % es esperable que a pesar de una razonable especificidad para la tira CD2WB (89,1 %) el valor predictivo positivo sea bajo (0,22) y por ello sea necesaria la mencionada

confirmación con tests más específicos. Según nuestros datos el presentar un test CD2WB positivo haría aumentar del 3% la probabilidad de tener la EC al 22% (Razón de verosimilitud positiva 9); y si el test es negativo la probabilidad de ser celíaco prácticamente se reduce a 0 (Razón de verosimilitud negativa 0).

Es muy interesante el hecho de que nuestra población de estudio fueron sujetos asintomáticos que según los criterios diagnósticos vigentes de EC no se diagnosticarían, y fue gracias a la nueva técnica de screening estudiada por lo que se alcanzó el diagnóstico y se inició el tratamiento con dieta sin gluten. En estudios previos analizaron este mismo dispositivo (Operón<sup>®</sup>) u otros similares (Biocard<sup>®</sup>) en sujetos con EC,<sup>95,98,99</sup> sospecha clínica o familiares directos de pacientes con EC, es decir, con una mayor prevalencia de EC; en todos ellos el valor predictivo positivo del test fue muy superior al encontrado en nuestro estudio, manteniendo una sensibilidad cercana al 100 %. Sin embargo, nuestro estudio es el primero que demuestra el valor real de este dispositivo como técnica de screening de EC en sujetos asintomáticos y aparentemente sanos.

Los dispositivos POCT son rápidos, no presentan complejidad técnica y tienen bajo coste (el precio aproximado es de 1 euro por muestra). Además poseen una ventaja adicional respecto a otros dispositivos estudiados previamente, y es que no precisa de la medición de IgA sérica,

pudiendo ser aplicable a los pacientes con déficit de IgA, tan frecuente en población pediátrica menor de 3 años de edad. Puede ser realizado fácilmente por el pediatra o médico de cabecera

El estudio de prevalencia de nuestra población aparentemente sana y realizado mediante screening inmunocromatográfico y serológico concluye la presencia de EC silente en una proporción de 1:33, cifra muy superior a la descrita en estudios previos (media europea de 1%) y superior a la esperada. Si tenemos en cuenta la edad de la población de estudio, 2 a 4 años de edad, y la ausencia de síntomas iniciales en la cohorte incluida, la elevada prevalencia cobra mayor relevancia. Hasta ahora la cifra más elevada descrita en población sana asintomática fue en el estudio español de García Novo, con una prevalencia de 1:220 en donantes de sangre y sólo observándose superior en los estudios de Maki *et al* en Finlandia de 1:98 y de Catassi en población saharauí de 1:18 (ver tabla 1). Nuestra muestra de pacientes celíacos es pequeña, por lo que no pueden extraerse conclusiones fiables acerca de su estado clínico, analítico y nutricional. No obstante, los resultados observados sugieren cierta tendencia de los sujetos con EC a presentar marcadores bioquímicos precoces de desnutrición como el menor valor detectado en la prealbúmina o el calcio, que teóricamente, y a falta de

un seguimiento clínico y analítico, mejorarían tras la retirada del gluten de la dieta.

## VI CONCLUSIONES

La prevalencia de EC silente encontrada en nuestra población de niños de 2 a 4 años de edad fue superior a la descrita en otros trabajos. Las características clínicas, analíticas y nutricionales de los pacientes celíacos y sujetos no celíacos fueron similares.

La sensibilidad y valor predictivo negativo en nuestra población del dispositivo inmunocromatográfico CD2WB fue del 100 % y de 1 respectivamente. La sensibilidad del dispositivo CD1WB fue del 16,6 %. Como conclusión final, el dispositivo CD2WB presentó una excelente validez diagnóstica como prueba de screening para la detección de EC silente.



## VII BIBLIOGRAFÍA

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-52.
2. Blanco Quirós. Evolución histórica de los conocimientos sobre la enfermedad celiaca. En *Enfermedad celiaca*. Ergon 2009.
3. Polanco I. Enfermedad Celíaca. *Pediátrika* 2000; (Supl) 1-17:5-21
4. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007;24: 115–19.
5. Van Herpen Goryunova SV, van der Schoot J, et al. Alpha-gliadin genes from the A, B, and D genomes of wheat contain different sets of celiac disease epitopes. *BMC Genomics* 2006;7:1-13.
6. Wieser H. Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:3-9
7. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 30–37.
8. Wieser H. The precipitating factor in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 191–207.
9. Marsh MN. Coeliac disease. Londres: Blackwell scientific Publications; 1992.

10. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275–79.
11. Karelk K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469–77.
12. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843–51.
13. Garrote Adrados JA. La genética de la enfermedad celiaca. *Enfermedad celiaca*. 2009.11,161-167.
14. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, et al. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000; 356: 1494–45
15. 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* 2006; 101: 2333–40.
16. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med* 2006; 3: 1637–53

17. Dolcino M, Zanoni G, Bason C, et al. A subset of antirotavirus antibodies directed against the viral protein VP7 predicts the onset of celiac disease and induces typical features of the disease in the intestinal epithelial cell line T84. *Immunol Res* 2013; 56:465–476.
18. Voros P, Sziksz E, Himer L, et al. Expression of PARK7 is increased in celiac disease. *Virchows Arch* 2013; 463:401–408.
19. Nieuwenhuizen WF, Pieters RH, Knippels LM, et al. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet* 2003;361:2152-4.
20. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80:185-91
21. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343–51
22. Depaolo RW, Abadie V, Tang F, et al. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature* 2011;471:220-224.
23. Tran TH. Advances in pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:585-9

24. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:611-4.
25. Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA, et al. Subclinical celiac sprue. Increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 16–21.
26. Halfdanarson Tr, Litzow MR, Murray JA, et al. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*.2007;109:412-421.
27. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, et al. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-560.
28. Cilleruelo ML, Roman E, Jiménez J, et al. Enfermedad celiaca silente: explorando el iceberg. *An Esp Pediatr* 2002;57:321-6.
29. Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease. *Gastrointes Endosc Clin N Am* 2006;16:317-27.
30. West J, Logan RF, Hill PG, et al. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:59-62
31. Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, et al. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001; 58:402-6.

32. Catassi C, Fabiani E, Räsäsch IM, et al, The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr suPPL*. 1996;412:29-35.
33. Davidson LS, Fountain JR. Incidence of the sprue syndrome; with some observations on the natural history. *BMJ*. 1950;1:1157-61
34. Mylotte M, Egan-Mitchell B, McCarthy CF, et al. Incidence of coeliac disease in the west of Ireland. *BMJ* 1973; 1:703e5.
35. Logan RF, Rifkind EA, Busuttill A et al. Prevalence and "incidence" of celiac disease in Edinburgh and the Lothian region of Scotland. *Gastroenterology*. 1986;90:334-42.
36. van Stirum J, Baerlocher K, Fanconi A et al. The incidence of coeliac disease in children in Switzerland. *Helv Paediatr Acta*. 1982;37:421-30
37. Mustalahti K, Catassi C, et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:-595.
38. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
39. Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512–15.

40. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–92
41. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:365-79.
42. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014;46(12):1057e63.
43. Shanmugalakshmi S, Balakrishnan K, Manoharan K, et al. HLA-DRB1\*, -DQB1\* in Piramalai Kallars and Yadhavas, two Dravidian-speaking castes of Tamil Nadu, South India. *Tissue Antigens* 2003;61:451e64.
44. West J, Logan RF, Hill PG et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52:960-5.
45. Catassi C, Doloretta Macis M, Ratsch IM, et al. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high CD prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58:402e6.

46. Alarida K, Harown J, Ahmaida A, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis.* 2011;43:688-91
47. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jet al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res* 2011;39:D913e9.
48. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, et al. Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22(4):773e96.
49. SimoonsFJ. Coeliac disease as a geographic problem. In: Walcher DN, Kretchmer N, editors. *Food, nutrition and evolution.* New York: Masson; 1981. p. 179e99.
50. AaronL. The last two millenniums echocatastrophes are the driving forces for the potential genetic advantage mechanisms in celiac disease. *Med Hypotheses* 2011;77(5):773e6.
51. Sams A, Hawks J. Patterns of population differentiation and natural selection on the celiac disease background risk network. *PLoS ONE* 2013;8(7):e70564.
52. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999;354:647e8.

53. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700e4.
54. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cet al. High prevalence of coeliac disease in a population- based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust* 2001;175:247e50.
55. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747e50.
56. Cataldo F, Lio D, Simpore J, et al. Consumption of wheat foodstuffs not a risk for celiac disease occurrence in burkina faso. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:233e4.
57. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, et al. Prevalence of CD in Egyptian children disputes the eastwest agricultura-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:136e40.
58. Dubé C, Rostom A et al. The prevalence of celiac disease in average risk and at risk western european population: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:857-67.
59. Ascher H, Krantz I, Kristiansson B, et al. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991,66:608-11.

