



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN CANTABRIA

Epidemiology of Celiac Disease in Cantabria

Director: Pedro Muñoz Cacho

Tutor: Marcos López Hoyos

Doctoranda: Alejandra Blanco García

Santander 2025



D. PEDRO MUÑOZ CACHO, Doctor en Medicina de la Universidad de Cantabria, y D. MARCOS LÓPEZ HOYOS, Doctor en Medicina y Profesor Titular de la Universidad de Cantabria.

HACEMOS CONSTAR:

Que **DÑA. ALEJANDRA BLANCO GARCÍA** ha desarrollado bajo nuestra dirección el trabajo titulado: “PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN CANTABRIA”, que reúne las características de originalidad, diseño y conclusiones como Tesis Doctoral y con el que opta al **Grado de DOCTOR** en la Universidad de Cantabria.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos y certificamos en Santander; a 01 de Abril de 2025.

Fdo. Dr. Pedro Muñoz Cacho

Fdo. Dr. Marcos López Hoyos

DEDICATORIA

A mi padre Jaime, quien me
aconsejó realizar la tesis doctoral.

Que los vientos del norte impulsen
las velas de mi barco para seguir
navegando en tu memoria.

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta tesis no habría sido posible sin las ideas y aportaciones de los doctores Pedro Muñoz Cacho y Marcos López Hoyos, a quienes agradezco su apoyo facilitándome todo lo necesario para elaborar este trabajo y orientarme hacia el objetivo final del mismo.

Al doctor Juan Irure Ventura, compañero de residencia, cuya contribución sobre análisis genéticos de la enfermedad celiaca, ha hecho posible parte de esta tesis.

A los doctores Jose Antonio Riancho Moral y Carlos Sainz Fernández, miembros del tribunal de mis evaluaciones, por sus orientaciones en la mejora de este trabajo y su trato cariñoso en la evaluación de Octubre de 2020.

A la doctora Silvia Montes Gómez, mi tutora de residencia, quien apoyó en todo momento mis objetivos profesionales de realizar la tesis doctoral.

A Mario Fernández Gómez y Lucrecia García Aja por la elaboración de las ilustraciones gráficas de este trabajo.

Por último, y no menos importante, a mi padre y a mi madre, quienes me educaron desde la infancia en la búsqueda del conocimiento, la responsabilidad de realizar bien mi trabajo y la contribución a la felicidad de los demás.

INDICE

INDICE DE TABLAS.....	17
INDICE DE FIGURAS.....	19
INDICE DE ABREVIATURAS.....	21
RESUMEN	25

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN	29
1.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA	29
1.2. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA.....	31
1.3. PREVALENCIA.....	31
1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	33
1.4.1. MANIFESTACIONES EN EL NIÑO	34
1.4.2. MANIFESTACIONES EN EL ADULTO	34
1.5. PATOGENIA.....	35
1.5.1. FACTORES AMBIENTALES.....	35
1.5.2. FACTORES GENÉTICOS	36
1.6. DIAGNÓSTICO	38
1.7. ENFERMEDADES ASOCIADAS	42
1.8. COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELIACA.....	42
1.9. SCREENING DE LA ENFERMEDAD CELIACA	42

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS.....	47
2.1. HIPÓTESIS	47
2.2. OBJETIVOS.....	47

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS	51
3.1. DISEÑO.....	51
3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.....	51
3.3. FUENTE DE DATOS	51
3.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA	52
3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	52
3.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	52
3.7. VARIABLES REGISTRADAS.....	53
3.8. RECOGIDA DE DATOS	53
3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
3.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	54
3.11. FINANCIACIÓN	54
3.12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	54

RESULTADOS

IV. RESULTADOS	57
4.1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD, SEXO Y ÁREA SANITARIA	57
4.2. PREVALENCIA GENERAL	59
4.3. PREVALENCIA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO.....	59
4.4. DIAGNÓSTICO POR AÑOS.....	60
4.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS AUTOINMUNES	62
4.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS NO AUTOINMUNES	63
4.7. TIPAJES HLA	63
4.8. BIOPSIAS	64

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN.....	67
5.1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN CANTABRIA	67
5.2. DIFERENCIAS RESPECTO AL SEXO, A LA EDAD Y ÁREA GEOGRÁFICA DENTRO DE LA COMUNIDAD	72

5.3. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS EN LA ÚLTIMA DÉCADA	74
5.4. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELIACA	75
5.4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS AUTOINMUNES	75
5.4.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO AUTOINMUNES	81
5.5. PATRONES ANTIGÉNICOS HLA.....	82
5.6. AGREGACIÓN FAMILIAR	82
5.7. BIOPSIAS	83

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.....	87
------------------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFÍA.....	91
-------------------------------	-----------

ANEXOS

VIII. ANEXOS.....	107
8.1. ANEXO 1 – HOJA-CUADERNO RECOGIDA DE DATOS	107
8.2. ANEXO 2 – TABLA DE RECOGIDA DE DATOS	109
8.3. ANEXO 3 -- APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DE CANTABRIA (CEIC).....	110
8.4. ESQUEMA DIAGNÓSTICO ESPGHAN 2020	111

PUBLICACIONES RELACIONADAS

IX. PUBLICACIONES RELACIONADAS	113
9.1. PUBLICACIONES RELACIONADAS.....	115

INDICE DE TABLAS

- ❖ **Tabla 1.** Datos demográficos: frecuencia y porcentaje en edad, sexo y área sanitaria en 2016
- ❖ **Tabla 2.** Prevalencia en familiares de primer grado: frecuencia y porcentaje con datos y sin datos de los padres, madres y hermanos/hermanas
- ❖ **Tabla 3.** Año de diagnóstico: frecuencia y porcentaje de diagnósticos por años
- ❖ **Tabla 4.** Manifestaciones clínicas autoinmunes asociadas: frecuencia y porcentaje de tiroiditis, dermatitis, diabetes mellitus tipo I, Síndrome de Down y otras patologías autoinmunes
- ❖ **Tabla 5.** Manifestaciones clínicas no autoinmunes: frecuencia y porcentaje de migraña y reflujo gastroesofágico
- ❖ **Tabla 6.** Tipaje HLA: muy alto riesgo (2.5/2.5, 2.5/2.2), alto riesgo (8/8, 2.5/8, 2.5/x), moderado riesgo (8/2.2, 2.2/2.2, 2.2/x, 8/x)
- ❖ **Tabla 7.** Biopsias al diagnóstico
- ❖ **Tabla 8.** Comparación de prevalencia de enfermedad celiaca entre estudios a nivel mundial
- ❖ **Tabla 9.** Comparación de prevalencia de enfermedad celiaca entre estudios a nivel europeo
- ❖ **Tabla 10.** Comparación de prevalencia de enfermedad celiaca entre estudios a nivel nacional

INDICE DE FIGURAS

- ❖ **Figura 1.** Capadoccia
- ❖ **Figura 2.** Samuel Gee
- ❖ **Figura 3.** Dicke
- ❖ **Figura 4.** Marsh
- ❖ **Figura 5.** Mapamundi
- ❖ **Figura 6.** Iceberg enfermedad celiaca
- ❖ **Figura 7.** Patogenia enfermedad celiaca
- ❖ **Figura 8.** Clasificación de Marsh
- ❖ **Figura 9.** Esquema diagnóstico ESPAGHAN 2020
- ❖ **Figura 10.** Histograma por años
- ❖ **Figura 11.** Número de diagnósticos por años
- ❖ **Figura 12.** Distribución por sexos
- ❖ **Figura 13.** Áreas sanitarias de Cantabria
- ❖ **Figura 14.** Número de diagnósticos por años ampliado a 2024
- ❖ **Figura 15.** Imágenes de lesiones características de dermatitis herpetiforme
- ❖ **Figura 16.** Imagen de lesión característica de vitíligo
- ❖ **Figura 17.** Imagen de lesiones características de psoriasis

INDICE DE ABREVIATURAS

- ❖ **CEIC:** Comité de Ética e Investigación de Cantabria
- ❖ **EC:** Enfermedad celiaca
- ❖ **ESPGHAN:** The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
- ❖ **HLA:** Antígeno leucocitario humano
- ❖ **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- ❖ **IC:** Intervalo de confianza
- ❖ **IgA:** Inmunoglobulina A
- ❖ **IgG:** Inmunoglobulina G
- ❖ **OMI:** Historia clínica de Atención Primaria
- ❖ **SCS:** Servicio Cántabro de Salud

RESUMEN

RESUMEN

ANTECEDENTES.

La enfermedad celiaca es una enteropatía causada por un proceso sistémico autoinmune de predisposición genética ante la ingesta de gluten y prolaminas afines existentes en cereales: trigo, cebada, centeno, avena e híbridos como el triticale. Es un problema de salud pública a nivel mundial debido a que con frecuencia hay prolongados retrasos entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico. La prevalencia estimada a nivel europeo ronda el 1%, con un rango entre 0,5%-1,26%, siendo más frecuente en el sexo femenino y en niños, en comparación con adultos.

OBJETIVOS.

Nuestro objetivo principal es describir la prevalencia de la enfermedad celiaca en nuestra Comunidad, Cantabria. Partiremos de una base de datos analíticos recogidos de 2007 a 2016. También describiremos las posibles diferencias en cuanto edad, sexo y áreas geográficas; la agregación familiar y las comorbilidades asociadas a la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Los datos para esta investigación se obtuvieron de una base de datos realizada en el laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), laboratorio de referencia para toda la Comunidad Autónoma de Cantabria, situada al norte de España. Los datos obtenidos de esta base recogen resultados analíticos desde Enero de 2007 a Enero de 2016, contando esta Comunidad con 582.206 habitantes a 2016. Los datos recogidos en esta base de datos son las pruebas inmunológicas, patrón antigénico HLA-DQ2 o HLA-DQ8, enfocadas a diagnosticar la enfermedad celiaca de la Comunidad de Cantabria, que han sido positivas, en dicho periodo de tiempo.

RESULTADOS.

La prevalencia de la enfermedad celiaca en Cantabria es del 0,14%. La edad media de diagnóstico fue de 17,92 años. Se ha observado un porcentaje mayor en el sexo femenino y en la edad infantil.

CONCLUSIONES.

El presente estudio pone de manifiesto que la enfermedad celiaca en la Comunidad de Cantabria esta infradiagnosticada. Es un dato importante a tener en cuenta en el momento de valorar pacientes con síntomas que pudieran estar relacionados con esta enfermedad para evitar un uso incrementado de consultas médicas hasta llegar al diagnóstico, además de evitar complicaciones a largo plazo de esta enfermedad.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La primera mención de la enfermedad celiaca remonta al siglo II d.C. por Capadocia (Figura 1). Se refería a este tipo de pacientes como los “Koliakos” de donde deriva la palabra celiacos: aquellos que sufren del intestino.



Figura 1. Capadocia

Sin embargo, no fue hasta 1888 cuando el médico británico Samuel Gee (Figura 2) imparte una conferencia en Londres describiendo la celiaquía como una malabsorción intestinal a algún alimento, que se da tanto en niños como en adultos.



Figura 2. Samuel Gee

En España hubo varios pediatras que observaron anomalías a nivel del tracto digestivo, como Santiago Cavengt Gutiérrez (1922) y Manuel Suárez Perdiguero (1945).

El mayor avance en el tratamiento tanto de los niños como de los adultos con enfermedad celíaca aparece tras la II Guerra Mundial cuando un pediatra holandés, el profesor Dicke (Figura 3), en la tesis doctoral que presentó en la Universidad de Utreche en 1950, demostró cómo los niños celíacos mejoraban de manera extraordinaria cuando se excluía de sus dietas el trigo, el centeno y las harinas de avena.



Figura 3. Dicke

En 1954 el británico Dr. Paulley observó cambios histológicos del intestino delgado de pacientes celíacos en sus cirugías, observando una atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. Es a finales del siglo XX (1992) cuando el Dr. Marsh (Figura 4) clasifica los grados de lesión del intestino delgado en 4 estadios en función de la severidad del cuadro.



Figura 4. Marsh

1.2. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celiaca es una enteropatía, alteración patológica a nivel del tubo digestivo, de mediación inmunitaria causada por una sensibilidad permanente al gluten (proteína presente en cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y triticale) en individuos con una base genética concreta (Kliegman 2009, Catassi 2022).

1.3. PREVALENCIA

Hasta los años 90, la enfermedad celiaca era considerada una enfermedad poco frecuente y que afectaba sólo a los niños. A raíz de la aparición de las pruebas diagnósticas de anticuerpos en 1997, se ha objetivado que no se trata de una enfermedad infrecuente, sino que es un problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, la prevalencia a nivel global no es totalmente conocida pues varía en función del área geográfica, posiblemente debido a las diferencias genéticas de la población, el consumo de productos con gluten, el uso de antibióticos, entre otros (Singh 2018, Lebwohl 2021).

Los estudios realizados estiman a nivel europeo una prevalencia en torno al 1% (Vergara 2018), sin embargo, varía según el país.

Por ejemplo, en Holanda, Suecia, Finlandia, Reino Unido e Italia se estima entre el 1% y el 3% de la población (Csizmadia 1999, Carlson 2001, Maki 2003, West 2003, Lioneti 2023). Estudios de screening llevados a cabo en Norte América, América del Sur y Oceanía, estiman una prevalencia similar a la europea debido a la relación ancestral europea que tiene la población (Hovell 2001, Rubio-Tapia 2012, Parra-Medina 2015,). Por el contrario, en Asia y África donde el consumo de cereales que contienen gluten no es tan marcado como en occidente, la prevalencia estimada es baja; aunque se cree que vaya en aumento en los próximos años debido al cambio en la alimentación como la introducción de alimentos tipo pizza o hamburguesas en estas regiones donde la ingesta de gluten era baja (Kang 2013, Gatti 2024).

Cabe destacar dos poblaciones a nivel mundial con la mayor prevalencia descrita:

- Una población específica del Sahara Occidental donde se describe una prevalencia de enfermedad celiaca del 5,6%. Se trata del lugar a nivel mundial con la mayor prevalencia, en probable relación con la consanguinidad de la población, además de la alta tasa de consumo de gluten (Lionetti 2015).
- Una población a nivel del sur de Brasil, los Minnonitas, donde se describe una prevalencia del 3,47%, segundo lugar con mayor prevalencia a nivel mundial (Oliveira 2023) (Figura 5).

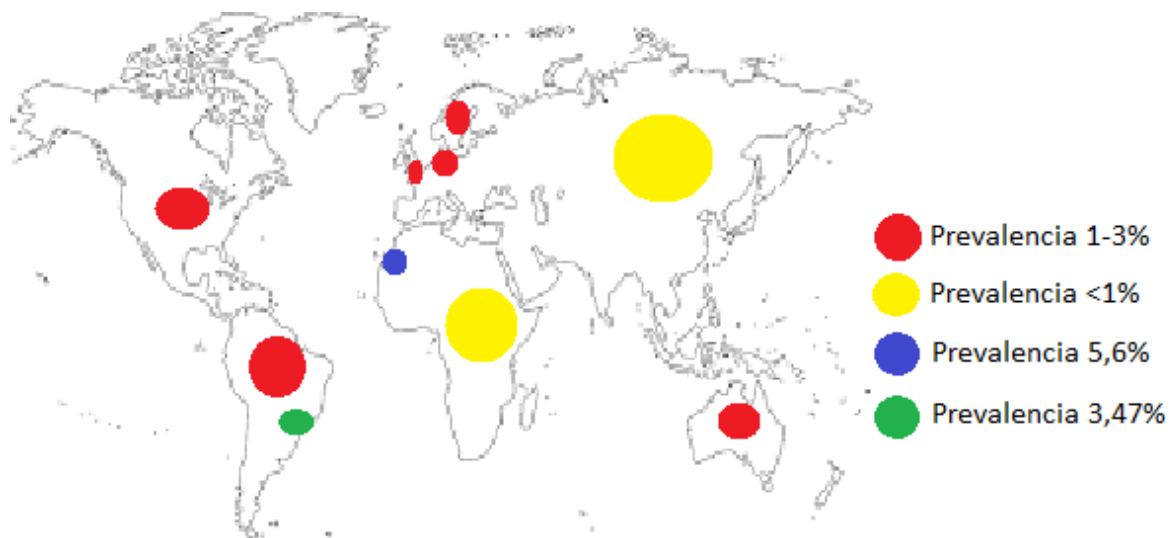


Figura 5. Mapamundi

En el caso de España, hay varios estudios poblacionales donde se estima una prevalencia del 0,26% (Riestra 2000, Navalon-Ramón 2015).

