

RECTOR
ING. JOSE ANTONIO GONZALEZ TREVIÑO

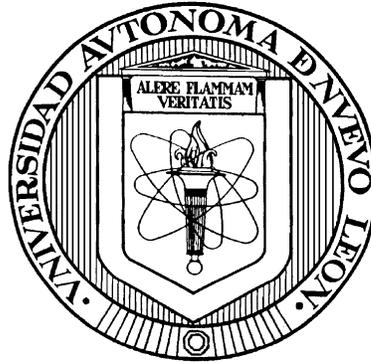
SECRETARIO GENERAL
DR. JESUS ANCER RODRIGUEZ

SECRETARIO ACADEMICO
DR. UBALDO ORTIZ MENDEZ

DIRECTOR GENERAL DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DR. CARLOS A. GUERRERO SALAZAR

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES
CELIACOS.
UTILIDAD DE LA DENSITOMETRIA POR ULTRASONIDOS.**

Por

IDALIA ARACELY CURA ESQUIVEL

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA**

MAYO DEL 2007

**EVALUACION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES
CELIACOS.
UTILIDAD DE LA DENSITOMETRIA POR ULTRASONIDOS**

Aprobación de la Tesis:

Asesor de la Tesis

Jefe de la División de Estudios de Postgrado

**DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES
CELIACOS.UTILIDAD DE UN DENSITOMETRO
ULTRASONICO**

ABRIL DE 2007

A mis padres Daniel y San Juana

A Antonio

A la Sra. Juliana

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis:

En primer lugar a la Dra. Isabel Polanco por sus conocimientos científicos con los cuales dirigió este trabajo.

A los niños celíacos y a sus familias.

Mi más sentido agradecimiento Mercedes, Rosalía y María de los Ángeles por su paciencia, tolerancia y su ayuda en la revisión de pacientes y por permitirme el acceso a las historias clínicas.

Al Antonio por su amor, comprensión, ayuda y apoyo desinteresado.

A la Sra. Julia Mariscal por su ayuda y apoyo desinteresado.

Por último a mi madre por su amor y apoyo, indispensable, para que yo pudiera llegar hasta aquí y por el cariño y la paciencia que tuvo durante todo este tiempo.

INDICE

TABLA DE CONTENIDO

Capitulo	Página
1.- PRESENTACION	1
2.- DEDICATORIA	6
3.- TABLA DE CONTENIDO	8
4.- JUSTIFICACION	11
I. INTRODUCCIÓN.	12
1.1 Historia	15
1.2 Definicion	18
1.3 Epidemiología	19
II. FISIOPATOLOGIA	21
2.1 Patogenesis	21
III.- MANIFESTACIONES CLINICAS	29
3.1 Enfermedad Celiaca clásica	31
3.2 Enfermedad Celiaca Silente	32
3.3 Enfermedad Celiaca latente	32
3.4 Manifestaciones ectraintestinales	28
IV.- COMPLICACIONES	29
V.- DIAGNOSTICO	39
5.1 Criterios Diagnosticos	41
5.2 Histopatología	42

5.3 Marcadores serologicos	44
VI.-TRATAMIENTO	49
VII.- PRONOSTICO	50
VIII.- ENFERMEDADES ASOCIADAS.....	51
IX.- ALTERACIONES DE LA MINERALIZACION OSEA EN LA EC ...	54
9.1 Fisiologia y metabolismo oseo	55
9.2 Metabolismo fosfocalcico	59
9.3 Determinantes del contenido mineral oseo	46
9.4 Miineralizacion Osea	67
9.5 Pico de masa osea	52
X .-EVALUACION DE LA MASA OSEA	56
10.1 Metodos de medicion del contenido mineral oseo	59
10.2 Mediciones con rayos X	61
10.3 Ultrasonografia cuantitativa	65
10.4 Comparacion entre DEXA y US	88
10.5 Marcadores de remodelación osea.....	89
10.6 Evaluacion de la enfermedad osea en el niño	93
XI .-ALTERACIONES DE LA MINERALIZACION OSEA	96
EN LA ENFERMEDAD CELIACA	
10.1 Patogenesis	96

XII. EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN LA ENFERMEDAD CELIACA. UTILIDAD DE LA DENSITOMETRIA ULTRASÓNICA

1.- JUSTIFICACIÓN	104
2.- OBJETIVOS	106
3.-MATERIALES Y METODOS.....	107
4.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN	109
5.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	109
6.-METODOLOGIA	110
8.-ANALISIS ESTADISTICO	118
9.-RESULTADOS	121
10.-DISCUSION	153
11.-CONCLUSIONES	171
12.- BIBLIOGRAFIA	175
13.- RESUMEN	198
14.- APENDICE	206

JUSTIFICACION

Los trastornos de la mineralización ósea son un problema cada vez mas reconocido en la edad pediátrica y son múltiples los factores que influyen sobre la adquisición de una adecuada masa ósea entre los cuales las enfermedades digestivas que afectan la absorción de nutrientes a nivel intestinal son uno de los más importantes. Dados los datos sobre incidencia de enfermedad celiaca en niños españoles, que varia según publicaciones recientes entre un 0.85 y 2.9/1000 n.v. asociada a la influencia que esta enfermedad ejerce sobre el estado nutricional y por la tanto sobre la adquisición de una adecuada masa ósea, este padecimiento ocupa un lugar preponderante en temas de salud publica. Es reconocido que las alteraciones de la mineralización ósea son una complicación de la EC y que la dieta exenta de gluten mejora pero no normaliza la densidad mineral ósea en los pacientes adultos siendo limitados los estudios en niños que aborden este tema. Sabemos que la adquisición de una adecuada masa ósea, la cual es el principal determinante para la aparición de osteoporosis en la edad adulta, ocurre durante la infancia y la adolescencia, la importancia de valorar la presencia de estas alteraciones de la mineralización ósea en pediatría toma un papel relevante Por esta razón la valoración de la masa ósea en niños con diagnostico de EC es un proceso obligado para prevenir la aparición de osteoporosis en la edad adulta. Para el estudio de la masa ósea existen técnicas no invasivas entre las que se encuentra la densitometría por ultrasonido que posee una buena precisión y fiabilidad en las mediciones por lo que se ha sugerido como un método de evaluación de la DMO en la población pediátrica.

INTRODUCCION

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celiaca (EC) o enteropatía sensible al gluten es una de las principales causas de malabsorción. Se trata de una intolerancia intestinal en personas genéticamente susceptibles al gluten de algunos cereales de la dieta. Es una enfermedad que afecta el intestino delgado proximal. Ha sido reconocida desde la antigüedad en el siglo II a de C y ha recibido diversos nombres a lo largo de la historia: Infantilismo Intestinal, Afección Celiaca, Esprue celiaco, Enteropatía sensible al gluten, Enfermedad celiaca, etc.⁽¹⁾

Los hallazgos histológicos clásicos de la enfermedad son la atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de criptas y un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales y en la lamina propia. Como consecuencia de este daño a la mucosa, la superficie absorptiva intestinal disminuye y provoca un síndrome de malabsorción, dependiendo de la extensión de la afectación intestinal. La presentación clínica es variable presentándose generalmente como un cuadro clásico consistente en diarrea, distensión abdominal, cambios de carácter, esteatorrea, pérdida de peso, retraso del crecimiento y esta ocurre en niños después de un periodo variable posterior a la introducción del gluten en la dieta. En niños mayores y adultos existe un amplio espectro de sintomatología clínica,

incluso síntomas extradigestivos que han provocado que la EC se convierta en una patología multidisciplinaria. Con la extensión de conocimientos acerca de la historia natural de la EC se ha reconocido la existencia de formas de presentación sin síntomas describiéndose actualmente presentaciones silentes y latentes.

Diversos problemas como anormalidades dentales, estatura corta, intolerancia a la lactosa e infertilidad, se han asociado a la enfermedad e incluso la dermatitis herpetiforme y la enfermedad ósea, tanto la osteopenia como la osteoporosis, pueden ser las únicas manifestaciones presentes. Entre los factores patogénicos que determinan la aparición de la EC destacan en primer lugar la susceptibilidad genética, caracterizada por la relación de la EC con los antígenos de histocompatibilidad mayor (HLA), principalmente el HLA DQ2, y mecanismos de tipo inmunológico, que se ponen de manifiesto por la presencia de marcadores séricos como los anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular.

Como se ha mencionado la aparición de enfermedad ósea ha sido asociada a la EC tanto en pacientes recién diagnosticados como en aquellos que reciben una dieta sin gluten. La osteoporosis es un hallazgo frecuente en personas adultas con EC ⁽¹³⁾, pero los datos en población pediátrica aun son pocos. La causa de las alteraciones óseas en la EC aun permanece incierta ya que se ha comentado la presencia de hiperparatiroidismo secundario, malabsorción de calcio y vitamina D, etc. Los métodos de evaluación de la mineralización ósea incluyen los que emplean rayos X, de los cuales el más utilizado ha sido la densitometría de absorción de doble energía por rayos X (DEXA) y en los últimos años la densitometría por ultrasonidos.

Aunque han sido muchos y muy importantes los avances en el conocimiento de la patogénesis, el reconocimiento de formas clínicas y en el diagnóstico de la EC, aun quedan muchos aspectos desconocidos o incompletos en su entendimiento, situación que describe la fisiopatología de la EC como un iceberg.

1.1.Historia

La Enfermedad Celíaca (EC) consiste en una intolerancia permanente a la gliadina y a otras proteínas afines de algunos cereales que produce una atrofia severa de las vellosidades intestinales en individuos con predisposición genética a padecerla. Es una enfermedad reconocida desde la antigüedad, siendo la primera descripción hecha en la segunda mitad del siglo II a.de C. por un médico llamado Aretaeus de Capadocia quien fue contemporáneo de Galeno. Aretaeus de Capadocia definió la enfermedad como “una enfermedad crónica que afectaba principalmente a las mujeres y cuyo tratamiento era el reposo y el ayuno”. Su atención sobre el efecto del pan sobre esta enfermedad nos hace pensar que sospechaba ya la causa de la enfermedad. ⁽¹⁾

La EC ha recibido diversos nombres a lo largo de la historia y durante la evolución de los conocimientos acerca de su fisiopatología. Desde principios de este siglo quedó establecido que el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad estaba relacionado con una alteración en la absorción intestinal, la cual tiene una repercusión clínica y funcional de grados variables, y que depende de la edad del sujeto y de otros factores aun no bien definidos. La primera descripción amplia de la enfermedad fue hecha primero por Samuel Gee en 1888 bajo el nombre de

“afección celíaca”. Gee la describió como una “especie de indigestión crónica que es encontrada en personas de todas las edades siendo más común que afecte a niños entre 1 y 5 años de edad ocasionando deposiciones blandas pero no líquidas, voluminosas y pálidas. El comienzo es habitualmente progresivo y el vientre esta frecuentemente blando y distendido” ⁽²⁾ Según la descripción de Gee, se reconocen claramente los conocimientos que él tenía sobre el padecimiento y que resultan proféticos como “regular la alimentación es la parte más importante del tratamiento. Los alimentos farináceos deben consumirse en mínimas cantidades... pero si el paciente pudiera curarse, ello se debería a los efectos de la dieta”. En 1908 Herter describió que se podría tratar de una enfermedad debida a una inflamación intestinal por la persistencia y sobrecrecimiento de la flora intestinal y la llamo infantilismo intestinal o enfermedad de Gee-Herter ⁽³⁾ Su aportación más importante al conocimiento de la enfermedad consistió en la afirmación de que “las grasas son mejor toleradas que los hidratos de carbono”.

La dieta siempre ha tenido un papel importante en el conocimiento de esta enfermedad al igual que en su tratamiento, lo cual dio lugar a múltiples investigaciones intentando encontrar la clave del tratamiento. En 1921, Frederick Still, en una de sus conferencias en el Royal Collage of Physician llamo la atención sobre los efectos del pan en la enfermedad celíaca ⁽⁴⁾ y en 1924 se publico la dieta de la banana, utilizada por Hass quien recomendaba una dieta esencialmente baja en carbohidratos a excepción del uso de bananas maduras y publico 10 casos de los cuales 8 se curaron con esta dieta ⁽⁵⁾. La enfermedad fue pobremente entendida hasta 1950, cuando, durante la II Guerra Mundial, durante la escasez de harina y cereales el Dr. Wim Dicke ⁽⁶⁾ observo que los pacientes con clínica de EC

mejoraban, y recayeron con síntomas al reintroducir los cereales en la alimentación al finalizar la guerra. Esto fue demostrado en su tesis doctoral y así estableció el rol de la harina de trigo y de centeno en la patogénesis de la enfermedad, demostrando que los niños que presentaban la enfermedad mejoraban cuando se excluían estos cereales de la dieta, y si se sustituían por arroz y maíz el apetito reaparecía y mejoraba la absorción de grasas desapareciendo incluso la diarrea. Después de la segunda guerra Dickie colaboro con Van de Kamer, quien había desarrollado un método para cuantificar el contenido de grasa en las heces, pudiendo cuantificar la esteatorrea de los pacientes tras el consumo de harina de trigo y centeno. ⁽⁷⁾ Junto a Weyers mostraron que la acción toxica de la harina iba ligada a su fracción proteica, el gluten, y específicamente a la gliadina publicando su relación con la malabsorción de grasa ^(1,6,7). De esta manera desde 1950 la base del tratamiento de los pacientes celíacos ha sido una dieta exenta de gluten. Por otra parte en 1954 el Dr.J.W.Paulley⁽⁸⁾ descubrió durante una laparotomía realizada a un paciente que había presentado esteatorrea, anormalidades de la mucosa del intestino delgado evidenciada en las biopsias tomadas a dicho paciente y que consistían en una atrofia de las vellosidades intestinales y una hiperplasia de las criptas. Años después estos hallazgos fueron confirmados evidenciándose y describiéndose la pérdida de las vellosidades intestinales.

La siguiente etapa en el conocimiento de la fisiopatología de la EC fue el descubrimiento de Margo Shiner y Sakula⁽⁹⁾ en 1957, quienes confirmaron que había cambios a nivel de la histología de la mucosa intestinal los cuales consistían en la presencia de una atrofia de las vellosidades, con aplanamiento de la mucosa intestinal en niños que padecían la enfermedad, demostrado estos datos en

biopsias tomadas mediante una sonda provista de corte y recogida diseñada por Royers y cols. ⁽¹⁰⁾ en Argentina y Margot Shiner en Inglaterra y que fue posteriormente perfeccionada por Rosby y cols. ⁽¹¹⁾ conociéndose actualmente como cápsula de Crosby.

1.2 Definición

La enfermedad celiaca (EC) llamada también enteropatía sensible al gluten consiste en una intolerancia permanente a la gliadina y a otras proteínas de los cereales, que produce una atrofia severa de las vellosidades intestinales en individuos con una predisposición genética a padecerla. ⁽¹²⁾ Desde un punto de vista patogénico, la EC es una enteropatía de base inmunológica que ocurre en sujetos genéticamente predispuestos. Esta enteropatía provoca como consecuencia el establecimiento de un defecto en la utilización de nutrientes, cuya repercusión clínica es dependiente de la extensión del daño intestinal. En la forma clásica los síntomas más llamativos son diarrea, síndrome malabsortivo, malnutrición y distensión abdominal. La supresión del gluten de la dieta es seguida de la desaparición de los síntomas clínicos y de la normalidad histológica. Tomando en cuenta que la EC es el resultado de múltiples procesos que culminan en el daño de la mucosa intestinal y que incluyen la predisposición genética así como factores ambientales e inmunológicos, ésta ha sido definida como:

“ Enfermedad que afecta el intestino delgado, en personas predispuesta y que se caracteriza por provocar una atrofia de las vellosidades intestinales, con una mucosa adelgazada asociada a una intolerancia al gluten. La

eliminación del gluten de la dieta conduce a una remisión clínica e histológica. Una vez recuperada la histología de la mucosa intestinal la reexposición al gluten conduce a la recurrencia de la alteración histológica de la mucosa intestinal y la reaparición de las manifestaciones clínicas.” ⁽¹³⁾

1.3 Epidemiología

La Enfermedad Celiaca (EC) es una enfermedad que siempre ha sido considerada como un padecimiento de la niñez y de adultos jóvenes. Sin embargo en años recientes el diagnóstico en adultos se ha incrementado. Los estudios epidemiológicos hechos en algunas ciudades y en diferentes grupos de pacientes sugieren que la prevalencia de EC ha sido significativamente subestimada. La verdadera prevalencia de la enfermedad es difícil de estimar debido a que muchos pacientes presentan síntomas atípicos o cuadros monosintomáticos. Un alto índice de sospecha ha conducido a un sustancial aumento de la tasa de diagnóstico. La EC ocurre fundamentalmente en población de origen europeo incluyendo descendientes de europeos en Europa, Australia y Norteamérica aunque ha sido descrita también en poblaciones de origen árabe y asiáticos. Una prevalencia entre 1:150 y 1:300 ha sido descrita en un estudio realizado por la Sociedad Europea de Gastroenterología en el 2001. ^(12, 25) Es reconocido que afecta más a mujeres que a varones en una proporción de 2:1. Aunque se puede presentar a cualquier edad después de la introducción del gluten en la dieta, la presentación clínica más frecuente se presenta antes de los 5 años de edad o durante la cuarta y quinta

década de la vida. Durante los últimos años se han realizado múltiples estudios intentando determinar la verdadera frecuencia de EC en niños.

La incidencia real en algunas poblaciones es muy elevada y puede llegar a ser de un caso por cada 100 individuos en un estudio realizado en población Holandesa ⁽¹⁵⁾ y 1:100 en Suecia. ^(16,17) En un estudio realizado en Reino Unido e Irlanda⁽¹⁸⁾ utilizando screening serológico y biopsia intestinal, se encontró una incidencia de 1:80 a 1:300. La incidencia en niños en Escandinavia ha sido reportada en 1 en 300 y 1 en 3500 en Francia. ⁽¹⁴⁾ En Estados Unidos, la frecuencia de EC siempre ha sido reportada mas baja que en Europa, siendo difícil explicar la razón dado que la mayoría de la población es descendiente de emigrantes europeos. Sin embargo en estos ultimo años se han publicado estudios equiparando la frecuencia de EC en los EU similar a la encontrada en Europa, esto es de encontrándose en 1:250. ⁽²⁰⁾ Similares datos han sido encontrados en Sudamérica y en el norte de África se ha reportado una incidencia de 5-6%. ⁽²⁵⁾

En España la incidencia real aun no ha sido bien establecida aunque diferentes incidencias han sido publicadas: 0.85/1000 nacidos en Galicia, 0.42/1000 en Valencia⁽²³⁾. Un estudio epidemiológico que incluyo población adulta realizado en el norte de España aporta cifras de prevalencia de 2.9/1000⁽²³⁾. En general al menos 1 de cada 389 personas de la población general en España es celiaca ⁽²²⁻²⁴⁾

CAPITULO II

FISIOPATOLOGIA

La enfermedad celiaca es una intolerancia permanente a las gliadinas del trigo y a las prolaminas de otros cereales (cebada y centeno) que produce una atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas. Es una intolerancia de carácter permanente al gluten presentándose en personas genéticamente predispuestas a padecerla. La relación entre la harina de trigo y EC fue establecida por el holandés Dickie⁽⁶⁾ en los años cincuenta, cuando demostró que el componente toxico del trigo era su fracción proteica principal, llamada gluten y más concretamente la fracción alcohol soluble denominada gliadina o prolamina del trigo. El componente secundario llamado glutenina aun no se ha comprobado que tenga un efecto toxico similar al de la gliadina.

2.1 Patogenesis

La enfermedad celiaca es una enfermedad del intestino delgado proximal provocada por una intolerancia permanente al gluten del trigo y cebada y a las prolaminas del centeno en personas predispuestas genéticamente. El efecto tóxico de la avena se encuentra en los últimos años en revisión. ^(26,27)

El gluten del trigo es un residuo insoluble en agua obtenido después de que el

almidón ha sido extraído de la masa hecha de harina de trigo. El gluten puede ser separado en cuatro fracciones: La gliadina que es la fracción soluble en etanol al 70%, la glutenina que es la fracción insoluble, las albúminas y las globulinas. Las gliadinas han sido clasificadas en 4 grupos de proteínas denominadas alfa, beta, gamma y omega de acuerdo a su movilidad electroforética y tienen similares secuencias de aminoácidos consistentes en secuencias de Prolamina-Serina-Glutamina-Glutamina y que parece ser la responsable de la toxicidad del gluten. Las albúminas y globulinas no son nocivas para los enfermos celíacos. ⁽¹³⁾Prolaminas similares a la gliadina del trigo se encuentran en otros cereales de la especie Triticinae, como la cebada y el centeno. Se ha demostrado que estas prolaminas, denominadas respectivamente hordeinas y secalinas son capaces de inducir lesión intestinal en pacientes celíacos.

En los últimos años la toxicidad de la avena y más concretamente su prolamina llamada avenina, ha sido cuestionada en cuanto a su toxicidad en la EC. Un estudio realizado por Janatuinen⁽²⁶⁾ tras 5 años de ingesta de avena sugiere que este cereal puede ser consumido por enfermos celíacos sin que represente riesgo alguno. La avena tiene un contenido en prolamina inferior al del trigo, cebada y centeno al igual que su composición difiere de estos en su escaso contenido del aminoácido prolina. ^(26,27) Otros cereales que poseen una proporción variable de prolaminas al igual que una composición de aminoácidos de gliadina distinta, no se asocian con el desarrollo de EC. Estos cereales son el arroz, maíz, sorgo y mijo.

El mecanismo exacto por el cual el gluten produce un efecto dañino es todavía desconocido. Se ha demostrado que las moléculas del sistema HLA de la clase II, tienen un papel importante actuando como presentadoras del gluten al sistema

inmunológico iniciando así la respuesta inmunológica. ^(28,29) Se han propuesto algunas teorías bioquímicas para explicar el efecto dañino de la ingesta de gluten en la EC. Algunas de estas teorías son ahora de interés histórico ya que actualmente es aceptado que la EC es un trastorno inmunológico. La interacción de la molécula de proteína insoluble en agua (gluten) de ciertos cereales con la mucosa del intestino delgado es el principal mecanismo en la patogénesis de la EC. Aunque el mecanismo molecular exacto por el cual el gluten daña la mucosa aun no ha sido establecido, los eventos fundamentales en la patogénesis están relacionados a factores genéticos e inmunológicos ante la exposición al gluten. Hay dos vías involucradas en la patogénesis de la EC. Una involucra principalmente al sistema inmune y específicamente a las células T. El segundo es el efecto tóxico de las gliadinas sobre la mucosa intestinal con la consecuente respuesta modificando el microambiente y que precede al involucro de los linfocitos T. ^(11,29) El evento inicial se piensa que puede ser una alteración en la permeabilidad de la mucosa intestinal que permite el paso de péptidos tóxicos (gliadina) íntegros, es decir sin ser degradadas por las peptidasas del borde en cepillo. Estas gliadinas tóxicas desencadenan una temprana respuesta inmunológica. Así la EC es el resultado final de 3 procesos que culminan en daño del epitelio intestinal ^(11, 28,29): Predisposición genética, Factores ambientales y factores inmunológicos.

Factores genéticos

La EC es una condición hereditaria. La evidencia más temprana de que los factores genéticos tienen significativa importancia en la susceptibilidad para padecer la enfermedad fueron informes aislados de casos ocurriendo en una

misma familia. Se ha observado que su incidencia en familiares de pacientes con EC es significativamente mas alta que en la población general. La concordancia de EC en familiares de primer grado de enfermos celíacos ha sido reportada entre el 8% y el 18% y alcanza hasta el 70% en gemelos monocigotos. ⁽²⁹⁾Basados en estudios familiares Mc Donald ⁽³⁰⁾ en 1965 fue el primero en sugerir una herencia autosómica dominante con incompleta penetrancia y Greenberg⁽³¹⁾ en 1982 encontró evidencia de 2 genes recesivos no relacionados asociados con el HLA. El concepto de una susceptibilidad determinada genéticamente en la adquisición de la enfermedad fue establecido con una asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad, HLA, que reside en el cromosoma 6 muy particularmente con los alelos de los antígenos HLA de Clase II (HLA-DQ). Aproximadamente el 90% de los casos muestran un particular heterodímero DQ2 alfa / beta codificado por los alelos DQA1*0501 o DQB1*0201 en posición cis con el haplotipo DR3 ó en trans con DR5/DR7. ^(29,33,34) Sin embargo los antígenos HLA también se encuentran en la población general sana por lo que poseer un HLA descrito con asociación a la enfermedad celíaca no implica que se vaya a desarrollar la enfermedad, sino simplemente pone de manifiesto la predisposición genética para padecerla. ^(33,34)

El sistema HLA desempeña un papel importante en la inmunología del trasplante de órganos y en ciertas enfermedades como la enfermedad celíaca y la dermatitis herpetiforme. En 1972 la asociación genética entre EC y HLA fue descubierta con el antígeno de clase I B8 ⁽³¹⁾ y más tarde con los alelos de clase II HLA DR3 y DR7. En 1982 se encontró una asociación significativa entre el alelo DQ2 y la EC encontrándose un alto riesgo de sufrir la enfermedad entre las personas que lo presentan. ^(32,33) La susceptibilidad a padecer la EC reside en el

heterodímero HLA DQ. La molécula DQ2 formada por las cadenas DQ α 0501 y DQ β 0201 o DQ β 0202 confiere el mayor riesgo para la enfermedad. Los genes que codifican estos HLA pueden localizarse en un mismo cromosoma básicamente asociado a DR3 formando el haplotipo DR β 1*0301-DQ α 1*0501-DQ β 1*0201 o bien localizarse en cromosomas distintos asociados a DR7 y DR5 con las configuraciones haplotípicas DR β 1*0701-DQ α 1*0201-DQ β 1*0202 y DR β 1*11/12/13-DQ α 1*0501-DQ β 1*0301.^(32,33) El 95% de pacientes celíacos expresan antígenos de histocompatibilidad HLA-DQ2 (α 1*0501/ β 1*0201) asociada a DR3 o a DR7/DR5. El 15-30% de la población Europea tiene una alta frecuencia de DQ2 pero solo una minoría desarrolla la enfermedad.^(29,33,35)

La enteropatía celíaca es el ejemplo más común del resultado del daño medido inmunológicamente a la mucosa de intestino delgado. Se cree que la cascada de eventos fisiopatológicos empieza con una alteración en la función de la barrera mucosa del intestino que provoca un aumento en la permeabilidad intestinal a los péptidos de gliadina. En la lámina propia la enzima transglutaminasa tisular (TGt) desamina los péptidos de gliadina y aumenta su afinidad por las moléculas de HLA localizadas en la membrana de las células presentadoras de antígenos. De esta manera los fragmentos pequeños de gluten se unen a determinadas moléculas HLA y en los pacientes celíacos esto produce una respuesta energética mediada por linfocinas como el interferón gamma liberadas por las células T activadas que contribuyen al daño al enterocito, aumentando la proliferación de las criptas y finalmente dañando la microarquitectura de la mucosa intestinal. Por otra parte se ha observado que algunas enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus insulino-dependiente, la artritis reumatoide, dermatitis herpetiforme, síndrome de

Sjorgen, miastenia gravis, hepatitis autoinmune, tiroiditis autoinmune, y otros padecimientos son mas frecuentes en personas con enfermedad celiaca que en la población general, y la mayoría de estas enfermedades comparten haplotipos del sistema HLA relacionados con la EC, por lo que es indudable que estos antígenos deben estar implicados en la patogénesis o en la expresión de las enteropatías por sensibilidad al gluten.^(33,34,35)

Factores inmunológicos

La causa de la EC era inexplicable hasta que el Dr. Dicke⁽⁶⁾ reconoció una asociación entre el consumo de pan y cereales y la aparición de diarrea. Esta observación fue confirmada durante períodos de escasez de alimentos durante la segunda guerra mundial, cuando los pacientes que sufrían de esta enfermedad mejoraron. Los primeros hallazgos encontrados fueron inflamación de la mucosa intestinal, hiperplasia de las criptas y atrofia de vellosidades. Hay dos hipótesis propuestas para explicar el efecto dañino de la ingesta del gluten en EC. La primera es una teoría bioquímica que sugiere una deficiencia enzimática específica y la segunda sugiere como causa un trastorno de fondo inmunológico. Algunas de estas teorías son ahora de interés histórico.