60. Maki M. Factors affecting clinical presentation of coeliac disease: role of type and amount of gluten-containing cereals in the diet. *Dyn Nutr Res.* 1992; 2:76-82.
61. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet* 1994;44:340-341.
62. Ivarsson A, Persson LA, Stenhammar L, et al. Is prevention of coeliac disease possible? *Acta Paediatr.* 2000;89:749-50.
63. Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM et al. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet.* 1999;353:813-4.
64. Rostami K, Mulder CJ, Werre JM et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:276-9.
65. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1500-5
66. Shamir R, Lerner A, Shinar E et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2589-94

67. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:475-8
68. Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Martín Bejarano E, et al. Incidencia de la enfermedad celíaca en Vizcaya. *An Esp Pediatr* 1991; 35:251-3.
69. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398-402.
70. García Novo MD, Garfia C, Acuña Quirós MD, et al. Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:337-42
71. Cook HB, Burt MJ, Collett JA et al. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:1032-6
72. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:43-9.
73. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689-92

74. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:687-94
75. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1181-6
76. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:689-91
77. Dalgic B, Sari S, Basturk B et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1512-7.
78. Israeli E, Hershcovici T, Grotto I et al. Prevalence of celiac disease in an adult Jewish population in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:266-9.
79. Kochhar R, Sachdev S, Kochhar R et al. Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from north India. *Dig Liver Dis*. 2012;44:530-2
80. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1304-15.

81. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371:1295-303.
82. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-51.
83. McMillan SA, Watson RP, McCrum EE, et al. Factors associated with serum antibodies to reticulín, endomysium, and gliadin in an adult population. *Gut* 1996;39:43-7.
84. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E, et al. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999;104:75-8
85. Ferfoggia G, Pulitano R, Sategna-Guidetti C, et al Do dietary antibodies still play a role in the diagnosis and follow up of coeliac disease?. *Panminerva Med* 1995;37:55-9.
86. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, C. Ribes- Koninckx. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca. *Acta Pediatr Esp* 2003; 61:24-32.
87. Meewise GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Pediatr Scand* 1970; 59:461-3.

88. (No authors listed). Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Chil* 1990; 65:909-11.
89. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
90. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94.
91. Fulya GA. Humman tissue antitransglutaminase antibody screening by immunocromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:14-21.
92. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut*. 2000;47:628-31
93. Raivio T, Korponay-Szabó IR, Paaanen T et al. Comparison of a novel whole blood transglutaminase-based ELISA with a whole blood rapid antibody test and established conventional serological celiac disease assays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:562-7

94. Ferre-López S, Ribes-Koninckx C, Genzor C et al. Immunochromatographic sticks for tissue transglutaminase and antigliadin antibody screening in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:480-4
95. Blesa-Baviera LC, Donat Aliaga E, Ortigosa L, et al. Detección sistemática de la enfermedad celiaca mediante ensayos visuales inmunocromatográficos: resultado de un estudio multicéntrico. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2007;45: 546-550
96. Fabiani E Taccari LM, Räscht IM, et al. Compliance with gluten – free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5 year-follow up study. *J Pediatr.* 2000;136:841-3.
97. Shamir R, Yehezkely-Schildkraut V, Hartman C, et al. Population screening for celiac disease: follow up of patients identified by positive serology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:532-5.
98. Korponay-Szabó IR, Raivio T, et al. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point of care testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:729-37.
99. Korponay-Szabó 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.* 2007;335:1244-7

100. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z ,et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19:14-21.
101. Benkebil F, Combescure C, Anghel SI et al. Diagnostic accuracy of a new point-of-care screening assay for celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5111-7.
102. Kotze LM, Brambila Rodrigues AP, Kotze LR, et al. A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4423-8
103. Zanchi C, Ventura A, Martelossi S et al. Rapid anti-transglutaminase assay and patient interview for monitoring dietary compliance in celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:764-6.
104. Laadhar L, Kallel-Sellami M, Zitouni M et al. Is the rapid whole blood test useful for diagnosis and monitoring celiac disease in children? *Tunis Med.* 2011;89:16-7
105. Bienvenu, Besson Duvanel C, Seignovert C, et al. Evaluation of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for celiac disease screening in a large pediatric population. *Eur J Gastroneterol* 2012;24:1418-1423

106. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-51.
107. Ascher H. Paediatric aspects of coeliac disease: old challenges and new ones. *Dig Liver disease* 2002. 34:216-24.
108. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:26-30.
109. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999; 245:63-8
110. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology.* 2005;128:S25-32
111. Maki M, Kallonen K., Lähdeaho ML, et al. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:408-12.
112. Steens RFR, Csizmadia CG, George EK, et al. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J pediatr* 2006, 147:239-43.

113. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2006;128:68-73.
114. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical silent celiac disease. An analysis of 1206 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 691-6.
115. Goodwin L. Point of care testing: issues and opportunities. *Nurs Manage.* 2008; 39:40-3
116. Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, et al. Use of serological markers as screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:304-9.
117. Hoffenberg EJ, Bao F. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:356-60
118. Riestra Menéndez. Epidemiología de la enfermedad celíaca. En: *Enfermedad celíaca*. Ergon 2009.
119. Ortega Páez E, Junco Lafuente P, Baca García P et al. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:74-8.
120. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:454-63.

121. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, et al. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:317-24.
122. Paavola A, Kurppa K, Ukkola A et al. Gastrointestinal symptoms and quality of life in screen-detected celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2012;44:814-8.
123. Kurppa K, Paavola A, Collin P et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;147:610-617.
124. Mooney PD, Kurien M, Sanders DS. Simtomax, a novel point of care test for coeliac disease. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7:645-51.

## **ANEXO I**

**Hoja de recogida de datos:**

**1.- Datos administrativos:**

Nombre y Apellidos

NHC

Sexo

Edad

Fecha de Nacimiento

Distrito

Teléfono

**2.- Datos clínicos:**

• Alimentación con lactancia materna Sí  No

• Edad de introducción del gluten

• Enfermedades previas

• Síntomas digestivos

Sí  No  Anorexia Sí  No  Dolor abdominal Sí  No  Vómitos

abdominal Sí  No  Diarrea Sí  No  Pérdida de peso Sí  No  Distensión

Aspecto de heces Fallo de medro Sí  No

Intolerancia a lactosa Sí  No

Aftas orales Sí  No  Infecciones recurrentes Sí  No

Anemia Sí  No  Trastornos neurológicos Sí  No

Antecedentes familiares de Enfermedad celiaca y/o enfermedades autoinmunes

-

-

### **3.- Valoración nutricional**

Peso (p)

Talla (p)

Perímetro braquial

Índice nutricional

IMC

### **4.- Datos de laboratorio**

Tira reactiva antigliadina

Tira reactiva antitransglutaminasa

ELISA

Hemograma

Bioquímica



## **ANEXO II**

## 1. Tamaño muestral

*Tabla 1. Selección de la muestra (n)*

<b>Fase de preselección e información</b>	311
<b>Aceptación voluntaria a participar en el estudio</b>	267 (85,8 % seleccionados)
<b>Abandono antes del inicio del protocolo</b>	15 (5,6 % aceptantes)
<b>Muestra inicial (n total)</b>	<b>252 (94,4% aceptantes)</b>
<b>Evaluación específica TCA (submuestra)</b>	30

En la tabla 2 se recogen los datos correspondientes a las variables globales incluidas en cada sección, sin perjuicio de que pueda faltar aisladamente algún dato o datos (por ej. glucosa o hemograma en una determinada analítica, etc.).