Si tenemos en cuenta los datos descritos anteriormente, podemos deducir que existen casos sin diagnosticar. Esto es debido a que la enfermedad celiaca se comporta como un *iceberg*, con casos silentes y latentes no diagnosticados (West 2003) (Figura 6).

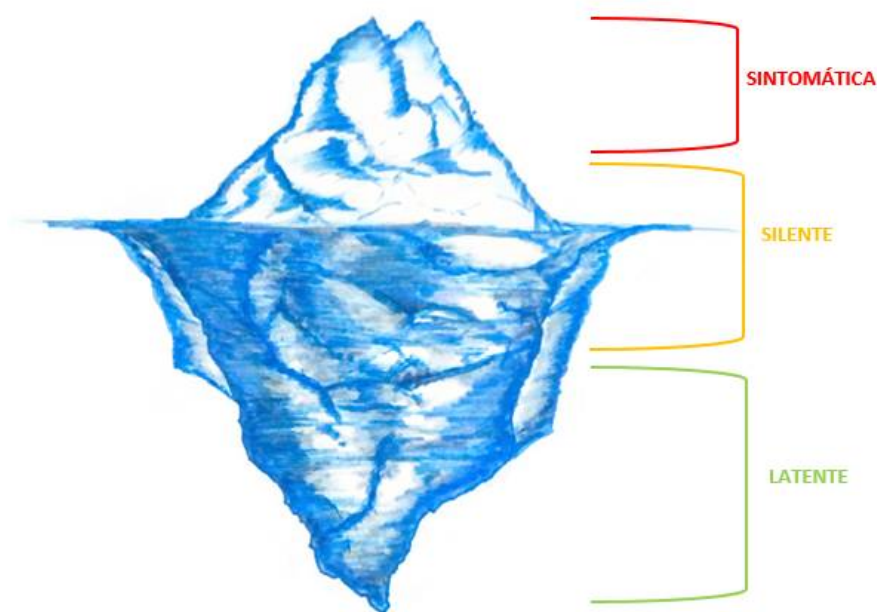


Figura 6. Iceberg de la enfermedad celíaca

Se trata de una enfermedad más frecuente en el sexo femenino que en el masculino a razón de 2:1 o 3:1 (Aziz 2017, King 2020, Ashtari 2021); y en niños en comparación con adultos (Mariné 2010, Singh 2018, King 2020, Ashtari 2021). Además, existen grupos de riesgo donde la prevalencia es más elevada, como en familiares de primer grado de enfermos celíacos, por lo que en estos casos estaría justificada la búsqueda activa de la enfermedad (Fasano 2003, López-Hoyos 2003, Vergara 2005, Gatti 2024).

1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El modo de presentación clínica es muy variable, va a depender de la edad y de la respuesta al gluten de cada paciente.

Existen una serie de síntomas clásicos, como son los síntomas de malabsorción, que se observan más en niños: la diarrea, distensión abdominal y falta de crecimiento. Sin embargo, la enfermedad se puede presentar con síntomas abdominales menos específicos como podrían ser estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas o vómitos...

Además, hay otras manifestaciones extraintestinales que pueden conllevar a una difícil identificación de la enfermedad, como podrían ser irritabilidad, depresión, ansiedad, migraña, defectos en el esmalte de los dientes, aftas orales, osteopenia, artralgias, menarquia retrasada, infertilidad, abortos recurrentes, anemia ferropénica, edemas periféricos; entre otros (Polanco 2008). Por último, se sabe que incluso la enfermedad se puede manifestar de forma “silente”, en la que no existen síntomas significativos.

Las formas de presentación de la enfermedad se pueden clasificar en (Ludvingsson 2012):

- **Enfermedad celiaca clásica:** síntomas típicos de malabsorción intestinal, con anticuerpos positivos y biopsia intestinal con atrofia de vellosidades.
- **Enfermedad celiaca atípica:** con síntomas extraintestinales o síntomas atípicos, con serología positiva y daños en la mucosa intestinal.
- **Enfermedad celiaca silente:** no presentan síntomas pero si anticuerpos positivos y lesiones a nivel de la mucosa del intestino delgado.
- **Enfermedad celiaca potencial:** síntomas variables con anticuerpos positivos pero con biopsia intestinal negativa.

1.4.1. MANIFESTACIONES EN EL NIÑO:

En los niños y adolescentes es más frecuente encontrar síntomas de malabsorción intestinal y deterioro nutricional. Además, como síntomas extraintestinales se puede observar estancamiento del crecimiento, talla baja, retraso puberal, amenorrea, anemia por déficit de hierro, fatiga, aftas orales...

1.4.2. MANIFESTACIONES EN EL ADULTO:

La presentación en la edad adulta no tiene síntomas gastrointestinales tan floridos como en la edad infantil, siendo una presentación más heterogénea y dificultando el diagnóstico. La enfermedad se diagnostica en esta etapa alrededor de los 40-45 años (Fasano 2003).

1.5. PATOGENIA

La enfermedad celiaca se desarrolla por una respuesta al gluten inapropiada en individuos genéticamente predispuestos.

El gluten, como ya hemos mencionado, es una proteína presente en los cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y triticale. Está formado por dos partes: la prolamina (gliadina) y la glutenina. Cuando el gluten es digerido por las enzimas gástricas, se libera la gliadina que es la fracción del gluten que provoca la sensibilización de los linfocitos de la lámina propia del intestino delgado.

La transglutaminasa tisular deamida la gliadina. Esta gliadina deaminada es reconocida por las células presentadoras de antígenos que se la presentan a los linfocitos T a través de las moléculas HLA II (DQ2 o DQ8) que se expresan en estas células presentadoras de antígenos (Polanco 2015). Además, debido a la activación de los linfocitos T se genera una cadena inflamatoria a través de citoquinas que dan lugar a la hiperplasia de las criptas y daño de las vellosidades del intestino delgado (Figura 7) (Moscoso 2016).

La causa de esta reacción inmunitaria depende de varios factores que se citan a continuación.

1.5.1. FACTORES AMBIENTALES:

La ingesta de gluten es el principal factor ambiental implicado en la enfermedad. Además, se han propuesto otros factores que pueden influir en el desarrollo de enfermedad celiaca:

- Inicio de consumo de gluten. Introducir gluten en la dieta antes de los 4 meses de vida se ha visto que incrementa la seroconversión y el riesgo de desarrollar enfermedad celiaca (Szajewska 2024). Además, un consumo excesivo de gluten durante los primeros años de vida (hasta los 5 años) está asociado con mayor riesgo de desarrollar enfermedad celiaca (Andres Aronsson 2019), aunque no se conoce cuál es la cantidad óptima.

- Exposición a antibióticos en edad temprana. Se ha objetivado que la toma de antibióticos altera la microbiota intestinal. Esta disbiosis puede tener relación con el desarrollo de la enfermedad celiaca. Sin embargo, no se ha encontrado una explicación causal para esta asociación (Marild 2013).
- Infecciones virales agudas en los niños, tanto respiratorias como gastrointestinales, aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad (Myléus 2012, Tsali 2024).
- Vacunación contra el rotavirus. Esta actuación de vacunación puede reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad celiaca en niños predispuestos (Kemppainen 2017).

1.5.2. FACTORES GENÉTICOS:

Desde los años 1970 se describe la asociación existente entre HLA y la enfermedad celiaca. Los enfermos celiacos presentan un heterodímero proteico HLA-DQ2-haplotipo 2.5 y 2.2 (alelos DQA1*05 and DQB1*02) o HLA-DQ8 (alelos DQA1*03 and DQB1*0302). Son heterodímeros que aparecen en el 30% de la población y que solo el 1% desarrolla la enfermedad, por lo tanto, son factores necesarios pero no suficientes para desarrollar la enfermedad (Sollid 2005, Bourgey 2007, Martínez-Ojinaga 2018).

En los últimos años se han identificado zonas del genoma independientes del HLA que podrían tener relación con la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad: genes que intervienen en la diferenciación de citoquinas y genes que intervienen en la activación de los linfocitos T (Kumar 2012).

Debido a esta base genética, la historia familiar, es decir, tener un familiar de primer grado con enfermedad celiaca, aumenta considerablemente el riesgo (Rubio-Tapia 2023).

Por ello el único tratamiento, hasta el momento, de la enfermedad celiaca, es seguir una dieta libre de gluten durante toda la vida. Esto puede conllevar implicaciones psicológicas y sociales, por lo que conocer la etiopatogenia de la enfermedad celiaca es importante con el fin de buscar nuevos tratamientos. Se ha buscado modificar el gluten para conseguir un gluten no inmunogénico, terapias que degraden el gluten a nivel intestinal y favorecer así la tolerancia al gluten, terapias que regulen la respuesta inmune adaptativa modulando la permeabilidad intestinal o las terapias de inducción de tolerancia al gluten (Vaquero 2017, Sollid 2024).

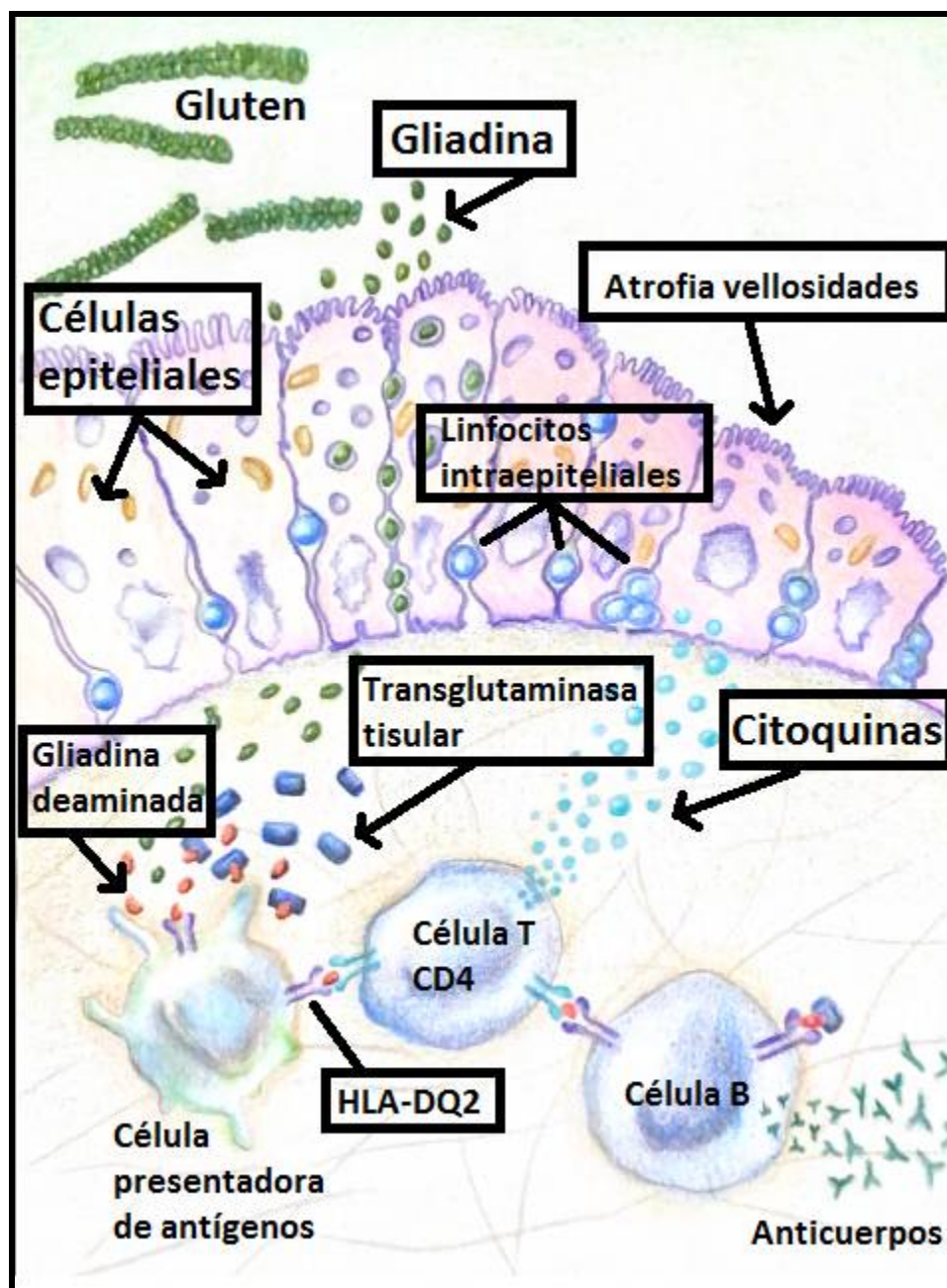


Figura 7. Patogenia de enfermedad celiaca

1.6. DIAGNÓSTICO

Desde la década de los 70 del siglo XX hasta la actualidad se han descubierto y publicado avances para el manejo adecuado de la enfermedad, tales como el desarrollo de los marcadores serológicos para el diagnóstico (anticuerpos antigliadina, anticuerpos antireticulina, anticuerpos antiendomiso y anticuerpos antitransglutaminasa), el descubrimiento de los genes de susceptibilidad HLA DQ2/DQ8 necesarios para desarrollar la enfermedad celiaca y el descubrimiento del autoantígeno transglutaminasa tisular.

Las pruebas llevadas a cabo hoy en día para el diagnóstico de la enfermedad celiaca se basan en los anticuerpos anti-transglutaminasa principalmente, como prueba de despistaje, debido a su alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, debe quedar claro que la negatividad de estos marcadores serológicos no excluye definitivamente el diagnóstico, siendo necesario recurrir a técnicas más avanzadas como el estudio genético cuando las sospechas son elevadas.

La enfermedad celiaca también está relacionada con la intolerancia a la lactosa debido a la alteración de las lactasas intestinales secundaria a la inflamación intestinal por el gluten. Sin embargo, según un estudio llevado a cabo (García-Peris 2018), las proteínas de la leche de vaca son capaces de generar aumento de los anticuerpos anti-transglutaminasa en pacientes no celíacos. Es decir, habrá que tener en cuenta el papel de otros alérgenos como las proteínas de la leche de vaca, cuando obtengamos valores altos de anticuerpo anti-transglutaminasa.

El estudio genético es útil debido a que prácticamente la totalidad de los enfermos van a presentar estudio genético positivo: HLA-DQ2 (alelos DQA1*05 y DQB1*02) o HLA-DQ8 (alelos DQA1*03 y DQB1*0302). La negatividad del estudio hace que el diagnóstico sea poco probable. Es decir, nos permite excluir la enfermedad celiaca con un 99% de certeza. Su determinación tiene utilidad en situaciones como: pacientes con sospecha clínica y estudios serológicos negativos, individuos de alto riesgo como familiares de primer grado o con enfermedades asociadas, pacientes con dieta sin gluten sin haber sido diagnosticados por biopsia intestinal o pacientes con serología positiva que rechacen la biopsia intestinal.

El Dr. Marsh en el año 1992 publicó un trabajo sobre la enfermedad celiaca donde describía las lesiones intestinales observadas tras realizar provocación con gluten en enfermos celiacos. Así, clasificó las biopsias intestinales realizadas en varios estadios (Figura 8) (Marsh 1992):

- Estadio I donde las vellosidades son normales pero hay infiltración linfocitaria.
- Estadio II con hiperplasia de las criptas pero donde las vellosidades aún son normales, además de haber mayor infiltración linfocitaria.
- Estadio III donde hay hiperplasia de las criptas, infiltración linfocitaria y comienza la atrofia vellositaria.
- Estadio 3c o IV donde la atrofia de las vellosidades es total.