Las teorías bioquímicas⁽¹³⁾ postuladas para explicar el efecto dañino de la ingesta de gluten en la EC proponen algunos defectos a nivel de la mucosa del intestino como mecanismo para explicar la enfermedad:

- Deficiencia primaria de una peptidasa intestinal cuya deficiencia resulta en una acumulación de péptidos que dañan las células del epitelio así como las vellosidades.

- Teoría de la lecitina que propone un defecto en la membrana celular que permitiría que el gluten actúe en forma de una lecitina y produzca un daño en el epitelio intestinal.

Ahora es generalmente aceptado que la enfermedad celíaca es una enteropatía de intestino delgado mediada inmunológicamente.

La lesión intestinal en la EC es una inflamación del intestino mediada inmunológicamente que se caracteriza por cambios inflamatorios y en la arquitectura de la mucosa. Dicha respuesta inflamatoria consiste principalmente en un incremento en el número de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos en la lamina propia así como un aumento en el número de linfocitos en la capa superficial del epitelio intestinal. Esto provoca un acortamiento de la superficie de absorción, con acortamiento y aplanamiento de las vellosidades así como un aumento en la profundidad de las criptas. Estos cambios pueden ser parchados o afectar a una longitud variable de intestino. ^(36,37)

Factores ambientales

El principal y más importante factor ambiental involucrado en la patogenia de la EC es el gluten. El efecto deletéreo de las proteínas del gluten llamadas gliadinas en el trigo, hordeínas en el centeno, secalinas en la cebada, es el principal evento. ⁽³⁶⁾ La toxicidad de estas proteínas fue establecida hace muchos años en múltiples estudios. Otros factores han sido involucrados en la patogenia de la enfermedad. El adenovirus 12 ha sido sugerido como un posible blanco debido a que parte de su secuencia molecular guarda homología con un fragmento dodecapeptido de la gliadina del trigo. ⁽³³⁾ La alimentación con leche materna parece reducir la

probabilidad de desarrollar enfermedad celiaca en edad temprana. Algunos estudios han mostrado una disminución en el riesgo de desarrollar la enfermedad en niños que reciben lactancia materna. Hay dos estudios recientes que apoyan este argumento e incluso sugieren que el gluten debería ser introducido durante la alimentación al seno materno. ^(39,40) Esto no está todavía claro, sin embargo la alimentación al seno materno retrasa la edad de aparición de la sintomatología. ⁽⁴¹⁾

CAPITULO III

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD

El espectro clínico de la EC es muy amplio. Por muchos años fue definida por la presencia de signos y síntomas clásicos para el diagnóstico. Sin embargo la combinación de datos serológicos, histológicos y genéticos han permitido la identificación de otras formas de presentación de la enfermedad. En los últimos años se ha postulado la existencia de grupos de pacientes con diferentes características genéticas e inmunológicas y se han publicado un gran número de estudios introduciendo una nueva terminología dentro de la definición de EC. Uno de ellos es el concepto de EC latente aplicada a pacientes asintomático, y el término de EC silente descrita en sujetos con mucosa intestinal normal durante períodos y con hallazgos histológicos anormales en otros. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

La enfermedad celiaca puede presentarse con diferentes manifestaciones clínica. La investigación continua acerca de esta enfermedad ha permitido la identificación, no solo de la forma clásica caracterizada por la presencia de síntomas gastrointestinales, sino de las formas atípicas en las cuales no se presenta diarrea e incluso se acompaña de manifestaciones extradigestivas. El resultado de la interacción del gluten con el organismo del paciente celiaco es el daño anatómico y funcional de la mucosa del intestino delgado con las consecuencias derivadas; esto es, se produce una pérdida de superficie de

absorción acompañado de una atrofia de las vellosidades intestinales que se ocasiona un fenómeno de malabsorción de principios activos así como una mala digestión al interferir con los mecanismos de hidrólisis de proteínas, carbohidratos y grasas. Las alteraciones a nivel de la mucosa intestinal también condicionan alteraciones en la secreción de hormonas intestinales como colecistocinina, secretina y motilina lo que provocaría hipofuncionamiento del páncreas y la vesícula biliar agravando la malabsorción. Todo esto explica algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad clásica. ^(42,45)

Signos y síntomas Gastrointestinales

Las formas típicas o el cuadro clásico de la EC se presenta usualmente en niños pequeños. Muchos niños tienen pocos o ningún signo o síntoma. La forma clásica de presentación se presenta en niños en edades tempranas (antes de 2 años de edad) y los signos y síntomas gastrointestinales predominan. Los síntomas más comunes son diarrea crónica, vómitos, falla para crecer, distensión abdominal, anorexia, flatulencia, pérdida de peso, fatiga e irritabilidad los cuales pueden aparecer dentro de semanas o meses después de la introducción del gluten. Las evacuaciones pueden ser francamente acuosas o semipastosas, oleosas y espumosas, característicamente fétidas que flotan en el agua. No todos los pacientes presentan diarrea, algunos pacientes manifiestan estreñimiento. Sin embargo en todos los pacientes el volumen fecal esta incrementado. El aumento en el volumen de las evacuaciones es provocado por la malabsorción de grasas, carbohidratos, proteínas, agua y electrolitos. Agregado a esto, la ingesta de grasa en la dieta resulta en la producción de ácidos grasos por las bacterias intestinales,

las cuales son irritantes y potentes catárticos. El agua y los electrolitos son secretados mas que absorbidos en la luz intestinal. ^(13,45)

3.1 Enfermedad Celiaca Clásica

La definición clásica de EC incluye los siguientes tres datos: atrofia de vellosidades intestinales, síntomas de malabsorción y la resolución de las lesiones histológicas y los síntomas al suspender el gluten de la dieta. Sigue siendo la forma mas frecuente de presentación en niños. ^(42,47) La edad de inicio de los síntomas es muy variable. Gee⁽²⁾ describió que los síntomas usualmente se presentan entre las edades de 1 a 5 años. Actualmente sabemos que los síntomas pueden presentarse en cualquier momento desde la infancia hasta la edad adulta. El cuadro clínico es muy variable y ocurre generalmente semanas después de la introducción del gluten en la dieta del niño. La diarrea es el signo más común de presentación, puede ser de inicio agudo o insidioso. Las evacuaciones son pálidas, disminuidas en consistencia y fétidas. Puede presentarse ataques severos de diarrea con pérdida de líquidos y electrolitos y un bajo porcentaje de pacientes presenta estreñimiento. Pueden presentarse vómitos y cambios en el carácter así como perdida del apetito. La falla para crecer es otro signo frecuente de presentación de la EC. Al cabo de un tiempo se desarrollo un “habito celiaco” que consiste en un aspecto triste e indiferente, escaso panículo adiposo, masas musculares adelgazada, palidez y abdomen distendido. ⁽⁴²⁻⁴⁷⁾ Es infrecuente que esta forma de presentación ocurra en adolescentes o adultos. Las formas atípicas se caracterizan por la presencia de manifestaciones intestinales inusuales o poco frecuentes como el DACR, o por manifestaciones extraintestinales como la talla

baja, retraso puberal o la anemia por deficiencia de hierro. Esta forma de presentación es usualmente encontrada en asociación con el inicio tardío del cuadro clínico, en niños mayores o adultos^(47,48)

3.2 Enfermedad Celiaca Latente

Este cuadro se sospecha en aquellos pacientes que presentan síntomas leves mientras ingieren una dieta normal con una mucosa yeyunal normal o bien aquellos pacientes que tiene una biopsia intestinal normal ingiriendo dieta normal, pero que en otro momento de su evolución habían tenido una mucosa anormal que se recupero con una dieta libre de gluten. ^(47,48,49) En la practica clínica esto ocurre mas frecuentemente en aquellas personas con manifestaciones clínicas de EC en la niñez, y que no reproducen la enfermedad ni el daño histológico al iniciar la provocación permaneciendo asintomático incluso hasta la edad adulta. Esta presentación también se ha visto en pacientes con familiares de primer grado con EC, con dermatitis herpetiforme. Los pacientes con EC latente frecuentemente son asintomáticos. ^(48,49)

3.3 Enfermedad Celíaca Silente

Esta es encontrada en personas que muestran positividad a los anticuerpos anti tejido o una predisposición genética por la presencia de un HLA de riesgo para EC pero con una mucosa intestinal normal o mínimamente afectada. ⁽⁴⁹⁾La EC Silente ocasionalmente se encuentra en personas que son aparentemente sanos y que suelen estar asintomaticas por muchos años. Fué definida por Anne Ferguson

para describir a aquellas personas que presentaban riesgo para presentar la enfermedad pero que presentaban hallazgos histológicos compatibles con EC alternando con hallazgos histológicos normales. Estos pacientes muestran anormalidades inmunológicas características de esta enfermedad como marcadores serológicos positivos y aumento en linfocitos intraepiteliales. Con frecuencia se les encuentra una predisposición genética, especialmente HLA-DQ2 o un familiar de primer grado con la enfermedad. ^(46,47,49)

3.4 Manifestaciones Extraintestinales (Tabla 1)

En años recientes el diagnóstico de EC en pacientes sin síntomas gastrointestinales típicos ha aumentado y ha llevado a algunos autores⁽⁵⁰⁾ a asegurar que casi el 50% de pacientes diagnosticados en edades tardías no presentan síntomas digestivos. El espectro clínico de la EC es muy amplio y se extiende desde una presentación clásica con manifestaciones de predominio gastrointestinales pasando por formas silentes o latentes que en ocasiones implican un reto diagnóstico, hasta llegar a la presentación de cuadros con predominio de manifestaciones extradigestivas. La forma de presentación de la enfermedad en niños mayores es caracterizada por la prevalencia de signos y síntomas extraintestinales, similar a la forma de presentación del tipo adulto. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Hay una relación entre la edad de inicio y el cuadro clínico predominante: En niños pequeños, síntomas gastrointestinales, retraso ponderal o falla para crecer dominan el espectro clínico; En adolescentes y adultos jóvenes la anemia rebelde a tratamiento ⁽⁵⁰⁾ es el síntoma más frecuente; Por último en adultos y ancianos los síntomas gastrointestinales leves y las manifestaciones extraintestinales son

predominantes.^(51,52)

Anemia^(48,49,51,52): Hay una variable incidencia de anemia en los pacientes con EC. El tipo más común es la anemia microcítica hipocromica debido a deficiencia de hierro. Tanto la ferropenia como la anemia ferropenica son alteraciones hematológicas que aparecen con cierta frecuencia en los pacientes con EC. Las causas de esta anemia ferropenica son: una alteración en la absorción de hierro a nivel del intestino proximal provocado por el daño causado en la mucosa y las perdidas ocultas de sangre. Se ha publicado que hasta un 5% de los pacientes con anemia ferropenica tienen EC⁽⁵²⁾. La anemia megaloblastica ocurre raramente, aunque el folato serico y de los glóbulos rojos esta frecuentemente disminuido en niños no tratados.

Dermatitis herpetiforme (DH)⁽⁴⁷⁻⁵²⁾ Es considerada una variante de EC y la manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten. La mayoría (60%) de estos pacientes tiene anormalidades en la histología de la mucosa del intestino. Fue descrita por primera vez en 1884 por Louis Duhring, agrupándose junto con el pénfigo y penfigoide dentro de las enfermedades denominadas bullosas. Es mas frecuente en hombres y se caracteriza por la presencia de ampollas, placas urticariformes y escoriaciones pruriginosas, simétricas que afecta superficies extensoras. El diagnostico requiere la realización de una biopsia de piel no afectada.

Hipoplasia del esmalte dental: Hasta hace unos años se creía que era una única manifestación patognomónica de la EC⁽⁵³⁾. Es un signo descrito en pacientes celiacos y se caracteriza por ser simétrica, bilateral y distribuida cronológicamente en los 4 sectores de dentición. Su causa no parece estar relacionada con defectos

nutricionales sino que parece mas bien de origen inmunológico. ^(53,54)

Talla baja: Esta puede ser la única manifestación clínica de la EC. Hasta en un 8-10% de los niños con estatura corta pueden tener EC. ⁽⁵⁵⁾

Infertilidad y Abortos: Entre mujeres celiacas el riesgo de abortos espontáneos esta aumentado, al igual que la incidencia de recién nacidos con bajo peso al nacer. Esto ha llevado a sugerir la realización de serología a embarazadas durante el primer trimestres para evitar estas complicaciones. ^(46,50,51) La EC puede ser una causa de infertilidad en mujeres y hombres por impotencia e hipogonadismo. Algunos autores han publicado que el riesgo relativo de que una mujer con EC sufra un aborto es 8.9 veces más alta que en mujeres sanas. ^(11,55)

Problemas Neurológicos: La asociación de EC y alteraciones a nivel de sistema nervioso fue descrita en 1952 por Elders quien encontró una relación entre la EC y la presencia de ataxia. De hecho se ha sugerido que la EC puede ser la causa subyacente de una ataxia cerebelar idiopática y que puede estar asociada a la presencia de epilepsia intratable y de calcificaciones occipitales. ⁽⁵⁶⁾ Hadjivassiliou⁽⁵⁷⁾ en su estudio demostró que el 57% de los pacientes con enfermedades neurológicas de causa desconocida cursaban con anticuerpos antigliadina elevados, reportando una prevalencia en este grupo de un 16% de enfermos celiacos. Las enfermedades neurológicas asociadas son la ataxia, migraña, neuropatía periférica, mielopatía y mononeuritis múltiple, depresión, epilepsia y calcificaciones cerebrales occipitales. ⁽⁵⁸⁾

Elevación de enzimas hepáticas: Una elevación de las transaminasas hepáticas puede ocurrir hasta en un 30% de los pacientes con EC no tratados. Esto se debe a una hepatitis reactiva que suele desaparecer tras la instauración de la

dieta exenta de gluten. Por el contrario la EC es causa hasta del 9% de las hipertransaminasemias sin etiología clara. ^(11,55,61)

Alteraciones de la mineralización ósea:La Osteomalacia, la osteopenia y la osteoporosis son hallazgos bien documentados en la EC no tratada. La asociación entre EC y osteomalacia fue reportada por primera vez en 1953⁽⁶³⁾. Ahora es reconocido que esta complicación puede ocurrir sin datos clínicos de malabsorción. Del mismo modo que con otros padecimientos asociados, el riesgo de padecer EC es 10 veces mas alto en personas con una DMO baja⁽⁶⁸⁾. Los pacientes con EC no tratada tienen malabsorción de calcio, hiperparatiroidismo secundario y son incapaces de utilizar la vitamina D. La enfermedad celiaca es un trastorno gastrointestinal cuyas manifestaciones pueden iniciar a cualquier edad. Esto puede afectar el desarrollo de los huesos en niños ya que compromete el crecimiento óseo durante la adolescencia y en la edad adulta temprana. La prevalencia de osteoporosis en la enfermedad celiaca varía considerablemente. Debido a la disponibilidad de medición de la densidad mineral ósea, que proporciona una medición exacta de la masa ósea, una DMO disminuida ha sido encontrada hasta en un 40-70% de pacientes adultos con EC. ^(65,66) En niños, algunos estudios realizados han demostrado disminución de la masa ósea respecto a controles sanos, del mismo modo que se ha reportado un aumento progresivo de la misma al retirar el gluten de la dieta. ⁽⁶⁷⁾ La EC puede ser asintomática y descubrirse después de la investigación sistemática en el estudio de familias con condiciones asociadas.

Tabla 1. Síntomas extradigestivos en la enfermedad celíaca.

Anemia megaloblástica	Ataxia
Ferropenia	Osteopenia y Osteoporosis
Alteraciones del esmalte dental	Abortos de repetición
Raquitismo	Elevación de enzimas hepáticas
Migraña	Hipoesplenismo
Esterilidad	Vitíligo
Depresión	Alopecia areata
Polineuropatía	Talla baja
Epilepsia	Coagulopatía

CAPITULO IV

COMPLICACIONES

La velocidad de respuesta al inicio de una dieta sin gluten es variable. Aproximadamente el 70% notan mejoría clínica dentro de 2 semanas después del inicio de la dieta sin gluten. ⁽⁵⁵⁾Tanto la mejoría clínica como la mejoría en la función intestinal precede a la mejoría histológica. La mayoría de los pacientes permanecen asintomático y sin ninguna anormalidad bioquímica con una dieta sin gluten estricta. El correcto cumplimiento de una dieta disminuye el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la EC. Existe una rara complicación de la EC. Es caracterizada por múltiples úlceras crónicas en el intestino delgado y que pueden presentarse como complicación de un linfoma. ^(43,44)El pobre cumplimiento o la realización de transgresiones dietéticas, conllevan un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias malignas del tracto digestivo como el linfoma de células T en intestino delgado, adenocarcinoma de esófago y faringe o adenocarcinoma de intestino delgado. La prevalencia de linfoma en la EC es de 6 a 8%. La mayoría de estos se presentan alrededor de la 6ª década de la vida. ⁽⁴⁴⁾

CAPITULO V

DIAGNOSTICO

5.1.Criterios diagnosticos

El diagnostico de EC se basa en la combinación de signos y síntomas clínicos que permiten establecer una sospecha de la enfermedad en conjunto con la detección de anticuerpos séricos específicos, hallazgos histológicos y fundamentalmente ante una respuesta a la supresión del gluten de la dieta. El diagnostico con datos únicamente clínicos o funcionales es difícil de establecer dada la frecuencia de presentación de las diferentes formas atípicas y a la descripción de las formas silentes o latentes de presentación de la enfermedad. Dada la heterogeneidad de presentación clínica de la enfermedad así como los distintos grados de lesión histológica intestinal que pueden encontrarse la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) estableció unos criterios para el diagnostico de la enfermedad, los cuales fueron aceptados en 1969 en la reunión anual en Interlaken ⁽⁶⁹⁾ y publicados un año después. Estos criterios fueron revisados posteriormente en 1990. Los criterios básicos iniciales se han ido modificando a medida que se iban teniendo mas conocimientos sobre su patogenia y evolución. En 1969 la **ESPGAN** propuso los criterios diagnósticos conocidos como los Criterios de Interlaken: ⁽⁶⁹⁾

- La enfermedad celiaca es una intolerancia permanente al gluten.
- La mucosa yeyunal es estructuralmente anormal, atrófica cuando se ingiere dieta con gluten.
- Hay una evidente mejoría de la estructura vellositaria de la mucosa cuando se suspende el gluten de la dieta.
- La mucosa intestinal es normal antes de la reintroducción del gluten. (La biopsia intestinal ha de tomarse de duodeno o yeyuno proximal).
- Hay una recaída histológica de la mucosa al reintroducir el gluten a la dieta.
- Dieta exenta de gluten es definida por la ausencia de trigo, cebada, centeno y avena así como de productos derivados de estos cereales.

De acuerdo a estos criterios serian necesarios 3 biopsias intestinales para él diagnostico de la enfermedad. Después de la publicación de estos criterios diagnósticos, la obtención de nuevos hallazgos derivados del seguimiento de los pacientes celíacos fueron discutidos en reuniones posteriores. En 1989 el grupo italiano de Gastroenterología Pediátrica encabezado por Guandalini cuestionó los criterios de 1969, influenciados por realización de marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina) y por la evidencia de que la existencia de ciertos HLA predisponían a la aparición de la enfermedad. Este grupo sugirió que en la mayoría de los casos, la provocación con gluten no era esencial para él diagnostico. Cuestionaban la provocación con gluten y la realización de una tercera biopsia en los casos en que existiera una clínica y hallazgos histológicos compatibles, con anticuerpos antigliadina positivos y con una respuesta positiva al retiro del gluten de la dieta. Sugerían también que en los casos dudosos y en niños menores de 2 años se siguieran estrictamente los

criterios establecidos pudiendo sustituirse la segunda biopsia por control clínico y analítico con anticuerpos antigliadina. De acuerdo con todo esto los Criterios diagnósticos de la EC dictados por la **ESPGAN** en Budapest en Mayo de 1989 son:

Edad al diagnostico

Criterios

< 2 años

* 1 biopsia al inicio del padecimiento

3 biopsias

* Provocación con dieta con gluten

* Nueva biopsia después de un período de 2 a 10 años

> 2 años

* Una biopsia con hallazgos histológicos compatibles con EC.

* Completa remisión clínica después de suspender el gluten de la dieta

* No es necesario provocación con gluten.

De acuerdo con estos criterios, el único criterio diagnostico universalmente aceptado es la realización de biopsia intestinal con la demostración de la afectación mucosa. La primera biopsia se realizara en el momento de la sospecha diagnostica y antes de excluir el gluten de la dieta. La segunda biopsia debe realizarse no antes de 2 años de haber excluido el gluten o bien cuando se alcance la edad cronológica de 6 años. Una vez confirmada la normalización de la mucosa intestinal sé valorar la conveniencia o no de realizar la provocación con gluten seguida de una nueva biopsia para confirmar la recaída histológica con el gluten. Aunque de acuerdo a los criterios de la ESPGHAN

solo se requieren dos biopsias, una al inicio y otra de control después de la dieta sin gluten (dependiendo la edad de inicio del cuadro clínico y la respuesta al tratamiento) algunos autores sugieren que la segunda biopsia de intestino delgado debe realizarse en cualquier caso para asegurar la normalización histológica de la mucosa intestinal. La prueba de provocación con gluten para la confirmación diagnóstica de EC se suprime cuando no hay duda diagnóstica, cuando se encuentre un familiar de primer grado con la enfermedad o en caso de poseer un HLA de clase II de riesgo (DR3 y DQ2 (DAQ1*0501,DQB1*0201)).^(37,69)

5.2. Histología de la EC

La biopsia intestinal es el único criterio universal para establecer el diagnóstico de EC y su interpretación permite comparar los diferentes estadios evolutivos y la severidad del daño a la mucosa intestinal provocado por una sensibilidad al gluten. El examen microscópico de la mucosa del intestino delgado revela en individuos normales, la presencia de vellosidades digitiformes, en forma de hoja o cresta. (Figura 1)



Figura 1. Mucosa de intestino delgado normal

En la EC la mucosa yeyunal se observa plana, usualmente presenta un patrón en

mosaico causado por la intersección de profundas depresiones que dejan elevados montículos. Hay en general aplanamiento de la mucosa que puede variar desde una leve, pasando por una atrofia parcial y alcanzando incluso una ausencia total de las vellosidades, con una reducción de la relación altura de la vellosidad / profundidad de la cripta que varía entre 5:1 y 3:1. (Figura 2)

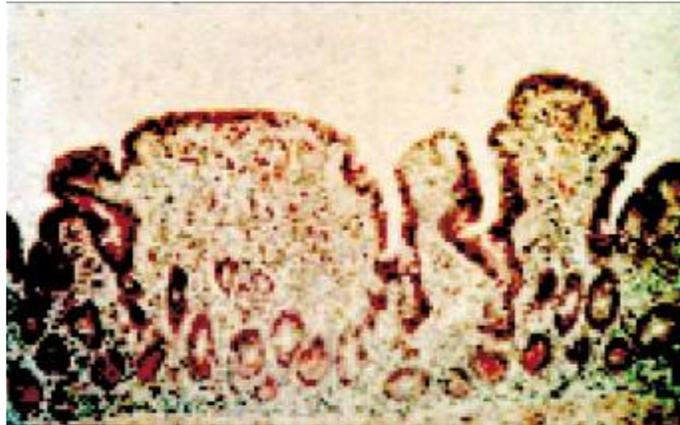


Figura 2. Mucosa de intestino delgado atrófica

Histológicamente entre una mucosa sana y la lesión final atrófica de las vellosidades existe una serie de formas intermedias que se agrupan para valorar la evolución de la lesión. Estos estadios intermedios con atrofia parcial de las vellosidades se subdividen arbitrariamente en tres grados: leve, moderada y severa. El grosor total de la mucosa puede estar incrementado debido a la hiperplasia de las criptas y a la infiltración de la lamina propia por células plasmáticas y linfocitos. La actividad mitótica de la cripta normalmente confinada al tercio inferior puede estar incrementada y continuar hacia la superficie de la cripta, aunque la apariencia histológica de la cripta sea normal.