<b>Sección</b>	<b>Varones</b> n=131 51,8 %	<b>Mujeres</b> n=121 48,2%	<b>Total</b> n=252 100%
<b>Datos sociodemográficos</b>	131 (51,8)	121 (48,2)	252 (100)
<b>Datos clínicos</b>	130 (51,6)	121 (48)	251 (99,6)
<b>Antropometría</b>	131 (52)	121 (48)	252 (100)
<b>POCT enfermedad celíaca</b>	129 (51,2)	119 (47,2)	248 (98,4)
<b>Estudio analítico enfermedad celíaca</b>	107 (46,4)	97 (38,5)	214 (84,9)
<b>Estudio analítico enfermedad celíaca + POCT</b>	103 (40,9)	96 (38,1)	199 (79,0)
<b>Estudio analítico general</b>	105 (41,7)	96 (38,1)	201 (79,8)
<b>Hábitos alimentarios (básico o completo)</b>	131 (52)	119 (47,2)	250 (99,2)
<b>Valoración ingesta dietética</b>	93 (37,0)	91 (36,1)	184 (73,1)
<b>Evaluación específica TCA (submuestra)</b>	14 (46,7)	16 (53,3)	30 (100)

**Tabla 2. Tamaño muestral definitivo por secciones (n, % muestra inicial )**

## 2. Características sociodemográficas y clínicas

*Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas (% sujetos)*

	<b>Varones</b> (n=131 )	<b>Mujeres</b> (n=121 )	<b>Total</b> (n=252)
<b>Sexo</b>	52	48	100
<b>Edad (meses)*</b>	32,4 ± 8,4	32,1 ± 9,3	32,2 ± 8,8
<b>Rango de edad (meses)**</b>	15 - 59	13 - 60	13- 60
<b>SINTOMAS DIGESTIVOS</b>			
<b>Anorexia</b>	32,3	31,7	32
<b>Dolor abdominal</b>	16,2	22,5	19,2
<b>Vómitos</b>	14,6	17,5	16
<b>Diarrea</b>	12,3	8,3	10,4
<b>Pérdida de peso</b>	13,1	16,7	14,8
<b>Retraso pondero-estatural</b>	20,8	19,2	20
<b>Distensión abdominal</b>	17,7	15,8	16,8
<b>Aspecto de heces</b>			
<b>Normales .....</b>	60,0	52,5	56,4
<b>Normales .....</b>	6,1	8,3	7,2
<b>Blandas, pastosas o líquidas .....</b>	14,6	16,7	15,6
<b>Blandas, pastosas o líquidas .....</b>	16,2	17,5	16,8
<b>Duras .....</b>	3,1	5,0	4,0
<b>Estreñimiento .....</b>			

<b>Alternancia .....</b>			
<b>Intolerancia a la lactosa (sintomatología clínica)</b>	3,1	2,5	2,8
<b>Aftas orales</b>	19,2	17,5	18,4
<b>Anemia</b>	10	4,2	7,2
<b>Transtornos neurológicos</b>	15,4	9,2	12,4
<b>Infecciones recurrentes</b>	32,1	26,7	29,5
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>			
<b>Enfermedad celíaca y/o enfermedades autoinmunes</b>	3,8	9,9	6,8
<b>Diabetes</b>	40,8	43,3	31,2
<b>Enfermedades tiroideas</b>	26,9	35,8	42

\* Media ± DE

\*\* La gran mayoría de los niños con edades comprendidas entre más de 2 y menos de 4 años

### 3. Estudio antropométrico

*Tabla 4. Características antropométricas básicas (media ± DE)*

	<b>Varones</b> (n=131 )	<b>Mujeres</b> (n=121)
<b>Peso (P, kg)</b>	14,10 ± 2,44	13,71 ± 2,73
<b>Talla (T, cm)</b>	93,37 ± 6,78	92,00 ± 7,39
<b>IMC (IMC, kg/m<sup>2</sup>)</b>	16,16 ± 1,58	15,99 ± 1,65
<b>Perímetro cefálico (PC, cm)</b>	49,75 ± 2,71	48,26 ± 3,01*
<b>Perímetro abdominal (PA, cm)</b>	49,40 ± 3,95	48,29 ± 5,14
<b>Perímetro braquial (PB, cm)</b>	15,19 ± 1,17	15,84 ± 8,33
<b>Pliegue cutáneo tricipital (PCT, mm)</b>	10,12 ± 2,37	10,58 ± 2,37
<b>Pliegue cutáneo bicipital (PCB, mm)</b>	6,46 ± 2,18	6,31 ± 1,55
<b>Pliegue subescapular (PCSE, mm)</b>	7,32 ± 2,20	7,42 ± 2,23

La valoración antropométrica por percentiles (Tabla 5) está realizada en base a los datos de la OMS, para lo cual se ha utilizado el programa WHO Anthro v.3.2.2.

Cuando el percentil que correspondería a un determinado valor supera el teórico de 100, dicho programa lo interpreta como valor no disponible, por lo que en nuestros resultados aparecería como valor faltante. Es decir, con este programa se infravalorarían los resultados medios en percentiles.

**Tabla 5. Valoración antropométrica con percentiles (media ± DE)**

<b>Percentiles</b>	<b>Varones</b> (n=131 )	<b>Mujeres</b> (n=121 )	<b>Total</b> (n=252)
<b>Peso para la talla</b>	57,50 ± 28,07	57,60 ± 29,19	57,5 ± 28,6
<b>Peso para la edad</b>	53,24 ± 28,66	55,49 ± 28,21	54,3 ± 28,4
<b>Talla para la edad</b>	45,84 ± 29,37	47,00 ± 29,03	46,4 ± 29,1
<b>IMC para la edad</b>	58,31 ± 28,49	58,90 ± 29,46	58,6 ± 28,9
<b>Perímetro cefálico para la edad</b>	59,35 ± 34,43	57,03 ± 34,22	58,2 ± 34,3
<b>Perímetro braquial para la edad</b>	50,80 ± 31,80	53,74 ± 32,11	52,1 ± 31,9
<b>Pliegue tricipital para la edad</b>	77,12 ± 24,88	76,92 ± 24,45	77,0 ± 24,6
<b>Pliegue subescapular para la edad</b>	66,20 ± 32,79	64,41 ± 27,21	65,3 ± 30,1

*\*Diferencias significativas según sexo (P< 0,05)*

Los resultados obtenidos tras la aplicación del test de la t`Student ponen de manifiesto que todos los percentiles medios obtenidos son estadísticamente iguales o superiores al percentil 50 (P>0,05). Tampoco se han observado diferencias significativas en función del sexo (P>0,05).

La valoración antropométrica por z-score (Tabla 6) está también realizada en base a los datos de la OMS, para lo cual se ha utilizado el mismo programa anterior (WHO Anthro v.3.2.2.)

En este caso, a los valores extremos si que les corresponden z-score también extremos (tanto positivos como negativos), por lo que los valores medios de z-score reflejan mejor los resultados globales del estudio antropométrico.

**Tabla 6. Valoración antropométrica con Z-score (media ± DE)**

<b>Z-score</b>	<b>Varones</b> (n=131 )	<b>Mujeres</b> (n=121 )	<b>Total</b> (n=252)
<b>Peso para la talla</b>	0,29 ± 1,07	0,33 ± 1,16	0,31 ± 1,11
<b>Peso para la edad</b>	0,10 ± 1,02	0,18 ± 1,15	0,14 ± 1,08
<b>Talla para la edad</b>	-0,14 ± 1,10	-0,24 ± 1,78	-0,19 ± 1,47
<b>IMC para la edad</b>	0,87 ± 6,57	0,36 ± 1,18	0,63 ± 4,78
<b>Perímetro cefálico para la edad</b>	0,54 ± 1,68	-0,45 ± 5,52	0,06 ± 4,04
<b>Perímetro braquial para la edad</b>	-0,42 ± 1,66	-0,40 ± 2,07	-0,41 ± 1,86
<b>Pliegue tricipital para la edad</b>	1,07 ± 1,03	1,04 ± 1,00	1,06 ± 1,01
<b>Pliegue subescapular para la edad</b>	0,68 ± 1,40	0,61 ± 1,11	0,64 ± 1,26

*\*Diferencias significativas según sexo (P< 0,05)*

Los resultados obtenidos tras la aplicación del test de la t` Student señalan que el z-score medio del perímetro braquial es estadísticamente inferior a cero (P<0,05), lo que demuestra valores por debajo de la

media. No se han observado dichas diferencias para los restantes valores de z score, ni tampoco en función del sexo ( $P>0,05$ ).