El diagnóstico definitivo se realizará por biopsia duodenal, que debe siempre realizarse antes de retirar el gluten de la dieta. Podremos así confirmar la existencia de las lesiones anatomopatológicas compatibles con enfermedad celiaca y establecer, según los estadios de Marsh, el estadio de la enfermedad. Ninguna de los estadios de las lesiones duodenales son específicas de la enfermedad, pero si muy sugestivas, por lo que junto al resto de estudios llegaremos al diagnóstico definitivo.

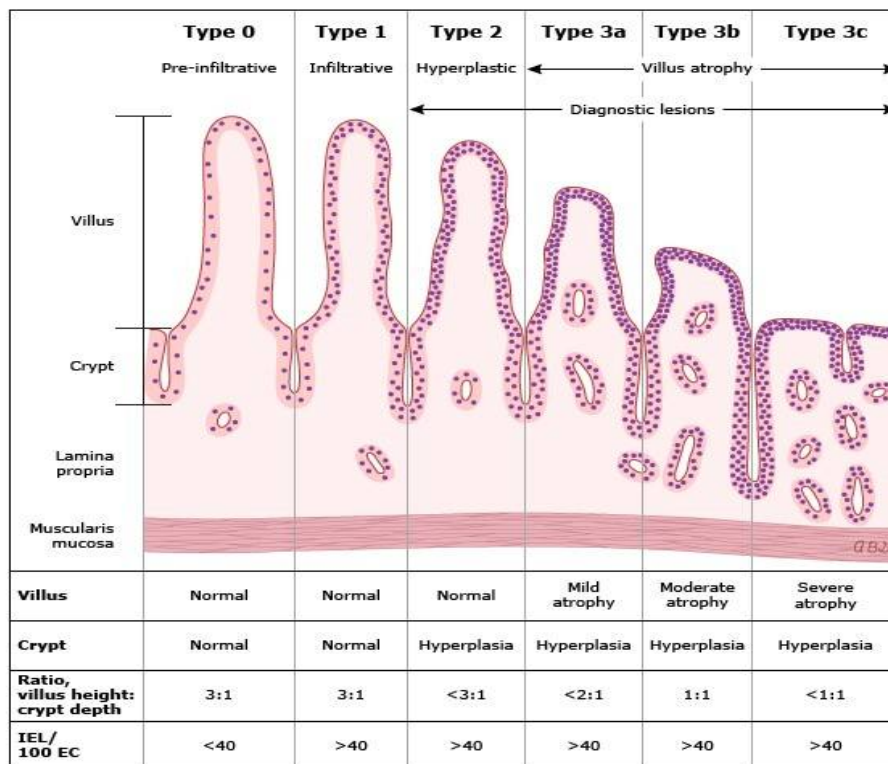


Figura 8. Clasificación de Marsh (Marsh 1992)

Según guías del The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) del año 2012, para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca obviando la biopsia intestinal, se tenían que cumplir los siguientes criterios: síntomas típicos de enfermedad celiaca, positividad de marcadores serológicos (anticuerpos antitransglutaminasa inmunoglobulina A [IgA] positivos x10 el límite normal, y anticuerpos antiendomiso positivos en una segunda muestra de suero), genotipo HLA DQ2 o DQ 8, además de responder a una dieta sin gluten.

Algunos autores (Selleski 2018) para intentar evitar la biopsia intestinal han estudiado la asociación entre la enfermedad celiaca y alelo de HLA-DQ2.2 en niños brasileños, sin embargo, no han llegado a la conclusión de que hubiera una asociación. Otros (Anderson 2013) sugieren que la combinación de HLA positivo junto con serología positiva, podría ahorrar muchas biopsias duodenales pues, en su caso, el 98% de las biopsias duodenales que se llevaron a cabo tenían un estudio genético positivo. Para poder llevar a cabo este planteamiento, sería conveniente conocer la prevalencia de genotipos en el área de interés, puesto que podría haber diferencias entre las distintas áreas poblaciones, en el mundo.

Actualmente, según la última publicación de las guías ESPGHAN en el año 2020, para omitir la biopsia intestinal, es suficiente determinar IgA total y ver que las cifras de anticuerpos antitransglutaminasa IgA sean de más de 10 veces por encima del límite alto de la normalidad y que los anticuerpos antiendomiso IgA, en una muestra de sangre diferente a la que se obtuvo para la determinación de los antitransglutaminasa IgA, sean positivos; sin ser ya necesario que existan síntomas clínicos y sin ser necesario la comprobación de la positividad de los HLA-DQ2 o HLA-DQ8. En los casos en que los anticuerpos antitransglutaminasa IgA sean positivos pero no en una cantidad de más de 10 veces el límite alto de la normalidad, o que los antiendomiso fueran negativos; habría que realizar la biopsia intestinal para evitar errores y falsos diagnósticos. En cuanto al estudio genético se realizará en los casos en los que se sospeche un falso negativo de la serología (Figura 9, Anexo IV).

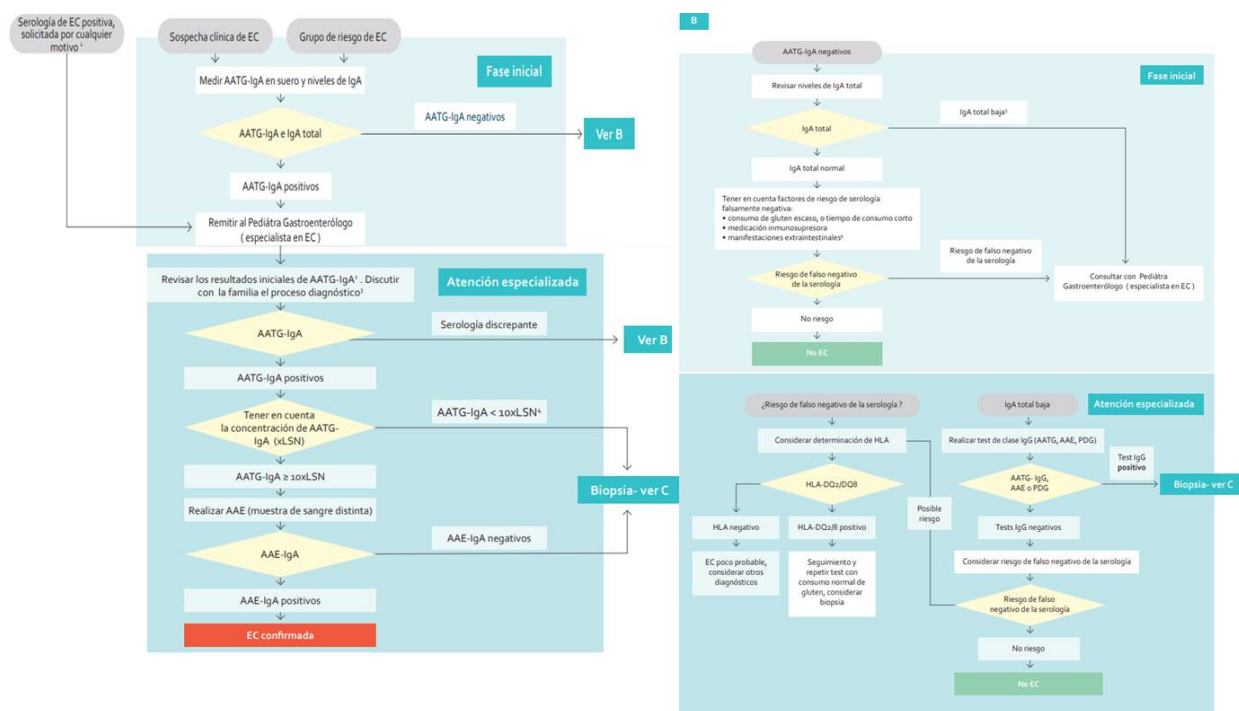


Figura 9. Esquema diagnóstico ESPGHAN 2020

Sin embargo, en 2023 el Colegio Americano de Gastroenterología ha actualizado también sus anteriores guías del año 2013, y establecen la biopsia intestinal como prueba final diagnóstica.

Sugieren que el diagnóstico se podría llevar a cabo cuando la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa IgA estuviera elevada en 10 veces por encima del valor normal, y que en una segunda determinación sanguínea, los anticuerpos antiendomiso fueran positivos. Esto coincide con las recomendaciones de ESPGHAN 2020, aunque el Colegio Americano de Gastroenterología cita las posibles limitaciones de este procedimiento. Como primera limitación establece que no se hagan los estudios de anticuerpos con métodos estandarizados ya que se ha observado a través de diferentes estudios, que la sensibilidad varía entre un 63% y un 93% dependiendo el laboratorio y la especificidad entre 93% y 100%. Como segunda limitación, que no se sigan estrictamente los criterios diagnósticos de la ESPGHAN, llevando a cabo diagnósticos erróneos. Es por ello que establecen la biopsia intestinal como la prueba diagnóstica definitiva de enfermedad celiaca.

1.7. ENFERMEDADES ASOCIADAS

En la enfermedad celiaca existen algunos grupos de riesgo de desarrollar la enfermedad, como son los familiares de primer grado y algunas enfermedades autoinmunes. Entre estas enfermedades autoinmunes podemos encontrar: la diabetes tipo I que se suele diagnosticar antes que la enfermedad celiaca, tiroiditis autoinmune, dermatitis herpetiforme, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Addison, síndrome de Down, síndrome de Turner, síntomas neurológicos, síntomas psiquiátricos... (Oliveira 2018, Conrad 2023, Yuan 2024). Al tener todas base autoinmune están relacionadas y se manifiestan de forma conjunta, por lo que ante el diagnóstico de alguna de estas enfermedades estaría justificado el cribado de enfermedad celiaca (Singh 2022).

1.8. COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Las complicaciones de la enfermedad celiaca suelen producirse cuando el diagnóstico es tardío, generalmente en la edad adulta o pacientes que no han realizado correctamente una dieta exenta de gluten. Se ha descrito que los pacientes con enfermedad celiaca tienen mayor probabilidad de desarrollar neoplasias: linfoma no Hodking y linfomas de células T (Silano 2007, Yuan 2024).

1.9. CRIBADO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Debido a la variabilidad de síntomas y presentaciones que tiene esta enfermedad, en muchas ocasiones se realizan diagnósticos tardíos: primero por el tiempo en que los pacientes tardan en consultar y segundo por el tiempo que pasa hasta el diagnóstico, pudiendo transcurrir hasta 10 años para llegar al diagnóstico (Fuchs 2018, Karhus 2022, Gatti 2024).

Ante esta situación se ha planteado el cribado de la enfermedad celiaca de forma masiva para un diagnóstico temprano. Por ejemplo, en Colorado (EEUU), se llevó a cabo un programa de cribado para enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1 en niños entre 1 y 17 años asintomáticos, haciendo seguimiento a los diagnosticados durante 12 meses. Se observó que mejoraba la adherencia a la dieta sin gluten, la calidad de vida y la deficiencia de hierro (Stahl 2024).

Siguiendo este esquema, en 2023 el Parlamento Italiano aprobó una ley en la que se realiza el cribado de diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celiaca en niños de entre 1 y 17 años como parte del programa de salud pública con el fin de reducir el impacto que provocan ambas enfermedades en la población (Bosi 2024).

La Organización Mundial de la Salud no considera que la enfermedad celiaca reúna los criterios necesarios para realizar un cribado poblacional porque no se conoce la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos. Se considera que hay que realizar más estudios para conocer mejor la enfermedad y sus síntomas (Castaño 2004). Por ello actualmente solo se recomienda el cribado en pacientes que pertenezcan a grupos de riesgo: individuos con familiares de primer grado con enfermedad celiaca y padecer enfermedades autoinmunes relacionadas con la enfermedad celiaca (Guía Espghan 2020).

Es importante conocer estos datos para concienciar a los médicos y a los responsables políticos sobre estrategias que permitan un diagnóstico precoz de esta enfermedad, mejorando la sintomatología de los pacientes y previniendo enfermedades asociadas a la enfermedad celiaca como el linfoma intestinal, al iniciar de forma temprana una dieta sin gluten. Conociendo estos datos se podrían ahorrar muchas visitas al médico por síntomas inespecíficos y leves, lo que podría suponer un importante ahorro económico a nivel sanitario y una menor carga social para estos pacientes.

II.OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Aunque el interés principal de esta tesis es descriptivo, se explorarán las siguientes hipótesis:

- La prevalencia acumulada de enfermedad celiaca en Cantabria es inferior a la descrita en los estudios de referencia de poblaciones europeas comparables.
- Existen diferencias en la prevalencia de enfermedad celiaca según las variables sociodemográficas: edad, sexo y área geográfica de residencia.
- Los pacientes con enfermedad celiaca tienen una incidencia superior que la descrita para la población general de su misma edad y sexo, de algunas enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades de base autoinmune.
- Existe una mayor prevalencia de enfermedad celiaca entre los familiares de primer grado que la esperada por azar.

2.2. OBJETIVOS

- Describir la prevalencia conocida de la enfermedad celiaca en la Comunidad Autónoma de Cantabria.
- Describir las posibles diferencias entre sexos, edad y áreas geográficas dentro de la Comunidad.
- Describir la evolución de la incidencia de nuevos diagnósticos en la última década.
- Identificar comorbilidades asociadas a la enfermedad celiaca.

- Describir los patrones antigénicos HLA más prevalentes en los pacientes celíacos.
- Evaluar la agregación familiar de la enfermedad.
- Comparar la prevalencia poblacional de la enfermedad en nuestra región con la prevalencia obtenida en estudios poblacionales de similares características.

Es importante conocer estos datos para poder concienciar a los médicos y los responsables políticos de estrategias que permitan un diagnóstico precoz de esta enfermedad, mejorando la sintomatología a los pacientes y previniendo enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca, al iniciar una dieta sin gluten precozmente.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Uno de los objetivos del estudio es conocer la prevalencia de la enfermedad celiaca en la Comunidad Autónoma de Cantabria, por lo que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo donde se analizan datos recogidos desde Enero 2007 a Enero 2016.

3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de realización del estudio es la Comunidad Autónoma de Cantabria, situada al norte de España. Esta Comunidad contaba con 582.206 habitantes a 2016, año de finalización del estudio.

3.3. FUENTE DE DATOS

Los datos se han obtenido de una base de datos del laboratorio de inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), laboratorio de referencia para toda la Comunidad Autónoma de Cantabria, situada al norte de España. En esta base de datos se recogen resultados analíticos de pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca desde Enero de 2007 a Enero de 2016.

Todos esos datos han sido corroborados a través de las historias clínicas de los pacientes mediante los siguientes sistemas:

- Visor Corporativo: base de datos general del Servicio Cántabro de Salud (SCS). Se pueden obtener datos demográficos de los pacientes, pruebas complementarias realizadas (tanto de laboratorio como de anatomía patológica), pruebas digestivas, episodios de consultas de especialistas, informes de hospitalización y cualquier información de la historia clínica del paciente que esté informatizada.

- Historia electrónica de Atención Primaria (OMI): permite ver datos personales y administrativos del paciente, antecedentes personales y familiares, obtener los datos de las consultas con el pediatra o el médico de familia, además de su receta electrónica de fármacos.

3.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La base de datos esta constituida por 811 pacientes y son las pruebas inmunológicas con resultado positivo que han sido solicitadas por los médicos con el fin de diagnosticar enfermedad celiaca en un paciente de la Comunidad Autónoma de Cantabria. Por lo tanto, los sujetos de estudio serán pacientes de cualquier edad y sexo y área geográfica de Cantabria, valorados en su Centro de Salud por su médico de Atención Primaria o pediatra, o bien en el Hospital por un Médico Especialista, que han sido diagnosticados de enfermedad celiaca a través de un análisis de sangre inmunológico.

3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Han sido incluidos todos los pacientes estudiados de enfermedad celiaca y de los que se han obtenido resultados positivos en el análisis inmunológico de sangre, es decir, que se ha observado que presentaban anticuerpos IgA y/o IgG anti-transglutaminasa positivos y anticuerpos antiendomiso positivos, además de HLA DQ2 y/o HLA DQ8 positivos.