Marsh^(70,71) describió una secuencia de 5 tipos de lesión histológica en la mucosa del intestino utilizando la siguiente terminología:

Tipo 0 Preinfiltrativo: Esta corresponde a una mucosa de características normales.

Tipo 1 Infiltrativo: Existe un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales y la arquitectura vellositaria es normal. Este tipo de lesión ha sido descrita en pacientes con dermatitis herpetiforme, en los pacientes con familiares de primer grado con EC, y en la enfermedad celiaca latente.

Tipo 2 Hiperplásica: En este grado de lesión la característica es el aumento de profundidad de las criptas, con un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales en las criptas y en la superficie del epitelio. La altura de las vellosidades está conservada.

Tipo 3 Destructiva: Esta es la lesión clásica de la EC. Las criptas de Lieberkühn son alargadas e hipertróficas así como aplanamiento de vellosidades. Esta lesión no es patognomónica de EC ya que se ha observado en enteropatía por alergia alimentaria, giardiasis severa, parasitosis, enfermedad de Crohn leve, enfermedad injerto vs. huésped, etc.

Tipo 4 hipoplásica: Esta es caracterizada por un depósito de colágeno en la mucosa y submucosa y por el adelgazamiento y atrofia de la mucosa, correspondiente al estadio final de la lesión.

5.3. Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos de la enfermedad celiaca que incluyen los anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa son herramientas útiles en el diagnóstico de EC. Son utilizados en el cribado de enfermos en estado asintomático y para el monitoreo del cumplimiento de la dieta sin gluten así como para el monitoreo de la respuesta a la ingesta de gluten durante la provocación en un paciente con

sospecha de la enfermedad. Ninguno de estos marcadores serológicos tienen el 100% de especificidad para él diagnóstico. Las pruebas serológicas para EC incluyen test para identificar anticuerpos dirigidos contra proteínas alimentarias (Anticuerpos Antigliadina ó AAG) y para detectar autoanticuerpos (Anticuerpos Antiendomiso o AAE y Anticuerpos Antitransglutaminasa tisular ó AATGt). Los primeros en destacar fueron los AAG de la clase IgG e IgA y los AAE clase IgA. Los últimos en aparecer en años recientes fueron los AATGt de la clase IgA. Desde 1960 se demostró en los enfermos celíacos la presencia de anticuerpos séricos circulantes que disminuían tras iniciar una dieta sin gluten. Se trataba de los AAG. Posteriormente en los años 1980 se estableció una clara relación entre EC y la presencia de anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos tisulares. ^(11,72,73)

Anticuerpos antigliadina

Fueron los primeros marcadores utilizados para él diagnóstico de EC. Estos son anticuerpos dirigidos contra las diferentes fracciones de la gliadina. Pueden estar elevados en otros padecimientos digestivos como la enfermedad de Crohn ^(73,74), las intolerancias alimentarias, etc. Su presencia solo indica sensibilización al gluten pero no necesariamente enteropatía. Su concentración cambia con la edad y se acepta que los AAG correlacionan muy bien con la atrofia de la mucosa intestinal en niños pequeños; sin embargo, el valor predictivo de los AAG disminuye con la edad. Para su determinación el método más fiable es el inmunoanálisis enzimático (ELISA). Son predominantemente del tipo IgG (más sensibles pero menos específicos) e IgA (más específicos). Su sensibilidad según un estudio realizado en 1996 por la ESPGHAN es de 90% y su especificidad del 80%. ^(11,74)

Anticuerpos frente al tejido conectivo (Tisulares)

Estos anticuerpos requieren de la utilización de un sustrato tisular para su detección. Son evaluados por métodos de inmunofluorescencia indirecta. Entre ellos se incluyen los anticuerpos antireticulina (AAR), antiyeyuno humano (AAY) y antiendomiso (AAE).⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

Anticuerpos Antireticulina (AAR)

Fueron descritos por Seha y cols. por primera vez en 1970. Reaccionan contra las fibras del tejido conectivo de diversos órganos. Son determinados en riñón, estómago e hígado de ratón mediante inmunofluorescencia. Su sensibilidad y especificidad son más bajas que las de los otros marcadores.

Anticuerpos Antiyeyuno Humano (AAY)

Fueron descritos en 1986, son anticuerpos dirigidos contra yeyuno humano y son idénticos a los AAE que adoptan distinta apariencia ante sustratos diferentes. No aportan ninguna información adicional en la determinación de AAR y AAE.

Anticuerpos Antiendomiso (AAE)

Descritos por Chorzelski en 1984 fueron identificados inicialmente en pacientes con dermatitis herpetiforme. Son anticuerpos dirigidos contra el endomiso, una proteína del tejido conectivo que se encuentra en la sustancia miofibrilar del músculo liso en el tracto gastrointestinal de los primates y no reaccionan contra otros órganos como el riñón o el hígado. Se detectan también por inmunofluorescencia indirecta sobre tejido

del esófago de mono o de cordón umbilical. Son preferentemente tipo IgA. Su sensibilidad según el estudio de la ESPGHAN es del 95% y su especificidad del 93%.

(29,74,75.)

Anticuerpos Antitransglutaminasa (AATGt)

En 1997, Dietrich y cols identificaron la transglutaminasa tisular como el principal reconocido por los AAE en pacientes con EC no tratada. Diversos estudios posteriores han corroborado que los anticuerpos anti TGt del tipo IgA y los AAE-IgA son el mismo anticuerpo frente a diferentes sustratos. Su sensibilidad ha sido reportada hasta en 95% y su especificidad superior al 95% ^(75,76) Estos datos los hacen una método de screening atractivo. La principal utilidad de estos marcadores serológicos es la de ayudar a seleccionar a los pacientes con posibilidad de padecer EC. Un problema importante en la interpretación de estos marcadores es el déficit selectivo de IgA lo cual origina la presencia de falsos negativos tanto para los AAE como los AATGt. Este déficit selectivo de IgA se ha reportado hasta en un 2% de pacientes con EC ^(76,77). Esto hace imprescindible la determinación de las cifras de inmunoglobulinas para la correcta interpretación de estos marcadores. Por otra parte la negativización de los marcadores serológicos al iniciar una dieta exenta de gluten es variable. Los AAG IgA suelen normalizarse en suero alrededor de 3-6 meses después de iniciada la dieta sin gluten, mientras que los AAE descienden de manera más lenta lo cual se ha relacionado con la recuperación de la lesión de la mucosa intestinal. ^(75,77,79) Los AATGt suelen seguir una dinámica similar a los AAE. Se mantienen positivos hasta 18 meses después de iniciado el tratamiento dietético aunque en general suelen negativizarse alrededor de los 6 meses. ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ La utilidad de los anticuerpos AATGt en el seguimiento del

tratamiento dietético toma un papel preponderante ya que se mantienen elevados probablemente como respuesta a actividad inflamatoria intestinal persistente en los pacientes en los que no hay un correcto cumplimiento de la dieta sin gluten. En contraparte una vez negativos, no se produce elevación significativa de ellos aunque se realicen pequeñas transgresiones. (74-76,80)

CAPITULO VI

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento de la EC es la introducción de una dieta exenta de gluten. Esto debe involucrar además un consejo dietético por personal experimentado en esta área. Los pacientes deben omitir el trigo, cebada y centeno de la dieta. La eliminación del gluten de la dieta en el niño permite una dramática y rápida respuesta con ganancia de peso y el cese de diarrea. Una deficiencia secundaria de disacaridasas suele ocurrir hasta en el 65% de los pacientes con atrofia vellositaria.⁽⁶³⁾ Esto puede condicionar una malabsorción de lactosa perpetuando una diarrea acuosa. Después de iniciar el tratamiento la actividad de las disacaridasas del borde en cepillo recuperan la normalidad. La velocidad de respuesta al inicio de una dieta sin gluten es variable. Aproximadamente el 70% notan mejoría clínica dentro de 2 semanas después del inicio de la dieta sin gluten. ^(55,84) Tanto la mejoría clínica como la mejoría en la función intestinal precede a la mejoría histológica.

CAPITULO VII

PRONOSTICO

La mortalidad potencial de la EC previa a la disponibilidad de una dieta sin gluten variaba entre 10 y 30%⁽⁸⁵⁾ Ahora se ha observado un incremento en la mortalidad debido a la aparición de neoplasias gastrointestinales que se pueden desarrollar en aquellos pacientes que no realizan una adecuada dieta sin gluten comparados con aquellos que si la realizan estrictamente. La asociación entre la forma clínica de la EC y el desarrollo de tumoraciones malignas ha sido documentada ^(74,85)Entre el 8% y 13% de los pacientes con EC desarrollan algún cáncer. Son frecuentes los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal siendo 12 veces mayor el riesgo de padecer cáncer de esófago con respecto a la población normal y 10 veces mayor el riesgo para los tumores malignos de faringe y boca. Sin embargo lo más frecuente es el desarrollo de linfomas intestinales de células T (Linfomas no-Hodking)⁽⁸⁵⁾ Además la instalación temprana de una dieta libre de gluten protege contra el incremento en el riesgo de trastornos autoinmunes. ⁽⁸⁶⁾

CAPITULO VIII

ENFERMEDADES ASOCIADAS (Tabla 2)

Muchas enfermedades, con especial interés las que tienen en su etiología un fondo autoinmune, se han asociado con la EC relacionándose con la forma de presentación silente, y han sido publicadas tanto en niños como en adultos.)Se han considerado además como grupos de riesgo. Se cree que con el tiempo y las investigaciones futuras estas enfermedades se consideraran manifestaciones extradigestivas de la EC tal y como ocurrió con la dermatitis herpetiforme. Los mecanismos de esta asociación han sido relacionados con los antígenos HLA y sus haplotipos. Estos padecimientos han sido divididos en 3 grupos ⁽⁶³⁾:

- 1) **Enfermedades con alta asociación** entre las que se incluye la dermatitis herpetiforme la DMID y el déficit de IgA.
- 2) **Enfermedades con asociación probable** como las enfermedades tiroideas autoinmunes, el asma y la epilepsia con calcificaciones cerebrales.
- 3) **Enfermedades con posible asociación** como la enfermedad de Addison y la cirrosis biliar primaria.

La relación entre la EC y el síndrome Down fue publicada por primera vez en 1975 por Bentley. La prevalencia de EC entre portadores de Síndrome Down se ha reportado en un 5.8%⁽⁶⁴⁾La deficiencia selectiva de IgA se presenta entre enfermos celíacos con una

prevalencia variable. Hasta un 7.7% de pacientes con déficit selectivo de IgA tienen EC y por el contrario un 2.6% de los enfermos celíacos pueden presentar también déficit selectivo de IgA.⁽⁶⁰⁾ Muchas enfermedades con patogénesis autoinmune han sido encontradas en pacientes con EC, como la Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), Enfermedad Tiroidea y el Déficit selectivo de IgA. Aproximadamente un 6.5 % de los pacientes que sufren de diabetes mellitus tienen enfermedad celíaca mientras que un 5.4% de los enfermos celíacos desarrollan DMID. ^(59,86)En España se han realizado varios estudios con niños diabéticos reportándose una prevalencia entre 2.9 y 6.5%^(64, 86)La causa de esta asociación es desconocida pero se piensa que el haplotipo DR3 y el heterodímero DQ2 pudieran estar involucrados. El espectro de la enfermedad tiroidea autoinmune en la EC incluye la aparición de cuadros eutiroideos, situaciones de hipotiroidismo (Tiroiditis de Hashimoto) o de hipertiroidismo (Enf Graves Basedow).La etiología es desconocida y al parecer multifactorial. La asociación entre EC y Enfermedad tiroidea autoinmune se ha informado alrededor de un 4-14%. ^(59,60,86)

El déficit selectivo de IgA es 10 veces más frecuente en enfermos celíacos comparados con la población general, en la cual la prevalencia de esta patología es de un 1.4-2.5/1000 personas ⁽⁶⁰⁾ Algunas enfermedades cutáneas diferentes a la dermatitis herpetiforme han sido relacionadas con la EC; aproximadamente un 16-30% de los pacientes que presentan psoriasis tienen anticuerpos o presentan algún grado de enteropatía compatible con la EC. Otras enfermedades autoinmunes asociadas a la EC incluyen Enfermedad del tejido conectivo, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, hipopituitarismo autoinmune, psoriasis, alopecia areata, vitíligo y gastritis atrófica. Con respecto al vitíligo y la alopecia areata los estudios para asociarla con la EC no son concluyentes. ⁽⁸⁶⁾

Tabla 2. Enfermedades asociadas a la EC y grupos de riesgo

	PREVALENCIA %
Familiares de primer grado	8-18%
Síndrome Down	12%
Enfermedades Inmunológicas	
Déficit selectivo de IgA	
Enfermedades Tiroideas Autoinmunes	6%
Dermatitis herpetiforme	81%
Diabetes Mellitus Insulino-dependiente	5%
Hepatitis Autoinmune	2.8%
Hipertransaminasemia criptogenica	1.5%
Colangitis esclerosante primaria	7%
Artritis reumatoide	
Síndrome de Sjögren	15%
Trastornos Neurológicos	
Síndrome de Gobbi	
Ataxia cerebelosa gluten-dependiente	16%
Epilepsia con calcificaciones cerebrales	77%
Depresión	
Demencia	
Otras	
Ulceras aftosas recurrentes	3.8%
Psoriasis	
Vitíligo y Alopecia Areata	
Miocardopatía dilatada idiopática	
Pericarditis recurrente	
Cirrosis Biliar Primaria	7%
Nefropatía por IgA	
Hipoplasia del esmalte dental	
Hipoesplenismo	70%

CAPITULO IX

ALTERACIONES DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN LA ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celiaca es un trastorno gastrointestinal cuyas manifestaciones pueden iniciar a cualquier edad. Esto puede afectar el desarrollo de los huesos en niños ya que compromete el crecimiento óseo durante la adolescencia y en la edad adulta temprana. La asociación entre EC y osteomalacia fue reportada por primera vez en 1953⁽⁸⁷⁾ Entre las alteraciones extraintestinales que se pueden presentar en la EC, la disminución de la masa ósea y las alteraciones del metabolismo óseo están frecuentemente presentes y puede ser el único signo de una EC silente. El dolor óseo, las pseudofracturas o las deformidades óseas son manifestaciones menos frecuentes. La osteoporosis es un hallazgo común encontrado en adultos con EC al momento del diagnóstico, pero hay pocos datos al respecto en niños y adolescentes. Las alteraciones óseas han sido encontradas en pacientes tratados y no tratados independientemente de la severidad de la enfermedad. ^(88,89)

Por otro lado el riesgo de EC es 10 veces mas alto en pacientes que presentan una densidad mineral ósea (DMO) baja. ^(88,89,91) Los estudios en pacientes pediátricos afectados de EC que evaluaron la DMO han mostrado resultados tanto de normalidad como alteraciones de la mineralización ósea al momento del diagnóstico. ⁽⁸⁹⁾La evidencia muestra que la osteopenia y la osteoporosis son corregidas con la dieta libre

de gluten aunque esto no siempre es completo. Algunos estudios realizados han demostrado disminución de la masa ósea respecto a controles sanos, del mismo modo que se ha reportado un aumento progresivo de la misma al retirar el gluten de la dieta.

9.1.Fisiología y Metabolismo óseo normal

El crecimiento y mineralización del esqueleto óseo es un proceso dinámico que se inicia durante el desarrollo fetal y continúan a ritmos diferentes durante la infancia y la adolescencia hasta la tercera década de la vida, cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea partir de este momento la masa ósea se mantiene constante hasta la quinta-sexta década de la vida, cuando comienza a descender progresivamente. La infancia y la adolescencia son las épocas en las que se produce el crecimiento del esqueleto óseo más activo y se adquiere el **pico de masa ósea** de tal manera que se considera totalmente formado al finalizar la pubertad coincidiendo con el momento en que se adquiere la talla del adulto y que ocurre a diferentes edades según el sexo. Esto es en las mujeres a los 13 años y los hombres a los 14.5. ^(106,107)

El término **masa ósea** define la cantidad total de tejido óseo del organismo y engloba dos aspectos: volumen total del tejido óseo y cantidad total de la matriz extracelular mineralizada^(96,106) Son muchos los factores que determinan la adquisición de la masa ósea. Entre ellos la nutrición tiene un papel muy importante, no solo por el aporte de nutrientes, calcio, fósforo, magnesio, sales minerales, oligoelementos, vitaminas incluyendo Vitamina D, sino por la regulación de la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con el proceso de osificación ósea.

El hueso es un tipo de tejido conjuntivo que posee una matriz extracelular mineralizada, lo que le proporciona las cualidades necesarias de estructura para ser

considerado ideal para el soporte del organismo. Es la unidad fundamental del sistema esquelético. Debido a su papel en la homeostasis del calcio y fosfato el hueso es considerado como un órgano. Es un tejido metabólicamente activo sometido a un proceso continuo de aposición y reabsorción. Alberga en su interior la medula ósea hematopoyética y es reservorio de importantes iones que son almacenados y liberados de forma controlada. ⁽¹⁰⁶⁾En el organismo el tejido óseo toma dos formas: Cortical (denso) y trabecular (esponjoso). El hueso cortical, constituye el 80% de la masa ósea del esqueleto, más compacto, es encontrado en la diáfisis de los huesos largos tales como el fémur, y formando las paredes de la mayoría de los huesos como las vértebras. Proporciona resistencia. El restante 20% consiste en hueso trabecular, encontrado principalmente en la metafisis de los huesos largos y los cuerpos vertebrales. Debido a su gran área de superficie es 8 veces más activo metabólicamente que el hueso cortical, localizándose además en el interior del hueso en contacto con la medula ósea. ^(96,106)

El proceso de osificación es llevado a cabo por dos modos diferentes: la osificación endocondral y la osificación intramembranosa.

La osificación endocondral se caracteriza por neoformación de hueso a partir del cartílago de crecimiento. La célula llamada condrocito presenta diversas fases de maduración y sintetiza matriz que posteriormente se mineraliza dando lugar a la formación de hueso nuevo y al crecimiento en longitud de los huesos largos. El crecimiento en grosor se realiza a partir de la capa de osteoblastos del periostio del hueso previamente formado.

La osificación intramembranosa se caracteriza por la formación de hueso a partir de una estructura mesenquimal. Este proceso ocurre en los huesos planos del cráneo. ⁽⁹⁶⁾

Las células óseas provienen de dos líneas diferentes: Mesenquimales: Proosteoblastos, osteoblastos y osteocitos y Hematopoyeticos: Osteoclastos. Los osteocitos son las células óseas maduras localizadas en el interior de la matriz ósea y desempeñan un papel importante en el intercambio de minerales, constituyendo el 90% del total de las células del hueso. Los osteoblastos son las células encargadas de la síntesis de la matriz ósea. A través de la producción de citocinas y factores de crecimiento regulan la actividad de los osteoclastos. Tienen receptores para la PTH, 1,25 (OH)₂D, estrógenos y prostaglandina E₂. Los osteoclastos son células multinucleadas provenientes de los monocitos. Su principal función es la resorción de la matriz ósea. Tienen receptores para la calcitonina. ^(96,106) Los componentes de la matriz orgánica se agrupan en orgánicos (25%), inorgánicos (70%) y agua. Los componentes orgánicos están constituidos por fibras de colágeno tipo I (90%), proteoglicanos y otras proteínas no colágenas (10%). El componente inorgánico está formado por calcio en forma de sales de hidroxapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) depositadas entre las fibras de colágeno, carbonato, magnesio, sodio y potasio. El calcio constituye el 39.9% del peso del hueso. Aproximadamente el 99% del calcio y el 85% del fósforo del organismo están localizados en la matriz extracelular del hueso. El depósito de estas sales minerales junto a la orientación anatómica de las fibras de colágeno mineralizada proporcionan al hueso las propiedades de rigidez y elasticidad que le permiten ser el soporte del organismo y resistir la fuerza de tracción así como el peso al que se somete diariamente. El hueso es un tejido metabólicamente activo, sometido a un continuo proceso de neoformación a partir del cartílago de crecimiento mediante un proceso de osificación endocondral. El proceso de osificación es un proceso que inicia durante el desarrollo fetal y continúa a diferentes velocidades durante la infancia

y adolescencia hasta la 3^a década de la vida cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea. El tejido óseo reacciona al estrés y al daño poniendo en marcha una secuencia de cambios muy bien orquestados, removiendo el hueso antiguo o viejo y construyendo hueso nuevo. Este proceso es llevado a cabo por la unidad multicelular básica constituida por los osteoblastos y los osteoclastos. Este proceso tarda 3 a 6 meses para completar su ciclo. El hueso remodelado afecta un 3 a 5 % del hueso cortical por año, y casi un 25% del hueso trabecular, esto debido a su gran área de superficie. ^(96,91) El hueso trabecular alcanza su pico de masa ósea alrededor de los 20 a 30 años, y posteriormente comienza a declinar a razón de 1% por año. ^(106,107) Durante la infancia y adolescencia hasta la adquisición de la talla adulta, ocurren dos fenómenos: formación de hueso nuevo a partir del cartílago de crecimiento gracias al proceso de osificación endocondral y resorción-neoformación de la matriz extracelular previamente sintetizada. Durante este periodo la cantidad total de calcio depositado en el esqueleto de un recién nacido se incrementa desde unos 22 gr (8gr/Kg de peso) hasta unos 1300 gr (19gr/Kg) en el adulto. El fósforo incrementa de 17 gr en el recién nacido (5.8gr/Kg) a 700 gr en el adulto (10gr/Kg). ⁽¹⁰⁸⁾

El crecimiento óseo tiene diferencias dependiendo la edad. Así antes de la pubertad, el crecimiento es predominante en las extremidades. El aumento en los niveles de estrógenos y testosterona durante la pubertad resulta en el crecimiento del esqueleto axial (tronco y columna). La adolescencia es un tiempo crítico para el crecimiento óseo. Más de la mitad del calcio del hueso del adulto es depositado durante esta etapa y es durante este periodo cuando se alcanza la máxima tasa de acreción mineral ósea lo que lleva a un aumento de la velocidad de crecimiento longitudinal del hueso (Tanner II y III en niñas y Tanner III y IV en niños). Como

resultado, se alcanza el 90% de la talla del adulto. Estos estadios puberales son alcanzados alrededor de los 11 a 14 años en las niñas y a los 13 a 17 años en los niños. ^(96,107) Durante la infancia y la adolescencia existe un balance positivo en la síntesis ósea mientras durante la edad adulta es neutro y en las últimas décadas de la vida se negativiza lo que provoca una pérdida progresiva de la masa ósea que conduce a la aparición de osteoporosis. De ahí que se pensara que la osteoporosis era un padecimiento de los ancianos.

9.2 Metabolismo fosfocalcico.

Calcio

La importancia del tejido óseo en el mantenimiento de la homeostasis del calcio es ampliamente reconocida. El hueso también participa en la regulación de algunos eventos metabólicos, como es el equilibrio ácido-base en el organismo. Esto ha condicionado que el esqueleto sea visto como un gran sistema de intercambio de iones involucrado en diversos procesos metabólicos, siendo el más importante el servir de amortiguador de un estado de acidez provocado por la liberación de iones hidróxido (OH^-) y fosfato (PO_4^{4-}) y amortiguados por la liberación de calcio (Ca^{++}). ⁽¹⁰⁹⁾ Más del 99% del calcio corporal se encuentra almacenado en el esqueleto y dientes en forma de cristales de hidroxapatita. El hueso trabecular (localizado en el esqueleto axial y partes distales de huesos largos) está especialmente involucrado en el metabolismo del calcio y es el más afectado en caso de deficiencia. El crecimiento esquelético es el principal determinante de los requerimientos de calcio durante los primeros 20-30 años de vida. Durante la edad adulta temprana (18-30 años), los huesos crecen en longitud. Durante esta etapa el ciclo de reabsorción y formación ósea disminuye por debajo de

la tasa de crecimiento presente durante la adolescencia pero aun es más rápido que en adultos mayores. La edad adulta temprana se caracteriza por una disminución en la absorción y retención de calcio con un aumento de la salida de calcio desde el hueso. Las concentraciones sericas de calcio están divididas en calcio iónico (48%) y el unido a proteínas (46%), y el restante unido a citrato y otros complejos circulantes. El calcio ionizado es la forma fisiológicamente activa, es el componente sujeto a regulación hormonal por la hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y la calcitonina. ^(96,108)La absorción de calcio se realiza a lo largo de todo el intestino delgado, principalmente a nivel yeyunal. Los bajos niveles de calcio serico estimula la secreción de PTH por las glándulas paratiroides. La PTH actúa de 3 formas para corregir la hipocalcemia:

- 1) Estimulando directamente la reabsorción ósea estimulando la actividad osteoclastica.
- 2) Reduciendo la excreción urinaria de calcio
- 3) Indirectamente pro medio de la vitamina D.

El calcio plasmático es intercambiado con el calcio extracelular. Cuando las concentraciones plasmáticas de calcio disminuyen, las glándulas paratiroides son estimuladas para liberar PTH. La PTH aumenta rápidamente la excreción renal de fósforo y aumenta la reabsorción tubular de calcio, activando la resorción ósea por los osteoclastos y activa la absorción intestinal de calcio mediado por la Vitamina D. La activación de la vitamina D ocurre en 2 pasos. Un paso inicial, la hidroxilacion por la Vitamina D 25 hidroxilasa, un sistema de enzimas del citocromo microsomal similar al sistema P 450 que ocurre en el hígado. El segundo paso es una nueva hidroxilacion por la 25(OH)Vit D 1 α hidroxilasa en las células del tubulo contorneado distal del riñón convirtiéndose en la forma activa y potente de la vitamina D, la 1,25 dihidroxivitamina D

(1,25(OH)₂D) o calcitriol. Este paso es estimulado por la PTH mediante el descenso de los niveles de fósforo serico. ^(96,108)La PTH y la 1,25(OH)₂D, actúan sinérgicamente para estimular la reabsorción tubular renal de calcio y para movilizar los almacenes de calcio desde el hueso.