#### **4. Cribado enfermedad celíaca (EC) mediante POCT**

**Tabla 7. Diagnóstico enfermedad celíaca: Test POCT (% sujetos)**

	<b>Varones</b> (n=129 )	<b>Mujeres</b> (n=119 )	<b>Total</b> (n=248)
<b>CD1WB</b>			
<b>Negativo .....</b>	97,7	99,2	98,4
<b>Dudoso .....</b>	0,8	0,8	0,8
<b>Positivo .....</b>	1,6	0	0,8
<b>CD2WB</b>			
<b>Negativo .....</b>	83,6	88,2	85,8
<b>Dudoso .....</b>	11,7	7,6	9,7
<b>Positivo .....</b>	4,7	4,2	4,5

Nota. Resultados referidos a todos los casos en que se realizó este test

	<b>Varones</b> (n = 107 )	<b>Mujeres</b> (n = 97 )	<b>Total</b> (n = 214)
<b>Ac Anti-Gliadina IgA</b>			
<b>Negativo .....</b>	94,3	93,8	94
<b>Dudoso .....</b>	1,9	1	1,5
<b>Positivo .....</b>	3,8	5,2	4,5
<b>Ac Anti-Gliadina IgG</b>			
<b>Negativo .....</b>	90,5	90,7	90,6
<b>Dudoso .....</b>	1,9	1	1,5
<b>Positivo .....</b>	7,6	8,2	7,9
<b>Ac Anti-Transglutaminasa IgA</b>			
<b>Negativo .....</b>	96,3	95,8	96,1
<b>Positivo .....</b>	3,7	4,2	3,9
<b>Ac Anti-Transglutaminasa IgG</b>			
<b>Negativo .....</b>	53,8	57,3	55,4
<b>No procede .....</b>	46,2	42,7	44,6
<b>Positivo ....</b>	0	0	0
<b>Ac Anti-Endomisio IgA</b>			
<b>Negativo .....</b>	97,2	95,8	96,5
<b>Positivo .....</b>	2,8	4,2	3,5

## 5. Test analíticos para diagnóstico EC

**Tabla 8. Anticuerpos enfermedad celíaca (% sujetos)**

Nota. Resultados referidos a todos los casos en que se realizó este test

En la tabla 9 se presentan conjuntamente los resultados de las tablas 7 y 8, pero refiriéndonos exclusivamente a aquellos casos en los que se realizaron tanto los test POCT como los test analíticos clásicos (n= 198). Y en la tabla 10 se recogen detalladamente los resultados completos del estudio de enfermedad celíaca para cada uno de los casos.

**Tabla 9. Estudio analítico completo enfermedad celíaca**

	<b>Varones</b> (n=103 )	<b>Mujeres</b> (n=95 )	<b>Total</b> (n=198)
<b>CD1WB</b>			
<b>Negativo .....</b>	97,1	100	98,5
<b>Dudoso .....</b>	1	0	0,5
<b>Positivo .....</b>	1,9	0	1
<b>CD2WB</b>			
<b>Negativo .....</b>	84,3	87,2	85,8
<b>Dudoso .....</b>	9,8	7,4	8,6
<b>Positivo .....</b>	5,9	5,3	5,6

	<b>Varones</b> (n = 103 )	<b>Mujeres</b> (n = 96 )	<b>Total</b> (n = 199)
<b>Ac Anti-Gliadina IgA</b>			
<b>Negativo .....</b>	94,2	93,8	93,9
<b>Dudoso .....</b>	1,9	1	1,5
<b>Positivo .....</b>	3,9	5,2	4,5
<b>Ac Anti-Gliadina IgG</b>			
<b>Negativo .....</b>	90,3	90,6	90,4
<b>Dudoso .....</b>	1,9	1	1,5
<b>Positivo .....</b>	7,8	8,3	8,1
<b>Ac Anti-Transglutaminasa IgA</b>			
<b>Negativo .....</b>	96,1	95,8	96
<b>Positivo .....</b>	3,9	4,2	4
<b>Ac Anti-Transglutaminasa IgG</b>			
<b>Negativo .....</b>	52	57,3	54,3
<b>No procede .....</b>	48	42,7	45,7
<b>Positivo ....</b>	0	0	0
<b>Ac Anti-Endomisio IgA</b>			
<b>Negativo .....</b>	97,1	95,8	96,5
<b>Positivo .....</b>	2,9	4,2	3,5

<b>Caso nº</b>	<b>CD1WB</b>	<b>CD2WB</b>	<b>Ac Anti-Gliadin IgA</b>	<b>Ac Anti-Gliadin IgG</b>	<b>Ac Anti-TG IgA</b>	<b>Ac Anti-TG IgG</b>	<b>Ac Anti-endomisi o IgA</b>
<b>1</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>2</b>	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>4</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>5</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>6</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>8</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>9</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>11</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>12</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	---
<b>17</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>18</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>19</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>25</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>26</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>27</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

<b>28</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>30</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>33</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>34</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>36</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>37</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>39</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>42</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>43</b>	Neg	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>44</b>	+	+	Neg	<b>16</b>	Neg	Neg	Neg
<b>46</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>47</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>48</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>50</b>	Neg	±	---	---	---	---	---
<b>51</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>52</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>53</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	---	Neg
<b>54</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>55</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

<b>56</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>57</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>58</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>61</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>62</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>63</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>64</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>66</b>	Neg	Neg	Neg	neg	Neg	Neg	Neg
<b>68</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>69</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>70</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>71</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>72</b>	Neg	Neg	Neg	<b>17</b>	Neg	Neg	Neg
<b>74</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>75</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>77</b>	Neg	Neg	Neg	<b>17</b>	Neg	Neg	Neg
<b>78</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>79</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>80</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

<b>81</b>	Neg	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>87</b>	Neg						
<b>88</b>	Neg	Neg	Neg	±	Neg	NP	Neg
<b>89</b>	Neg						
<b>90</b>	Neg						
<b>92</b>	Neg	Neg	Neg	±	Neg	Neg	Neg
<b>94</b>	Neg						
<b>96</b>	Neg						
<b>97</b>	Neg						
<b>99</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>100</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>103</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>104</b>	Neg						
<b>105</b>	Neg						
<b>106</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>107</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>108</b>	Neg						
<b>109</b>	Neg						
<b>110</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg

<b>112</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>115</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>116</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>117</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>118</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>122</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>123</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>124</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>125</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>127</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>128</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>129</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>131</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>132</b>	Neg	±	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	NP	<b>+</b>
<b>135</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>136</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>139</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>140</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>143</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

<b>145</b>	Neg						
<b>146</b>	Neg						
<b>147</b>	Neg						
<b>148</b>	Neg						
<b>149</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>150</b>	Neg						
<b>151</b>	Neg						
<b>152</b>	Neg	Neg	Neg	±	Neg	Neg	Neg
<b>153</b>	Neg						
<b>154</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>158</b>	Neg						
<b>160</b>	Neg						
<b>161</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>162</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>163</b>	Neg						
<b>164</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>165</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>167</b>	Neg						
<b>169</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg

<b>170</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>171</b>	Neg	+	<b>84</b>	<b>86</b>	Neg	Neg	Neg
<b>172</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>174</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>175</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>176</b>	Neg	Neg	<b>13</b>	Neg	<b>26</b>	NP	+
<b>177</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>178</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>179</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>180</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>181</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>182</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>183</b>	Neg	+	<b>41</b>	<b>29</b>	Neg	NP	Neg
<b>184</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>185</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>186</b>	Neg	++	<b>&gt;200</b>	<b>475</b>	<b>&gt;200</b>	NP	+
<b>187</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>188</b>	Neg	+	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>189</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

<b>190</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>191</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>193</b>	Neg	±	Neg	<b>31</b>	Neg	NP	Neg
<b>194</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>195</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>196</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>197</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>199</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>200</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>201</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>202</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>204</b>	Neg	Neg	<b>11</b>	Neg	Neg	NP	Neg
<b>205</b>	Neg	Neg	<b>46</b>	<b>20</b>	Neg	NP	Neg
<b>207</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>208</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>209</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>210</b>	Neg	Neg	±	Neg	Neg	NP	Neg
<b>211</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>212</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg

<b>213</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>214</b>	Neg	Neg	Neg	<b>12</b>	Neg	NP	Neg
<b>215</b>	Neg	+	<b>69</b>	<b>55</b>	<b>91</b>	NP	+
<b>216</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>217</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>218</b>	Neg	+	Neg	Neg	<b>11</b>	Neg	Neg
<b>219</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>220</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>222</b>	Neg	Neg	Neg	<b>11</b>	Neg	Neg	Neg
<b>223</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>224</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>225</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>226</b>	+	++	<b>&gt;200</b>	<b>211</b>	<b>&gt;200</b>	<b>NP</b>	+
<b>227</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>228</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>229</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>230</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>231</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>232</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg

<b>233</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>234</b>	Neg	Neg	Neg	<b>11</b>	Neg	Neg	Neg
<b>236</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>237</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>238</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>239</b>	Neg	+	Neg	<b>13</b>	<b>57</b>	NP	+
<b>240</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>241</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>242</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>243</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>244</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>245</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>246</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>247</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>248</b>	Neg	+	Neg	<b>15</b>	Neg	NP	Neg
<b>249</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>250</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>251</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>252</b>	Neg	+	Neg	Neg	Neg	NP	Neg

<b>253</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>255</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>256</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>257</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>258</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>260</b>	Neg	±	Neg	Neg	<b>14</b>	NP	<b>+</b>
<b>261</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>262</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>263</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>264</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>265</b>	Neg	±	Neg	Neg	Neg	NP	Neg
<b>266</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
<b>267</b>	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NP	Neg

***Tabla 10. Resultados detallados estudio de enfermedad celíaca***

Como estudio preliminar, para el cálculo de sensibilidad y especificidad de los test POCT se ha utilizado como referencia el resultado analítico de la determinación de endomisio. Los datos considerados para dichos cálculos se resumen en la tabla 11:

**Tabla 11. Resumen casos enfermedad celíaca (POCT frente a endomiso)**

	<b>CDW1B (n)</b>	<b>CD2WB (n)</b>
<b>Falsos Positivos (FP)</b>	1	17
<b>Verdaderos Positivos (VP)</b>	1	7
<b>Falsos Negativos (FN)</b>	5	0
<b>Verdaderos Negativos (VN)</b>	191	174

Los resultados obtenidos se señalan en la tabla 12:

**Tabla 12. Test POCT frente a endomiso: características analíticas**

	<b>CDW1B</b>	<b>CD2WB</b>
<b>Sensibilidad (VP/VP+FN)</b>	16,70%	100,00%
<b>Especificidad (VN/VN+FP)</b>	99,50%	91,10%
<b>Valor predictivo positivo (VP/VP+FP)</b>	0,5	0,29
<b>Valor predictivo negativo (VN/VN+FN)</b>	0,97	1
<b>Razón verosimilitud positiva (sensibilidad/1-especificidad)</b>	33,2	11,23
<b>Razón versosimilitud negativa (1-sensibilidad/especificidad)</b>	0,84	0

## 6. Estudio analítico general

**Tabla 13. Estudio analítico general : Hemograma (Media  $\pm$  DE)**

	<b>Varones</b> (n=105 )	<b>Mujeres</b> (n=96 )	<b>Total</b> (n=201)
<b>Leucocitos (x10<sup>3</sup>/mmc)</b>	9,1 $\pm$ 2,6	9,4 $\pm$ 2,8	9,3 $\pm$ 2,7
<b>Hematías (x10<sup>6</sup>/mmc)</b>	4,95 $\pm$ 0,60	4,85 $\pm$ 0,44	4,90 $\pm$ 0,53
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,62 $\pm$ 1,42	12,67 $\pm$ 1,10	12,64 $\pm$ 1,28
<b>Hematocrito (%)</b>	37,53 $\pm$ 2,89	37,56 $\pm$ 2,98	37,54 $\pm$ 2,93
<b>VCM (fl)</b>	72,90 $\pm$ 15,79	74,86 $\pm$ 13,86	73,84 $\pm$ 14,89
<b>HCM (pg)</b>	26,96 $\pm$ 7,56	26,81 $\pm$ 5,32	26,89 $\pm$ 6,57
<b>CHCM (g/dl)</b>	33,75 $\pm$ 1,62	33,73 $\pm$ 1,26	33,74 $\pm$ 1,45
<b>Plaquetas (x10<sup>3</sup>/<math>\mu</math>l)</b>	320 $\pm$ 97	341 $\pm$ 94	330 $\pm$ 96
<b>% neutrófilos</b>	37,8 $\pm$ 13,0	38,8 $\pm$ 12,7	38,3 $\pm$ 12,8
<b>% linfocitos</b>	48,0 $\pm$ 14,8	50,3 $\pm$ 13,6	49,1 $\pm$ 14,2
<b>% monocitos</b>	7,7 $\pm$ 6,3	6,7 $\pm$ 2,4	7,2 $\pm$ 4,8
<b>% eosinófilos</b>	3,6 $\pm$ 2,6	2,7 $\pm$ 2,3*	3,1 $\pm$ 2,5
<b>% basófilos</b>	0,4 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2

*\*Diferencias significativas según sexo (P< 0,05)*

**Tabla 14. Estudio analítico : Bioquímica general (Media ± DE)**

	<b>Varones</b> (n= )	<b>Mujeres</b> (n= )	<b>Total</b> (n=)
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	77,7 ± 9,8	76,2 ± 9,0	77 ± 9,4
<b>Urea (mg/dl)</b>	27,8 ± 5,9	27,9 ± 7,1	27,8 ± 6,5
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,31 ± 0,05	0,30 ± 0,06	0,30 ± 0,06
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	3,66 ± 0,76	3,54 ± 0,76	3,60 ± 0,76
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	159,7 ± 29,7	167,3 ± 30,5	163,4 ± 30,2
<b>HDL-colesterol (mg/dl)</b>	50,6 ± 12,1	46,7 ± 13,0*	48,7 ± 12,7
<b>LDL-colesterol (mg/dl)</b>	91,8 ± 24,7	101,3 ± 23,1*	96,4 ± 24,4
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	69,3 ± 29,7	84,4 ± 44,4*	76,7 ± 41,1
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	0,31 ± 0,13	0,29 ± 0,15	0,30 ± 0,14
<b>GOT (UI/l)</b>	35,4 ± 8,6	38,4 ± 10,2	36,9 ± 9,5
<b>GPT (UI/l)</b>	18,2 ± 11,3	20,1 ± 16,4	19,1 ± 14,0
<b>GGT (UI/l)</b>	9,6 ± 3,3	9,4 ± 3,5	9,5 ± 3,4
<b>Fosfatasa alcalina (UI/l)</b>	269,9 ± 299,5	227,7 ± 103,2	249,6 ± 227,9
<b>Calcio (mg/dl)</b>	9,99 ± 0,45	10,00 ± 0,40	9,99 ± 0,42
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	5,03 ± 0,44	5,19 ± 0,47*	5,10 ± 0,46
<b>Sodio (meq/l)</b>	138,3 ± 2,4	139,0 ± 2,4*	138,6 ± 2,4
<b>Potasio (meq/l)</b>	4,81 ± 0,43	4,74 ± 0,35	4,78 ± 0,39

<b>Proteínas totales (g/dl)</b>	6,82 ± 0,42	6,92 ± 0,41	6,87 ± 0,41
<b>Albúmina (g/dl)</b>	4,50 ± 0,33	4,54 ± 0,28	4,52 ± 0,31
<b>Prealbúmina (mg/dl)</b>	17,39 ± 3,63	17,36 ± 4,50	17,38 ± 4,05
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	34,6 ± 23,9	42,8 ± 30,4*	38,6 ± 27,5
<b>Transferrina (mg/dl)</b>	302,3 ± 40,3	295,5 ± 34,9	299,2 ± 37,9
<b>PCR (mg/dl)</b>	0,52 ± 1,35	0,41 ± 0,82	0,47 ± 1,14
<b>IgA (mg/dl)</b>	<50: 21,9 % resto: 87,4 ± 34,0	<50: 25,3 % resto: 91,8 ± 35,6	<50: 23,4 % resto: 89,3 ± 33,3

*\*Diferencias significativas según sexo (P < 0,05)*

## **ANEXO III**

## Diagnostic screening for subclinical celiac disease using a rapid test in children aged 2–4

Maria Vega Almazán<sup>1</sup>, Eduardo Ortega<sup>1</sup>, Rosario Moreno Torres<sup>2</sup>, Mercedes Tovar<sup>1</sup>, Julio Romero<sup>2</sup>, Miguel Ángel López-Casado<sup>2</sup>, Laura Jáimez<sup>3</sup>, Juan Jiménez-Jáimez<sup>4</sup>, Alicia Ballesteros<sup>1</sup>, Javier Caballero-Villarraso<sup>5</sup> and José Maldonado<sup>2</sup>

**BACKGROUND:** Our aim is to study the prevalence of subclinical celiac disease (CD) and analyze the diagnostic yield of a new rapid test in children aged 2–4.

**METHODS:** We carried out a cross-sectional study in a sample population of children aged 2–4 from the same metropolitan area. We recruited apparently healthy subjects, and collected clinical, anthropometric, analytical, and serological variables. We also tested for anti-gliadin IgA and anti-transglutaminase IgG and IgA using a rapid immunochromatographic test CD1WB and CD2WB (Operon, Zaragoza, Spain).

**RESULTS:** One hundred and ninety-eight children were recruited, signed the informed consent form, and completed the protocol (mean age  $32.3 \pm 9.2$  mo, 53% males). CD prevalence according to the serological tests was 3% (CI 95%, 1.4–6.4%). Biopsies were used to confirm the diagnosis in all suspected cases. The sensitivity and negative predictive value of the CD2WB immunochromatographic test strip were 100% and 1, respectively. The sensitivity of CD1WB was 16.6% and its specificity was high (89.1%).

**CONCLUSION:** The prevalence of subclinical CD in the sample group of 2–4-y old was higher than that found by other authors. The CD2WB immunochromatographic test strip is an excellent diagnostic screening tool with high sensitivity and negative predictive value.

Celiac disease (CD) is a world immune-mediated disorder caused by a reaction to the gliadins in the gluten in many common foodstuffs. It affects those with a genetic predisposition to the disease and is the most prevalent cause of digestive malabsorption in the developed world. CD symptoms can range from very severe to subclinical. It is estimated that for every diagnosed case of CD there are five undetected cases. The estimated global prevalence of CD is between 1 in 100 and 1 in 250, although few specific data about our study population of 2–4-y olds are available (1–4).