3.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Excluiremos pacientes con falsos positivos en cuanto a enfermedad celiaca y pacientes diagnosticados en otras Comunidades Autónomas de los que no dispongamos de datos analíticos que corroboren la enfermedad.

3.7. VARIABLES REGISTRADAS

Las variables principales del estudio y su escala de medida son los que se muestran a continuación:

- Sexo: variable nominal
- Edad: variable numérica
- Área sanitaria: variable nominal
- Antecedentes familiares: variable nominal
- Enfermedades asociadas: variable nominal
- Patrón antigénico: variable nominal
- Biopsia duodenal: variable nominal
- Resultados de biopsia: variable ordinaria

Las categorías de las variables nominales y ordinales se especifican en el Anexo 1. La variable general de “enfermedades asociadas” consta de 6 categorías cerradas que describen enfermedades de base autoinmune y una séptima llamada “otras” donde se codificaran y agruparan las enfermedades no autoinmunes más frecuentemente observadas en los pacientes estudiados.

3.8. RECOGIDA DE DATOS

Los datos han sido recogidos en base al esquema del Anexo 1 y Anexo 2.

3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En todos los cálculos se ha empleado el programa IBM SPSS v25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

El análisis de datos se ha llevado a cabo del siguiente modo:

- Las variables cualitativas se han descrito con sus frecuencias absolutas y los porcentajes con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las variables principales.
- Las variables cuantitativas se han descrito con la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC).
- Dado que los objetivos de la tesis eran todos descriptivos no se han empleado ningún test de hipótesis.

3.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera limitación se debería a que es un estudio retrospectivo con una fecha límite (Enero 2016), por lo que datos como las enfermedades relacionadas con la enfermedad celiaca que se desarrollan en el tiempo, podrían no estar cuantificados: bien porque no se vayan a desarrollar en los individuos estudiados o bien porque a fecha Enero de 2016 todavía no las hayan desarrollado.

En segundo lugar, podría haber un posible infraregistro con respecto a estas enfermedades asociadas a la celiaquía basado en el registro de las historias clínicas.

3.11. FINANCIACIÓN

Este estudio no ha requerido financiación.

3.12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Antes de llevar a cabo este proyecto, se solicitó la aprobación del Comité de Ética e Investigación de Cantabria (CEIC) (Anexo 3).

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD, SEXO Y ÁREA SANITARIA

La base de datos completa estaba constituida por 36.281 pruebas diagnósticas de las cuales se evaluaron 811 pacientes con resultado positivo para enfermedad celiaca (260 varones y 551 mujeres).

Las edades fluctuaron entre 0 y 85 años, con una media de 17,92 años y una mediana de 7 años (Figura 10).

El 63,8% de los pacientes correspondió a menores o con edad igual a 17 años; el 25,8% entre 18 y 50 años; y el 10,4% a 51 años o mayores.

Podemos observar como la prevalencia desciende a partir de los 18 años, habiendo una curva ascendente entre los 30 y 40 años.

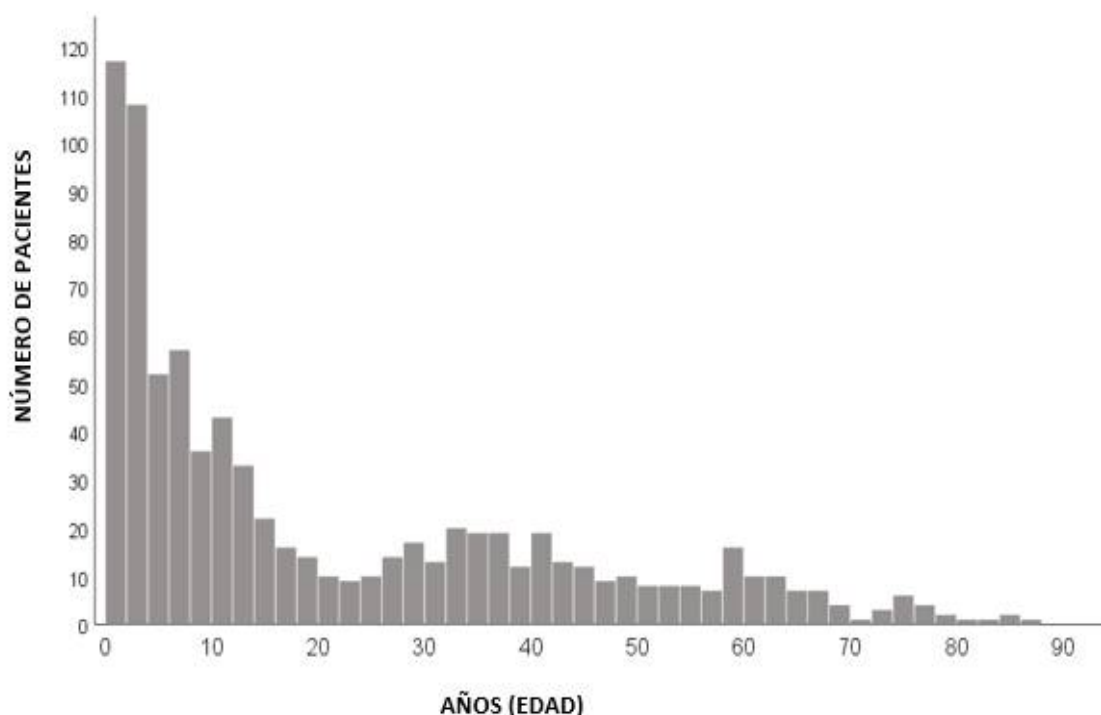


Figura 10. Histograma de edad

En la Tabla 1 podemos observar la prevalencia por grupos de edades, por sexo y por área sanitaria.

Con respecto a la edad, si describimos cada grupo hay 255 menores de 5 años siendo la prevalencia del 1,06%, entre los 5 y los 9 años hay 115 siendo la prevalencia del 0,41%, entre los 10 y los 19 años hay 128 siendo la prevalencia del 0,25%, entre los 20 y los 44 años hay 207 pacientes siendo la prevalencia 0,11%, entre los 45 y los 64 años hay 85 paciente siendo la prevalencia de 0,05% y con 65 años o mayores hay 21 pacientes siendo la prevalencia de 0,02%. Podemos observar como la prevalencia va disminuyendo desde los 5 años (1,06%) hasta los mayores de 65 años (0,02%).

Además, se muestra que la prevalencia en mujeres (0,18%) es el doble que en los varones (0,09%).

Por último, si observamos las cuatro áreas sanitarias, la prevalencia es similar en todas, alrededor de un 0,14%.

Tabla 1. Datos demográficos. Frecuencia y porcentaje de edad, sexo y área sanitaria a 2016.

DATOS DEMOGRÁFICOS				
VARIABLE	POBLACIÓN EN CANTABRIA	PACIENTES CELIACOS	PORCENTAJE (%)	IC 95%
EDAD				
<5	24.125	255	1,06	0,94 - 1,20
5-9	28.284	115	0,41	0,34 - 0,49
10-19	50.419	128	0,25	0,21 - 0,30
20-44	187.152	207	0,11	0,10 - 0,13
45-64	171.871	85	0,05	0,04 - 0,06
65+	120.355	21	0,02	0,01 - 0,03
TOTAL	582.206	811	0,14	0,13 - 0,15
SEXO				
Varones	282.988	260	0,09	0,08 - 0,10
Mujeres	299.218	551	0,18	0,17 - 0,20
AREA SANITARIA				
I Santander	318.889	437	0,14	0,13 - 0,15
II Laredo	99.522	136	0,14	0,12 - 0,17
III Reinosa	18.703	25	0,13	0,08 - 0,19
IV Torrelavega	145.092	208	0,14	0,12 - 0,16

4.2. PREVALENCIA GENERAL

La prevalencia de la enfermedad celiaca en la Comunidad Autónoma de Cantabria en 2016 era de 0,14%, teniendo en cuenta que en 2016 la población de la Comunidad era de 582.206 habitantes; con un intervalo de confianza de 0,13-0,15.

4.3. PREVALENCIA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO

De los 811 pacientes estudiados se habían realizado el haplotipo genético el 55,1% de los padres, el 55,6% de las madres y el 42,7% de los hermanos. Por el contrario, no disponemos de datos en el 44,9% de los padres, en el 44,4% de las madres y en el 57,2% de los hermanos.

De los padres de los que disponemos datos, el 3,4% eran celíacos, el 55,5% estaban asintomáticos pero presentaban tipaje de riesgo para desarrollar enfermedad celiaca, el 11,4% estaban asintomáticos y presentaban un tipaje negativo, y el 29,8% eran asintomáticos que no se habían realizado el estudio genético.

De las madres de las que disponemos datos, el 5,1% eran celíacas, el 57,9% estaban asintomáticas pero presentaban tipaje de riesgo para desarrollar enfermedad celiaca, el 11,5% estaban asintomáticas y presentaban un tipaje negativo, y el 25,5% eran asintomáticas que no se habían realizado el estudio genético.

De los hermanos de las que disponemos datos, el 15,3% eran celíacas, el 42,5% estaban asintomáticos pero presentaban tipaje de riesgo para desarrollar enfermedad celiaca, el 21,4% estaban asintomáticos y presentaban un tipaje negativo, y el 20,8% eran asintomáticos que no se habían realizado el estudio genético (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia en familiares de primer grado: frecuencia y porcentaje con datos y sin datos de padres, madres y hermanos/hermanas

PREVALENCIA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO						
VARIABLE	PADRE		MADRE		HERMANO/ HERMANA	
	N	%	N	%	N	%
CON DATOS	447	55,1	451	55,6	346	42,7
Asintomáticos con tipaje negativo	51	11,4	52	11,5	74	21,4
Celiacos	15	3,4	23	5,1	53	15,3
Asintomáticos con tipaje de riesgo	248	55,5	261	57,9	147	42,5
Asintomáticos sin tipaje	133	29,8	115	25,5	72	20,8
SIN DATOS	364	44,9	360	44,4	464	57,2

4.4. DIAGNÓSTICO POR AÑOS

En la Tabla 3 y Figura 11 se muestra la evolución del número de pacientes diagnosticados en cada año.

Los años 2007 y 2012 son los que muestran un mayor número de diagnósticos, apreciándose un descenso de diagnósticos en el resto de años. En el año 2012 se diagnosticaron 139 pacientes, es decir, el 17% de los diagnosticados en dicho periodo.

Tabla 3. Diagnósticos por años: frecuencia y porcentaje de diagnósticos cada año.

AÑO DE DIAGNÓSTICO		
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
2007	122	15
2008	76	9,4
2009	60	7,4
2010	53	6,5
2011	60	7,4
2012	139	17,1
2013	87	10,7
2014	74	9,1
2015	68	8,4
2016	72	8,9

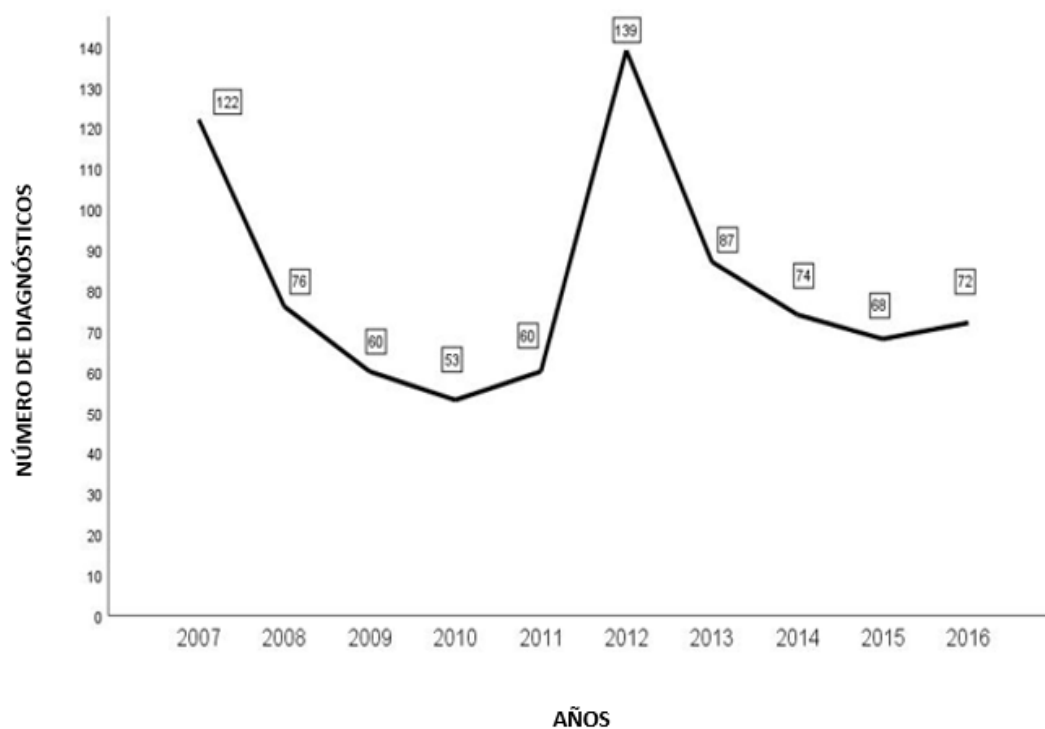


Figura 11. Número de diagnósticos por año

4.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS AUTOINMUNES

El 3% de los pacientes estudiados presentaban tiroiditis autoinmune, siendo el 1,1% hipertiroidismo y el 1,8% hipotiroidismo.

El 28,1% exteriorizaban dermatitis siendo el 2,2% herpetiforme y el 25,8% atópica.

El 1,7% demostraban diabetes mellitus tipo 1.

El 1,2% presentaban Síndrome de Down. El 2,3% mostraba otras manifestaciones autoinmunes entre las que se encuentran el vitíligo en un 1% y la psoriasis sin artropatía en el 1,4% (Tabla 4).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas asociadas autoinmunes: frecuencia y porcentaje de tiroiditis, dermatitis, diabetes mellitus tipo I, Síndrome de Down y otras autoinmunes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS AUTOINMUNES		
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
TIROIDITIS	24	3
Hipertiroidismo	9	1,1
Hipotiroidismo	15	1,8
DERMATITIS	227	28,1
Herpetiforme	18	2,2
Atópica	209	25,8
DIABETES MELLITUS TIPO I	14	1,7
SÍNDROME DE DOWN	10	1,2
OTRAS AUTOINMUNES	19	2,3
Vitíligo	8	1
Psoriasis sin artropatía	11	1,4

4.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS NO AUTOINMUNES

Entre las manifestaciones clínicas asociadas no autoinmunes se encuentran la migraña en un 7,6% y el reflujo gastroesofágico en un 3,1% (Tabla 5).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas no autoinmunes: frecuencia y porcentaje de migraña y reflujo gastroesofágico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS NO AUTOINMUNES		
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
MIGRAÑA	62	7,6
REFLUJO GASTROESOFÁGICO	25	3,1

4.7. TIPAJES HLA

De los 811 estudiados, 676 pacientes se habían realizado el estudio genético del haplotipo HLA. El 39,6% presentaba un haplotipo de muy alto riesgo (2.5 homocigoto o 2.2/2.5), el 37,1% un haplotipo de alto riesgo (8 homocigoto, 2.5/8 o 2.5/x) y el 23,2% un haplotipo de moderado riesgo (8/2.2, 2.2 homocigoto, 2.2/x o 8/x) (Tabla 6).

Tabla 6. Tipajes HLA: muy alto riesgo (2.5/2.5, 2.5/2.2), alto riesgo (8/8, 2.5/8, 2.5/x), moderado riesgo (8/2.2, 2.2/2.2, 2.2/x, 8/x).