En niños la principal defensa contra la hipercalcemia es la liberación de calcitonina por las células C de la glándula tiroides. La calcitonina es una hormona peptídica con sitios de unión en el riñón, hueso y sistema nervioso central. La calcitonina es liberada en parte en respuesta a las concentraciones elevadas sericas de calcio, pero aun antes en respuesta a las hormonas intestinales cuando se recibe la señal del inicio de la absorción a nivel intestinal. El calcio usualmente es ingerido como complejos en la dieta y durante la digestión es liberado en una soluble y probablemente ionizada forma de absorción. El transporte activo es más eficiente en el duodeno y el yeyuno proximal. Varios factores del huésped afectan la absorción de calcio como son las concentraciones de vitamina D, el tiempo de transito intestinal y el área de absorción. Las recomendaciones diarias de calcio varían de acuerdo a la edad: lactancia 1200 mg/día, prepuberal 1400mg/día, adulto 1000mg/día.

Vitamina D

De los factores que influyen la absorción de calcio, la más importante es la vit D, la cual es necesaria para el transporte activo de calcio a través de la mucosa intestinal. El estado de la vit D puede influenciar la absorción y por lo tanto los requerimientos de calcio. La alta absorción de calcio durante el desarrollo es mediado por la 1,25 dihidroxivitamina D. Esta estimula la absorción intestinal de calcio por inducción de la síntesis de proteínas que se unen al calcio en las células de la mucosa intestinal. La

vitamina D es la segunda hormona importante en el metabolismo calcico y del fósforo. Es una vitamina liposoluble que se encuentra en alimentos (Vit D2 o ergocalciferol y D3 o colecalciferol) pero que además es sintetizada en la piel por acción de los rayos ultravioletas, y luego es transportada al hígado donde es sometida a un proceso de hidroxilacion para formar la 25 hidroxivitamina D (25 (OH)D). En el riñón donde sufre una segunda hidroxilacion produciéndose el metabolito activo 1,25 (OH)₂D. Esta es la forma de vitamina D que contrarresta la hipocacemia estimulando la absorción de calcio a nivel intestinal y la reabsorción de calcio a nivel del tubulo contorneado distal.

La deficiencia de vitamina D es usualmente el resultado de una inadecuada exposición a la luz solar así como a una ingesta inadecuada en la dieta. La deficiencia estacional de esta vitamina fue recientemente descrita en niños españoles. ⁽¹¹⁰⁾. En este estudio 51 niños normales fueron incluidos estudiándose los niveles de vit D durante los meses de invierno encontrándose estos por debajo de rangos normales en el 80% con el consecuente aumento de hormona paratiroidea (PTH).

Calcitonina

El tercer componente en la homeostasis del calcio es la calcitonina. Esta hormona es producida por la glándula tiroides y actúa disminuyendo la concentración extracelular de calcio ionizado por inhibición de la reabsorción ósea. ^(96,108)

Fósforo

El fósforo, en forma de fosfato, constituye mas de la mitad de la masa mineral del hueso. Esta presente en adecuadas cantidades en la mayoría de las dietas por lo que es infrecuente una ingesta inadecuada. El fósforo junto con el calcio son los elementos

comunes en el organismo encontrándose principalmente en el esqueleto. Al igual que el calcio su concentración sérica es regulada por la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina. A diferencia del calcio los niveles del fósforo en líquido extracelular muy por debajo de lo normal al igual que 3 o 4 veces por encima de los valores normales no suelen causar efectos inmediatos significativos en el organismo.

La homeostasis del fósforo es regulada principalmente por el riñón. La reabsorción tubular renal es regulada por la PTH la cual disminuye la reabsorción de fósforo y por el metabolito de la vitamina D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, el cual estimula su reabsorción. ⁽¹⁰⁸⁾ La secreción de PTH afecta las concentraciones séricas de fósforo por 2 vías: estimulando la liberación de calcio y fósforo del hueso aumentando su concentración sérica, e inhibiendo la reabsorción tubular de fosfato aumentando su excreción en orina.

9.3.Determinantes del Contenido Mineral Óseo

El término de masa ósea define la cantidad de tejido óseo del organismo. Engloba dos aspectos: volumen total del tejido óseo y cantidad total de matriz extracelular mineralizada. En condiciones fisiológicas la cantidad total de sales minerales depositadas en la matriz por unidad de volumen es relativamente constante, pero en situaciones patológicas la cantidad total de sales minerales puede estar aumentada (osteopetrosis) o disminuida (raquitismo / osteomalacia). La mineralización ósea ocurre durante el crecimiento y desarrollo del hueso y se manifiesta con el aumento tanto de tamaño como en la densidad ósea.

La oportunidad de influenciar sobre la masa ósea es limitada y muchos son los factores que regulan la adquisición de la masa ósea: factores genéticos, raza, factores

nutricionales, actividad física, hormonas, factores locales de crecimiento y algunas citoquinas.

Factores genéticos

Los factores genéticos tiene una poderosa influencias sobre la mineralización ósea, mediado por la composición y el tamaño corporal. En total un 60% a 80% de las variaciones en el pico de masa ósea son atribuidos a factores hereditarios. Las historias familiares de osteoporosis, han estimado un componente hereditario en la DMO de un 42-88%. ^(106,112) Los hijos tienden a tener una masa ósea similar a la de sus padres y los hombres tienen una masa ósea más elevada que las mujeres independientemente de la edad. Se ha demostrado que los niños de piel blanca tienen aproximadamente un 10% mas elevada la masa ósea que otros niños de color. Una historia familiar de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas predice una BMD mas baja para sus hijas. ⁽¹¹³⁾ El gen receptor del estradiol es un gen sugerido para explicar las diferencias en la masa ósea, esto sustentado en las importantes acciones del estradiol en la mineralización tanto del cartílago de crecimiento como del hueso y la perdida de masa ósea observada en situaciones de hipogonadismo. ^(115,116)

Factores Nutricionales

La nutrición desempeña el papel más importante en la regulación de la masa ósea, ya que proporciona los nutrientes necesarios para la osificación ósea. Contribuye a que se alcance un pico optimo de masa ósea durante la infancia y la adolescencia. La nutrición regula el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea a través de diversos mecanismos:

1. Aportar nutrientes necesarios para la replicación celular y la síntesis de la matriz de cartílago y de hueso.
2. Aportar las vitaminas que regulan la formación de la matriz ósea
3. Aportar las sales minerales de calcio, magnesio y fósforo que forman parte de la matriz ósea.
4. Aportar elementos necesarios para la síntesis de hormonas y factores de crecimiento que regulan el proceso de crecimiento y su mineralización, como son la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a insulina (IGF 1), hormonas esteroides gonadales, etc.

El factor nutricional más estudiado es el relacionado con la ingesta de calcio en la dieta y su influencia en la mineralización ósea. Múltiples estudios han evaluado los efectos de la suplementación de calcio en niños y adolescentes y han demostrado que la masa y la densidad ósea incrementan con la suplementación de calcio. ⁽¹¹⁷⁾

Otro factor importante en la mineralización ósea es la vitamina D, la cual es esencial para el mantenimiento de unos niveles adecuados de calcio para llevar a cabo la mineralización del hueso. Su deficiencia generalmente deriva de una inadecuada ingesta en la dieta, una reducción en la síntesis de vit D en la piel, una alteración de la absorción intestinal o una incompleta o inadecuada conversión de la 25 hidroxivitamina D (25 OH Vit D) en su forma activa 1,25 (OH)₂D que es realizada por el riñón. Las fluctuaciones de niveles de Vit D de acuerdo a las estaciones del año ha sido estudiadas, encontrándose variaciones relacionadas con la exposición a la luz del sol. Algunos de estos estudios han investigado el impacto de la deficiencia de Vit D durante el invierno sobre la masa ósea en niños y adultos, sin demostrar correlación entre los niveles de 25(OH)Vit D y los valores de DMO encontrados por DEXA. ⁽¹⁰²⁾

Actividad Física

La actividad física es un determinante importante de la masa ósea. El ejercicio constituye probablemente el estímulo más importante en el crecimiento y la remodelación ósea, contribuyendo también la presión y la tensión muscular. Existe una teoría mecanoestática que propone que los huesos se expanden en respuesta a la magnitud y dirección de las fuerzas biomecánicas a las cuales este sujeto⁽¹¹⁸⁾. Dichas fuerzas provienen de la contracción de los músculos. Todo esto determina la arquitectura del hueso. Esta capacidad del hueso de responder a estas fuerzas mecánicas modificando su tamaño e incrementando su resistencia ocurre más activamente durante el periodo de crecimiento, especialmente en la adolescencia.

La inmovilización prolongada provoca una disminución de la densidad mineral ósea. Contrariamente al ejercicio físico que se asocia a un incremento en la misma sin que se conozcan bien los mecanismos a través de los que se producen estos cambios, la actividad física mínima o nula como ocurre en la inmovilización prolongada tendría un efecto negativo, con pérdida acelerada de matriz ósea. La actividad física contribuye al depósito de sales minerales y a la síntesis de componente orgánico de la matriz trabecular. Los estiramientos de la matriz extracelular son los principales estímulos de la actividad osteoclasica para iniciar la reabsorción de la matriz ósea y de la actividad osteoblastica que favorece la formación de hueso nuevo. ⁽¹¹³⁾ A pesar de que en términos generales la influencia de la actividad física promueve una adecuada adquisición de masa ósea, los elementos específicos de la influencia del mismo sobre el crecimiento óseo aun no han sido definidos.

Estados patológicos

Los niños con enfermedades crónicas tienen un riesgo potencial de sufrir alteraciones de la mineralización ósea y por lo tanto un riesgo aumentado de sufrir osteoporosis. Dichos factores de riesgo incluyen retraso del crecimiento y maduración, inmovilización, malnutrición, deficiencia de vitamina D, aumento en la reabsorción ósea por diversas causas, etc. Por otra parte los glucocorticoides que son ampliamente usados como tratamiento de muchas enfermedades en la infancia, suprimen directamente la formación de hueso. ⁽¹¹²⁾

Anticonceptivos orales

Algunos estudios longitudinales, han encontrado que el uso de anticonceptivos orales durante la adolescencia promueven la adquisición de masa ósea en el esqueleto apendicular pero no en el axial. ⁽¹¹¹⁾

9.4 Mineralización y Pico de Masa Ósea

La mineralización ósea es un proceso dinámico que inicia intrauterino y acaba en la tercera década de la vida. El esqueleto crece con el crecimiento corporal, tanto en longitud, grosor y masa. En los individuos con una masa corporal normal, la masa total esquelética se alcanza unos pocos años después de la fusión de las epífisis de los huesos largos. La edad a la cual esto concluye varía según la región del esqueleto. ^(124,125) A cualquier edad, la cantidad y calidad de masa esquelética en una persona refleja las cosas que han sucedido desde el periodo intrauterino, a través de los años

de crecimiento y hasta la edad adulta cuando la máxima masa ósea es alcanzada, así mismo cuando la pérdida de hueso progresiva es el hecho predominante.

9.5 Pico de Masa Ósea (PMO)

Se denomina **pico de masa ósea (PMO)** a la máxima cantidad de **contenido mineral de hueso (CMO)** adquirido a lo largo de la vida. Durante la niñez y la adolescencia, la densidad mineral ósea (DMO) incrementa hasta que el pico de masa ósea es alcanzado. El pico de masa ósea y la subsecuente pérdida de hueso son los determinantes más importantes de la osteoporosis en la edad adulta. El tiempo necesario para alcanzar el PMO es incierto. Por lo menos el 90% del PMO es adquirido antes de los 18 años, y un 25% durante los 2 años que dura aproximadamente el periodo de máximo crecimiento en talla^(125,126). Por esta razón la niñez y la adolescencia son los periodos mas críticos en cuanto al desarrollo del hueso que marcara su evolución en el adulto. Son múltiples los factores involucrados en la adquisición del PMO, siendo influenciado importantemente por los factores genéticos, aunque el estado nutricional, la actividad física, la función del sistema endocrino y factores generales del estilo de vida juegan un papel muy importante.

Nutrición y pico de masa ósea

El deposito de tejido óseo, su mantenimiento y su reparación son el resultado de los procesos celulares, y las células del hueso responsables de esas funciones son tan dependientes del estado de nutrición como las células de cualquier otro tejido. La producción de matriz ósea, requiere la síntesis y transformación del colágeno y otras proteínas. Los nutrientes involucrados en tal síntesis incluyen proteínas, vitamina C, D

y K, minerales como el cobre, manganeso y zinc. El fósforo es importante tanto para la actividad celular como para el depósito mineral. Así mismo el esqueleto sirve como una gran reserva de calcio y fósforo.

Proteínas

La malnutrición calórico-proteica durante la niñez puede causar retardo en el crecimiento y disminución de la formación de la corteza ósea interfiriendo con la adquisición de la masa ósea. Este efecto es mediado entre otros factores por el factor I similar a insulina (IGF-1) y por la leptina.

Elementos traza

Otros minerales además del calcio y el fósforo forman parte de la masa mineral ósea. El magnesio es uno de ellos, incrementa de 1 gr. al nacimiento hasta 23-27gr en la edad adulta. El 59% del magnesio corporal total está en el esqueleto. Los fluoruros son otros nutrientes encontrados en la mayoría de los tejidos mineralizados. Toma parte en el desarrollo de los dientes y el hueso. Otros nutrientes que influyen el pico de masa ósea en menor cantidad incluyen la vitamina C y K, el cobre, manganeso, zinc y el hierro. El hierro actúa como cofactor con enzimas involucradas en la síntesis de colágeno. El cobre es el cofactor de la enzima lisil oxidasa y es esencial para la formación de colágeno. El manganeso es importante en la función reproductiva, el desarrollo esquelético, la formación de cartílago y el metabolismo de la glucosa. Su deficiencia es poco común. La vitamina C es esencial para la formación de colágeno y la vitamina K para la gamma carboxilación del ácido glutámico, encontrados en la osteocalcina y otras glicoproteínas⁽⁹⁷⁾

Seno Materno y Masa Ósea

La alimentación al seno materno esta asociada con la transferencia de la madre al hijo de aproximadamente 200 mg/día de calcio. En teoría esta cantidad proporciona los requerimientos diarios de calcio que se requiere para el correcto desarrollo del esqueleto durante este periodo. No existen datos concluyentes al respecto de la influencia de la ingesta de calcio, en los niños recién nacidos de término, sobre la adquisición del pico de masa ósea. ^(127,128)La concentración de calcio en la leche materna madura declina progresivamente. Esta concentración de calcio en la leche materna varia dependiendo la dieta materna, de tal manera que la cantidad de calcio transferido de la madre al hijo alimentado al SM depende tanto del calcio concentrado en la leche materna como de la cantidad de leche que el niño ingiera. La leche humana es una fuente de alimentación optima durante el primer año y como la única fuente nutricional en algunos niños durante los primeros 2-6 meses. La biodisponibilidad del calcio de la leche humana es mas alta que la de las formulas humanizadas a base de leche de vaca. La evidencia disponible al momento sostiene la idea del beneficio de la alimentación al seno materno sobre el crecimiento optimo y la adquisición del pico de masa ósea.

Adquisición del pico de masa ósea

El crecimiento y la maduración ósea son procesos dinámicos que empiezan intrauterino y finalizan durante la tercera década de la vida. Poco tiempo después este proceso dinámico se invierte y deriva en una perdida progresiva de la masa ósea previamente adquirida. El crecimiento del esqueleto del feto y el niño es muy rápido,

aunque la mayor parte de la masa ósea se adquiere de manera muy lenta durante la niñez y se acelera durante pubertad. A la edad de 10 años, la velocidad de crecimiento de talla es a razón de 5.5 cm/año y aumenta a 8.5 cm/año hacia el inicio de la pubertad (12 años).El crecimiento acelerado en altura para los varones empieza a los 12 años de edad (5cm/año) y alcanza un máximo a los 14 años (9.5cm/año).El 85-90% de la masa ósea del adulto se alcanza a los 18 años en las mujeres y casi los 20 en los hombres.^(126,128)Con respecto al inicio de la pubertad, casi un 37% del total de la masa ósea es adquirido entre los estadios puberales Tanner 2 y 4, y casi un 10% del pico de masa ósea del adulto es acumulado justo durante el primer año de crecimiento acelerado. El tiempo necesario para alcanzar el PMO es incierto.Por lo menos el 90% del PMO es adquirido antes de los 18 años, y un 25% durante los 2 años que dura aproximadamente el periodo de máximo crecimiento en talla^(125,126)

La **densidad mineral ósea** (DMO) también denominada contenido mineral óseo se mantiene muy similar durante la niñez en ambos sexos y alcanza diferencias importantes al inicio de la pubertad. La DMO incrementa según la edad: un 30% durante los primeros 3 años, 20% hasta el inicio de la pubertad, 30% durante la adolescencia y 20% restante hasta los 35 años⁽¹²⁵⁻¹²⁸⁾Posteriormente se inicia una pérdida progresiva a razón de un 10% de la masa acumulada cada década.

CAPITULO X

EVALUACION DE LA MASA OSEA

En las ultimas décadas muchos estudios han sido realizados en niños con el fin de evaluar la masa mineral ósea y determinar los factores que la afectan durante el crecimiento. Primero se utilizaron radiografías hechas en las manos para evaluar la madurez y masa ósea. Posteriormente la absorciometria por fotones fue introducida por Cameron y Sorensen. En 1970 la absorciometria fotonica simple (SPA) fue utilizada por primera vez en niños para medir el contenido mineral óseo en el radio. En 1980, la absorciometria fotonica dual (DPA) reemplazo a la SPA, su uso principal fue en la medición a nivel de la columna lumbar en adultos. Unos años mas tarde también en la década de los 80's, la DPA empezó a utilizarse en población pediátrica, aunque con limitaciones. ⁽¹²⁹⁾ Uno de los problemas más importantes en la mineralización ósea es la osteoporosis, que se produce por un desequilibrio entre los procesos de formación y destrucción de hueso. Dada la evolución en la adquisición de la masa ósea y su repercusión en la edad adulta esto empieza a tomar importancia como un problema de salud en la edad pediátrica.

El uso cada vez mas generalizado de la densitometría ósea no invasiva ha resultado en un incremento significativo en la detección temprana de osteoporosis. Para evaluar una técnica densitometrica se debe tener en cuenta su fiabilidad y

reproducibilidad. La **fiabilidad** es la capacidad de una técnica de medir aquello que se desea, la **reproducibilidad** es la capacidad de una técnica de reproducir resultados sistemáticamente idénticos frente a distintos observadores y se expresa como coeficiente de variación (mayor precisión cuanto menor sea este coeficiente). La exactitud o fiabilidad de una técnica indica el grado de aproximación del valor obtenido al valor real del parámetro que se está midiendo. Es la fiabilidad la cualidad más importante, al realizar estudios diagnósticos, para separar la población sana de la enferma o afectada. Al hablar de medición de masa ósea, la técnica ideal utilizada debe tener una elevada exactitud y una buena precisión, para poder evaluar cambios mínimos en la DMO. La morfología, situación y el activo metabolismo óseo hacen difícil encontrar una técnica de medición ideal que reúna todos los criterios de idoneidad.

Las características ideales son:

1. Un buen coeficiente de variabilidad que permita estudios longitudinales comparativos
2. Alta precisión en la medición de la masa ósea calcificada, esto es una alta sensibilidad y especificidad, para detectar variaciones mínimas.
3. Correlación con el riesgo de fracturas
4. Económico, simple y fácil.

Desde el punto de vista clínico, las técnicas de evaluación de la masa ósea se dividen según su capacidad para efectuar mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) en el esqueleto completo, con aplicación al análisis / determinación de la composición corporal (densitometría central) y los que miden la masa ósea en una única región del esqueleto y se concreta a regiones de las extremidades (densitometría periférica). Los resultados de estos métodos de medición se ofrecen de muy diversas

formas, desde la medición del grosor cortical (mm) o su volumen (cc) a la masa ósea (g) y contenido mineral (g/cm); en algunos sistemas la densidad ósea (densidad por área en g/cm² o densidad en (mg/cc)). El propósito de todos los métodos es medir la cantidad de los depósitos minerales óseos, asumiendo que estos mantienen una composición química constante. Su utilización en infancia y adolescencia tiene como objetivos principales el determinar y predecir el pico de masa ósea, la identificación de cambios óseos ya sean de la influencia de alguna patología o para comprobar la efectividad de terapéutica. ^(130,131) Al evaluar la masa ósea se deben tener en cuenta conceptos básicos al interpretar los resultados con los diferentes métodos de medición:

- **Pico de masa ósea (PMO):** Es la cantidad de tejido óseo al finalizar la maduración esquelética, es decir la máxima mineralización ósea adquirida.
- **Contenido mineral óseo (CMO):** Es la cantidad de hidroxapatita por cada centímetro de hueso explorado en mg/cm.
- **Densidad mineral ósea (DMO):** Es la cantidad de hidroxapatita por área de hueso explorada y se expresa en gr/cm² o gr/cm³.
- **T-score:** Desviaciones estándar que el valor de DMO de un hueso se aleja de la media para valores normales en un grupo de adultos jóvenes controles de igual sexo. No es útil en pediatría.
- **Z score:** Desviaciones estándar que el valor de DMO obtenido se aleja de la media de valores controles correspondientes para edad y sexo.

La medición de la DMO en edades pediátricas debe reunir ciertas características:

- Debe ser una técnica inocua con buena reproducibilidad (precisión).
- Debe aportar escasa o nula dosis de radiación.

- Las mediciones en determinadas regiones del esqueleto debe tener un valor predictivo en otras regiones.
- Debe tener capacidad para detectar pequeñas variaciones del contenido mineral, para valorar efectos terapéuticos.

10.1 Métodos de medición del contenido mineral óseo . (tablaIII)

Las mediciones de la masa ósea pueden realizarse en diversos sitios según el aparato que se emplee y dependiendo de la naturaleza de la patología que se quiera estudiar. Aunque se habla de medición de densidad ósea, en realidad, la verdadera densidad del hueso nunca es determinada. La mayoría de las técnicas densitométricas son proyeccionales, proporcionando una imagen en dos dimensiones del hueso medido.

Tabla III. Métodos de medición de la DMO

A) Contenido mineral del cuerpo entero
Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)
B) Contenido mineral en regiones específicas
Fotodensitometría radiográfica
Absorciometría fotonica de simple energía (SPA)
Absorciometría radiológica de simple energía (SXA)
Absorciometría fotonica de doble energía (DPA)
Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)
Ultrasonido (QUS)
Tomografía computarizada (QCT)
-Columna
-Antebrazo

Hay muchas razones para medir la densidad mineral ósea, los usos clínicos más típicos caen en 3 categorías:

- Confirmación de una disminución de la masa ósea para comparación con valores de normalidad
- Evaluación del riesgo de fractura de cadera y columna
- Monitorización de los cambios esqueléticos como resultado de la edad o en respuesta a un tratamiento.

Los requerimientos técnicos para el monitoreo de las variaciones esqueléticas son:

- Precisión más importante que exactitud.
- Apropiado tiempo de seguimiento
- Sensibilidad del sitio esquelético medido.

Rangos de Referencia

El rango de los valores de referencia, para las mediciones de DMO, es comúnmente expresados en unidades de desviación standard (DS), debido a la presencia de múltiples técnicas y a las diferencias sistemáticas en la DMO medida, aun en el mismo sitio con diferentes equipos. El termino DS se define como el porcentaje del valor correspondiente para valores normales para edad. El score de DS correspondiente para la edad (numero de DS que se aleja de los valores normales esperados) es referido como **Z score** y el score de DS en jóvenes normales se denomina **T score**.

Los rangos de referencia utilizados para el diagnostico de osteoporosis han sido sugeridos para mujeres en el periodo alrededor de la menopausia.

10.2 Mediciones con Rayos X

Las radiaciones ionizantes son una forma de energía invisible. Los rayos X son parte de la familia de las ondas electromagnéticas entre las que se incluyen todos los tipos de luz (infrarroja, visible, ultravioleta), ondas de radio, radar y señales de televisión. Los rayos X disponen de una energía mas elevada que la luz visible y no son visible al ojo humano.Su principal característica es su capacidad para ionizar las partículas, de donde proviene su nombre de radiaciones ionizantes.

Equipos SPA (Absorciometía fotonica simple) o DPA (Absorciometía fotonica dual)

Estos aparatos cuantifican la masa ósea midiendo la atenuación producida por el tejido óseo al ser atravesado por un haz de energía de origen isotópico. Los investigadores de la Universidad de Wisconsin desarrollaron en 1960 el primer densitometro para medir la DMO en el antebrazo. Este aparato consistía en el paso de un haz de radiación a través del antebrazo y determinaba la diferencia entre la radiación entrante (incidente) y la saliente (trasmitida), llamándola atenuación.)Las principales limitaciones de la SPA fueron que requería un isótopo radioactivo así como una fuente de radiación. En segundo lugar, la SPA es limitada a la medición de los huesos periféricos tales como talón y antebrazo y el sitio de medición debe ser sumergido en agua. Esto no lo hace adecuado para hacer mediciones en la cadera o la columna. ^(130,131)Con el desarrollo de pequeños tubos de rayos X, los aparatos que utilizaban isótopos fueron reemplazados. Estos aparatos fueron

llamados unidades de absorciometría simple por rayos y actualmente ha sido reemplazada por sistemas de energía dual. Se emplea un isótopo que emitía fotones de dos picos de energía, por lo que la técnica fue llamada absorciometría de doble fotón (DPA). Al igual que con la SPA, los fabricantes sustituyeron la fuente de isótopos por rayos X para aumentar su precisión, cambiando el nombre por absorciometría dual por rayos X. ⁽¹³¹⁻¹³⁶⁾ Con este sistema se puede medir la DMO en la columna lumbar, fémur proximal, antebrazo, e incluso masa corporal total. ^(134,135) Para ser clínicamente útiles, los resultados de DMO para paciente individuales deben ser comparados con valores similares obtenidos en población normal de referencia.