Early detection of CD is a challenge for all pediatricians. Current diagnostic methods include serological tests to detect autoantibodies and histological tests following upper

gastrointestinal endoscopy and biopsy of the intestinal villi, although both methods are invasive in certain degree (5). The high estimated prevalence of subclinical CD in apparently healthy children means that a noninvasive screening method is required. The results of previous studies using a rapid visual immunochromatographic bedside test (point-of-care testing) have been promising (6–13).

Our aim is to study the prevalence of subclinical CD in children aged 2–4 living in the same Healthcare District (Maracena, in the metropolitan district of Granada, Spain), and to assess the validity of an immunochromatographic screening method that detects CD antibodies in the capillary blood of apparently healthy subjects (Operon).

### RESULTS

Two hundred and fifty-two children aged between 2 and 4 at the time of recruitment were included in the study group between May 2009 and April 2012. The final sample size was  $n = 198$  children (average age  $32.3 \pm 9.2$  mo, 53% male). All of these children completed the study protocol. The group's clinical and sociodemographic variables are shown in [Table 1](#).

Anthropometric and nutritional variables for the 198 subjects were collected to establish how similar the study group was to the general population. All the average percentiles calculated were similar to those of the general population.

### Prevalence of CD

[Figure 1a](#) is a flow diagram showing the process by which children were included in the study. Of the 198 children tested using the point-of-care test and the auto-antibody test using EliA (Enzyme immunoassay, Phadia, Uppsala, Sweden) or secondary immunofluorescence, 27 tested positive with at least one of the capillary blood test strips. In six of those cases, the serological test was also positive and the diagnosis was confirmed with a biopsy. In 21 cases, the serological tests did not confirm the CD diagnosis.

Of the six children with a positive anti-transglutaminase and anti-endomysial antibody test, in five cases (83.3%) the

<sup>1</sup>Pediatrics Unit, Maracena Clinical Management Unit, Distrito Sanitario Metropolitano-Granada, Spain; <sup>2</sup>Pediatric Gastroenterology Unit, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; <sup>3</sup>Clinical Diagnostic Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; <sup>4</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, Spain; <sup>5</sup>IMBIC/Reina Sofia University Hospital/University of Córdoba, Córdoba, Spain. Correspondence: Maria Vega Almazán Fernández de Bobadilla ([vegalmazan@hotmail.com](mailto:vegalmazan@hotmail.com))

Received 28 September 2014; accepted 20 February 2015; advance online publication 17 June 2015. doi:10.1038/pr.2015.98

**Table 1.** Sample group sociodemographic and clinical variables

	Total (n = 198)
Male (%)	53
Age (months)	32.3 ± 9.2 (13–60)
Digestive symptoms	
Anorexia (%)	32.8
Abdominal pain (%)	21.4
Vomiting (%)	16.9
Diarrhea (%)	11.4
Weight loss (%)	16.4
Failure to thrive (%)	18.4
Abdominal distension (%)	18.4
Stools	
Normal (%)	58.2
Soft (%)	5.5
Liquid (%)	2
Hard (%)	15.9
Constipation (%)	13.9
Alternating (%)	4.5
Lactose intolerance (clinical symptoms) (%)	2.5
Mouth sores (%)	19.4
Anemia (%)	8.5
Neurological disorders (%)	13.9
Recurrent infections (%)	31.2
Family history	
CD and/or autoimmune diseases (%)	7.4
Diabetes (%)	31.8
Thyroid disease (%)	42.3
Anthropometric data	
Weight-for-height percentile	58.8 ± 27.7
Weight-for-age percentile	54.7 ± 27.6
Height-for-age percentile	46.3 ± 28.4
BMI-for-age percentile	59.8 ± 28.3
Head circumference-for-age percentile	59.0 ± 33.8
Arm circumference-for-age percentile	52.7 ± 31.8
Triceps skinfold-for-age percentile	77.0 ± 24.1
Subscapular skinfold-for-age percentile	65.6 ± 29.7

biopsy confirmed CD with a Marsh score of 3 (Figure 2a). In one case, the biopsy revealed no signs of villus atrophy in the duodenal mucosa, with raised intraepithelial lymphocytes (>30) and crypt hyperplasia consistent with a Marsh score of 2. In another case, the patient tested positive with the test strips and the serological test results were consistent with dermatitis herpetiformis associated with CD (Figure 2b). During the diagnostic procedure, this child developed a pruritic rash on the back, buttocks, and elbows but had experienced no digestive symptoms.

Based on the results of the serological tests for anti-transglutaminase and anti-endomysial IgA antibodies and the biopsies, the prevalence of CD in the sample group was 3% (CI 95%, 1.4–6.4%, Figure 1b).

The average age of patients with CD ( $n = 6$ ) was  $36.1 \pm 10.1$  mo. Half of them were male. All were initially asymptomatic. Table 2 shows the variables for the six patients initially diagnosed with CD based on the serological tests and whose diagnoses were later confirmed histologically.

The clinical and sociodemographic variables and family history of the children with CD were no different to those of the 192 healthy subjects ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in the digestive symptoms of the group with CD and the group without, with very similar percentages for the frequency of abdominal pain, vomiting, and anorexia, among others.

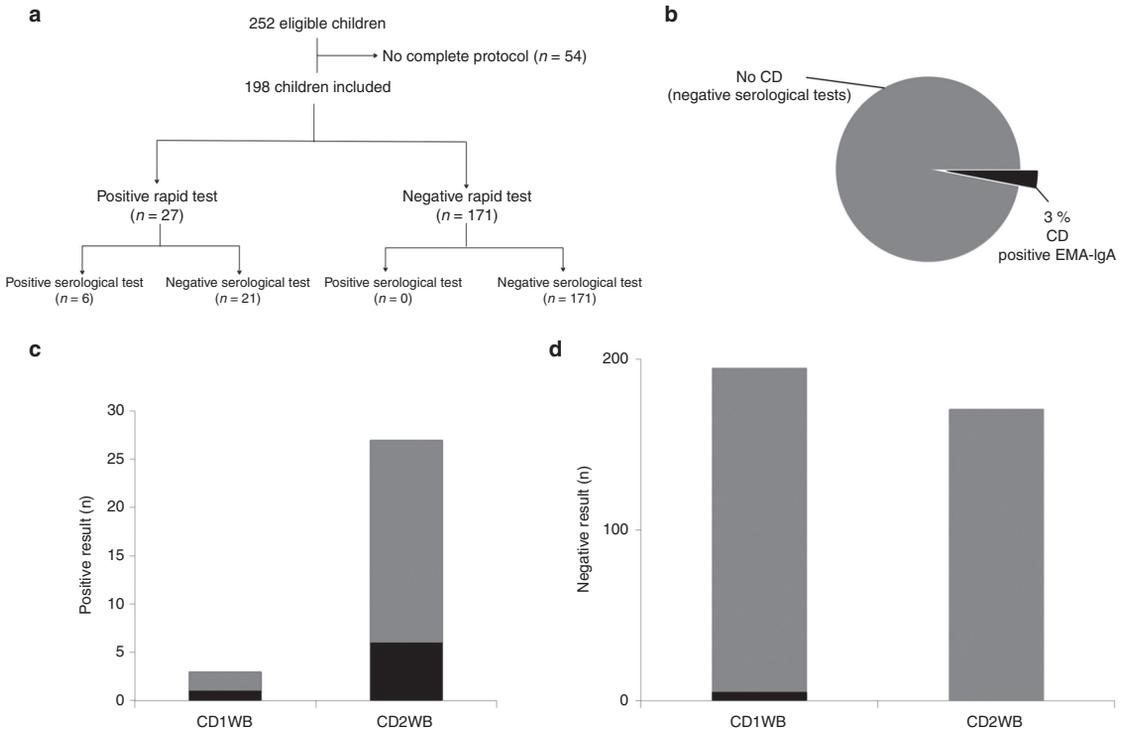
The analytical and anthropometric variables for the patients with and without CD are shown in Table 3. The blood glucose, creatinine, urea, and electrolyte results were not different between the two groups. However, the total cholesterol and albumin levels were lower in the group with CD (statistically significant,  $P < 0.05$ ). The weight and height-for-age percentiles were within the normal range according to the percentile charts used (11), with no statistically significant differences between the six patients with CD and the 192 without. The height-for-age percentile comparison was not statistically significant, but the data suggest that patients with subclinical CD are more likely to be shorter than average.