TIPAJES HLA			
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	IC 95%
TIPAJE HLA	676	100	
Muy alto riesgo	268	39,6	35,9 – 43,4
Alto riesgo	251	37,1	33,5- 40,9
Moderado riesgo	157	23,2	20,1 – 26,6

4.8. BIOPSIAS

De los 811 pacientes estudiados, se habían realizado biopsia diagnóstica 603 pacientes. Entre estos 603 pacientes, al diagnóstico 74 pacientes (9,1% de los pacientes) presentaban grado I de la clasificación de Marsh, 7 pacientes (0,9% pacientes) presentaban grado II de la clasificación de Marsh, 507 pacientes (62,5% pacientes) presentaban grado III de la clasificación de Marsh y 12 pacientes (1,5% pacientes) presentaban grado IV de la clasificación de Marsh.

Tabla 7. Biopsias al diagnóstico.

BIOPSIAS		
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
GRADO SEGÚN CLASIFICACIÓN DE MARSH		
Grado I	74	9,1
Grado II	7	0,9
Grado III	507	62,5
Grado IV	12	1,5

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Revisada la literatura científica y los estudios realizados a nivel de la Comunidad Autónoma de Cantabria, no ha habido ninguno que analizara los datos de la enfermedad celiaca en esta Comunidad Autónoma. Como hemos visto en la introducción, los avances en el conocimiento de la enfermedad y con ello los protocolos a seguir para su diagnóstico, hacen necesario analizar la situación en nuestra Comunidad.

5.1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN CANTABRIA

El primer objetivo de este estudio era estimar la prevalencia de la enfermedad celiaca en Cantabria. La prevalencia en nuestro estudio ha sido de 0,14%. Se tomó la base de datos del laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el año 2007 hasta el año 2016, sabiendo que se trata del laboratorio que analiza las muestras para estudio de la enfermedad celiaca de toda la Comunidad Autónoma de Cantabria.

Comparando con otros estudios realizados a nivel mundial o nacional, se ha observado que es una cifra inferior a la encontrada en dichos estudios, donde se estima una prevalencia general del 1% para la enfermedad celiaca.

A continuación, compararemos nuestros resultados con los descritos en otros continentes fuera de Europa.

- En un estudio realizado en un grupo de población rural de Australia (Hovell 2001), se describe una prevalencia de 7 entre 3011 pacientes. Se llevo a cabo un estudio retrospectivo de 3011 pacientes. 10 pacientes presentaban resultados de anticuerpos antiendomiso IgA positivos. De ellos, a 7 pacientes se les realizó biopsia intestinal observando cambios histológicos de enfermedad celiaca.

- En el año 2012 se llevó a cabo un estudio a nivel de Estados Unidos (Rubio-Tapia 2012) donde se estima una prevalencia de enfermedad celiaca de 0.71%. En el estudio se incluyeron 7798 personas con 6 años o más entre 2009 y 2010. Se realizó un estudio analítico para determinar anticuerpos antitransglutaminasa IgA. En los pacientes en los que se obtuvieron resultados positivos, se les realizaron los anticuerpos antiendomiso IgA. Se dieron como diagnósticos positivos aquellos con ambos resultados positivos.
- En América del Sur, en Colombia, también se ha llevado a cabo un estudio (Parra-Medina 2015) describiendo una prevalencia entre 0,46% y 0,64%, partiendo de un total de 981 personas de las regiones de noroeste y centro de Colombia.
- En el año 2015 se realizó un estudio en la India (Ramakrishna 2015) donde se observó una prevalencia entre 0,10% y 1,23%. Se incluyeron pacientes del estado de Haryana (al norte del país), del estado de Assam (noroeste) y del estado de Tamil Nadu (sur del país). Se observó que en función del área geográfica la prevalencia era diferente, siendo mayor en el norte (1,23%) que en el sur (0.10%), en probable relación con el consumo de trigo entre las 3 áreas del país y la diferencia en cuanto a la prevalencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8.
- También en 2015 se llevó a cabo un estudio en una población específica del Sahara Occidental (Lionetti 2015) donde se ha observado la mayor prevalencia a nivel mundial: 5,6%. La explicación a esta elevada prevalencia podría estar en relación a la alta tasa de consanguinidad de esta población.
- En el año 2023 se llevó a cabo un estudio entre la población de Minonitas en el sur de Brasil, donde se ha observado la segunda mayor prevalencia a nivel mundial: 3,47%. La razón de esta alta prevalencia esta en relación también a la consanguinidad y la transmisión genética (Oliveira 2023)

Tabla 8. Comparación de prevalencia de enfermedad celiaca entre estudios a nivel mundial.

ESTUDIO	AÑO	TAMAÑO DE LA MUESTRA (PACIENTES)	PREVALENCIA
Hovell	2001	3011	0,23%
Rubio-Tapia	2012	7798	0,71%
Parra-Medina	2015	981	0,46 - 0,64%
Ramakrishna	2015	23331	0,10 - 1,23%
Lionetti	2015	990	5,6%
Oliveira	2023	576	3,47%

Frente a estos resultados a nivel mundial, también hay estudios a nivel europeo con los que podemos comparar nuestros resultados.

- En el estudio llevado a cabo en Suecia (Carlson 2001) se describe una prevalencia entre 1 y 2% en los niños de 2,5 años de las áreas urbanas de Suecia. Estudiaron a 690 niños aparentemente sanos nacidos entre Julio de 1992 y Junio de 1993. Se les realizó el test de anticuerpos antitransglutaminasa IgA y antiendomiso IgA. Aquellos que tenían un resultado positivo se les realizó biopsia intestinal, siendo la prevalencia de la enfermedad 1,3%.
- En Finlandia se realizó un estudio (Maki 2003) realizado a niños donde se describe una prevalencia de 1 entre 99 (0,74%). Escogieron a 3654 estudiantes con edad entre 7 y 16 años. Se les realizó estudio de anticuerpos antitransglutaminasa IgA y antiendomiso siendo positivo en 56 casos. A 36 de ellos se les realizó biopsia intestinal, de los cuales 27 presentaron lesiones a nivel intestinal compatibles con enfermedad celiaca.
- En el metaanálisis realizado por Biagi en el año 2010 se estima la prevalencia en 0.62% habiendo variabilidad entre diferentes países europeos. Se llevo a cabo una búsqueda de bibliografía en referencia a la prevalencia de la enfermedad celiaca. Se obtuvieron en un inicio un total de 519 artículos, reduciéndose a 40 tras desestimar los estudios

realizados en poblaciones de menos de 400 pacientes, los realizados en atención primaria o en unidades de endoscopia. Se observó que la prevalencia difería entre los estudios en función del método diagnóstico empleado. Si se tenía en cuenta un diagnóstico positivo al presentar anticuerpos antitransglutaminasa positivos, se obtenía una prevalencia superior que dando por positivo el diagnóstico cuando se basaba en la positividad de los anticuerpos antiendomiso o en la biopsia intestinal.

- En otro estudio realizado en un grupo de niños italianos con edades entre 5-11 (Lionetti 2023), se describe una prevalencia de 1,65%. Se realizó un análisis de sangre a los niños entre 5 y 11 años de los colegios de 6 ciudades italianas. Se realizó estudio genético para determinar el HLA-DQ2 y HLA-DQ8. A los niños en los que el estudio genético había sido positivo, se les determinaron los niveles totales de IgA y los anticuerpos antitransglutaminasa IgA. De los 5994 niños elegidos, participaron 4438 y 1873 mostraron haplotipos positivos.

Tabla 9. Comparación de prevalencia de enfermedad celiaca entre estudios a nivel europeo.

ESTUDIO	AÑO	TAMAÑO DE LA MUESTRA (PACIENTES)	PREVALENCIA
Carlson	2001	690	1,3%
Maki	2003	3654	0,74%
Biagi	2010	(metaanálisis)	0,62%
Lionetti	2023	4438	1,65%

Por último, podemos comparar nuestros datos con estudios llevados a cabo a nivel nacional.

- A nivel del norte de España se ha observado una prevalencia del 0,26% (Riestra 2000). El estudio se llevó a cabo con población de todas las edades en Langreo (Asturias). Se realizaron análisis de sangre para determinar anticuerpos antigliadina IgA e IgG y anticuerpos antiendomiso en 1170 pacientes. En aquellos con resultado positivo el diagnóstico de confirmación se realizó con biopsia intestinal.

- En el centro de España, Madrid, se ha obtenido una prevalencia de 0,27% (García 2007). Partiendo de una población de 2215 donantes de sangre que participaron de manera voluntaria, se determinó la IgA sérica total y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular. A los voluntarios con resultado positivo (11 personas) se les ofreció realizar biopsia intestinal, siendo 7 los que aceptaron a realizársela, todos ellos con resultado positivo para enfermedad celiaca.
- A nivel del sur de España se ha observado una prevalencia del 0,26% (Navalon-Ramon 2015). Se realizó un estudio con la población de un área de salud de Valencia (Zona Básica de Salud 14 del Departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent). Se seleccionaron a través de la historia clínica los pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. Tras ello se comprobó que disponían de algún resultado de anticuerpos positivo o de biopsia compatible con enfermedad celiaca 115 pacientes.

Tabla 10. Comparación de prevalencia de enfermedad celiaca entre estudios a nivel nacional.

ESTUDIO	AÑO	TAMAÑO DE LA MUESTRA (PACIENTES)	PREVALENCIA
Riestra	2000	1170	0,26%
García	2007	2215	0,27%
Navalón-Ramon	2015	106	0,26%

Si tenemos en cuenta los datos de todos los estudios descritos anteriormente, podemos afirmar que en Cantabria existen casos sin diagnosticar. Como ya hemos comentado anteriormente esto se debe al comportamiento de la enfermedad celiaca “tipo iceberg” con casos silentes y latentes no diagnosticados.

5.2. DIFERENCIAS RESPECTO AL SEXO, A LA EDAD Y ÁREA GEOGRÁFICA DENTRO DE LA COMUNIDAD

Nuestro tercer objetivo era describir la diferencia entre los sexos, la edad y el área geográfica.

En cuanto al primer punto, la distribución por sexos, coincide con lo descrito en literatura previa (Fasano 2003, Polanco 2008, Ferreira 2008, Navalón-Ramón 2016, Jansson-Knodell 2018), habiendo una mayor prevalencia en mujeres que en hombres (551 frente a 260), con una relación mujer-hombre de 2:1 (Figura 12).

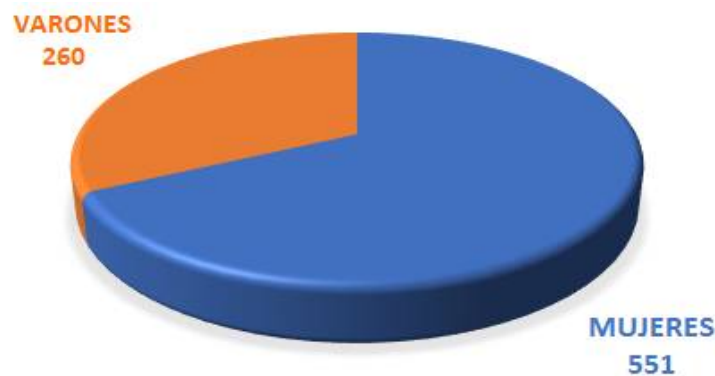


Figura 12. Distribución por sexos

Esta diferencia en cuanto a sexos es importante tenerla en cuenta a la hora de considerar estrategias de cribado, en la valoración de los síntomas compatibles con la enfermedad y los diagnósticos.

Con respecto al segundo punto, la edad. En nuestro caso la edad media de diagnóstico observada fue de 17,92 años, lo que difiere con algunos estudios realizados.

- Según lo descrito en un estudio realizado en La Rioja (Ferreira 2008) existen dos picos de máxima incidencia: la infancia y entre la tercera y cuarta década. Sin embargo, la edad media del diagnóstico es de 19,18 años.

- En otro estudio realizado en Valencia (Navalón-Ramón 2016) la edad media de diagnóstico es 29,71 años.

Los dos picos de más diagnósticos han sido: en menores de 5 años (255 casos) y en la franja entre 20 y 44 años (207 casos). La segunda franja de edad donde se realizan más diagnósticos podría estar en relación con la primera, en cuanto a que podrían ser los padres de los niños diagnosticados al realizar el estudio genético de los familiares.

Como tercer y último punto, Cantabria se divide en cuatro áreas sanitarias: área sanitaria I que corresponde a Santander, área sanitaria II que corresponde a Laredo, área sanitaria III que corresponde a Reinosa y área sanitaria IV que corresponde a Torrelavega (Figura 13).



Figura 13. Áreas sanitarias de Cantabria

En el año 2016 la población de la Comunidad Autónoma de Cantabria era de 582.206 ciudadanos. Describiendo cada área sanitaria hemos observado que Santander tenía 318.889 ciudadanos entre los que había 437 personas con enfermedad celiaca, el área sanitaria de Laredo estaba compuesta por 99.522 ciudadanos de los que 136 presentaban enfermedad celiaca, el área sanitaria de Reinosa tenía 18.703 ciudadanos entre los que había 25 enfermos de celiaquía y el área sanitaria de Torrelavega que estaba compuesta por 145.092 ciudadanos de los que 208 presentaban enfermedad celiaca.

En cuanto a la prevalencia hemos observado que es similar en todas las áreas, alrededor de un 0,14%. En estudios realizados previamente donde se han estudiado diferentes áreas de un mismo país, se han observado diferencias de prevalencia entre unas áreas y otras, en probable relación a la cantidad de gluten ingerida, sin poder descartar que algún otro factor externo este influyendo en la diferencia de prevalencia (Lebwohl 2021). Por lo tanto, parece razonable pensar que en nuestra Comunidad no hay factores externos que condicionen el desarrollo de la enfermedad celiaca.

5.3. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS EN LA ÚLTIMA DÉCADA

En la descripción por años durante el periodo estudiado, entre 2007 y 2016, se observó que en 2007 se diagnosticaron 122 casos, en 2008 fueron 76 casos, en 2009 bajaron a 60 casos, en 2010 se diagnosticaron 53 casos, en 2011 fueron 60, en 2012 ascendieron a 139 casos, en 2013 descendieron a 87 casos, en 2014 fueron 74, en 2015 se diagnosticaron 68 casos y en 2016 fueron 72 casos.

Vemos un claro y llamativo incremento de diagnósticos en el año 2012. Este hecho podría corresponderse con la publicación de las guías de diagnóstico de enfermedad celiaca de la ESPGHAN, haciendo que los profesionales sanitarios estuvieran más sensibilizados con la enfermedad.

Ampliando la evolución de los diagnósticos hasta 2024, obteniendo los datos del laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, observamos como la tendencia es similar hasta el año 2020 y 2021 que desciende el número de diagnósticos, para aumentar de nuevo en el año 2023 y 2024 (Figura 14). Este fenómeno podría deberse a dos causas:

- La primera, la disminución de diagnósticos en el año 2020 y 2021 en probable relación con el menor número de consultas médicas por otra causa que no fuera clínica respiratoria debido a la pandemia por COVID.
- En segundo lugar, por la actualización en el año 2023 de las guías del Colegio Americano de Gastroenterología para el diagnóstico de enfermedad celiaca.