Equipos DEXA (Absorciometría de doble energía mediante rayos X)

Este método fue introducido en 1963 por Cameron y Sorensen y su uso clínico y comercial fue introducido en 1987 por Hologic. Desde entonces es el método más comúnmente utilizado para evaluar el contenido mineral óseo. ^(134,136)

La DEXA es un método preciso de medición de la DMO. Representa la evolución de la DPA que utilizaba radionúclidos. El riesgo de radiación es muy bajo con este sistema (10% de la radiación de una radiografía de tórax). El estudio de la mineralización ósea por DEXA es la técnica más utilizada por su reproducibilidad (99%), precisión (error cercano al 1%), mínima dosis de radiación (0.02%) del límite establecido. ^(131,132) El error de precisión significativamente inferior de 0.8 – 1.7% para mediciones en columna, 0.9-1.9% en cuello de fémur y 2.4-3.2% para el esqueleto total. Su precisión ha sido evaluada en niños encontrándose en el rango de 0.8% a 2.3% en niños pequeños y de 1.55% a 2.5% en niños mayores. ⁽¹³³⁾

Debido a los cambios degenerativos de la columna lumbar o a las calcificaciones de la aorta que aparecen en ancianos, es más razonable evaluar la DMO en la cadera es decir en el fémur proximal, mientras que en personas jóvenes, la medición de la DMO en la región lumbar es lo más recomendable. La DEXA es la técnica más comúnmente empleada para determinar la masa ósea. Esta ha sido usada para realizar mediciones el cuerpo completo, columna lumbar, fémur proximal, antebrazo y mano. Dependiendo del equipo utilizado la medición suele durar entre 2 y 15 minutos. Es una técnica proyeccional, que realiza mediciones basadas en proyecciones bidimensionales de estructuras tridimensionales. De esta manera los valores obtenidos son en función de 3 variables esqueléticas: el tamaño del hueso examinado, el volumen y su densidad mineral. Los resultados son expresados como contenido óseo por área de superficie (gr/cm^2).

Una de las ventajas principales de la DEXA es que se pueden hacer mediciones en cualquier parte del cuerpo. En niños la DMO es más fácilmente interpretada si se expresa como Z-score. Sin embargo la mayoría de los reportes de las unidades de DEXA informan los resultados en pacientes pediátricos normales para edad solo en la columna lumbar. ⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾ Las mediciones en niños son difíciles por varias razones: La mayoría de los niños no toleran estar inmóviles todo el tiempo que requiere la prueba por lo que los artefactos por movimiento son comunes. Por otra parte los cambios en el crecimiento de los huesos y de los niños influyen las mediciones haciendo la evaluación complicada. Por último la experiencia limitada con la DEXA en niños, hace que la cantidad de datos al respecto sean pocos.

Tomografía Axial Computada Cuantitativa (TAC)

Este sistema era utilizado antes del advenimiento de la DEXA y recibió la denominación de cuantitativa para diferenciarla del TAC de imagen. Este sistema no invasivo, es el único que da una imagen tridimensional de la masa ósea medida. Con este método el resultado es una densidad volumétrica (mg/cm^3). La TAC cuantitativa es usado clínicamente para medir la densidad ósea de la columna. Puede realizarse con el sistema convencional de TAC con la adición de un sistema de calibración para medir el contenido mineral óseo. Aunque la TAC cuantitativa esta limitada a la columna lumbar, algunos sistemas especializados denominados TAC periféricos han sido introducidos para realizar mediciones en antebrazos. La habilidad del TAC para evaluar tanto el volumen como la DMO en el esqueleto axial y apendicular sin la influencia del tamaño corporal o esquelético es la principal ventaja para ser usado en niños.

10.3 Ultrasonograma Cuantitativo (QUS)

El ultrasonido cuantitativo representa uno de las modalidades mas nuevas, aplicada a la evaluación de la salud del esqueleto y propuesta para el diagnostico de osteoporosis y evaluación del riesgo de fractura. Este ofrece la ventaja teórica de medir propiedades de materiales de diferentes densidades. Las primeras investigaciones en medicina fueron hechas en 1960-1970 por Langton quien describió su uso potencial en la evaluación de la osteoporosis. Posteriormente se han realizado múltiples estudios estableciendo su capacidad de discriminación de las alteraciones de la DMO. Finalmente la osetosonografia ultrasónica fue

introducida en Europa en 1992. ⁽¹⁴⁰⁾

El ultrasonido ha sido recientemente usado para evaluar el hueso apendicular por medición de los cambios que ocurren en la velocidad y la energía de las ondas de los ultrasonidos que pasan a través del hueso. Sus principales atractivos son:

- Bajo costo
- Facilidad de transporte y mínimo espacio requerido para su instalación
- La ausencia de radiación ionizante
- La experiencia in vivo e in vitro de que el QUS da información acerca de la densidad ósea y de la arquitectura ósea (porosidad, conectividad, etc.). Y su elasticidad.
- Rapidez al realizar las exploraciones

Su principal desventaja es que la exploración se realiza en huesos periféricos para valorar la masa ósea pero no en aquellos ideales para evaluar el riesgo de fractura (cadera y columna lumbar).

Fundamentos Básicos

El ultrasonido es una onda mecánica vibrando a una frecuencia de 20,000 ondas/seg (20kHz) a 100,000,000 ondas/seg (100MHz). Cuando estas ondas mecánicas pasan a través del hueso esta causa que tanto el hueso cortical como el hueso trabecular vibren a una microescala. Las ondas ultrasónicas se generan con un transductor piezoeléctrico, este transductor utiliza materiales especiales como cerámica o cristal. Los cuales son capaces de convertir una señal eléctrica en un movimiento mecánico vibratorio. Esto implica que para conseguir la transmisión del

movimiento migratorio, se debe poner en contacto el transductor con la región a explorar. La velocidad de una onda de ultrasonido depende de las propiedades del medio a través del cual se propaga y de la forma de la onda de propagación. En los materiales complejos como el hueso, se pueden encontrar varios modos de propagación complicándose aun más porque estas ondas pueden convertirse de un modo de vibración a otro.

Este tipo de instrumentos mide la velocidad de transmisión de una señal ultrasónica a través del hueso (SOS o AD-SOS), es decir la velocidad a la cual el sonido viaja de un transductor a otro a través del hueso (m/seg) y la relación entre la atenuación y frecuencia de las ondas (dB/kHz) denominada BUA (Broad-beam ultrasound attenuation). La velocidad de transmisión (también llamada velocidad de sonido o SOS) es obtenida dividiendo la anchura de la región de interés por el tiempo de tránsito y es expresado en metros por segundo (m/s).⁽¹⁴³⁾ El uso del QUS en la evaluación de enfermedades óseas se basa en la interacción del sonido con el tejido óseo. La transmisión del sonido a través del tejido conduce a alterar propiedades acústicas: la velocidad de las ondas y la amplitud o intensidad. Su facilidad en la realización, la ausencia de radiación, su pequeño tamaño, la realización de mediciones simples y rápidas y un costo menor comparado con la DEXA son sus principales ventajas.

El sistema de densitometría por ultrasonido cuantitativo consiste de dos transductores de ultrasonido situados en oposición, uno frente a otro, uno que actúa como transmisor y otro como receptor, entre los cuales se coloca el sector óseo a explorar. Dado que puede haber interferencias de transmisión debidas al aire del ambiente, se emplea el uso de un medio de transmisión que puede ser un gel o

bien agua. La exploración se realiza colocando los dos transductores en situación opuesta, uno al otro (falanges y calcáneo) o en el mismo lado con una ligera inclinación (medición de cortical tibial).



Parámetros Valorados

Los resultados de la DMO por US se expresan como la velocidad de las ondas ultrasónicas a través del tejido blando y el hueso conocida como Velocidad de sonido (SOS), Velocidad de trasmisión del ultrasonido (UTV) y en términos de la tasa de energía atenuada con el aumento de la frecuencia de ultrasonido conocida como banda de atenuación ultrasónica (BUA).⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾

Velocidad de trasmisión (SOS)

La velocidad del sonido (AD SOS) es proporcional a la raíz cuadrada del producto

de la rigidez o modulo de elasticidad y a la densidad ósea y esta influida por la densidad y la elasticidad del tejido óseo. De tal modo la velocidad de los ultrasonidos refleja al atravesar el hueso, aspectos cuantitativos y cualitativos del tejido óseo. Este valor representa el tiempo que toma la onda de sonido en pasar a traves del hueso. Entre mayor sea la conectividad o complejidad de la estructura, mayor sera la velocidad de transmisión del sonido. Así el hueso normal tiene una velocidad de transmision más alta que el hueso osteoporotico. La velocidad de transmisión (SOS) representa el tiempo que la onda ultrasónica en transmitirse de un transductor a otro, es decir a traves de todos los materiales entre los transductores, que incluye hueso, grasa, tejidos blandos, agua, etc.

Atenuación

La DMO medida por ultrasonido mide la atenuación del sonido que depende de las propiedades del material óseo, su arquitectura y su composición anatómica (hueso cortical o trabecular).La atenuación o perdida de amplitud de las ondas de sonido cuando atraviesan el tejido óseo es consecuencia de dos procesos: dispersión y absorción. La dispersión ocurre cuando el sonido viaja de un medio a otro. La absorción es la transformación de la energía de propagación de las ondas y se realiza en forma de calor.La atenuación es expresada por las siglas BUA (Broadband ultrasound attenuation) y traduce la pendiente de la relación existente entre la perdida de amplitud, en decibelios (dB) y la frecuencia en mega-herzios (MHz) de los ultrasonidos, después de la corrección por la atenuación debida a los tejidos blandos que rodean al hueso y el medio trasmisor. La perdida de energía que ocurre cuando la onda de ultrasonido es absorbida o dispersada por el medio mientras esta siendo

propagado resulta en una reducción en amplitud de la onda y esto es referido como banda de atenuación ultrasónica (BUA). La atenuación ultrasónica es una función de frecuencia y por la biología del tejido blando; esta relación es lineal sobre el rango de 200-600 kHz. La BUA es definida como la pendiente de atenuación versus la frecuencia en este rango y es expresada en decibeles por megahertz (db/MHz). La atenuación de la onda sonora y su velocidad están relacionadas a las propiedades biomecánicas del hueso, es decir a su elasticidad, resistencia a la compresión y su dureza y estas a su vez son independientes de la arquitectura y la geometría del hueso.

Sitios de exploración

Las regiones del cuerpo en donde se pueden realizar mediciones con el densitómetro por ultrasonido se caracterizan por ser fácilmente accesibles y estar rodeadas por el menor volumen de tejidos blandos. Los sitios de más interés es: Calcáneo, diafisis de la tibia, metafisis distal de humero y falanges proximales de los dedos. Dependiendo de la región explorada se encuentra distinta proporción de hueso trabecular y cortical. Por ejemplo el calcáneo tiene una mayor cantidad de hueso trabecular y la tibia de hueso cortical, mientras que en las falanges de los dedos hay una proporción similar de ambos tipos de hueso.

Factores que afectan las mediciones

Relación tamaño óseo-corporal: El tamaño del hueso a medir influye sobre los resultados de las mediciones de la BUA aunque casi no afecta a la SOS. Por lo tanto el tamaño debe ser tomado en cuenta. Por ejemplo en niños de 2 a 6 años, la baja

velocidad de transmisión se debe a la presencia de tejido cartilaginosos escasamente osificado que produce un pico disminuido.

Presencia de Tejido graso: Algunos estudios demuestran que la presencia de tejidos blandos que rodean al hueso no afectan de manera notoria las mediciones. ⁽¹⁴⁹⁾

Técnica de realización: El posicionamiento de la región explorada puede modificar el trayecto y las características del viaje de las ondas, modificando los resultados. Por lo tanto la reproducibilidad es altamente dependiente del posicionamiento.

Validación de la técnica

Diversos trabajos han sido publicados en relación con la validación de la medición de la DMO por ultrasonidos. Algunas publicaciones sostienen la hipótesis de que las mediciones realizadas con QUS pueden proporcionar información acerca tanto de la densidad como de la estructura ósea. Las mediciones realizadas con este métodos incluyen la atenuación del sonido, velocidad de transmisión del sonido y en algunos modelos de aparato el índice de dureza. ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁸⁾

Reproducibilidad

Este término se refiere a la capacidad que una técnica tiene de obtener los mismos resultados en estudios repetidos y se expresa en forma de error de precisión o coeficiente de variación. Lo requerido es que el método de medición ósea cuente con un error de precisión lo mas bajo posible. ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾.La reproducibilidad es altamente dependiente del posicionamiento. Pequeñas diferencia en el posicionamiento de la región explorada conduce a que el trayecto y características del viaje de las ondas se

modifiquen y ofrezcan diferencias en los resultados de las mediciones. El porcentaje de error del SOS es aparentemente pequeño (-1%), si bien esto se debe a que el valor medio del SOS es alto. Por tanto para realizar una valoración mas realista se debería sustraer el valor mas bajo del SOS, consiguiendo las medidas entre los valores a los que oscilan las mediciones (-1.400 m/seg para el calcáneo o 3.600 m/seg para tibia). Esta forma del error de precisión para su comparación con otra técnicas o parámetros (diferentes unidades) es denominado coeficiente de variación estandarizado (CVs). El **coeficiente de variación** intraobservador en niños ha sido reportado en el rango de 0.5 a 1.2% para el SOS. ⁽¹⁴⁶⁻¹⁵²⁾ En España recientemente Polanco y cols.⁽¹⁵⁵⁾ en su estudio publicado con curvas de normalidad de transmisión de ultrasonidos en niños de 4 a 22 años encontró un coeficiente de variación del 0.51%.

Exactitud o Validez

Es el grado con que los resultados de una medida se corresponden con los reales y es la característica de mayor interés para una prueba diagnostica. La sensibilidad y especificidad de la densitometría por ultrasonido para detectar alteraciones de la densidad mineral ósea, se ha reportado en cifras muy variables. En un estudio realizado en mujeres menopausicas encontró una sensibilidad del 56% y una especificidad del 74% con un valor predictivo positivo de 48.6% y negativo de 83.1% para detectar perdidas de masas ósea. ⁽¹⁴¹⁾ Reginster y Dethor⁽¹⁵⁶⁾ en su estudio para evaluar la eficacia del densitometro ultrasónico de falanges en mujeres posmenopáusicas y controles sanos reportan una precisión midiendo la velocidad de trasmisión (AD SOS) de 0.71% y una reproducibilidad de 0.95% +/- 0.06%. Así mismo la sensibilidad y especificidad definida por la medición de la AD SOS para él

diagnostico de osteoporosis fue de 81.5% y 79.3% respectivamente. Marten y cols ⁽¹⁵⁷⁾ en un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal utilizaron el densitometro ultrasónico para determinar alteraciones de la DMO encontrando una sensibilidad de 76% y especificidad del 71%. A pesar de las limitaciones de esta técnica, el Consenso sobre Osteoporosis aconseja que estos sean usados como screening de poblaciones, especialmente en niños. ^(152,153,158)

10.4 COMPARACIÓN ENTRE DEXA Y QUS

La diferencia fundamental entre las mediciones realizadas con QUS y DEXA es principalmente que la DMO ultrasónica mide la eficiencia mecánica del hueso y no propiamente la cantidad de calcio que este contiene. La determinación de la DMO mediante ultrasonidos tiene unos principios físicos diferentes a la DEXA. La DEXA calcula la cantidad de radiación absorbida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora. La cantidad de radiación absorbida depende de la cantidad de tejido mineral presente en el hueso, pero no de la ultraestructura de éste. La correlación de resultados obtenidos con los diferentes métodos es variable. Algunos autores han encontrado una buena concordancia entre el US y la DEXA de cadera, y otros no la han encontrado o la hacen de forma modesta ($r=0.3$ y 0.7). ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾

La ausencia de radiaciones ionizantes y el menor costo de las mediciones con ultrasonidos son los principales argumentos que apoyan su uso en pediatría. Pequeños movimientos durante la realización del estudio pueden originar errores de medición. El uso de cualquiera de estas técnicas en niños requiere particular atención; debido a que los datos de referencia tiende a ser mucho menos abundantes y generalmente dependientes de la edad.

10.5 Marcadores de Remodelación Ósea (Tabla 4)

El hueso es un tejido dinámico que se remodela a través de la vida en respuesta a la carga física y los cambios metabólicos. El recambio óseo y la remodelación ósea ocurren como un proceso acoplado de formación y resorción ósea. Durante el crecimiento esquelético, la formación ósea puede exceder la resorción; cuando esto se prolonga resulta en una enfermedad. La actividad celular ósea puede ser evaluada a través de la medición de sustancias bioquímicas en sangre y orina que son producidas y liberadas durante el recambio óseo. Estas sustancias son colectivamente denominados marcadores bioquímicos de remodelación ósea y se agrupan en 2 categorías:

- Enzimas y otras proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos.
- Sustancias producidas durante la formación o la degradación del colágeno tipo I, la principal proteína formadora de la matriz orgánica ósea.

Son diversas las funciones que se han propuesto para dichos marcadores como diagnóstico, para monitoreo de la respuesta a tratamiento, etc. La principal desventaja de estos marcadores de medición ósea es su poca precisión, la variación en sus niveles a lo largo del día y cada día. Los marcadores urinarios medidos en orina de 24 hrs superan la desventaja de la variación diurna pero no la de las variaciones que ocurren de un día a otro. Los altos niveles de marcadores óseos son asociados a una más rápida pérdida de hueso, aunque la correlación es relativamente pobre y limitan su uso. Finalmente los marcadores de remodelado óseo, tanto de formación como de

destrucción, sirven solamente para conocer la situación metabólica del hueso, no para diagnóstico de osteoporosis u osteopenia, y por el contrario son útiles para el monitoreo de terapia antireabsortiva. Actualmente son aceptados como herramientas de evaluación en investigación del metabolismo óseo en niños, pero su uso rutinario clínico aun no está establecido. ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾

Tabla 4. Marcadores de recambio óseo

Marcadores de formación

Osteocalcina sérica
Fosfatasa Alcalina Total (FA)
Fosfatasa Alcalina Ósea Específica
Propeptido C terminal del Procolágeno I
Propeptido N terminal del Procolágeno I

Marcadores de resorción

Hidroxirolina urinaria
Piridinolina urinaria total
Deoxipiridinolina urinaria libre
Telopéptido N urinario relacionado con el Colágeno I
Telopéptido C sérico relacionado con el Colágeno I

Marcadores de Formación Ósea.

Los osteoblastos producen **colágeno tipo I**, proteínas no colágenas (osteocalcina y proteína GLA ósea) y enzimas (fosfatasa alcalina). El colágeno tipo I constituye casi el 90% de las proteínas estructurales de la matriz ósea. El colágeno tipo I aminoterminal es una molécula de tres cadenas helicoidales que

contienen 2 cadenas α -1 idénticas y una cadena sencilla α -2. Estas se someten a modificaciones que incluye una hidroxilación de los residuos prolil y lisil y una posterior glicosilación. Los peptidos extendidos son fragmentados desde el carboxilo al amino terminal de la molécula de pro colágeno durante su maduración, liberando propetidos carboxiterminal y aminoterminal del colágeno tipo I como índices de síntesis de colágeno medible en suero. Aunque la mayor cantidad de colágeno es encontrada en hueso, no es específico del mismo, teniendo una contribución importante los tejidos blandos. Estos no se consideran marcadores específicos de formación ósea. ^(162,163)

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que esta presente en la membrana de los osteoblastos de donde es liberada a la circulación. En adultos la FAO es un parámetro más sensible de actividad ósea que la FA total; esto es que pequeños incrementos en la FAO son indicadores de posible patología. Sin embargo en niños esto no es aplicable, dado que en recién nacidos la FAT y la FAO aumentan de manera similar después del nacimiento y en términos generales ninguna predice el aumento en el contenido mineral óseo y a su vez en niños y adolescentes en fase de crecimiento acelerado, la FAO aumenta solo hasta la mitad del periodo puberal y posteriormente disminuye al final de la misma. En niñas durante el periodo puberal, la FAT es casi 10 veces más alta que en el adulto y la FAO casi 5 veces, y disminuyen después de aparecer la menarquia. ⁽¹⁶³⁾

La **osteocalcina (OC)** o Proteína gla ósea es un sensible y específico marcador de formación ósea. Su concentración correlaciona con los parámetros estáticos y dinámicos de la formación de hueso y es un marcador frecuentemente usado en la evaluación del recambio óseo en pacientes con osteoporosis. Es la

proteína no colágena más abundante y es producida exclusivamente por los osteoblastos maduros y es usado como marcador de actividad específica del osteoblasto. Se encuentra elevada en los estados de hiperactividad en el recambio óseo como lo es durante el hiperparatiroidismo, y se encuentra disminuida en estados de hipoactividad ósea como en el hipoparatiroidismo e hipotiroidismo.

Es sintetizado por los osteoblastos y los odontoblastos, en estos últimos en cantidades mínimas por lo que se considera específica de hueso.

Marcadores de Reabsorción Ósea.

La piridinolina, la deoxipiridinolina, N-telopéptido y C telopéptido son liberados durante la digestión de la matriz ósea mediada por los osteoclastos y son excretados en orina como marcadores medibles de resorción ósea.

La **Hidroxirolina** es un producto de la hidroxilación de la prolina en la cadena de procolágeno y refleja la reabsorción ósea debido a que no es reutilizada para la síntesis de colágeno. Es producto de la degradación del colágeno maduro. Su excreción está aumentada durante los periodos de crecimiento rápido y remodelación ósea como la infancia y la pubertad y los valores pueden incluso exceder los valores del adulto. La Hpro no es específica de hueso y está constituida por diferentes tipos de colágeno en diferentes tejidos así como por proteínas no colágenas tales como la fracción C1q del complemento. Su excreción urinaria se ve influenciada por la ingesta dietética y es pobremente sensible a cambios en la resorción ósea. ^(163,164)La **Piridinolina (Pir) y Deoxipiridinolina (DPir)** son producidas de la hidrolisis de la lisina durante la modificación postranslacional del colágeno. La Pir es encontrada en el cartílago articular mientras que la DPir es más específica de hueso y está presente

en pequeñas cantidades en el tejido conectivo de tendones y ligamentos. Estas dos sustancias son liberadas durante la resorción de la matriz ósea, son excretadas en orina y ninguna es reutilizada para la síntesis de colágeno. Tanto la Pir como la DPir son más específicas de hueso y más sensibles a pequeños cambios en el recambio óseo que la Hpro, pero los rangos de excreción son amplios y varían en niños y durante la pubertad. ⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾ La forma nativa del **telopéptido C terminal** de la cadena α_1 del colágeno (CTX) es una forma α la cual puede ser sometida a isomerización β . La forma CTX α es la forma más abundante en niños y adolescentes y disminuye después de la pubertad.

La mayor limitación de los marcadores bioquímicos urinarios ha sido su relativamente pobre reproducibilidad debido a su variabilidad técnica y biológica. Hay algunos problemas asociados a la medición de la excreción urinaria de estas sustancias tanto en niños como en adolescentes. El principal problema es la dificultad de obtener una correcta recolección de orina de 24 hrs. Los resultados son expresados en masa por Mg de creatinina ó por Kg de peso o por m² de superficie corporal, y corregidos de acuerdo a la excreción urinaria de creatinina.

10.6 Evaluación de la Enfermedad Ósea en el niño

Múltiples son las técnicas empleadas para la medición cuantitativa de la masa ósea siendo la más aceptada y probada la DEXA. La mayoría de estos aparatos han sido aceptados y usados en la población pediátrica; sin embargo los criterios diagnósticos dictados por la OMS para osteoporosis son basados en la comparación de mediciones de la DMO en adultos jóvenes es decir de acuerdo al T score. Así un T score menor o igual a 2.5 DE menor al valor medio es diagnóstico de osteoporosis.

Aunque este T score es un valor estándar en todos los aparatos de DEXA, es una medición inapropiada para los niños ya que compara el pico de masa ósea del niño con el del adulto. La mayoría de los datos de referencia sobre DMO en niños usan los calculos de z score los cuales han sido realizados con grupos de pequeño numero de pacientes dentro de cada categoría de edad y no caracterizan la variabilidad normal exacta de los valores de la DMO. Los valores obtenidos en diversos estudios midiendo la DMO con DEXA muestran diferencias. ^(133,165) Una de las principales limitaciones de la DXA es que las mediciones evalúan la DMO por área anatómica mas que la DMO volumetrica. Las mediciones estiman la DMO expresada en gramos por región anatómica (vertebra o cadera). Los valores derivados de la medición por regiones (CMO) permiten el calculo de la DMO dividiendo el CMO por región anatómica medido (gr) entre el área del hueso (cm²) de lo que deriva la DMO (gr/cm²). La DMO no informa la DMO volumétrica (gr/cm³) debido a que no proporciona información acerca de la profundidad del hueso. Otro problema de esta técnica es que las mediciones de la masa ósea no permiten la distinción entre hueso cortical y trabecular, y no proveen información acerca de la arquitectura osea. Sin embargo la radiación y los escasos valores de referencia son su principal desventaja para realizar mediciones en población pediátrica. Finalmente la emergente Ultrasonografía cuantitativa (QUS) es un método alternativo de evaluación de la DMO en niños. La sonografía mide la dispersión de las ondas ultrasónicas a traves del hueso proporcionando mediciones de la atenuación ultrasonografica del hueso (BUA) y la velocidad del sonido (SOS) proporcionando la densidad ósea y dando idea de la arquitectura del hueso. Múltiples son los estudios que correlacionan los valores de QUS y DEXA. ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾ Sus ventaja sobre la DEXA y el

TAC cuantitativo son la disponibilidad, la ausencia de radiación y la facilidad de obtención de las mediciones, que la hacen un método ideal en pediatría. ⁽¹⁶⁷⁾

CAPITULO XI

ALTERACIONES DE LAMINERAZACION OSEA EN LA ENFERMEDAD CELIACA

La prevalencia de osteoporosis en la enfermedad celiaca varia considerablemente. Gracias a la disponibilidad de equipos para la medición de la densidad mineral ósea, que proporcionan una medición exacta de la masa ósea, una DMO disminuida ha sido encontrada hasta en un 40-70%^(11,42,88,91) de pacientes adultos con EC, encontrándose al menos una desviación estándar por debajo de la media. La prevalencia de osteoporosis entre pacientes recién diagnosticados, utilizando la DXA como método diagnostico se ha reportado entre 15 - 28%.⁽⁹¹⁾

Patogenesis

Las enfermedades crónicas gastrointestinales pueden afectar la remodelación ósea ,ya que producen alteraciones tanto locales como sistémicas en los factores reguladores del metabolismo óseo; esto significa que la perdida de hueso puede ser provocada por las alteraciones en el metabolismo del calcio,el fosforo,de algunas hormonas y de otros factores como los factores de crecimiento y las citoquinas.^(93,166,167)En la fisiopatología de las alteraciones óseas en la EC se han sugerido por lo menos dos mecanismos patológicos involucrados:La malabsorción

intestinal la cual provoca una deficiencia de calcio y vitamina D y la inflamación. El mecanismo por el cual se produce las alteraciones en el metabolismo óseo en la EC son pobremente entendidas. El evento inicial y probablemente el principal es la malabsorción de calcio. La alteración intestinal mediada inmunologicamente conlleva a una disminución en el número y el tamaño de las vellosidades intestinales. Esta reducción de la superficie determinada por la atrofia intestinal interfiere con la absorción de nutrientes. La absorción activa de calcio tiene lugar en el duodeno y el yeyuno proximal, segmentos que son más afectados en los pacientes con EC. Por consiguiente se ha sugerido que la masa ósea disminuida, es debida a un déficit de Vit D como consecuencia de la malabsorción al igual que malabsorción de calcio y fósforo a nivel intestinal asociado a la baja disponibilidad de calcio plasmático y causan un hiperparatiroidismo secundario que produce un aumento de la remodelación ósea. Anteriormente se pensaba que agregado a la malabsorción provocada por el daño a la mucosa otro factor agravante era la unión del calcio ingerido en la dieta a los ácidos grasos no absorbidos a nivel de la luz intestinal y que en pacientes con esteatorrea, este calcio era excretado con las heces. Este hecho se rechazó posteriormente dado que los pacientes sin esteatorrea también presentan alteraciones en el metabolismo del calcio.