#### Analysis of the Diagnostic Validity of the Point-of-Care Test (Operon)

As Figure 1c,d shows, 27 of the subjects tested positive for CD with at least one of the test strips used. Of these, all tested positive with the CD2WB strip except 1, who had a weak positive result with the CD1WB strip and was eventually confirmed not to have CD. All of the remaining 171 subjects tested negative with both test strips. None of these 171 patients tested positive with the serological tests and there was no confirmed case of CD. The sensitivity of CD2WB alone and both strips together is therefore 100%.

Figure 1c shows the distribution of cases with positive results with the test strips. Of the three subjects who tested positive with CD1WB, only one was later confirmed to have CD. Similarly, of the 27 initially positive tests with CD2WB, only 6 were later confirmed to be CD. The positive predictive value of both tests for diagnosing CD was therefore limited in this study population where CD prevalence was low (3%).

However, the analysis of cases with negative capillary blood test results revealed interesting findings in terms of the sensitivity and negative predictive value of the strips. These are shown in Figure 1d. The negative predictive value of both test strips is high; in other words, the likelihood of a patient having CD when the capillary test is negative is very low. The percentages of true positives and negatives, false positives and negatives, sensitivity, and specificity are shown in Table 4.



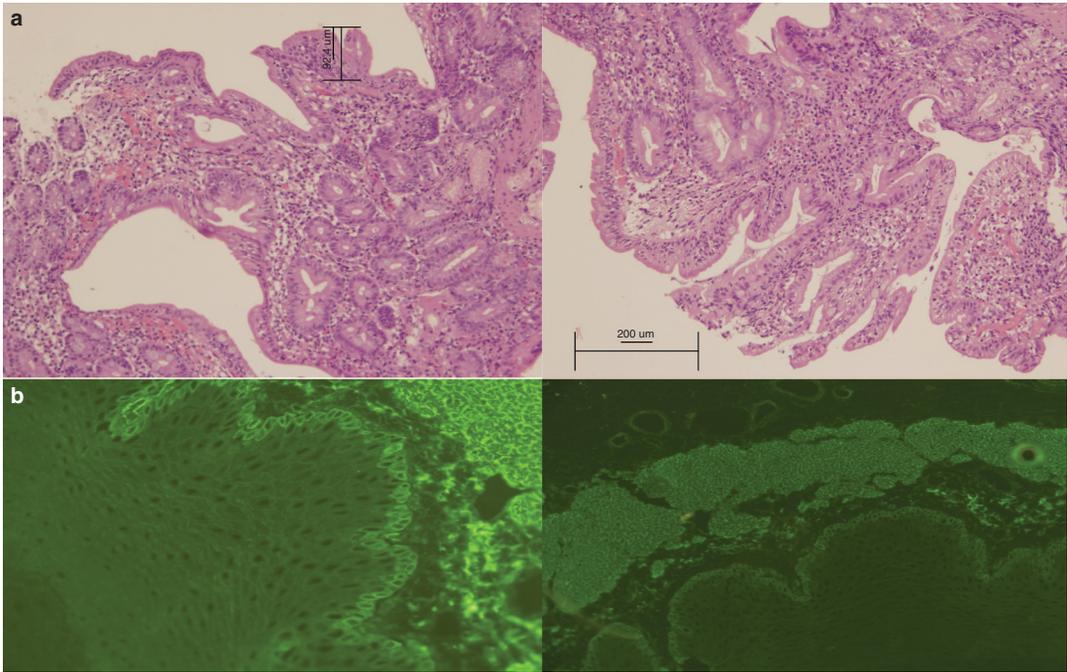
**Figure 1.** Results. (a) Flow chart of study. (b) Prevalence of subclinical celiac disease (CD) of 3%. (c) Diagnostic validity of CD1WB and CD2WB test strips in positive cases. (d) Diagnostic validity of CD1WB and CD2WB test strips in negative cases. Note the very low proportion of false negatives for both strips. Cases with CD are represented in black in panels b–d, and healthy children are represented in gray.

DISCUSSION

CD is a large-scale health problem and could be considered one of the most frequent genetic autoimmune diseases in the Western world. CD’s high prevalence, its associated comorbidities in the short and long term, and the fact that an effective treatment is available mean that the disease is a good candidate for a screening program (4,14). Screening would not only detect “subclinical” CD patients but also atypical patients who are difficult to diagnose because of their non-specific symptoms (15–17). Despite this, previous studies have argued against screening for CD because “asymptomatic” patients may not adhere to a gluten-free diet (18). We have assessed a new technique for detecting subclinical CD by testing for specific antibodies using a visual immunochromatographic test kit. The kit tests capillary blood, providing a quick and simple diagnosis at the point of care, making it suitable for use in primary care centers (19,20). Point-of-care tests are quick to use, inexpensive, and not technically complex. They also offer a further advantage over other tests studied previously, in that serum IgA does not need to be measured, and the test can therefore be used in patients with an IgA deficiency, a frequent condition in patients under 3 y of age. The test can be performed easily by pediatricians or general practitioners.

The high sensitivity of the CD2WB test found here allows us to conclude that it is an excellent screening method, guaranteeing detection of CD in all patients. However, the data should be interpreted carefully, as although the sensitivity and negative predictive value of the CD2WB test strip were both 100%, the negative predictive value of the CD1WB strip was 97.4%. This is due more to the low prevalence of CD in the population analyzed than to the value of the test itself, which had a sensitivity of just 16.6%. As the overall prevalence of CD in the sample group was 3%, the positive predictive value could be expected to be low (0.22), and more specific tests would be required in order to confirm the diagnosis. According to the data collected here, if a patient tests positive with the CD2WB strip, their likelihood of having CD increases from 3 to 22% (likelihood ratio positive 9); if the patient tests negative, their likelihood of having CD does not change (likelihood ratio negative 0.8).

It is very interesting that the study population consisted of asymptomatic subjects who would never have been tested for CD basing on their clinical symptoms. They were only diagnosed and a gluten-free diet prescribed at an early stage of the disease thanks to the new screening method studied. Previous studies have assessed the same kit (Operon) or other similar methods (Biocard, ANI Biotech, Finland) in subjects with CD, suspected CD or with close family members with CD, i.e.,



**Figure 2.** Diagnosis of CD in two cases (a) Case 2 biopsy with hematoxylin and eosin stain showing villus atrophy (10× magnification in both panels). (b) Case 5, a 41-mo-old male diagnosed with dermatitis herpetiformis using secondary immunofluorescence; note IgA acanthocytes on monkey oesophagus substrate (40× magnification on the left panel, and 20× on the right panel).

**Table 2.** Test results for the six patients diagnosed with CD (cut-off value for IgA and IgG tTG and AGA 10U/ml, and for EMA-IgA, using monkey distal esophagus substrate, a cut-off value 1/5 dilution)

	Age (months)	Sex	CD1WB	CD2WB	AGA-IgA	AGA-IgG	tTG-IgA	EMA-IgA	Biopsy
Case 1	24	Female	–	+	13	7.2	16	+	Marsh 3b
Case 2	36	Male	–	+	69	55	91	+	Marsh 3c
Case 3	50	Male	+	++	>200	211	>200	+	Marsh 3c
Case 4	25	Female	–	++	>200	475	>200	+	Marsh 3b
Case 5	41	Male	–	+	2.2	4.8	14	+	Marsh 3c
Case 6	41	Female	–	+	5.3	13	57	+	Marsh 2

groups with a higher prevalence of CD. In all of those studies the positive predictive value of the test was much higher than the value found here, and the sensitivity results were also close to 100%. However, our study supports previous evidence to demonstrate the real value of this test kit as a CD screening method in asymptomatic subjects (12).

The prevalence of CD in our study group of apparently healthy patients suggests that 1 in 33 people have subclinical CD. This is much higher than the prevalences found in previous studies, and higher than expected. This high prevalence is even more significant given the age of the study population (2–4 y) and the lack of initial symptoms in the cohort. To date, the highest prevalence in a healthy, asymptomatic Spanish population was found by García Novo (1 in 220), and higher prevalences have only been found by Maki *et al.* in Finland

(1 in 98), and in studies in a Saharawi population (1 in 18) (1–4,21–26). The sample group of patients with CD here was small, so it is impossible to draw reliable conclusions about their clinical, analytical, or nutritional status. However, the results suggest that CD patients tend to have early biochemical markers of malnutrition, such as low albumin levels and smaller subscapular skinfolds.

**Conclusion**

The prevalence of subclinical CD found in the sample group of children aged 2–4 was higher than the prevalences found in previous studies. The clinical, analytical, and nutritional variables for patients with and without CD were similar.