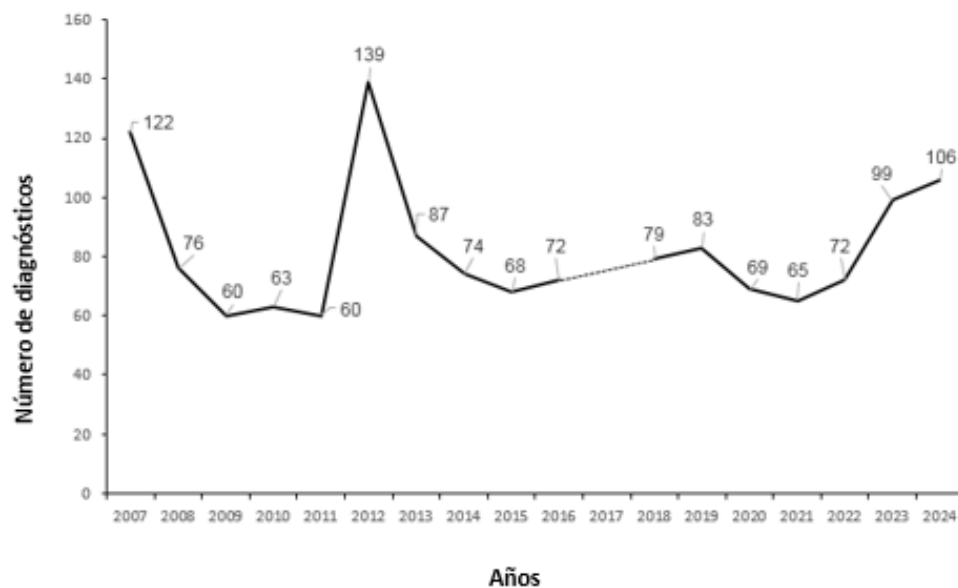


Figura 14. Número de diagnósticos por años ampliado a 2024

5.4. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELIACA

5.4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS AUTOINMUNES

En cuanto a las manifestaciones clínicas autoinmunes asociadas a la enfermedad celiaca se han observado porcentajes similares a otras series estudiadas.

a) TIROIDITIS:

Esta enfermedad se manifiesta a través de una destrucción parcial o total del tejido de la tiroides, que se ve debilitado por los autoanticuerpos.

Con respecto a la tiroiditis autoinmune hemos obtenido un porcentaje del 3%, que es algo menor a lo descrito en estudios previos. Dentro de las tiroiditis autoinmunes, se presentaban como hipertiroidismo un 1,1% (9 pacientes) y como hipotiroidismo un 1,8% (15 pacientes).

- En el año 2001 un estudio realizado a nivel de Sardinia (Cerdeña) en 297 pacientes con tiroiditis autoinmune, describe una prevalencia de tiroiditis autoinmune entre pacientes celíacos de 4,37% (Meloni 2001).
- En el año 2005 se llevó a cabo un estudio entre los 115 pacientes que presentaban Enfermedad de Graves (tiroiditis autoinmune) del Hospital de Singleton (Gales), describiéndose una prevalencia del 4,5% entre pacientes celíacos (Chin Lye 2005).
- En el año 2007 se describe una prevalencia de tiroiditis autoinmune en enfermedad celíaca de entre 2%-5% tras revisar diferentes estudios (Chin Lye 2007).

b) DERMATITIS:

La dermatitis más frecuentemente relacionada con la enfermedad celíaca es la dermatitis herpetiforme. Se trata de una enfermedad de la piel donde se pueden observar pápulas pruriginosas distribuidas en la superficie extensora de codos, rodillas, región sacra y glúteos (Figura 14) (Caproni 2009, Reunala 2018, García 2021). El diagnóstico es fácil de llevar a cabo por inmunofluorescencia en una biopsia de piel, donde se pueden apreciar los depósitos de IgA en las papilas dérmicas.



Figura 15. Imágenes de lesiones características de dermatitis herpetiforme (Reunala 2018)

El porcentaje observado en nuestro estudio es de 2,2% coincidiendo con los datos descritos en otras series: 2,7% en Finlandia (Salmi 2011). Sin embargo, en otras series (West 2014) se describe un porcentaje de 0,8%. Basándonos en que la dermatitis herpetiforme es más frecuentemente diagnosticada en la edad adulta (Mansikka 2017) y que el tratamiento se basa en una dieta libre de gluten, estos resultados pueden corresponder a un retraso en el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

En las historias clínicas de los pacientes de nuestra base de datos, estaban registrados episodios de dermatitis atópica. Aunque no es una enfermedad autoinmune, sí tiene una base inmunológica. Nos planteamos como objetivo describir la prevalencia observada y compararlo con lo descrito en la literatura por si pudiera proporcionarnos datos nuevos en relación con la enfermedad celiaca, por si pudiera ser una enfermedad que nos llevara a realizar un cribado de enfermedad celiaca en los niños. Hemos observado un porcentaje del 25,8% entre nuestros pacientes, frente a la prevalencia de la población general que es del 15-30%, difícil de precisar, por tanto, si existe una relación entre ambas enfermedades.

Hay estudios que ponen de manifiesto la asociación que existe entre la enfermedad celiaca y la dermatitis atópica (Zauli 2000, Shalom 2020), frente a los que no encuentran asociación entre las mismas (Cataldo 2001). Por lo tanto, más estudios se deberían de llevar a cabo para ver si existe relación entre ambas patologías.

c) DIABETES MELLITUS TIPO I:

La diabetes mellitus tipo I y la enfermedad celiaca se asocian porque comparten una base genética relacionada con el HLA.

En nuestro estudio se observaron 14 casos (1,7%) de diabetes mellitus tipo I entre los 811 pacientes celiacos estudiados. Si lo comparamos con estudios realizados previamente con un total de pacientes similares a nuestra base de datos, es una incidencia similar a la descrita.

- En el año 2006 se estudió una cohorte de 950 niños con diabetes mellitus tipo I del departamento de diabetes pediátrica del Hospital Universitario Robert Debre, en Paris (Poulain 2006). Se observó que 15 pacientes diabéticos tipo I habían sido diagnosticados histológicamente de enfermedad celiaca, lo que corresponde con una prevalencia de 1,6%.

Sin embargo, en el año 2021 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica (Jalilian 2021) donde se incluyeron inicialmente 186 estudios que presentaban las palabras clave: celiacía, diabetes, prevalencia y enfermedad metabólica. Tras ir descartando estudios por no describir la prevalencia de la diabetes mellitus tipo I en la enfermedad celiaca, se obtuvieron 36 estudios que habían sido llevados a cabo entre los años 1988 y 2020. Dependiendo donde se hayan realizado y los métodos diagnósticos empleados para confirmar la enfermedad celiaca, la prevalencia de diabetes mellitus tipo I varía de 1,1% a 24,5%.

d) SINDROME DE DOWN:

El Síndrome de Down se ha visto que está relacionado con la enfermedad celiaca. Por ello en 2018 el Ministerio de Sanidad aconsejó incluirlo dentro de los grupos de riesgo dentro del “Protocolo de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celiaca”. No se sabe aún exactamente a qué se debe esta relación, y aunque no es una enfermedad autoinmune en sí, se sabe que está en relación con el cromosoma 21 extra que portan estos pacientes. Es en el cromosoma 21 donde se expresan muchos de los genes del sistema inmunológico, razón por la cual podrían ser más propensos a desarrollar la enfermedad celiaca y otras enfermedades autoinmunitarias.

En nuestro estudio hemos observado un porcentaje de 1,2% (10 casos), más bajo de lo descrito en otras series donde se describe una prevalencia del 6,7% (Pinedo 2003) y del 6% (Yang Du 2017). Los 10 casos observados en nuestra serie son pacientes a los que se les realiza el estudio de enfermedad celiaca por presentar síntomas digestivos. Es decir, no se ha realizado un cribado de enfermedad celiaca entre todos los pacientes por la relación existente entre ambas patologías. Podemos concluir, por tanto, que probablemente haya un infradiagnóstico de enfermedad celiaca entre los pacientes con Síndrome de Down de nuestra Comunidad Autónoma.

e) VITILIGO:

El vitíligo, enfermedad consistente en zonas de la piel despigmentadas por ausencia de melanina, es un trastorno autoninmunitario (Figura 15). Es por ello, que quisimos valorar el porcentaje de enfermos celiacos que padecían este trastorno y ver la posible relación entre ambas enfermedades ya descrita en la literatura (Polanco 2008).



Figura 16. Foto con vitíligo

Dentro de los 811 pacientes estudiados en nuestro estudio, hemos observado 8 casos (un porcentaje del 1%).

En la población general esta descrita una prevalencia del 0,76% (Gandhi 2021). Entre los estudios llevados a cabo para valorar la relación entre vitiligo y enfermedad celiaca se describe una prevalencia del 1% (Zhang 2021), que se ajustaría a lo descrito en nuestro estudio. Esto nos lleva a valorar realizar pruebas de enfermedad celiaca a los pacientes que presenten este trastorno dérmico y que tal vez sean parte de la zona no visible del “iceberg” de la enfermedad celiaca.

f) PSORIASIS SIN ARTROPATÍA:

La psoriasis es una enfermedad cutánea que se caracteriza por placas eritematosas bien delimitadas cubiertas por escamas blanquecinas (Figura 16). Tiene una base genética asociada a la expresión de los antígenos HLA, por lo que se ha relacionado con la enfermedad celiaca al compartir una etiología inmunológica.



Figura 17. Lesiones de psoriasis

En nuestro estudio hemos observado un porcentaje de un 1,4% (11 casos) de psoriasis sin artropatía.

Si lo comparamos con estudios previos en los que se describe la asociación entre enfermedad celiaca y psoriasis, observamos que la prevalencia es menor que la descrita:

- En 2017 se realizó una revisión sistemática de estudios epidemiológicos donde se describía el riesgo de enfermedad celiaca entre los pacientes con psoriasis y pacientes sin psoriasis. Se observó una prevalencia de 3,09% de enfermedad celiaca entre los pacientes con psoriasis (Ungprasert 2017).
- En 2019 también se llevo a cabo una revisión de la literatura publicada hasta Junio 2019 que incluyera “psoriasis”, “artritis psoriásica” combinadas con “enfermedad celiaca” y fueron encontradas 754 publicaciones. Tras una selección minuciosa, solamente se incluyeron 18 estudios. Entre ellos se describe una prevalencia entre 1,8% y 2,16% (Acharya 2019).

Con estos datos podemos sospechar que hay un infradiagnóstico de enfermedad celiaca entre los pacientes con psoriasis.

5.4.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO AUTOINMUNES

Entre las manifestaciones clínicas no autoinmunes observadas más frecuentemente entre los pacientes incluidos en nuestro estudio, se incluyen la migraña y el reflujo gastroesofágico.

Con respecto a la migraña se ha obtenido un porcentaje del 7,6%. Según datos de la Sociedad Española de Neurología, en España, la migraña afecta al 12-13% de la población, por lo que no podríamos establecer una asociación entre la enfermedad celiaca y la migraña.

En cuanto al reflujo gastroesofágico se ha observado un porcentaje del 3,1% de los pacientes celíacos estudiados. En este caso tampoco podríamos realizar una asociación directa pues la prevalencia en la población general es del 10-15% (Dent 2005).

5.5. PATRONES ANTIGÉNICOS HLA

El sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II son moléculas presentadoras de antígenos externos a los linfocitos T, conllevando a la activación del sistema inmune. La información del sistema HLA se encuentra en el cromosoma 6 y, por tanto, se transmite de padres/madres a hijos. Su expresión es codominante, es decir, tanto la parte paterna como materna se van a expresar en los hijos.

La expresión de ciertas variantes de estas moléculas, hacen más probable presentar enfermedad celiaca, como son HLA-DQ2 y HLA-DQ8.

En los estudios genéticos llevados a cabo entre nuestros pacientes, se ha observado que más del 75% de los pacientes estudiados, un 39,6% y 37,1%, (268 pacientes y 251 pacientes), expresan los haplotipos de muy alto riesgo y alto riesgo para desarrollar la enfermedad (2.5/2.5, 2.5/2.2, 8/8, 2.5/8, 2.5/x). Esto condiciona, junto a otros factores, mayor probabilidad de presentar la enfermedad (Polanco 2015, Nuñez 2018).

En un estudio llevado a cabo en nuestra Comunidad, Cantabria (Lucía Díaz de Entresotos 2008), donde se analizaban pacientes celíacos de manera retrospectiva entre el año 1994 y el 2008; se observó una prevalencia de DQ2 del 71% lo cual coincide en gran medida con lo observado en nuestro estudio.

5.6. AGREGACIÓN FAMILIAR

Una de las poblaciones de riesgo de padecer enfermedad celiaca son los familiares de primer grado de enfermos celíacos ya que la enfermedad esta relacionada con la expresión de algunos HLA, y como hemos mencionado anteriormente, se transmite de padres/madres a hijos.

En nuestro estudio se estudiaron a 2432 familiares entre padres, madres y hermanos; siendo positivos para enfermedad celiaca 91 casos, lo que representa una prevalencia del 3,74%.

Comparado con estudios previamente realizados es una cifra similar a la descrita:

- En Estados Unidos se ha descrito una prevalencia del 4,5% (Fasano 2003), frente a la descrita en Finlandia del 12% (Mäki 1991).
- A nivel de España se describe una prevalencia entre 2,2%-6,6% (López-Hoyos 2003, Vergara 2005, Lucía Díaz de Entresotos 2008).

5.7. BIOPSIAS

Hasta 2012 la biopsia intestinal era el método confirmatorio de la enfermedad celiaca, sin embargo, no todos los pacientes de nuestro estudio se realizaron biopsia intestinal al momento del diagnóstico.

De los 603 pacientes que se realizaron la biopsia al diagnóstico, el 62,5% de los pacientes presentaban grado III de la enfermedad según la clasificación de Marsh, lo que corresponde con una hiperplasia de las criptas intestinales.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. La enfermedad celiaca es una enfermedad infradiagnosticada en nuestra Comunidad Autónoma.
2. No se han observado diferencias en prevalencia entre las áreas geográficas dentro de la Comunidad Autónoma de Cantabria.
3. Se observan diferencias en cuanto al sexo, siendo más prevalente en las mujeres; y en cuanto edad, diagnosticándose más casos en la edad infantil.
4. Los nuevos diagnósticos en la última década se mantienen en torno a 81,1 casos al año, habiendo en el año 2012 un llamativo repunte de diagnósticos en probable relación a la sensibilidad de los profesionales sanitarios con esta enfermedad debido a la publicación de las nuevas guías ESPGHAN 2012.
5. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la enfermedad celiaca como la tiroiditis, dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus tipo 1 y Síndrome de Down; se observan en la población de enfermos celíacos estudiados. Además, se han observado otras enfermedades que tienen relación con la enfermedad celiaca como el vitíligo y la dermatitis psoriásica sin artropatía. Es importante tener en cuenta que estas enfermedades están asociadas a la enfermedad celiaca y que se debería de realizar el estudio de enfermedad celiaca cuando se observen estas patologías.
6. Otras enfermedades estudiadas que pudieran tener relación con la enfermedad celiaca, como el reflujo gastro-esofágico y la migraña, tienen la misma prevalencia que en la población general y, por tanto, no estaría indicado realizar pruebas diagnósticas de la enfermedad celiaca al diagnosticarlas al menos que hubiera otro tipo de síntomas asociados que nos hagan sospechar enfermedad celiaca.

7. Los patrones antigénicos determinantes de enfermedad son los relacionados con el HLA-DQ2.2, HLA-DQ2.5 y HLA-DQ8, y son coincidentes con los estudios previos.
8. El rendimiento diagnóstico del estudio de enfermedad celiaca en familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca es comparable a otros estudios internacionales. Se debe realizar independientemente de la presencia o no de síntomas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Acharya P, Mathur M. Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1376-1385. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.039.
- ❖ Almazán MV, Ortega E, Moreno Torres R, Tovar M, Romero J, López-Casado MÁ, Jáimez L, Jiménez-Jáimez J, Ballesteros A, Caballero-Villarraso J, Maldonado J. Diagnostic screening for subclinical celiac disease using a rapid test in children aged 2-4. *Pediatr Res*. 2015 78(3):280-5. doi: 10.1038/pr.2015.98.
- ❖ Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, Addison K, Tye-Din JA, Kotowicz MA, Knight RE, Pollock W, Nicholson GC, Toh BH, Brown MA, Pasco JA. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med*. 2013 Aug 28;11:188. doi: 10.1186/1741-7015-11-188.
- ❖ Andrén Aronsson C, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, Liu E, Kurppa K, Bingley PJ, Toppari J, Ziegler AG, She JX, Hagopian WA, Rewers M, Akolkar B, Krischer JP, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):514-523. doi: 10.1001/jama.2019.10329.
- ❖ Arau B, Dietl B, Sudrià-Lopez E, Ribes J, Pareja L, Marquès T, Garcia-Puig R, Pujalte F, Martin-Cardona A, Fernández-Bañares F, Mariné M, Farré C, Esteve M. A Population-Based Cross-Sectional Study of Paediatric Coeliac Disease in Catalonia Showed a Downward Trend in Prevalence Compared to the Previous Decade. *Nutrients*. 2023 13,15(24):5100. doi: 10.3390/nu15245100.