Estudios en el metabolismo del calcio en pacientes celíacos han detectado la presencia de un balance calcico negativo en pacientes con enfermedad activa, sugiriéndose que esta alteración sería producido por la pérdidas excesivas de calcio endógeno, más que por malabsorción. ^(91,92) La hipocalcemia determina la estimulación en la secreción de la PTH, produciéndose un hiperparatiroidismo secundario con la intención de normalizar la calcemia, lo cual se consigue a

expensas de un incremento en la reabsorción ósea,generandose una desmineralización de los huesos. Esto ocasiona además en pacientes no tratados el incremento de la $1,25(\text{OH})_2$ Vit D así como de los marcadores de recambio óseo.^(95,101,102)En algunas investigaciones sobre esta vitamina pacientes con EC,se ha encontrado que los receptores localizados normalmente en la mucosa duodenal,están presentes aun en la mucosa dañada y atrófica y que son las vitaminas reguladoras de la absorción de Ca a nivel luminal(calbindina y proteína unida a calcio) las que se pierden por el daño a la mucosa.^(93,98)

Otros factores que intervienen en el desarrollo de un balance de calcio negativo en la EC incluyen a) Una baja absorción de calcio de los alimentos, probablemente mediado por una deficiencia secundaria a la lactosa que suele ser concomitante con la EC.b) La excreción fecal de calcio, elevada, debida probablemente a una secreción intestinal alta y a una disminución de su absorción, c)El aumento compensatorio de la secreción de PTH.^(95,100)

En pacientes sin síntomas gastrointestinales,y que manifiestan síntomas extraintestinales o padecimientos asociados a la EC, la inflamación intestinal y las citoquinas tienen un papel primordial en la pérdida de hueso.La asociación entre inflamación sistémica en la EC y la DMO ha sido poco estudiada. Los niveles séricos de IL-6 han sido inversamente relacionados con la DMO y los niveles de IL-1 han sido directamente correlacionados con la DMO.Asi mismo los niveles de factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) se ha encontrado aumentado investigado en pacientes con niveles séricos de paratohormona (PTH) normal. La interacción entre PTH_IGF-1 ha sido propuesto como una posible contribuyente de osteoporosis en adultos. Por otra parte se sabe que los osteoclastos son activados

por varias citoquinas inflamatorias, las cuales son probablemente mediadores patológicos en la pérdida de hueso sistémica y regional. Esta actividad, formalmente llamada factores activadores de osteoclastos ahora se conocen que son estimulados por IL-1 α , IL-1 β , IL-6,IL11,IL-17,Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y β ,factor de crecimiento epidérmico y prostaglandina E2.

La dieta exenta de gluten es considerada la primera opción de tratamiento de la EC, principalmente en los niños, ya que permite la recuperación de masa ósea a largo plazo. Hay escasos estudios en niños con DMO disminuidas, de seguimiento por largos periodos de tiempo, por lo que no hay evidencia exacta de la recuperación optima de la DMO.

La enfermedad metabólica ósea asociada a la EC incluye tres conceptos básicos:

- **Ostomalacia:**Reemplazo del hueso trabecular normal por material osteoide desmineralizado debido a una deficiencia de Vitamina D.
- **Osteopenia:** Es un concepto muy asociado a la osteoporosis. Ambos se refieren a la disminución de la masa mineral ósea. La diferencia entre ambos conceptos esta basada en la severidad de la afectación ósea y la medición cuantitativa de la masa mineral ósea. En la fisiopatología de la EC la osteopenia ha sido descrita como única manifestación de la enfermedad
- **Osteoporosis:** Disminución de la masa ósea que condiciona alteración de la microarquitectura ósea y predisposición a las fracturas. Es caracterizado por niveles en plasma de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, metabolitos de la vitamina D y hormona paratiroidea, normales.

La densidad mineral ósea (DMO) esta reducida en los pacientes con EC no tratada pero se ha encontrado reducida también en los pacientes que reciben una

dieta sin gluten independientemente de la severidad de la enfermedad.) Las publicaciones sobre la prevalencia de osteoporosis en adultos aportan cifras variables, y en términos generales ha sido encontrada hasta en un 47-70% de los pacientes adultos no tratados. ^(42,104,105,166) Sin embargo hay pocos estudios y poco es conocido acerca de la influencia de la enfermedad en la mineralización ósea en niños. A diferencia de los adultos, en los niños la disminución de la DMO frecuentemente mejora al iniciar la dieta sin gluten. Algunos estudios realizados han demostrado disminución de la masa ósea respecto a controles sanos, del mismo modo que se ha reportado un aumento progresivo de la misma al retirar el gluten de la dieta. ^(171,172)

Mora y cols. ⁽¹¹³⁾ en un estudio realizado en niños celíacos comparados con niños sin EC, encontró que el incremento anual del contenido mineral óseo (CMO) en niños con EC estaba incrementado y asocio este incremento al establecimiento de una dieta sin gluten (DSG), concluyendo que el establecimiento de la DSG es capaz de mejorar la mineralización ósea e incluso de restaurar el CMO.

La osteopenia suele ser asintomático hasta que su consecuencia clínica ocurra. El dolor óseo y las deformidades óseas pueden ocurrir, aunque la osteomalacia es frecuentemente asintomático y encontrada después de evidenciar una elevación de la cifra de fosfatasa alcalina. Los niveles de Calcio y Fósforo suelen ser normales. Una importante variable serológica en la EC recién diagnosticada son los niveles de PTH. Entre más elevada este la PTH más baja será la DMO ⁽¹⁰⁰⁾.

Estudios en niños con EC demuestran que el promedio de aumento de DMO es aproximadamente 5% en el primer año de inicio de una DSG con un valor final de Z score o T score similar a la de niños normales. ^(174,175)

En la osteomalacia causada por una deficiencia de vitamina D, los niveles séricos de esta vitamina están disminuidos, el calcio es normal o bajo, los niveles de fosfato son usualmente bajos y los niveles de fosfatasa alcalina están normales o elevados. La Osteoporosis y la osteomalacia son indistinguibles mediante la medición de la masa mineral ósea y frecuentemente coexisten. En 1994 la Organización Mundial de la Salud propuso unos lineamientos para el diagnóstico de la osteoporosis basados en la medición de la densidad mineral ósea. La definición internacionalmente aceptada de Osteoporosis es **”una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo”** teniendo como consecuencia un **incremento en el riesgo de fracturas**”. ⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾ Clínicamente la osteoporosis es reconocida por la aparición de fracturas con traumas mínimos. La OMS en 1994 incluyó la masa ósea y fracturas dentro de una definición estratificada de osteoporosis, basados en los valores de T score, en donde se incluyen 4 categorías:

- Normal: Un valor de DMO que no es mayor a 1 DS del valor de referencia
- Osteopenia: Un valor de DMO que fluctúa entre -1 y -2.5 DS del valor de referencia
- Osteoporosis: Un valor de DMO que es menor de 2.5 DS del valor de referencia
- Osteoporosis severa: Un valor de DMO menor de 2.5 DS del valor de referencia en presencia de 1 o más fracturas.

La dieta exenta de gluten, el único tratamiento de la EC, conduce a una

restauración de la arquitectura de la mucosa intestinal y a una normalización de las funciones de absorción de la misma. Esto es normaliza la absorción intestinal de calcio, Vit D y oligoelementos.

**EVALUACION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN
PACIENTES CELIACOS.
UTILIDAD DE LA DENSITOMETRIA POR ULTRASONIDOS.**

JUSTIFICACION

Como ya se ha comentado los trastornos de la mineralización ósea son un problema cada vez mas reconocido en la edad pediátrica múltiples factores que influyen sobre la adquisición de una adecuada masa ósea entre los cuales las enfermedades digestivas que afectan la absorción de nutrientes a nivel intestinal son uno de los más importantes y frecuentes. Datos los datos sobre incidencia de enfermedad celiaca en niños españoles, que varía según publicaciones recientes entre un 0.85 y 2.9/1000 n.v.() asociada a la influencia que esta enfermedad ejerce sobre el estado nutricional y por la tanto sobre la adquisición de una adecuada masa ósea, este padecimiento ocupa un lugar preponderante en temas de salud publica. Es reconocido que las alteraciones de la mineralización ósea son una complicación de la EC y que la dieta exenta de gluten mejora pero no normaliza la densidad mineral ósea en los pacientes adultos siendo limitados los estudios en niños que aborden este tema. Sabemos que la adquisición de una adecuada masa ósea, la cual es el principal determinante para la aparición de osteoporosis en la edad adulta, ocurre durante la infancia y la adolescencia, la importancia de valorar la presencia de estas alteraciones de la mineralización ósea en pediatría toma un papel relevante Por esta razón la valoración de la masa ósea en niños con diagnostico de EC es un proceso obligado para prevenir la aparición de osteoporosis en la edad adulta. Para el estudio de la masa ósea existen técnicas no invasivas entre las que se encuentra la densitometría por ultrasonido que posee una buena precisión y fiabilidad en las mediciones por lo que se ha sugerido como un método de evaluación de la DMO en la población pediátrica.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Establecer la prevalencia de alteraciones de la densidad mineral ósea en un grupo de pacientes con Enfermedad Celiaca (EC).
- Valorar la utilidad diagnóstica del equipo de densitometría ósea por ultrasonido DBM sonic para definir la presencia de alteraciones de la DMO en niños con EC
- Evaluar la evolución de la masa ósea en niños con EC después de un periodo de dieta sin gluten.
- Evaluar el estado nutricional de pacientes con EC y su impacto sobre la adquisición de la masa mineral ósea y la recuperación de las alteraciones de la mineralización ósea.
- Establecer la relación entre la densidad mineral ósea, calcio sérico, fósforo sérico, marcadores de metabolismo óseo (fosfatasa alcalina osteocalcina), vitamina D y hormona Paratiroidea
- Identificación de factores de riesgo para la presencia de alteraciones de la masa ósea que sean susceptibles de modificación.
- Monitorizar la adhesión de los pacientes a la dieta sin gluten mediante la determinación de marcadores serológicos (AATGT) y su relación con la presencia de alteraciones de la densidad mineral ósea.

MATERIALES Y METODOS

PACIENTES

El estudio se realizó en el Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Materno-Infantil La Paz, perteneciente a la Universidad Autónoma de Madrid.

DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

Para conocer la prevalencia de alteraciones de la mineralización ósea en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celíaca se programó la realización de estudios de densitometría ósea utilizando un equipo de Densitometría Ultrasónica DBM sonic1200, a los pacientes que acudieran a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología Infantil.

El trabajo se plantea en 5 apartados consecutivos:

- Descripción de las características clínicas y antecedentes de los pacientes, desde el punto de vista de evolución de la EC.
- Realización de la Densitometría por ultrasonido, con el fin de identificar y clasificar a los pacientes con alteraciones de la densidad mineral ósea.
- Valoración de las medidas antropométricas para estimar el estado nutricional al momento del estudio así como una evaluación física del desarrollo puberal
- Valoración del estado nutricional analizado desde el punto de vista bioquímico. Se analiza hemoglobina, hierro sérico, ferritina, transferrina, Proteínas totales.
- Valoración del estado metabólico fosfocálcico, déficit de vitamina D y Hormona paratiroidea (PTH) y su relación con el estado mineral óseo.

Estos apartados se realizaron una vez durante la visita anual de control.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Diagnostico de Enfermedad Celiaca de acuerdo a los criterios de la ESPGAN
- Ausencia de otra enfermedad crónica
- No recibir ni haber recibido suplementos de calcio o vitamina D en el ultimo año
- No haber recibido tratamientos prolongados con medicamentos esteroideos
- No tener antecedentes de hospitalización o inmovilización por tiempo prolongado

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Presencia de alguna enfermedad crónica que pudiese influir en el proceso de mineralización ósea: Enfermedad renal o hepática, padecimientos oncológicos, otras causas de malabsorción, enfermedades que condicionen limitación de la actividad física.
- Haber recibido tratamiento con corticoides, Calcio o Vitamina D durante el último año.

En total se incluyeron 190 pacientes que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Infantil entre Septiembre del 2001 y Enero del 2003. Dado que las revisiones se realizaron anuales para cada paciente, hubo pacientes en quienes se realizaron dos evaluaciones.

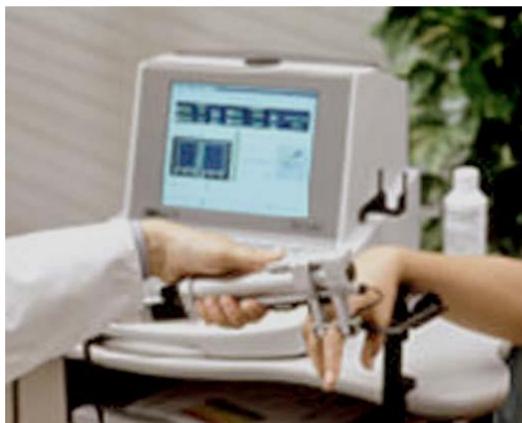
METODOLOGIA

I.-EVALUACION CLINICA

Se realizo una evaluacion completa de los pacientes con EC que acudieron a la consulta de Gastroenterologia infantil del Hospital Infantil La Paz. Se realizara un interrogatorio que incluya la presencia de signos y síntomas, peso y talla, Índice de Quetelet.

II.- MEDICION DE LA MASA OSEA

Se incluyeron aquellos pacientes en quienes se realizó la determinación de Densidad Mineral Ósea utilizando un equipo de ultrasonido DBM sonic 1200 constituyendo el grupo analizado. La Exploración con ultrasonido se llevó a cabo mediante un analizador óseo de ultrasonido modelo DBM Sonic 1200 cuya principal ventaja frente a otras técnicas es su inocuidad.



DISEÑO DEL TRABAJO

Se realizo un estudio transversal para evaluar la presencia de alteraciones de la densidad mineral osea en un grupo de pacientes con diagnostico de EC de acuerdo a los criterios de la ESPGAN.El trabajo se estructuro en 5 apartados:

1. Estudio descriptivo y antropométrico de los pacientes

a) Se revisaron los historiales clinicos de los 190 pacientes con el fin de recabar datos importantes acerca del diagnostico y la evolucion de la EC a lo largo de su vida.Los datos recabados incluyeron :

- Duración de lactancia materna
- Edad de introducción del gluten en la dieta
- Edad de aparicion de los síntomas
- Cuadro clinico de presentacion de la EC
- Histologia de las biopsias intestinales
- Edad de diagnostico
- Enfermedades asociadas
- Evaluacion nutricional:Desarrollo pondoestatural y bioquimica
- Marcadores serologicos de actividad de la enfermedad
- Tiempo de evolucion después del retiro del gluten de la dieta.
- Valor de DMO según Densitometrías oseas realizadas con el densitometro DBM sonic1200.

Se utilizaron los siguientes definiciones para describir las manifestaciones clinicas de presentación de la enfermedad:

EC típica:Signos y síntomas clásicos de la enfermedad:Diarrea crónica,distensión abdominal,malnutrición,perdida de peso.

EC silente:Sin manifestaciones clinicas y con presencia de lesion histológica intestinal característica de la EC.Mas frecuente entre familiares de primer grado de enfermos celiacos.

EC latente:Pacientes que consumiendo gluten son o sin manifestaciones clinicas no presentan lesion histológica intestinal pero que en otro momento anterior o posterior han presentado una lesion intestinal típica

b) La valoración nutricional se realizo mediante las siguientes medidas e indices antropométricos:

- 1) **Peso:**Se registro el peso de los pacientes el dia que acudieron a su cita correspondiente en la consulta de Gastroenterologia Infantil.Se utilizo una bascula SECA[®].
- 2) **Talla:** La talla se midio con un tallímetro SECA[®].
- 3) **Percentiles de peso y talla:**Se utilizaron las curvas para peso y talla según sexo y edad del Dr.M.Hernández ⁽¹⁸²⁾
- 4) **Indice de masa corporal (IMC):**Denominado tambien Indice de Quetelet.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{(\text{Talla (m)})^2}$$

- 5) **Desarrollo Puberal:** Se realizo una valoracion del desarrollo puberal al momento de realizar la medicion de la DMO y se estadifico de acuerdo a los estadios de Tanner.

2. Estudio evolutivo de la Densidad Mineral Osea (DMO)

El estudio de la densidad mineral osea se compone de :

- 1) Medicion de la Densidad Mineral Ósea utilizando un equipo de ultrasonido DBM sonic 1200 el dia correspondiente a la consulta.

La DMO ultrasónica permite el análisis cuantitativo del estado mineral, mediante la determinación de la velocidad del ultrasonido en función de su amplitud (Ad-SOS) constituyendo la osteosonometría. Del mismo modo nos proporciona un análisis cualitativo de la homogeneidad de la arquitectura y de la elasticidad del tejido óseo u osteosonograma. La técnica se basa en la emisión de ultrasonidos de 1.25 MHz en un periodo de 0.8 μ seg por un transductor emisor, que son captadas por un transductor receptor después de haber atravesado la región ósea que se desea medir. Estos transductores están localizados frente a frente en un caliper con el que se llevan a cabo las mediciones, previa colocación de un gel transductor.

- 2) Recogida de parámetros medidos (variables analíticas) de las mediciones realizadas durante este estudio .

- 3) Recogida de los parametros medidos (variables analíticas) y factores de Influencia sobre la densidad mineral osae de las mediciones realizadas con anterioridad a los pacientes incluidos en este estudio.

3.- Estudio Nutricional

El estado nutricional de los pacientes se evaluó con los apartados 1 y 2 referidos en el estudio antropometrico con los siguientes puntos añadidos:

- 1) Realización de determinaciones sericas de Hemoglobina (gr/dl), Hierro serico ($\mu\text{g}/\text{dl}$), Ferritina ($\mu\text{g}/\text{ml}$), Transferrina (mg/dl), Proteinas totales (g/dl).

4.- Valoración del estado metabolico fosfocalcico, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH) y su relacion con el estado mineral oseo.

- 1) Se determinaron las concentraciones sericas de Calcio (mg/dl), Fosforo (mg/dl), Fosfatasa Alcalina total (U/L) a todos los pacientes como reflejo del metabolismo mineral oseo y Vitamina D (ng/mL), asi como de Osteocalcina serica (ng/ml) y PTH (pg/ml) en los pacientes con DMO disminuida, como marcador de actividad osea.

5.- Marcadores serológicos (AATGT)

Se realizo la determinación de AATGt mediante enzimoimmunoanálisis para monitorizar el cumplimiento de la dieta sin de gluten y detectar la presencia de transgresiones recientes.

TRABAJO DE CAMPO

Recogida de variables al ingreso

El día que acudieron a la cita correspondiente a la consulta externa de Gastroenterología Infantil, se realizó una evaluación exhaustiva de la evolución con respecto a la presencia de signos o síntomas de la enfermedad y una exploración física completa. Se toma el peso y la talla, anotando los percentiles correspondientes y se calcula el IMC.

Se revisaron además los historiales médicos para la obtención de los antecedentes correspondientes a la EC :

- 1) Edad de inicio de los síntomas
- 2) Tiempo de alimentación con SM
- 3) Signos y síntomas al inicio del padecimiento
- 4) Peso y Talla en la primera consulta con los correspondientes percentiles
- 5) Edad del diagnóstico
- 6) Antecedentes familiares de EC en la familia
- 7) Presencia de enfermedades asociadas.

Densitometría Ósea Ultrasonica

Se realiza una medición de la densidad mineral ósea el mismo día de consulta de control evolutivo. Se emplean las curvas de referencia de valores de normalidad para

edad y sexo obtenidas por Polanco y cols.⁽¹⁵⁵⁾

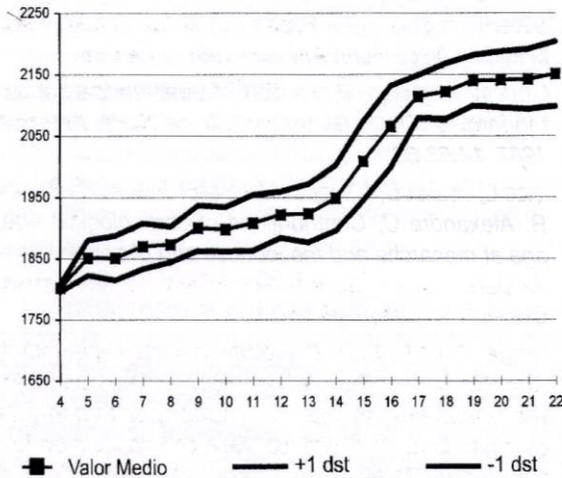


Fig. 3. Valores de normalidad masculinos de 4 a 22 años con DBM Sonic 1200.

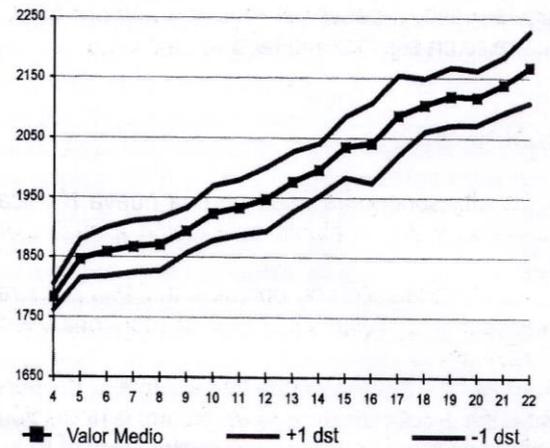


Fig. 4. Valores de normalidad femeninos de 4 a 22 años con DBM Sonic 1200.

Con los resultados obtenidos se calcula un z score de AdSOS el cual se utiliza para definir la presencia de alteraciones de la DMO. Se define osteopenia como DMO medidas por ultrasonido de 1 a 2.5 desviaciones estándar debajo de lo normal y cifras inferiores a 2.5 desviaciones estándar constituye Osteoporosis.

Se realizó una densitometría ultrasónica al momento de entrar al estudio y otra 12 meses después del momento de su captación en aquellos pacientes en quienes fue posible. A los pacientes en quienes se evidencio una DMO baja como resultado de la densitometría ultrasónica se les realizó además una determinación de DMO en la columna lumbar utilizando un equipo de rayos X (DEXA Hologic QDR 1000;hologic Inc;Waltham,MA) usando protocolo estándar, para correlacionar los resultados con los obtenidos mediante ultrasonografía en aquellos pacientes con resultados de DMO disminuidos.Los resultados son expresados en desviaciones estándar.

En los pacientes en quienes la DMO por US mostro una densidad mineral osea baja se determino ademas los niveles sericos de Vitamina D (Calcidiol ng/mL), hormona paratiroidea (pg/mL) y de formación osea ,osteocalcina (ng/mL).

Las mismas determinaciones se realizaron en 16 pacientes con DMO normales medidas por US.

ESTUDIO ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando los siguientes programas estadísticos SPSS para windows versión 11.5.

En el estudio descriptivo se expresan los resultados como media y desviación estándar y como percentiles en el caso de variables cuantitativas; las variables cualitativas se expresan como frecuencias expresadas en porcentajes. La normal distribución de los datos fue confirmada calculando skewness y kurtosis aplicando antes el test estándar. Todos los valores fueron expresados como media +/- desviación estándar (DS). Los datos se analizaron de manera global y dividiendo los pacientes en dos grupos de acuerdo a los resultados de la densitometría ósea a) Pacientes con densidad mineral ósea normal y b) Pacientes con densitometría ósea anormal o disminuida. Se realizaron estudios de correlación mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y cuando fue preciso por el tamaño muestral o por las características de las variables, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Para el análisis bivariante de variables cuantitativas frente a cualitativas se utilizó el test de T de student ó el ANOVA de una vía como métodos paramétricos ó el método no paramétrico de Kruskal Wallis cuando fue necesario. Para el análisis bivariante de variables cualitativas se empleó el test de la Chi cuadrada. Se aplicó el test de U de Mann-Whitney para variables

no normales, para determinar si existían diferencias significativas cuando se comparaban los valores de Ad SOS por edad y sexo. Para detectar las diferencias de los valores de Ad SOS entre las diferentes edades y sexo se aplicó una regresión lineal y para determinar la relación entre edad y Ad SOS se utilizó la correlación de Spearman. Un valor mínimo de $p < 0.05$ fue la condición necesaria para la significancia estadística

RESULTADOS

I.-CARACTERISTICAS GENERALES Y ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO DE LOS PACIENTES

Se realizó un estudio transversal en el que se incluyeron un total de 190 pacientes consecutivos con diagnóstico de EC de acuerdo a los criterios de la ESPGAN (1989) que acudieron a la revisión anual correspondiente durante el periodo de Septiembre del 2001 a Enero del 2003 en la consulta de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Infantil La Paz.