The sensitivity and negative predictive value of the CD2WB immunochromatographic test strips in the sample group were

**Table 3.** Analytical and anthropometric variables of patients with and without CD

Variables	CD (n = 6)	No CD (n = 192)	P value
Anthropometric data (mean ± SD)			
Weight (kg)	14.0 ± 2.3	14 ± 2.55	NS
Height (cm)	94.3 ± 7.7	92.8 ± 6.84	NS
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	16.0 ± 0.5	16.2 ± 1.61	NS
Abdominal girth (cm)	49.7 ± 2.4	41.9 ± 4.4	NS
Arm circumference (cm)	15.8 ± 1.03	15.7 ± 6.58	NS
Head circumference (cm)	49.4 ± 1.8	49.2 ± 2.9	NS
Triceps skinfold (mm)	9.1 ± 1.3	10.4 ± 2.3	NS
Biceps skinfold (mm)	5.3 ± 1.0	6.4 ± 1.9	NS
Weight-for-age percentile	49.5 ± 21.9	55 ± 27.8	NS
Height-for-age percentile	34.9 ± 24.9	46.7 ± 28.5	NS
Analytical variables			
Glucose (mg/100 ml)	76.8 ± 4.3	77.2 ± 9.5	NS
Urea (mg/100 ml)	25.1 ± 4.5	28 ± 6.5	NS
Creatinine (mg/100 ml)	0.3 ± 0.06	0.3 ± 0.05	NS
Uric acid (mg/100 ml)	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.7	NS
Total cholesterol (mg/100 ml)	135.6 ± 9.8	163.8 ± 30.2	0.02
Triglycerides (mg/100 ml)	72 ± 37.0	77 ± 41.7	NS
Calcium (mg/dl)	9.7 ± 0.3	9.9 ± 0.4	NS
Phosphorus (mg/100 ml)	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.3	NS
Sodium (mEq/l)	139.5 ± 1.7	138.6 ± 2.4	NS
Potassium (mEq/l)	4.8 ± 0.3	4.7 ± 0.4	NS
Ferritin (ng/ml)	67.6 ± 52.6	37.9 ± 26.2	0.01
Total protein (g/100 ml)	6.9 ± 0.2	6.8 ± 0.4	NS
AST (IU)	42.1 ± 11.5	36.7 ± 9.4	NS
ALT (IU)	27.6 ± 19.3	18.8 ± 13.9	NS
Albumin (g/dl)	4.2 ± 0.3	4.5 ± 0.3	0.02
Prealbumin (mg/dl)	14.3 ± 2.8	17.5 ± 4.1	NS
Transferrin (mg/dl)	303.6 ± 31.5	299 ± 38.5	NS
CRP (mg/dl)	0.8 ± 1.1	0.5 ± 1.15	NS
Hemoglobin (g/dl)	11.8 ± 2.1	12.6 ± 1.2	NS
Leukocytes (x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.1 ± 2.8	9.3 ± 2.7	NS
MCV (fl)	76.1 ± 7.1	74 ± 14.5	NS
MCH (g/dl)	24.3 ± 3.7	27 ± 6.7	NS
MCHC (g/dl)	31.9 ± 2.7	33.8 ± 1.4	NS

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CD, celiac disease; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; NS, not significant.

100% and 1, respectively. The sensitivity of the CD1WB test strip was 16.6%. In conclusion, the CD2WB test strip provides excellent diagnostic validity as a screening test to detect subclinical CD.

## METHODS

Children between 2 and 4 y of age from the same Healthcare District (Maracena, Granada) were recruited into a prospective cohort between May 2009 and April 2012. Two hundred and fifty-two

**Table 4.** Test strip sensitivity, specificity, and predictive values

	CD1WB	CD2WB
Sensitivity (TP/TP+FN)	16.6%	100%
Specificity (TN/TN+FP)	98.9%	89.1%
Positive predictive value (TP/TP+FP)	0.33	0.22
Negative predictive value (TN/TN+FN)	0.98	1
Likelihood ratio positive (LR+) (sensitivity/1-specificity)	8	9.09
Likelihood ratio negative (LR-) (1-sensitivity/specificity)	0.85	0

FN, false negative; FP, false positive; LR, likelihood ratio; TN, true negative; TP, true positive.

subjects were selected using a computer-generated random sequence. Informed consent forms were signed by the parents or guardians of 198 of the subjects, who were therefore recruited. The inclusion criteria required an absence of symptoms suggestive of CD at the time of recruitment; so, patients with suspected CD or a confirmed diagnosis were excluded. Patients with minor, sporadic symptoms, and in no case suggestive of CD were not excluded. This study was approved by the Granada (Spain) Healthcare District's Ethics Committee and Virgen de las Nieves University Hospital Ethics Committee, and an informed consent form was signed by the subject's parents or guardians in all participants.

## Data Collection

All of the patients underwent a clinical examination and their clinical, anthropometric, and nutritional variables were collected. During the same appointment, rapid test kits manufactured by Operon were used to detect immune markers in the subjects' capillary blood serum. These kits consist of the following two test strips: (i) SIMPLE-CD1WB: detects antibodies (IgA/IgG/IgM) against human tissue transglutaminase. (ii) SIMPLE-CD2WB: detects IgA-type antibodies against human tissue transglutaminase and antibodies against gliadins.

Whatever the results of those rapid tests, the following data were then collected for all subjects: complete blood count, blood chemistry, nutritional variables, and growth scores (including weight, height, arm circumference, and subscapular, triceps, and biceps skinfold measurements). Serological tests for CD antibodies were also performed: anti-tissue transglutaminase IgA and IgG (tTG IgA and tTG IgG) and deamidated gliadin peptide (DGP-IgA and IgG), using EliA Celikey (IgA kit Phadia, Uppsala, Sweden), and anti-endomysial antibodies (EMA-IgA) using secondary immunofluorescence, in accordance with the manufacturer guidelines (Thermo Scientific, Phadia for tTG with a cut-off value for IgA and IgG 0–10 U/ml and DiaMedix, (Miami, FL) for antiendomyosial antibodies (EMA) using monkey distal esophagus substrate with a cut-off value 1/5 dilution).

In cases where CD was thought highly likely, an upper gastrointestinal endoscopy was performed and biopsies taken for histological analysis, including bulb biopsies from the duodenum.

## Statistical Analysis

The statistical analysis was carried out using SPSS 17.0 (Chicago). In order to study the prevalence of subclinical CD, descriptive measures were used calculating a CI of 95%. The clinical, analytical, and anthropometric variables of subjects with CD were analyzed by calculating central tendency (mean and median) and dispersion (SD). These measures were compared with those of the group without CD using the Student's *t*-test and Fisher's exact test. The level of significance was set at *P* < 0.05.

In order to assess the validity of the new immunochromatographic diagnostic test, a cross-sectional analysis was carried out using the detection of anti-transglutaminase and anti-endomyosial antibodies as the gold standard. The proportions of true and false positives and negatives were calculated. These were then used to calculate the positive and negative predictive values and specificity of the new test.

## STATEMENT OF FINANCIAL SUPPORT

José Maldonado and Rosario Moreno-Torres received a grant from the "Sistema Andaluz de Salud" (Andalusian Health System).

Disclosure: none were declared.

## REFERENCES

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286–92.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al.; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:587–95.
3. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517–24.
4. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013;131:e687–94.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; 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* 2012;54:136–60.
6. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, Gorác G, Vámos A, Szabó T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:26–30.
7. Korponay-Szabó IR, Raivio T, Laurila K, et al. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:729–37.
8. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:147–54.
9. Raivio T, Korponay-Szabó I, Collin P, et al. Performance of a new rapid whole blood coeliac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* 2007;39:1057–63.
10. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628–31.
11. Baviera LC, Aliaga ED, Ortigosa L, et al. Celiac disease screening by immunochromatographic visual assays: results of a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:546–50.
12. Korponay-Szabó 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* 2007;335:1244–7.
13. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, et al. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:416–21.
14. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–51.
15. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion* 2009;80:185–91.
16. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:611–4.
17. Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA, et al. Subclinical celiac sprue. Increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:16–21.
18. Fabiani E, Taccari LM, Rättsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr* 2000;136:841–3.
19. Shamir R, Yehezky-Schildkraut V, Hartman C, Eliakim R. Population screening for celiac disease: follow up of patients identified by positive serology. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:532–5.
20. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:14–21.
21. Ferre-López S, Ribes-Koninckx C, Gencor C, et al. Immunochromatographic sticks for tissue transglutaminase and antigliadin antibody screening in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:480–4.
22. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S57–67.
23. Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991;66:608–11.
24. Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Martín Bejarano E, Zuazo Zamalloa E, Corera Sánchez M, Escudero Jiménez F. [Incidence of celiac disease in Vizcaya]. *An Esp Pediatr* 1991;35:251–3.
25. García Novo MD, Garfía C, Acuña Quirós MD, et al. [Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:337–42.
26. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398–402.