- ❖ Ashtari S, Najafimehr H, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Asadzadeh-Aghdai H, Rostami-Nejad M, Tavirani MR, Olfatifar M, Makharia GK, Zali MR. Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Jan 27;11(1):2383. doi: 10.1038/s41598-021-82023-8.

- ❖ Aziz DA, Kahlid M, Memon F, Sadiq K. Spectrum of Celiac disease in Paediatric population: Experience of Tertiary Care Center from Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2017 Nov-Dec;33(6):1301-1306. doi: 10.12669/pjms.336.13489.

- ❖ Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med*. 2010 Dec;42(8):557-61. doi: 10.3109/07853890.2010.523229.

- ❖ Bianchi PI, Lenti MV, Petrucci C, Gambini G, Aronico N, Varallo M, Rossi CM, Pozzi E, Groppali E, Siccardi F, Franchino G, Zuccotti GV, Di Leo G, Zanchi C, Cristofori F, Francavilla R, Aloï M, Gagliostro G, Montuori M, Romaggioli S, Strisciuglio C, Crocco M, Zampatti N, Calvi A, Auricchio R, De Giacomo C, Caimmi SME, Carraro C, Staiano A, Cenni S, Congia M, Schirru E, Ferretti F, Ciacci C, Vecchione N, Latorre MA, Resuli S, Moltisanti GC, Abruzzese GM, Quadrelli A, Saglio S, Canu P, Ruggeri D, De Silvestri A, Klersy C, Marseglia GL, Corazza GR, Di Sabatino A. Diagnostic Delay of Celiac Disease in Childhood. *JAMA Netw Open*. 2024 7(4):e245671. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5671.

- ❖ Bodas Pinedo A. Prevalencia de le Enfermedad Celiaca en el Síndrome de Down. Tesis doctoral en la Universidad Complutense de Madrid 2003.

- ❖ Bosi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jan;12(1):12-14. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00354-6.

- ❖ Bybrant MC, Örtqvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):52-8. doi: 10.3109/00365521.2013.846403.

- ❖ Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jun;23(6): 633-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x.
- ❖ Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year old children in Sweden. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):42-5. doi: 10.1542/peds.107.1.42.
- ❖ Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, Martul P, Vitoria JC. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 39(1):80-4. doi: 10.1097/00005176-200407000-00016.
- ❖ Cataldo F, Marino V, Di Stefano P. Celiac Disease and Risk of Atopy in Childhood. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*. Jun 2001 15(2):77-80. doi: 10.1089/088318701753436862
- ❖ Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ventura A, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicenter antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996 May;412:29-35. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x.
- ❖ Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
- ❖ Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):813-4. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00243-3. PMID: 10459972.
- ❖ Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):303-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02214.x.

- ❖ Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007 Oct;5(3):184-92. doi: 10.3121/cmr.2007.738.
- ❖ Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 62(5):739-45. doi: 10.1097/MPG.0000000000001007.
- ❖ Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, Mason J, Sattar N, McMurray JJV, McInnes IB, Khunti K, Cambridge G. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023 Mar;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9.
- ❖ Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005 May;54(5):710-7. doi: 10.1136/gut.2004.051821.
- ❖ Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Dec 23;9(4):5387-5396. doi: 10.18632/oncotarget.23624.
- ❖ ESPGHAN Guidelines 2020.
- ❖ Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 10;163(3):286-92. doi: 10.1001/archinte.163.3.286.
- ❖ Ferreira Laso L, Blanco Ramos C, Montoro Huguet MÁ, Albistur Lesmes I, Alonso González L, Arizti Martín A. La enfermedad celíaca en La Rioja. *Semergen*. 2008 Dec;34(10):478-483. doi: 10.1016/S1138-3593(08)75561-8.

- ❖ Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Mäki M, Kekkonen L, Kaukinen K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2018 May;6(4):567-575. doi: 10.1177/2050640617751253.

- ❖ Gandhi K, Ezzedine K, Anastassopoulos KP, Patel R, Sikirica V, Daniel SR, Napatalung L, Yamaguchi Y, Baik R, Pandya AG. Prevalence of Vitiligo Among Adults in the United States. *JAMA Dermatol*. 2022 Jan 1;158(1):43-50. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.4724.

- ❖ García C, Araya M. Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca. Del intestino a la piel [Dermatitis herpetiformis and celiac disease]. *Rev Med Chil*. 2021 Sep;149(9):1330-1338. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872021000901330.

- ❖ García Novo MD, Garfia C, Acuña Quirós MD, Asensio J, Zancada G, Barrio Gutiérrez S, Manzanares J, Solís Herruzo JA. Prevalencia de la enfermedad celíaca en donantes de sangre de la Comunidad de Madrid [Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Jun;99(6):337-342. Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082007000600006.

- ❖ Garcia-Peris M, Donat Aliaga E, Roca Llorens M, Masip Simó E, Polo Miquel B, Ribes Koninckx C. Anticuerpos antitransglutaminasa no relacionados con la ingesta de gluten [Anti-tissue transglutaminase antibodies not related to gluten intake]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Nov;89(5):279-285. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.013.

- ❖ Gatti S, Rubio-Tapia A, Makharia G, Catassi C. Patient and Community Health Global Burden in a World With More Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2024 Jun;167(1):23-33. doi: 10.1053/j.gastro.2024.01.035.

- ❖ Grupo de trabajo sobre diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad 2008.

- ❖ Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust.* 2001 Sep 3;175(5):247-50. doi: 10.5694/j.1326-5377.2001.tb143555.x.

- ❖ Jalilian M, Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 May-Jun;15(3):969-974. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.023.

- ❖ Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, Murray JA. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;17(10):1954-1968.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.013.

- ❖ Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):226-45. doi: 10.1111/apt.12373.

- ❖ Kårhus LL, Hansen S, Rumessen JJ, Linneberg A. Diagnostic Delay in Coeliac Disease: A Survey among Danish Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022 (28): 5997624. doi: 10.1155/2022/5997624.

- ❖ Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briesse T, Koletzko S, Hagopian W, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Lernmark Å, Hyöty H, Triplett EW, Agardh D; TEDDY Study Group. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;15(5):694-702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033.

- ❖ King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, Coward S, deBruyn J, Ronksley PE, Shaheen AA, Quan H, Godley J, Veldhuyzen van Zanten S, Lebwohl B, Ng SC, Ludvigsson JF, Kaplan GG. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020 Apr;115(4):507-525. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523.

- ❖ Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB and Staton BF. Nelson, Tratado de Pediatría. Versión en Español de la 18ª edición de la obra original. Elsevier 2009 (II): 1591-1592.

- ❖ Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2012 Jul;34(4):567-80. doi: 10.1007/s00281-012-0312-1.

- ❖ Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(1):63-75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.

- ❖ Lee RU, Stahlman SL, Magee JS. Celiac Disease on the Rise in the US Military Population: A 22 Year Retrospective Epidemiologic Study. *Dig Dis Sci.* 2023 68(7):3115-3118. doi: 10.1007/s10620-023-07964-8.

- ❖ Lexner J, Clarkson S, Sjöberg K. Decreasing incidence of celiac disease in Southern Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2024 59(9):1039-1048. doi: 10.1080/00365521.2024.2378045.

- ❖ Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):365-79. doi: 10.1016/j.bpg.2015.05.004.

- ❖ Lionetti E, Pietraj D, Gatti S, Catassi G, Bellantoni A, Boffardi M, Cananzi M, Cinquetti M, Francavilla R, Malamisura B, Montuori M, Zuccotti G, Cristofori F, Gaio P, Passaro T, Penagini F, Testa A, Trovato CM, Catassi C. Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children. *Dig Liver Dis.* 2023 May;55(5):608-613. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.023.

- ❖ Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jan 10;5(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.

- ❖ López-Hoyos M, Bartolomé-Pacheco MJ, Castro B, Fernández F, de las Heras Castaño G. Cribado de la enfermedad celíaca en familiares de primer grado [Screening of celiac disease in first-degree relatives]. *Med Clin (Barc)*. 2003 Feb 8;120(4):132-4. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(03)73625-2.

- ❖ López-Rodríguez MJ, Canal Macías ML, Lavado García JM, Sánchez Belda M, Robledo Andrés P, Pedrera Zamorano JD. Epidemiological changes in diagnosed coeliac disease in a population of Spanish children. *Acta Paediatr*. 2003 92(2):165-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00521.x.

- ❖ Lucía Díaz de Entresotos Villazán, Luis de la Rubia Fernández, Marcos López Hoyos, Carlos Ruiz de Alegría, Pablo Sánchez Velasco, Pedro Fernández García. Estudio de la enfermedad celíaca en la población pediátrica de Cantabria y sus familiares de primer grado. *Gastroenterología y Hepatología* 2008;31(2):53-58.

- ❖ Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346

- ❖ Maki M, Holm K, Lipsanen V, Hällström O, Viander M, Collin P, Savilahti E, Koskimies S. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Lancet*. 1991 Nov 30;338(8779):1350-3. Doi: 10.1016/0140-6736(91)92234-s.

- ❖ Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*, 2003 Jun 19;348(25):2517-24. doi: 10.1056/NEJMoa021687.

- ❖ Mansikka E, Salmi T, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, Hervonen K. Diagnostic Delay in Dermatitis Herpetiformis in a High-prevalence Area. *Acta Derm Venereol*. 2018 Feb 7;98(2):195–199. doi: 10.2340/00015555-2818.

- ❖ Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):330-54.

- ❖ Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jul 8;13:109. doi: 10.1186/1471-230X-13-109.

- ❖ Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, Fernández-Bañares F, Rosinach M, Santaolalla R, Loras C, Marquès T, Cusí V, Hernández MI, Carrasco A, Ribes J, Viver JM, Esteve M. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 33(4):477-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04543.x.

- ❖ Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 110(7):421-426. doi: 10.17235/reed.2018.5399/2017.

- ❖ Meloni GF, Tomasi PA, Bertoncelli A, Fanciulli G, Delitala G, Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest*. 2001 May;24(5):298–302. doi: 10.1007/BF03343864.

- ❖ Moscoso JF, Quera PR. Enfermedad celíaca. Revisión [Update on celiac disease]. *Rev Med Chil*. 2016 Feb;144(2):211-21. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872016000200010.

- ❖ Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partanen J, Mäki M. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol* 2002 Feb;37(2):161-5. doi: 10.1080/003655202753416812.

- ❖ Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarström ML, Persson LÅ, Stenlund H, Ivarsson A. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012 Dec 19;12:194. doi: 10.1186/1471-2431-12-194.

- ❖ Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. Prevalencia y características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular [Prevalence and features of coeliac disease in the Mediterranean area of Spain]. *Semergen.* 2016 Nov-Dec;42(8):514-522. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2015.09.016.

- ❖ Nuñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández-Bañares F, Jiménez J, Perucho T, Ruiz Casares E, Sánchez-Valverde F, Serrano JL. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Jul;110(7):458-461. doi: 10.17235/reed.2018.5269/2017.

- ❖ Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. REVIEW OF CELIAC DISEASE PRESENTATION IN A PEDIATRIC TERTIARY CENTRE. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jan-Mar;55(1):86-93. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-17.

- ❖ Oliveira LC, Dornelles AC, Nisihara RM, Bruginski ERD, Santos PID, Cipolla GA, Boschmann SE, Mes-sias-Reason IJ, Campos FR, Petzl-Erler ML, Boldt ABW. The Second Highest Prevalence of Celiac Disease Worldwide: Genetic and Metabolic Insights in Southern Brazilian Mennonites. *Genes (Basel).* 2023 14(5):1026. doi: 10.3390/genes14051026.

- ❖ Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, Anaya JM. Prevalence of celiac disease in latin america: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015 May 5;10(5):e0124040. doi: 10.1371/journal.pone.0124040.

- ❖ Polanco Allué I, et al. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. 2008.

- ❖ Polanco Allué. Actualización en enfermedad celíaca: diagnóstico y actuación clínica y dietética. *Nutr Clin Med.* 2015 IX(2):145-156. doi: 10.7400/NCM.2015.09.2.5027.

- ❖ Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Lévy-Marchal C, Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes Metab.* 2007 Dec;33(6):453-8. doi: 10.1016/j.diabet.2007.06.004.

- ❖ Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients.* 2018 May 12;10(5):602. doi: 10.3390/nu10050602.

- ❖ Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000 Apr;35(4):398-402. doi: 10.1080/003655200750023967.

- ❖ Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012 Oct;107(10):1538-44; quiz 1537, 1545. doi: 10.1038/ajg.2012.219.

- ❖ Rubio-Tapia, Alberto MD¹; Hill, Ivor D. MD²; Semrad, Carol MD³; Kelly, Ciarán P. MD⁴; Greer, Katarina B. MD, MS⁵; Limketkai, Berkeley N. MD, PhD, FACG⁶; Lebwohl, Benjamin MD, MS⁷. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 118(1):p 59-76, January 2023. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075

- ❖ Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: A 40-year prospective study from Finland. *Br. J. Dermatol.* 2011 Aug;165(2):354–359. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x.

- ❖ Selleski N, Almeida LM, Almeida FC, Pratesi CB, Nóbrega YKM, Gandolfi L. PREVALENCE OF CELIAC DISEASE PREDISPOSING GENOTYPES, INCLUDING HLA-DQ2.2 VARIANT, IN BRAZILIAN CHILDREN. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jan-Mar;55(1):82-85. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-16.

- ❖ Shalom G, Kridin K, Raviv KO, Freud T, Comaneshter D, Friedland R, Cohen AD, Ben-Amitai D. Atopic Dermatitis and Celiac Disease: A Cross-Sectional Study of 116,816 Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb;21(1):133-138. doi: 10.1007/s40257-019-00474-2.

- ❖ Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M; Collaborating centers of the Italian registry of the complications of coeliac disease. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*. 2007 Mar 9;7:8. doi: 10.1186/1471-230X-7-8.

- ❖ Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):823-836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.

- ❖ Singh P, Singh AD, Ahuja V, Makharia GK. Who to screen and how to screen for celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2022 28(32):4493-4507. doi: 10.3748/wjg.v28.i32.4493.

- ❖ Sollid LM. Tolerance-inducing therapies in coeliac disease - mechanisms, progress and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 May;21(5):335-347. doi: 10.1038/s41575-024-00895-3.

- ❖ Stahl MG, Pan Z, Germone M, Nagle S, Mehta P, Shull M, Griffith I, Shuler B, Hoffenberg E, Taki I, Geno-Rasmussen C, Rewers MJ, Norris JM, Liu E; ASK Study Group. One-Year Outcomes Among Children Identified With Celiac Disease Through a Mass Screening Program. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 S1542-3565(24):00352-5. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.030.

- ❖ Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenplas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone R. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):507-13. doi: 10.1097/MPG.0000000000001105.

- ❖ Szajewska H, Shamir R, Auricchio R, Chmielewska A, Dolinsek J, Kivelä L, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Af Segerstad EMH, Mearin ML, Meijer-Boekel C, Konickx CR, Rodriguez-Herrera A, Stordal K, Troncone R, Wessels M. Early diet and the risk of coeliac disease. An update 2024 position paper by the ESPGHAN special interest group on coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Aug;79(2):438-445. doi: 10.1002/jpn3.12280.

- ❖ Tsali L, Evangelou E, Ntzani E, Katsanos K, Markozannes G, Filis P, Tsilidis K. Elucidating the non-genetic risk factors for celiac disease: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Oct 1;36(10):1171-1179. doi: 10.1097/MEG.0000000000002810.

- ❖ Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and Risk of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Dermatol.* 2017 Jan-Feb;62(1):41-46. doi: 10.4103/0019-5154.198031.

- ❖ Valverde Gómez F, Camps Rubiol T, Kirchschräger E, Roldán Martín MB, Hernández Lorca MA, Mendencia Sanz E. Enfermedad Celiaca en Atención Primaria. Un diagnóstico a tener en cuenta. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 1999;1:253-264.