A cada uno de los pacientes se les realizo una medición osteosonometrica de la densidad mineral ósea a través de la determinación de la velocidad de trasmisión del sonido dependiente de la amplitud (AD-SoS) a través del hueso utilizando un equipo DBM sonic 1200 (IGEA).

Los pacientes se dividieron para fines de evaluación de la densidad mineral ósea en 2 grupos según los resultados de la densitometría: pacientes con densidad mineral ósea normal y pacientes con densidad mineral ósea disminuida de acuerdo con la osteosonometría realizada.

1 a. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Edad

El total de pacientes incluidos fue de 190. La edad media fue de 15.05 +/- 4.05 años (media +/- DS), con un rango de 8.27 años hasta 28.05 años. El 30% (n=57) tuvieron una edad entre 8 y 10 años, el 25.3% (n=48) entre 11 y 15 años; un 18.9% (n=36) entre 16 y 19 años y el 25.8% (n=49) fueron mayores de 18 años. En el gráfico I se muestra el histograma de edades.

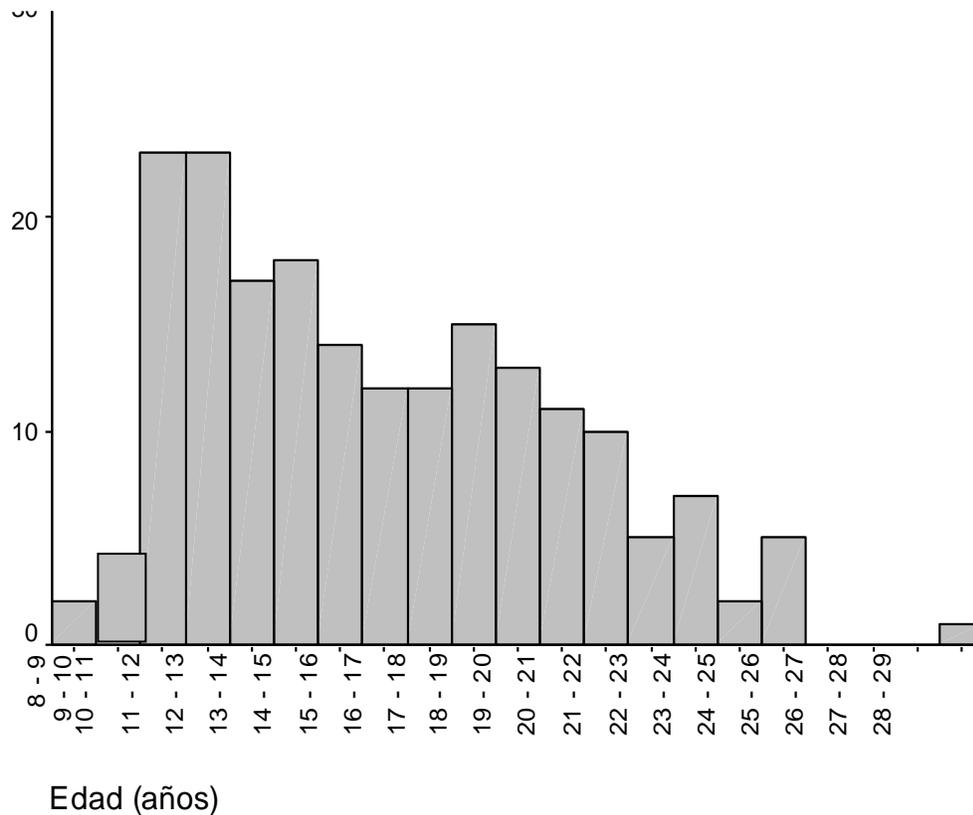


Gráfico 1: Histograma de edades (n=190)

Sexo (Grafica II)

La distribución por sexos fue de 110 mujeres (57.9 %) con edad media de 15.12 +/- 4.2 años (rango de 8.27- 28.05 años) y 80 varones (42.1 %) con edad media de 14.94 +/- 3.86 años (rango de 8.42 a 24.18 años) siendo la relación hombre/mujer de 1:1.3.No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad por sexos. (p=NS)

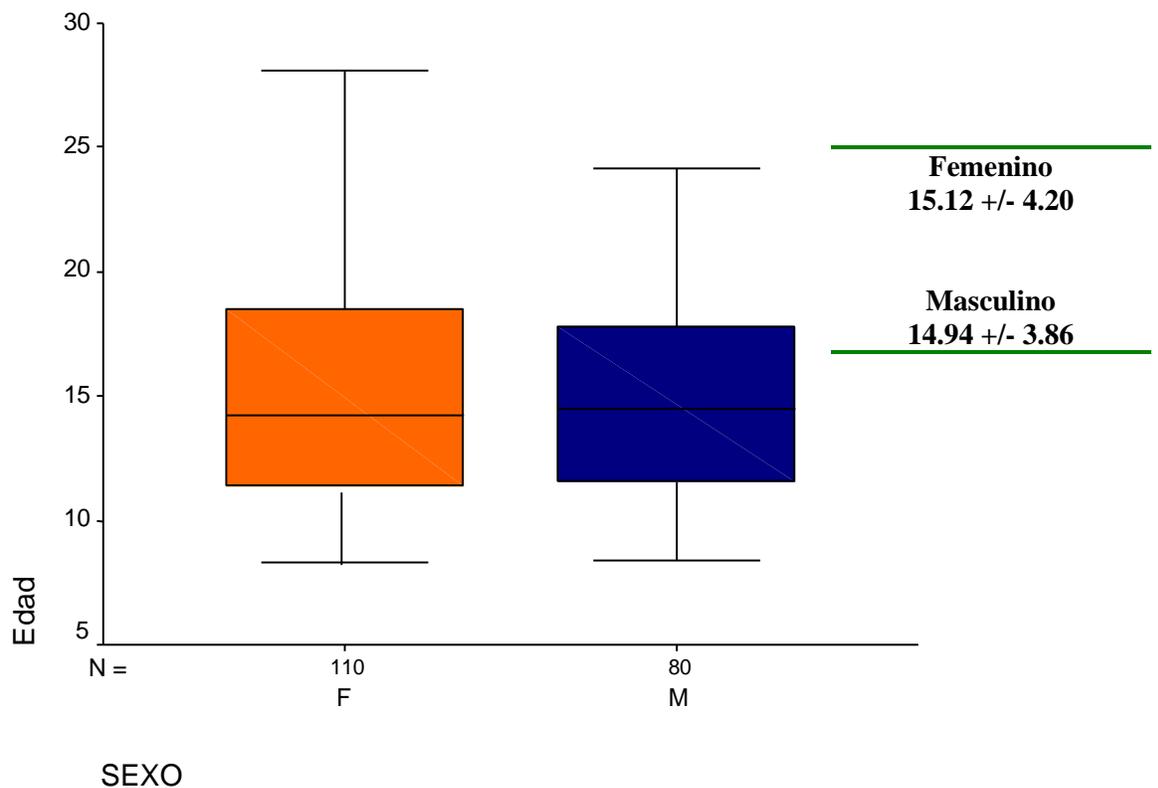


Grafico II . Distribución por edad y sexo.

1.b ESTUDIO ANTROPOMETRICO

Peso

El peso medio de los pacientes fue de 52.7 +/- 14.3 Kg (25.5 –100 Kg). En tres (1.6%) pacientes el peso se encontró menor al percentil 3 y en 3 (1.6%) pacientes fue mayor del percentil 97.El percentil medio de peso en el grupo total de pacientes fue P₂₅ (44%). Comparando el peso por sexos objetivamos un peso medio algo más elevado en los varones comparado con las mujeres: 55.6 +/- 16.6 kg vs 50.5 +/- 12.1 kg. (p=0.44)

Talla

La talla media fue de 159.6 +/- 12.5 cm con un rango de 126.3 – 189.9 cm. El percentil medio de la talla del grupo total fue P₇₅(45%).Comparando la talla de los pacientes de acuerdo al sexo, se encontró que fue mayor en los varones que en las mujeres, 163.6 +/- 14.6 vs. 156.6 +/- 9.9 cm, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0.027).

Indice de Quetelet o IMC

La media de IMC fue de 20.3 +/- 3.6 en las mujeres y de 20.2 +/- 3.4 en los varones. No se objetivaron diferencias significativas. (P=NS) El índice de masa corporal (IMC) se expresó en percentil para cada edad, siendo la media del grupo total de P₂₅.No se encontró ningún paciente con IMC en rango de sobrepeso u obesidad.

Estadio Puberal

Al evaluar el estadio puberal encontramos que 17 pacientes (8.9%) se encontraban en un estadio de Tanner I, 39 pacientes (20.5%) en un estadio II, otros 39 pacientes (20.5%) en el estadio III y los restantes 95 pacientes (50%) en un estadio de Tanner IV –V.

2. ESTUDIO EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Analizamos la influencia que ha ejercido a través de los años el conocimiento cada vez mayor acerca de la evolución clínica y de las formas de presentación de la EC, sobre el reconocimiento de la enfermedad.

2.a Edad de Introducción del gluten en la dieta

Para evaluar este dato se dividió a los pacientes en 2 grupos según la edad: menores y mayores de 15 años, dado que la edad media del grupo fue de 15.58 años. Analizamos la edad de introducción del gluten en la dieta y observamos que la introducción del gluten en la dieta durante el periodo de lactante fue a una edad mas temprana en el grupo de pacientes mayores de 15 años ,media de 5.61 meses +/- 2.51,comparados con los pacientes más jóvenes en quienes la edad media de introducción del gluten fue a los 7.56 +/- 1.95 meses. (P=0.06).

2.b Lactancia Materna

De manera global en los pacientes que recibieron lactancia materna el tiempo medio fue de 1.8 meses +/-2.09 (rango de 0 a 13 meses).Tomando en cuenta la

relación que se ha comentado entre la alimentación con leche materna y el momento de aparición de los signos y síntomas de la EC se analizó el tiempo que los pacientes recibieron alimentación con leche materna. Encontramos que 94 (49.5%) pacientes recibieron alimentación con leche materna al menos 3 meses, 29 (15.3%) pacientes recibieron lactancia materna por más de 6 meses y 67 (35.3%) pacientes no recibieron alimentación con leche materna. Al analizar el tiempo que recibieron lactancia materna con la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad, no se encontró una relación significativa entre ambos es decir, que el SM no influyó sobre la aparición para la aparición más tardía de los síntomas de la enfermedad. (P=0.33).

2.c Inicio de signos y síntomas de la EC.

Con respecto a la edad al inicio de los signos y síntomas de la enfermedad, la edad de inicio de las manifestaciones clínicas estuvo estrechamente relacionado con la edad de introducción del gluten en la dieta. Observamos que los pacientes menores de 15 años en quienes la introducción del gluten en la dieta fue a una edad más temprana, el inicio de los síntomas de la enfermedad ocurrió antes, media de 27.04 vs 32.88 meses comparados con los pacientes de mayores de 15 años de edad aunque esta diferencia no fue significativa. (P=0.18).

2. d Edad de diagnóstico

La edad media de diagnóstico (coincidiendo con la realización de la primera biopsia intestinal) fue de 32.77 meses +/- 32.10. Se observa que esta variable estaba estrechamente relacionada con la edad de introducción del gluten siendo esta relación estadísticamente significativa (p=0.003), de tal manera que los pacientes en quienes el

gluten se inició a menor edad, debutaron con síntomas y signos de la enfermedad a más pequeña edad y el diagnóstico por lo tanto se hizo a una edad más temprana. Tomando en cuenta este dato se calculó el tiempo que hasta el momento tenían de estar recibiendo dieta sin gluten. El tiempo promedio sin gluten hasta el momento de entrar en el estudio fue de 13.19 +/- 4.56 años (1.77 hasta 24.10 años).

2.e Formas clínicas de presentación de la EC

Se ha comentado antes la evolución en la presentación de los signos y síntomas de la enfermedad haciendo evidente la creciente aparición de síntomas atípicos así como los cuadros monosintomáticos como manifestaciones iniciales de la EC. Realizando una revisión retrospectiva de los historiales médicos analizamos la evolución en el modo de presentación de la enfermedad y agrupamos estos signos y síntomas de acuerdo a la clasificación de la EC según su forma de debut:

Enfermedad Celiaca Clásica

La aparición de cuadro clínico típico consistente en diarrea, distensión abdominal, retraso en crecimiento y/o falla para crecer, cambio de carácter, disminución de apetito y malabsorción fue revisada encontrándose la presencia de un cuadro clínico de enfermedad celiaca clásica en el 67.9% del grupo en el que el síntoma predominante fue la diarrea. La presencia de esteatorrea fue evaluada mediante el método titrimétrico de Van de Kammer solo en 176, tomándose como valor positivo para la presencia anormal de grasa en heces, valores superiores a 7%. Esto fue encontrado en 40 pacientes (21.1%). La frecuencia de aparición de los signos y síntomas en este grupo se observa en la tabla 5.

EC CLÁSICA	
Diarrea	67.9% (n=129)
Distensión Abdominal	47.9% (n=91)
Cambio de carácter	31.6% (n=60)
Falla p/crecer o retraso del crecimiento	44.2% (n=84)
Perdida de peso	25.8% (n=49)
Disminución del apetito	43.2% (n=82)
Esteatorrea	21.1% (n=40)

Tabla 5. Presentación clínica clásica de la EC. Frecuencia de presentación de signos y síntomas.

Enfermedad Celiaca Latente

Este cuadro se sospecha en aquellos pacientes que presentan síntomas leves mientras ingieren una dieta normal. Esta forma de presentación se han visto en pacientes con familiares de primer grado con EC y con dermatitis herpetiforme. Los pacientes con EC latente frecuentemente son asintomáticos. En nuestro grupo de EC, el diagnóstico se concluyó en 5 pacientes que fueron estudiados al momento de hacer el diagnóstico en un miembro de su familia (hermano) así como de manera retrospectiva al diagnosticarse dermatitis herpetiforme en 6 pacientes y diabetes mellitus en 4 pacientes. Encontramos una frecuencia de EC latente de un 7.9% .(Tabla 6)

Tabla 6. Frecuencia de presentación de la EC latente.

EC LATENTE 7.9%	
Familiaridad	2.6% (n=5)
Dermatitis Herpetiforme	3.2% (n=6)
Diabetes Mellitus	2.1% (n=4)

Familiaridad

Con respecto a la presencia de familiares con EC el 27% (29 pacientes) tenían algún familiar de primer grado con la enfermedad.

Enfermedad Celiaca Silente

Esta forma de presentación puede cursar durante años de modo asintomático. Este forma incluye aquellos pacientes que presentan periódicamente hallazgos histológicos compatibles con EC alternando con hallazgos histológicos normales. En nuestro grupo no se presentaron formas silentes.

Cuadros clínicos Atípicos o monosintomaticos

El espectro clínico de la EC es muy amplio y comprende además de la presentación clásica con manifestaciones de predominio gastrointestinales, formas silentes o latentes, las formas de presentación con cuadros clínicos oligosintomaticos o con predominio de manifestaciones extradigestivas. En este grupo observamos que tres pacientes (1.6%) fueron evaluados por tener una talla baja (percentil < 3 para edad y sexo) siendo previamente evaluados por el servicio de endocrinología quienes

durante su evaluación buscando la posible etiología solicitaron AAG y AAE siendo positivos refiriéndose a la consulta donde se realiza biopsia intestinal y se concluye el diagnóstico. Estos pacientes mejoraron su talla una vez diagnosticada la enfermedad e iniciado el tratamiento con dieta exenta de gluten, aunque mantienen la talla en rangos bajos de normalidad (percentil 3-10).

Otra forma de presentación monosintomática fue la presencia de anemia microcítica hipocromica resistente a tratamiento con Hierro, la cual se presentó en 11 pacientes(5.8%) siendo el motivo de sospecha de la enfermedad.

Cinco pacientes (2.6%) presentaron elevación de transaminasas hepáticas como único signo, y el diagnóstico fue hecho después de descartar una enfermedad hepática.

También encontramos una forma de presentación con dolor abdominal crónico recurrente la cual presentaron 7 pacientes (3.7%), donde el dolor disminuyó hasta desaparecer al retirar el gluten de la dieta.

Enfermedades Autoinmunes

La asociación de la EC con otras enfermedades principalmente de origen autoinmune ya ha sido comentada. Hemos encontrado enfermedades autoinmunes asociadas en 15 casos (8.3%).Tabla 7 .Encontramos una incidencia de DMID de 2.1%, esto es, en 4 pacientes de los cuales tres fueron diagnosticados primero de diabetes mellitus y posteriormente de EC con clínica atípica. El otro paciente debuto con DM 15 meses después del diagnóstico de EC.Cuatro pacientes presentaron enfermedad tiroidea asociada (2.1%) con tiroiditis autoinmune que concluyo en

hipotiroidismo. Una de estas pacientes debutó con la enfermedad tiroidea 6 años después del diagnóstico de EC llevando mal control de la dieta sin gluten presentando en la última visita positividad de los marcadores AATGT. Seis pacientes debutaron con dermatitis herpetiforme y solo un paciente presentó déficit de IgA.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES 8.3%		
Deficiencia IgA	0.5 %	(n=1)
Dermatitis Herpetiforme	3.2%	(n=6)
Diabetes Mellitus Tipo I	2.1%	(n=4)
Enfermedad Tiroidea	2.1%	(n=4)

Tabla 7. Incidencia de enfermedades autoinmunes asociadas a EC

Otras enfermedades asociadas

Con respecto a la coincidencia de EC con otras enfermedades no inmunológicas pero si descritas en asociación con la enfermedad encontramos que la asociación más frecuente en este grupo fueron las alteraciones del esmalte dental que se evidenciaron mediante una revisión dental realizada a los pacientes, y se encontró hipoplasia del esmalte dental de grado variable en 31 niños (16.3%). Otra de las enfermedades asociadas encontradas fue la intolerancia a la lactosa

que se detecto en un 3.2% de los pacientes (n=6). Solo un paciente fue portador de Síndrome Down y un paciente presentaba crisis convulsivas sin calcificaciones cerebrales. Un paciente presentó miocardiopatía dilatada y 10 pacientes (5.2%) tuvieron antecedentes de haber presentado durante los primeros años de vida intolerancia y/o alergia a la proteína de leche de vaca y asma bronquial.

ESTUDIO HISTOLÓGICO

La biopsia intestinal demostró atrofia severa de las vellosidades intestinales en el 95.3% de los pacientes y atrofia moderada en el 4.7%, recuperándose la lesión vellositaria en todos los casos tras la realización de una dieta libre de gluten. Esto fue corroborado con la realización de una segunda biopsia intestinal que demostró la normalidad histológica.

3. EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

3.a DESARROLLO PONDOESTATURAL

La evolución del peso y la talla fue evaluada históricamente y comparada con el peso y la talla actual al momento de acudir a consulta y realizarse la densitometría ósea correspondiente. Encontramos que al momento de su primera visita en el servicio de Gastroenterología, la edad media en la primera consulta fue a los 21.34 meses variando desde los 4 meses hasta los 16 años (197 meses).

Se valoro el peso y la talla en la primera consulta y los percentiles respectivos para edad y sexo encontrando que en la primera consulta el 38.9% (n= 74) presentaba un peso menor a la percentil 3 y un 15.3% (n=29) una talla

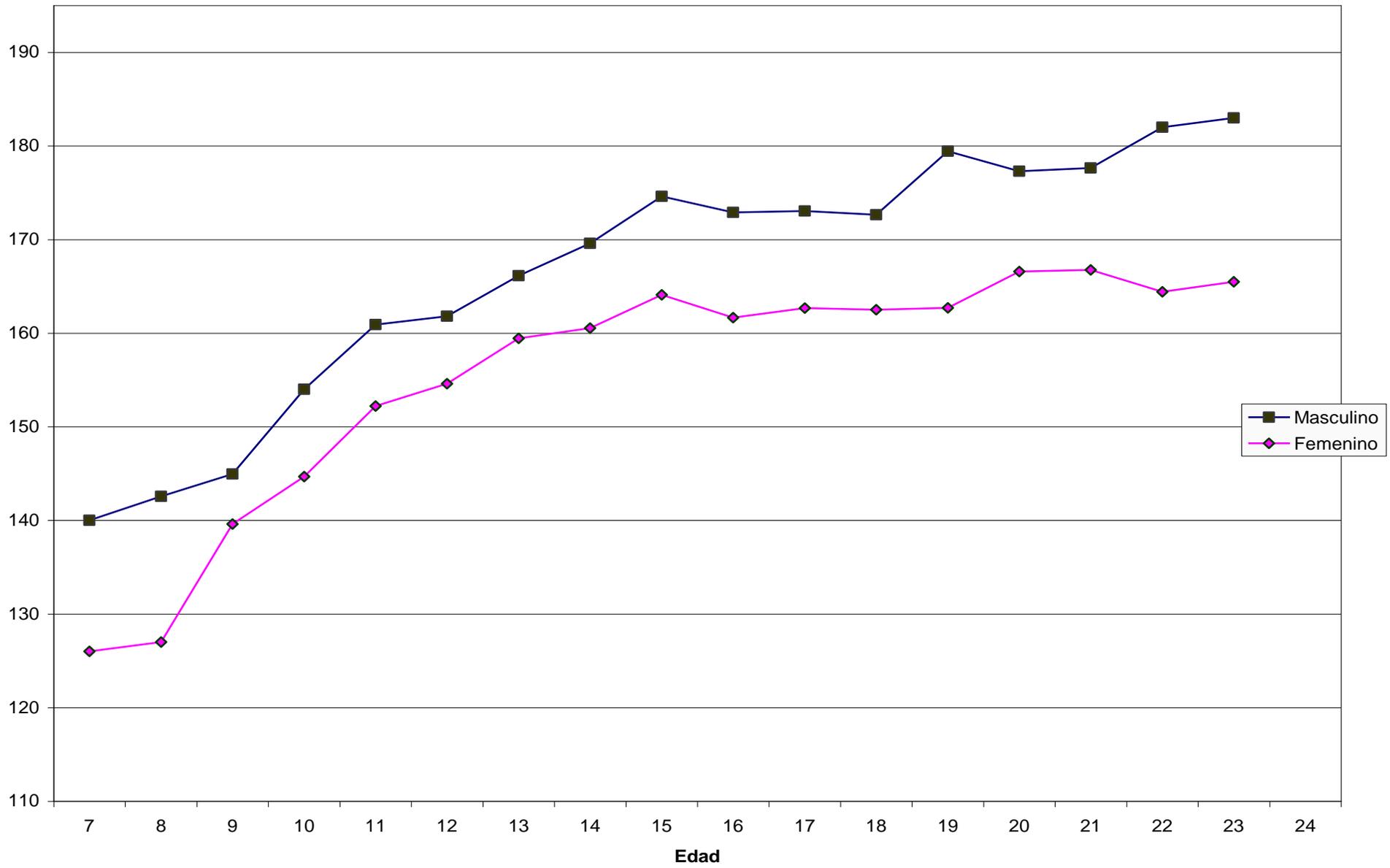
menor a la percentil 3 para edad y sexo. El peso y la talla evaluada en la consulta de control un año después del diagnóstico y recibiendo una dieta sin gluten, demostró que todos los pacientes habían mejorado su peso, no encontrándose en este momento ningún paciente con peso menor al percentil 3.

La talla a diferencia del peso mejoró más lentamente, y al año de seguimiento un 3% (n= 6) presentaban todavía una talla por debajo del percentil 3. Entre estos pacientes se encontraban aquellos cuyo estudio había iniciado precisamente por presentar una talla baja. Al analizar la evolución de la talla se observó que hubo diferencias al analizarla por sexo. Como vemos en la Gráfica II se observó que el incremento de talla fue más importante durante la pubertad siendo mayor el incremento en las mujeres de los 11 a 13 años y en los hombres de los 12 a los 15 años. El crecimiento en talla fue constante prolongándose en los hombres incluso hasta los 20 años. (Tabla 8). De manera global se observa que el incremento de talla fue más marcado en los hombres. Al momento de realizar la primera densitometría (13 \pm 3.2 años rango de 7.28-25.11) solo dos pacientes presentaron anomalías en el peso y la talla siendo estos menores de la percentil 3 para edad y sexo. Dichos valores se normalizaron un año después evidenciándose al realizar una segunda valoración, durante la cual el peso y la talla fueron mayores del P₂₅. Al momento de incluirse en este estudio el peso fue de 52.7 \pm 14.37 con una talla 159.7 \pm 12.7 y el IMC 20.3 \pm 3.5. Todos dentro del rango de percentiles normales para la edad y sexo.

Tabla 8 . Velocidad de crecimiento por sexos

Edad	Femenino	Masculino
	cm/año +/- DS	
9	7.92 +/- 0.22	4.38 +/-0 .41
10	6.9 +/- 0.11	5.05 +/- 0.26
11	7.14 +/- 0.62	6.91 +/- 2.40
12	6.19 +/- 0.45	6.84 +/- 2.46
13	4.58 +/- 4.15	7.58 +/- 2.42
14	2.26 +/- 1.14	6.57 +/- 1.41
15	2.65 +/- 0.82	5.64 +/- 2.2
16	1.86 +/- 1.19	4.73 +/- 1.02
17	1.30 +/- 1.15	2.81 +/- 1.95
18	0.66 +/- 0.48	1.04 +/- 1.16
19	0.42 +/-0.29	0.60 +/- 0.10
20-	0.43 +/- 0.29	0.36 +/- 0.56

Incremento Talla



3b) PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Hemoglobina (12-16 g/dl)

Ninguno de los pacientes incluidos presento niveles de hemoglobina menor a 12 gr/dl. Media de 12.86 +/- 0.50gr/dl.