- ❖ Luis Vaquero, Laura Rodríguez-Martín, Francisco León, Francisco Jorquera y Santiago Vivas. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. Elsevier 2018; Mar(3):191-204. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.002

- ❖ Vergara-Hernández, J.; Núñez-Gómez de Tejada, M.; Jiménez-Castillo, R.M. La enfermedad celiaca en familiares de primer grado. *Aten Primaria.* 2005 35(4):198-203. doi: 10.1157/13072590.

- ❖ Vergara Hernández J et all. Guía Clínica de Enfermedad Celiaca de Fisterra. Elsevier 2018.

- ❖ West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003 Jul;52(7):960-5. doi: 10.1136/gut.52.7.960.

- ❖ West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: Population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2014 May;109(5):757–68. doi: 10.1038/ajg.2014.55.

- ❖ Yuan S, Jiang F, Chen J, Lebwohl B, Green PHR, Leffler D, Larsson SC, Li X, Ludvigsson JF. Phenome-wide Mendelian randomization analysis reveals multiple health comorbidities of coeliac disease. *EBioMedicine.* 2024 (101): 105033. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105033.

- ❖ Zauli D, Grassi A, Granito A, Foderaro S, De Franceschi L, Ballardini G, Bianchi FB, Volta U. Prevalence of silent coeliac disease in atopsics. *Dig Liver Dis.* 2000 32(9):775-9. doi: 10.1016/s1590-8658(00)80354-0.

- ❖ Zhang JZ, Abudoureyimu D, Wang M, Yu SR, Kang XJ. Association between celiac disease and vitiligo: A review of the literature. *World J Clin Cases.* 2021 Dec 6;9(34):10430-10437. doi: 10.12998/wjcc.v9.i34.10430.

VIII. ANEXOS

VIII. ANEXOS

8.1. ANEXO 1 – HOJA-CUADERNO RECOGIDA DE DATOS

I. DATOS FILIACIÓN:

Sexo: Varón (1) / Mujer (2)

Fecha de nacimiento: (_ / _ / _)

Edad: ____ años

Área sanitaria a la que pertenece: Área I (1) / Área II (2) / Área III (3) / Área IV (4)

II. ANTECEDENTES FAMILIARES ENFERMEDAD CELIACA:

Padre: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Madre: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Hermano/a 1: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Hermano/a 2: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Hermano/a 3: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Hermano/a 4: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Hermano/a 5: SI (1) / NO (0) / NS (9)

III. ENFERMEDADES ASOCIADAS:

Diabetes Mellitus tipo I: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Tiroiditis: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Dermatitis herpetiforme: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Síndrome de Down: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Vitíligo: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Psoriasis sin artropatía: SI (1) / NO (0) / NS (9)

Otras enfermedades: Describir

IV. PATRÓN ANTIGÉNICO HLA:

DQ2.5 homocigoto (1)	DQ2.2/DQ8 (6)
DQ2.2 homocigoto (2)	DQ2.5/XX (7)
DQ2.2/DQ2.5 (3)	DQ2.2/XX (8)
DQ8 homocigoto (4)	DQ8/XX (9)
DQ2.5/DQ8 (5)	

V. REALIZACIÓN DE BIOPSIA DUODENAL: SI (1) / NO (0)

VI. RESULTADOS BIOSIA INTESTINAL:

Grado 1
Grado 2
Grado 3
Grado 4

VII. ÁREA SANITARIA:

Área 1: Santander
Área 2: Laredo
Área 3: Reynosa
Área 4: Torrelavega

8.2. ANEXO 2 – TABLA DE RECOGIDA DE DATOS

[illegible][illegible]

8.3. ANEXO 3 -- APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DE CANTABRIA (CEIC)



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Epidemiología de la Enfermedad Celíaca diagnosticada en Cantabria.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2019.047)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal Dña. **ALEJANDRA BLANCO GARCIA**.

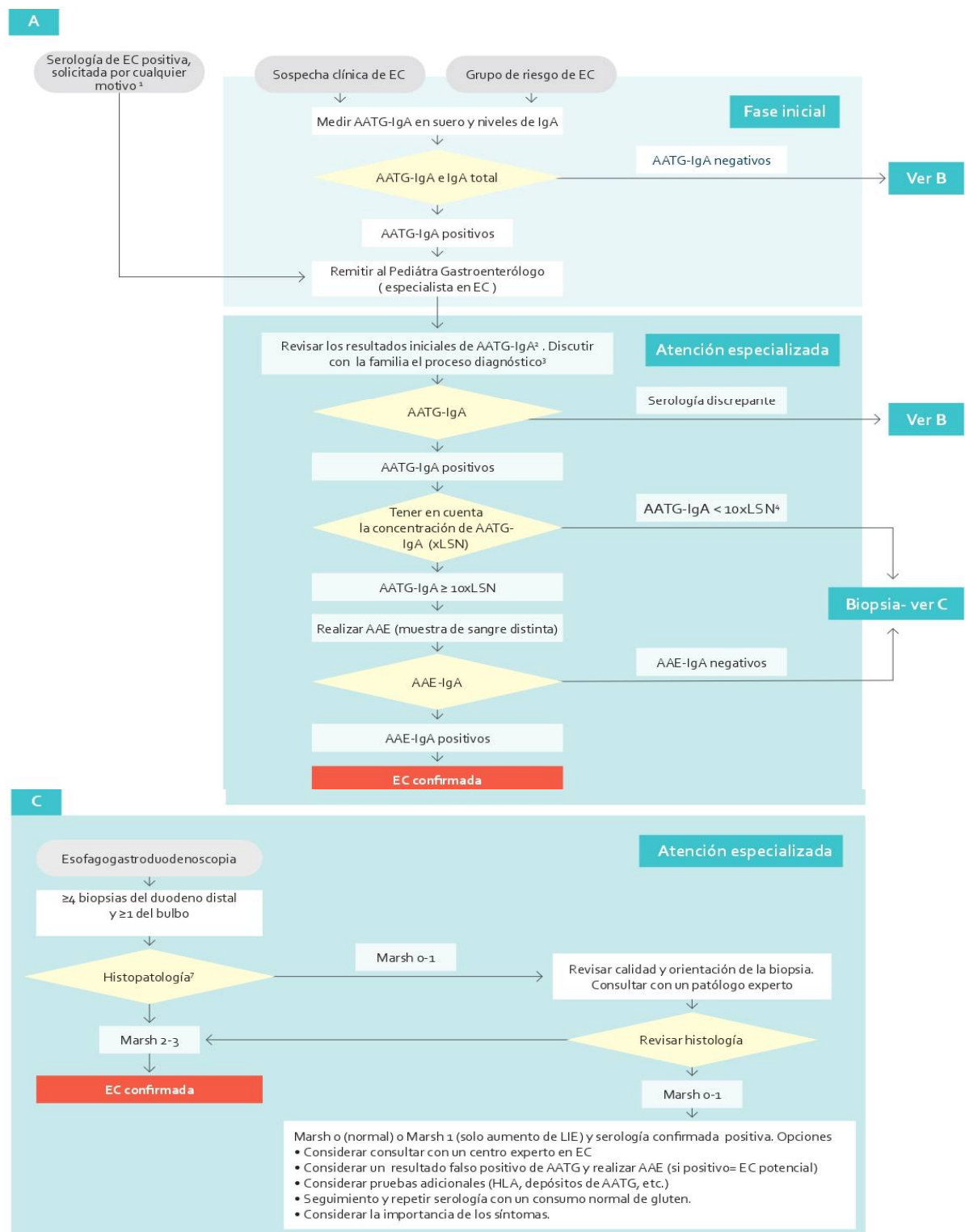
Como queda reflejado en el Acta: **05/2019**.

Lo que firmo en Santander, a **04 de julio de 2019**

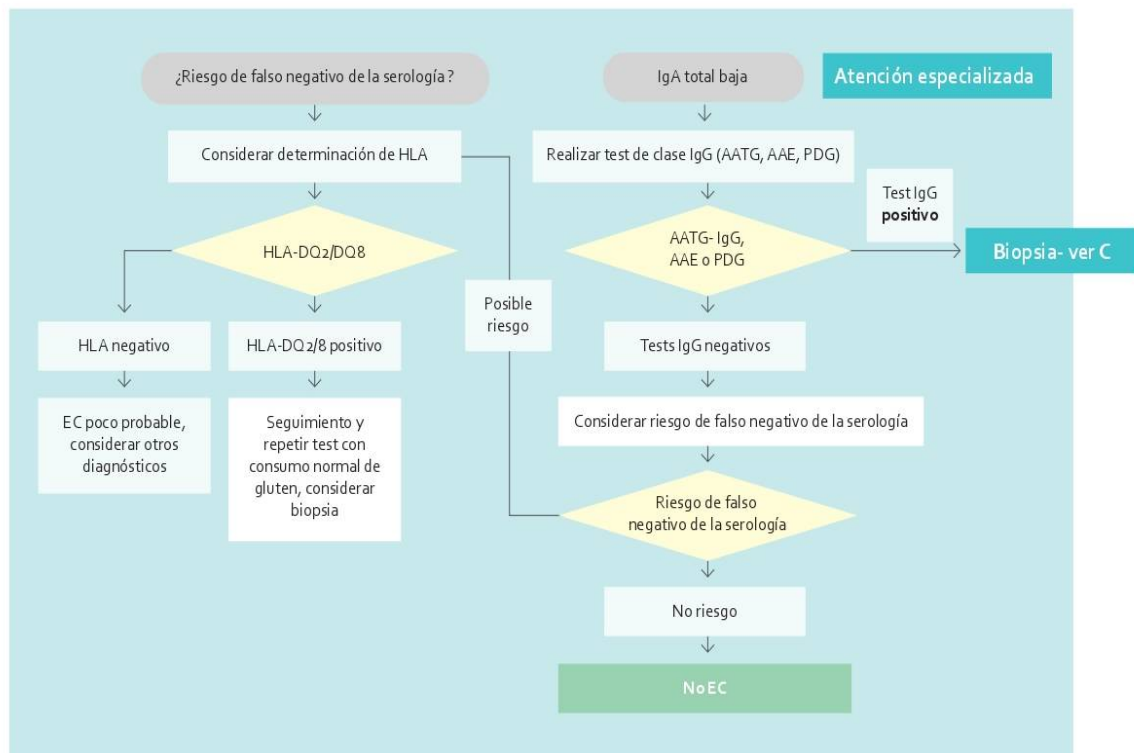
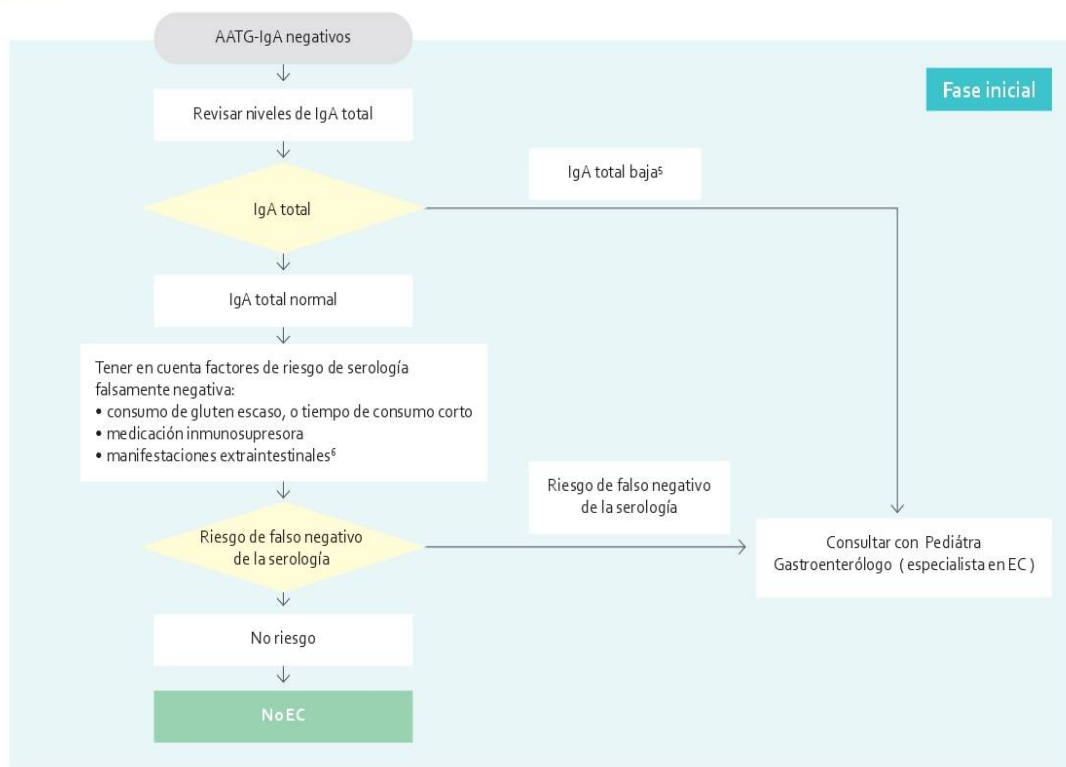

**COMITÉ DE ÉTICA
DE LA INVESTIGACIÓN
CON MEDICAMENTOS
DE CANTABRIA
CEIm DE CANTABRIA**

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIm

8.4. ESQUEMA DIAGNÓSTICO ESPGHAN 2020



B



IX. PUBLICACIONES RELACIONADAS

9.1. PUBLICACIONES RELACIONADAS

Article

Epidemiology of Celiac Disease in Cantabria, Spain

Alejandra Blanco-García ^{1,*}, Marcos López-Hoyos ², Juan Irure-Ventura ² and Pedro Muñoz-Cacho ^{3,*}

¹ Department of Emergency, Marqués de Valdecilla University Hospital-IDIVAL, 39008 Santander, Spain

² Immunopathology Group, Department of Immunology, Marqués de Valdecilla University Hospital-IDIVAL, 39008 Santander, Spain; marcos.lopez@scsalud.es (M.L.-H.); juan.irure@scsalud.es (J.I.-V.)

³ Teaching Department of Primary Care Management, Cantabrian Health Service, IDIVAL, 39011 Santander, Spain

* Correspondence: alejandra.blanco@scsalud.com (A.B.-G.); pedro.munoz@scsalud.es (P.M.-C.); Tel.: +34-676-321-560 (A.B.-G.)



Academic Editor: Consolato M. Sergi

Received: 6 January 2025

Revised: 13 February 2025

Accepted: 18 February 2025

Published: 19 February 2025

Citation: Blanco-García, A.; López-Hoyos, M.; Irure-Ventura, J.; Muñoz-Cacho, P. Epidemiology of Celiac Disease in Cantabria, Spain. *Diagnostics* **2025**, *15*, 505. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040505>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background/Objectives: Celiac disease is an enteropathy caused by a systemic autoimmune process of genetic predisposition to the ingestion of gluten. It is a public health problem worldwide because there are often long delays between the onset of symptoms and diagnosis. Our main objective is to describe the prevalence of celiac disease in our community, Cantabria, located in northern Spain. We start with an analytical database, with data collected from 2007 to 2016. We describe the possible differences in terms of age, sex, and geographic areas; family aggregation; and disease-associated comorbidities. **Methods:** The data for this research were obtained from a database from the Immunology Laboratory at the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV), a reference laboratory for the entire Autonomous Community of Cantabria, located in northern Spain. The data were obtained from the analytical results collected from this database from January 2007 to January 2016, within this Community of 566,898 inhabitants in 2016. The data collected in this database consist of immunological tests, HLA-DQ2 or HLA-DQ8 antigenic patterns, focused on diagnosing celiac disease in the community of Cantabria, which have been positive during this period of time. **Results:** The prevalence of celiac disease in Cantabria is 0.14%. The mean age of diagnosis was 17.92 years. A higher percentage has been observed in the female sex and in children. **Conclusions:** The present study shows that celiac disease in the community of Cantabria is underdiagnosed. It is an important fact to consider when evaluating patients with symptoms that could be related to this disease to avoid increased use of medical consultations until a diagnosis is reached, in addition to avoiding long-term complications with this disease.

Keywords: celiac disease; prevalence; Cantabria; Spain