Hierro, Transferrina y Ferritina

Los niveles de hierro serico (100-250 µg/dl) se encontraron disminuido por debajo del nivel mínimo de normalidad en 38 pacientes (20%), la ferritina (15-200 µg/ml) se encontró disminuida en 5 pacientes (0.5%) y la transferrina (200-400 mg/dl) fue anormal en 12 pacientes (6.3%).

Proteínas Totales (6-8 g/dl)

Los niveles de proteínas sericas fueron normales en todos los pacientes.

Grasa en heces

A todos los pacientes se les realizo una búsqueda y cuantificación de la grasa en heces por el método de FENIR (Fecal Near Infrared Absortion) encontrándose la presencia de esteatorrea, definida por la presencia de grasa mayor a 6 gr/100 gr, en 50 (26.3%) pacientes (9.5 +/- 3.8 gr/100gr). Doce (6.3%) de los pacientes que presentaron una cifra de hierro disminuida tuvieron también una excreción aumentada de grasa en heces.

METABOLISMO FOSFOCALCICO

Calcio

Los niveles de Calcio serico se encontraron normales en 189 pacientes (99.5%) y disminuido en 1 paciente (0.5%) .

Fósforo

El Fósforo se encontró normal en 166 pacientes (87.3%) ,aumentado en 24 pacientes (12.8%) y no se encontró disminuido en ninguno de los pacientes.

Fosfatasa alcalina

Los niveles de fosfatasa alcalina interpretados de acuerdo a la edad se encontraron dentro de la normalidad en 166 pacientes (87.4%) y elevados en 24 (12.6 %).Estos 24 pacientes con FA elevada tuvieron DMO por ultrasonido normales.

4. MONITORIZACIÓN DE LA ADHESIÓN A LA DIETA SIN GLUTEN

El cumplimiento de la dieta sin gluten fue monitorizada durante este estudio mediante la determinación de marcadores sericos de EC.

Se realizó la determinación de AATGt IgA encontrándose solo en 9 pacientes (4.7%) marcadores positivos al momento de realizar la ultima densitometría osea, lo cual indicaba que dichos pacientes habían realizado transgresiones recientes en la dieta. Se consideraron positivos niveles de ATTGt mayores de 8 UI.

5. EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

a) DENSITOMETRÍA POR ULTRASONIDO

La masa ósea por ultrasonidos (AD-SOS) se valoro en los 190 pacientes. Se realizaron un total de 250 densitometrías lo que permitió realizar dos densitometría en 71 pacientes durante el periodo de estudio. La medición se realizo en las metafisis distales de las primeras falanges de los dedos de la mano, con excepción del pulgar.

Se realizó una densitometría ultrasónica al momento de entrar al estudio y otra 12 meses después del momento de su captación en aquellos pacientes en quienes fue

posible. Se realizó DMO por primera vez en 43 pacientes mientras que los restantes 147 se les había realizado más de 1 densitometría durante su estancia en la consulta de Gastroenterología.

Para evaluar la evolución de la densidad mineral ósea en aquellos pacientes que tenían más de dos densitometrías se evaluaron las determinaciones realizadas durante este estudio y las anteriores hechas durante un estudio previo en el cual se incluyeron para la publicación de tablas de normalidad en niños españoles ⁽¹⁵⁵⁾. La DMO ultrasónica permite el análisis cualitativo del estado mineral óseo, mediante la determinación de la velocidad del ultrasonido en función de su amplitud (AD-SoS) y su resultado es expresado en m/seg.

En primer lugar se determinó la prevalencia de densidades minerales óseas bajas (determinadas por ultrasonografía) para la edad de acuerdo a las tablas publicadas por la Dra. Polanco ⁽¹⁵⁵⁾. Al evaluar de manera aislada la densitometría realizada a cada paciente durante este estudio encontramos un total de 37 pacientes con resultados de densidades minerales óseas por debajo de los límites normales para la edad y sexo, lo que constituyó un 19.4%.

La velocidad de transmisión del tejido óseo (AD-SoS), expresada en m/seg, fue analizada por edad y sexo. De manera global los valores de Ad SOS por edades obtenidos en el grupo de estudio se observan en la tabla 9. Al comparar la evolución de la AD-SoS por sexos y según la edad encontramos un incremento de los valores con significación estadística a partir de los 11 años en las mujeres ($p=0.030$) y que esta se prolonga y aumenta con mayor incremento de AD-SoS entre los 12 y los 16 años de edad, mientras que en los varones el incremento se observó a partir de los 13 años ($p=0.012$) produciéndose las mayores ganancias de AD-SoS entre los 14 y los 17 años de edad. El incremento de AD-SoS fue mayor en las mujeres ($p=0.004$) hasta los 14 años de edad y después de esta edad los valores se invierten y es cuando el incremento

empieza a ser mayor en los hombres ($p=0.012$). Observamos que los valores de Ad SOS incrementan progresivamente desde la primera medición que fue efectuada alrededor de los 10 años en la mayoría de los pacientes (95%), y se prolonga hasta el inicio de la edad adulta, obteniendo una correlación significativa tanto en varones ($r=0.88$), como en mujeres ($r=0.82$).

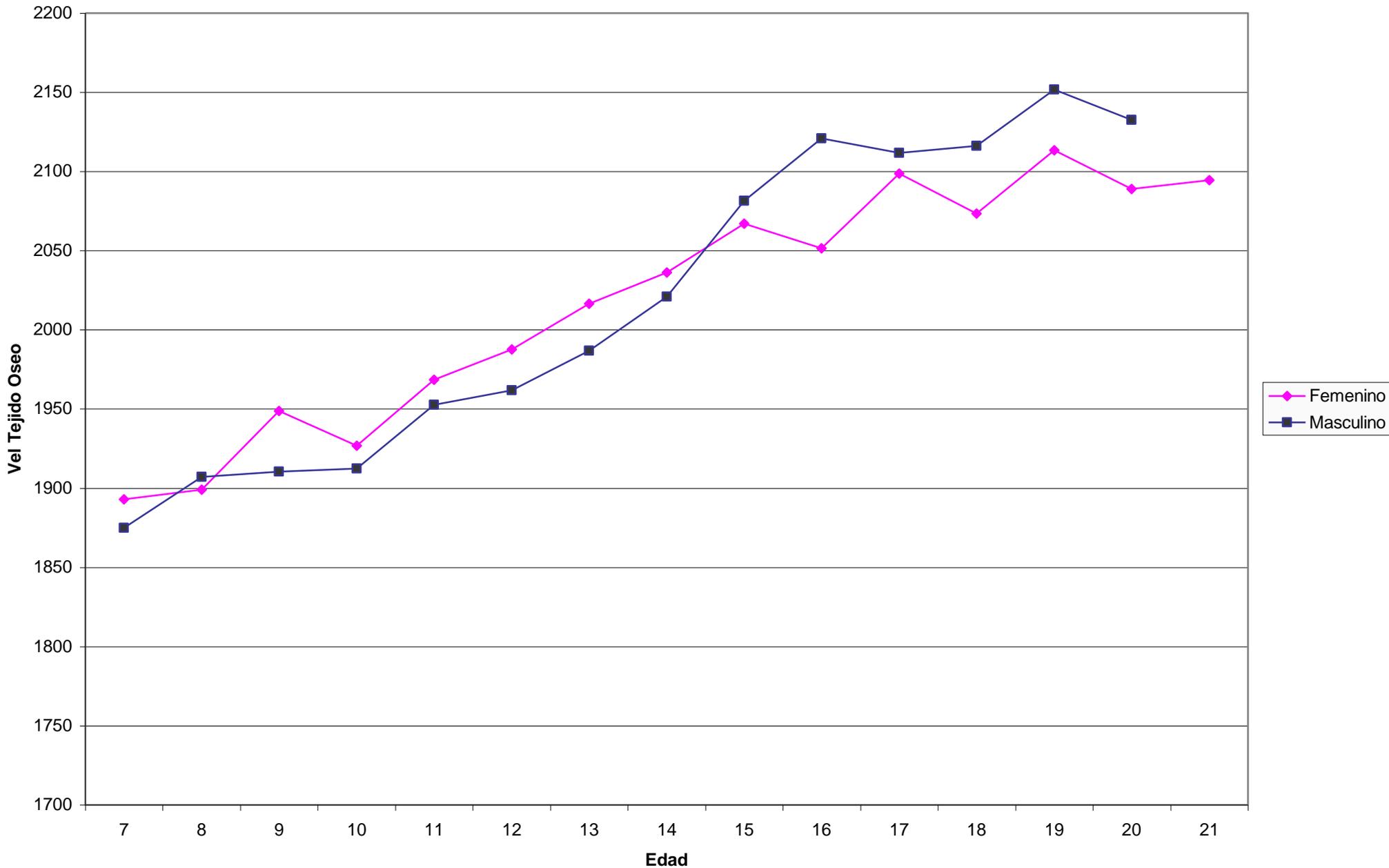
En la grafica VI se observa la evolución de la AD-SoS comparativamente por edades y sexo.

Los estudios de correlación en el total de pacientes revelaron una relación significativa y positiva entre Ad-SOS y edad ($r=0.88$;95% CI 0.69-0.87) y con el peso ($r=0.72$;95%CI 0.60-0.82).Esta situación no cambio al analizar los pacientes por sexo.

Tabla 9. Valores de Ad SOS por edad y sexo.

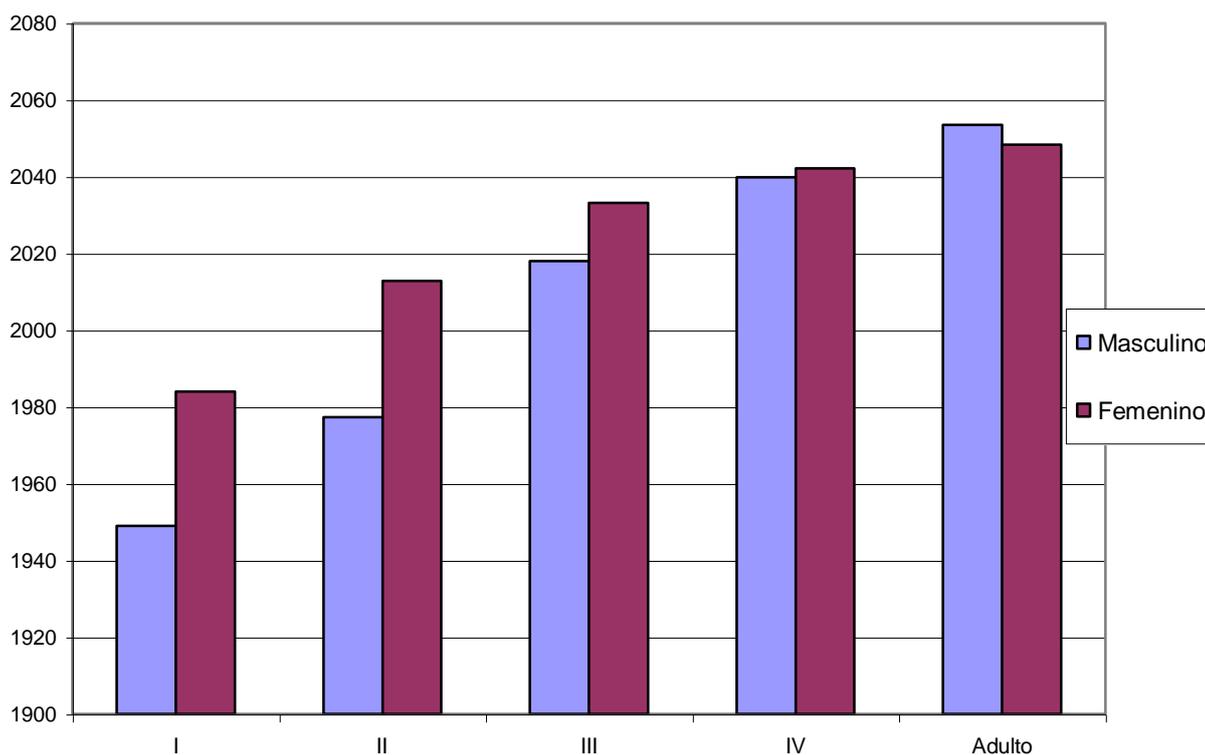
Edad (años)	FEMENINO Media / DS	MASCULINO (m/seg)
7	1893 +/- 12	-
8	1899 +/- 12	1875 +/- 46
9	1948 +/- 43	1907 +/- 35
10	1926 +/- 41	1910 +/- 34
11	1968 +/- 14	1912 +/- 22
12	1987 +/- 24	1952 +/- 68
13	2016 +/- 14	1961 +/- 20
14	2036 +/- 15	1986 +/- 28
15	2066 +/- 40	2090 +/- 12
16	2051 +/- 18	2081 +/- 31
17	2098 +/- 45	2120 +/- 48
18	2073 +/- 26	2111 +/- 66
19	2113 +/- 45	2116 +/- 35
20	2089 +/- 40	2152 +/- 30
21 –	2094 +/- 70	2133 +/- 36

Se observó además que el incremento de AD-SoS fue superior en mujeres que en varones durante la pubertad (10-14 años) y es a partir de los 18 años cuando no se observan diferencias importantes ($p=0.19$). En ambos sexos, la media de valores de Ad SOS incrementaron progresivamente desde los 10 a los 20 años (Hombres 1885-2152 m/seg, incremento del 14.77 %, Mujeres 1899-2113 m/seg, incremento del 11.26%, $p < 0.0001$) En la grafica IV se observa la evolución de la AD-SoS comparativamente por edades y sexo. El porcentaje de incremento fue de 1.6% por año.



Al analizar el incremento de masa ósea durante la pubertad encontramos el mayor incremento de AD SoS se observa durante los estadios I y II de Tanner, siendo similar en ambos sexos aunque las mujeres tuvieron medias de AD SoS mas altos en los estadios I al III comparados con los valores encontrados en los hombres (1910-1969 m/seg vs 1885-1968 m/seg) mientras que no hubo diferencias entre sexos en los estadios IVy V.

AD-SoS/Tanner



Al analizar los resultados de las densitometría realizadas a aquellos pacientes a quienes se les realizaron 2 determinaciones de AD-SoS encontramos que el

incremento medio entre densitometrías (12 meses) fue de 32.1 m/seg +/- 22.94.
(Grafico VIII)

Las mediciones de peso, talla, IMC y Ad SOS de los pacientes celíacos incluidos fueron comparados con los valores de un grupo control formado por 30 pacientes sanos, 19 varones y 11 mujeres, con una edad media de 14.09 +/- 2.51 años. Los datos analizados muestran que no existen diferencias significativas entre ambos grupos (celíacos y controles) con respecto al peso, la talla y el IMC.

La velocidad de transmisión del tejido óseo en el grupo de pacientes controles fue de 1999.7 +/- 73.5 m/seg. Los valores medios por sexo fueron en las varones 2007.9 +/- 82.7 (1907-2166) y en las mujeres 1998 +/-92.79 (1869-2098). Estos valores de AD-SoS no tuvieron diferencias significativas entre los pacientes celíacos y los controles .

	<i>Femenino</i>	<i>Masculino</i>	
<i>Celíacos</i>	<i>1997 +/-96</i>	<i>2003 +/-90</i>	<i>P=0.21</i>
<i>Controles</i>	<i>1998 +/- 92</i>	<i>2007 +/-82</i>	<i>P=0.38</i>

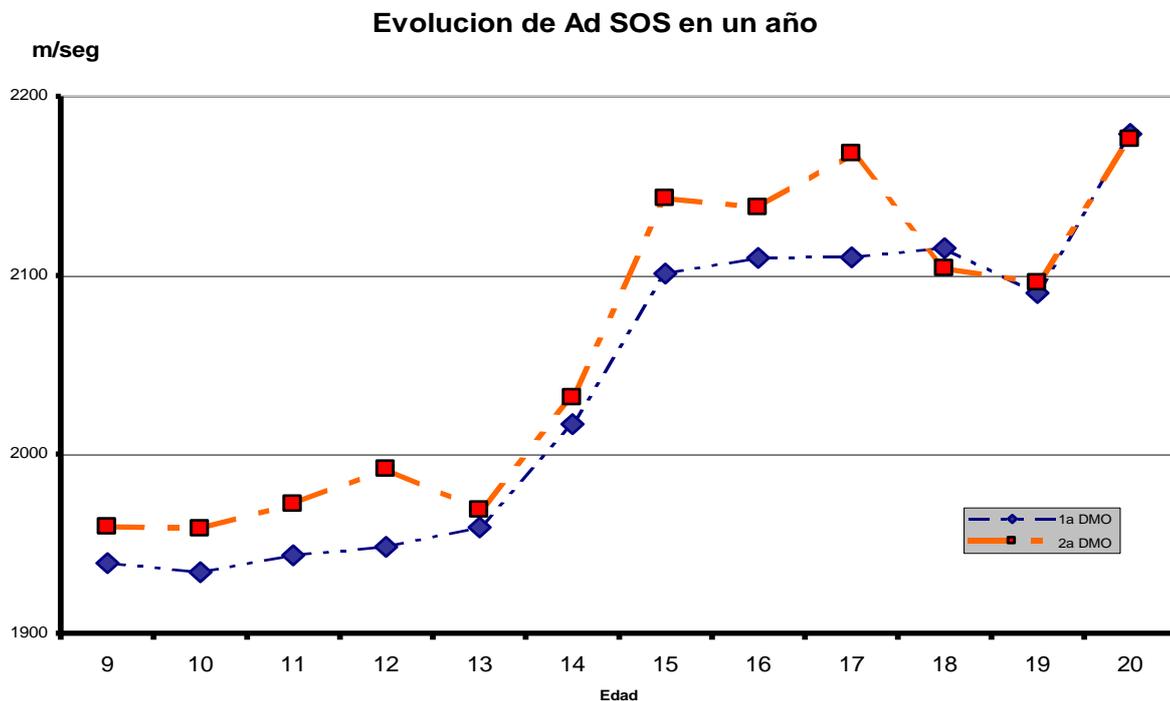
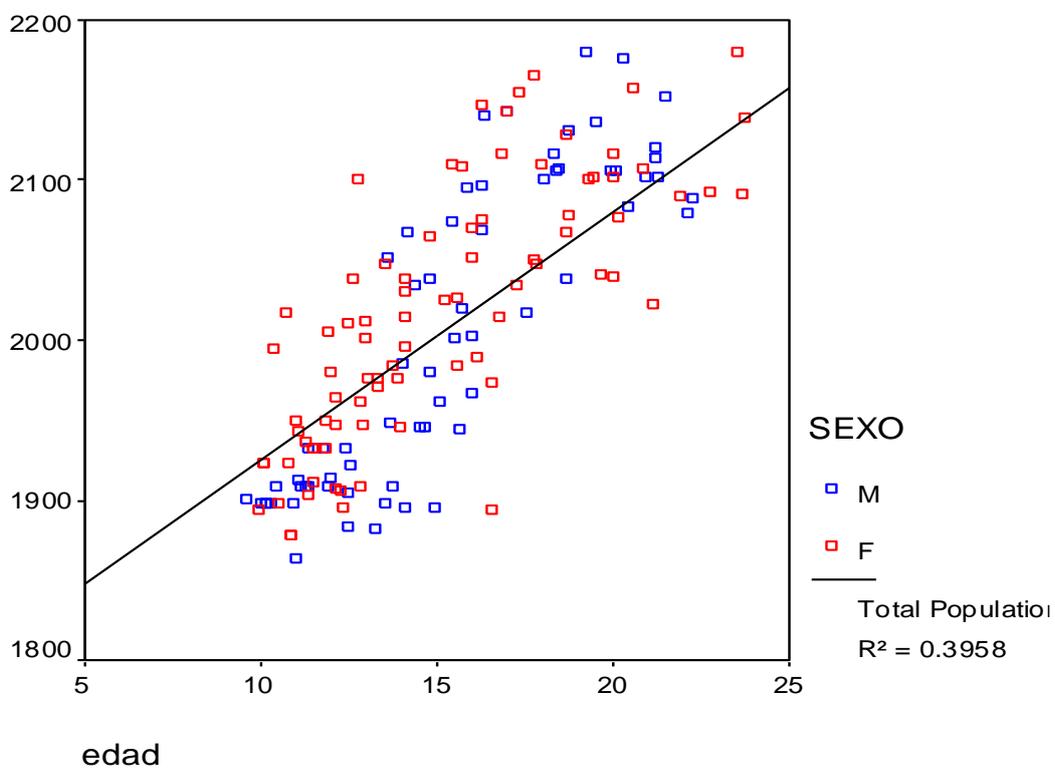


Gráfico IX. Edad vs Ad SOS



b) PREVALENCIA DE OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

Se determino la prevalencia de densidades minerales óseas bajas (determinadas por ultrasonografía según los valores para edad y sexo de las tablas publicadas por la Dra.Polanco ⁽¹⁵⁵⁾).

Al evaluar de manera aislada la densitometría realizadas durante este estudio encontramos un total de 37 pacientes con resultados de DMO por debajo de los limites normales para la edad y sexo lo que constituyó un 19.4%.

Los datos general de los pacientes con valores de AD-SoS disminuidos son mostrados en la siguiente Tabla 10.

Tabla 10. Datos generales de pacientes con DMO por ultrasonido bajas.

N = 37	Media	DS
Edad (años)	17.03 +/-	4.68
Sexo	♀24 ♂13	65.8% 34.2%
Duración SM (meses)	1.88 +/-	2.12
Edad Introducción Gluten (meses)	5.89 +/-	2.87
Edad diagnostico (años)	5.06 +/-	2.11
Edad a la 1ª DMO	12.27 +/-	2.50
Numero de DMO realizadas	3.01 +/-	1.36
Tiempo sin gluten	15.10 +/-	5.04
Vel del Tejido Óseo (Ultima DMO)	1970 +/-	97
IMC	21.37 +/-	4.21

Los valores de DMO fueron evaluados calculando el z-score para edad y sexo. De esta manera se clasificaron los resultados de acuerdo a este valor para definir la presencia de alteraciones de la DMO. De acuerdo al z-score 32 pacientes tuvieron valores menores de -1 DS y 5 menores de -2 DS del valor medio normal.

A los pacientes de este grupo en quienes la valoración de AD-SoS revelo mediciones disminuidas, con z-scores menores a -1 DS se les realizó una evaluación de la DMO utilizando un Densitometro de rayos X de doble energía (DEXA) para evaluar la masa ósea y establecer una correlación con los resultados de las mediciones de DMO obtenidos por ultrasonidos. Al igual que con la osteosonometria, los valores de CMO (gr/cm) y DMO (gr/cm²) se expresaron como z-score de acuerdo a los valores publicados en niños españoles por Del Río y cols. ⁽¹³³⁾ A los pacientes de este grupo al igual que al resto de los pacientes incluidos se les realizó una determinación de marcadores de metabolismo fosfocalcico (Ca⁺⁺ y P-) y además se determinaron marcadores de formación ósea (FA y Osteocalcina) como parámetro de actividad a nivel óseo, así como una determinación de vitamina D y de hormona Paratiroidea para descartar la presencia de Hiperparatiroidismo secundario y déficit de Vitamina D como factores etiológicos de estas alteraciones de la mineralización.

Como ya mencionamos el total de pacientes con valores de DMO disminuidos del rango mínimo de normalidad medidos por osteosonometria fue de 37 pacientes, lo que constituyo un 19.4%. Este grupo de pacientes estaba constituido por 24 mujeres (65.8%) y 13 hombres (34.2%).La edad de los pacientes en este grupo fue de 17.03 +/- 4.68 años (rango 8.27 – 25.43).

Al analizar la edad de introducción del gluten en este grupo encontramos que en el 37.8 %(n=14) se introdujo a los 6 meses o después de esta edad mientras que en el 18.9%(n=7) se realizo antes de los 3 meses de edad. La edad media de introducción del gluten fue 5.89 meses +/- 2.87. La duración de la lactancia

materna fue de 1.88 +/- 2.12 meses y de al menos 3 meses en el 40.4% (n=15) de los paciente. Un paciente había presentado raquitismo al momento del diagnostico y 7 (18.9%) tuvieron al momento del diagnostico una radiografía de la muñeca que evidenciaba osteoporosis.

La incidencia de enfermedades autoinmunes en el grupo de pacientes con DMO bajas fue de un 10.8% (n=4);Estos cuatro pacientes presentaron durante la evolución de la EC la aparición de tiroiditis que culmino en hipotiroidismo. Al momento de evaluar la densidad mineral ósea e incluirlos en este estudio uno de los paciente había sido recientemente diagnosticado, otro cursaba su primer año de evolución y 2 tuvieron en promedio 2.5 años de evolución desde el diagnostico de enfermedad tiroidea.

Valoración Nutricional

Se determino el peso y la talla al momento de realizar la medición de la densidad mineral ósea, y se calculo el IMC.Los 37 pacientes tuvieron un peso y una talla entre el percentil 3 y 97.El peso medio fue de 56.5 +/- 17.9,talla de 160.7 +/- 13 cm y el índice de masa corporal fue de 21.37 +/- 3.21.Al comparar estos valores con los obtenidos en pacientes con mediciones de AD SoS normales encontramos que no hubo diferencia estadística.

Densitometría por Ultrasonido

En este grupo de 37 pacientes la DMO evaluada por densitometría ultrasónica revelo una AD-SoS media de 1963 +/- 90.El z-score se encontró entre -1.2 y -3.9 DS (-1.22 +/- 0.58) al comparar con los valores de normalidad. La AD SoS fue de 1977.42 +/- 93.7 en las mujeres y de 1974.50 +/- 111 en los varones sin que esto represente diferencia estadísticamente significativa. (p=0.59). Durante el periodo de estudio, se realizaron 2 mediciones de DMO a 20 pacientes

de este grupo. Como se observa en la Tabla 11, los valores de AD SoS muestran que el incremento de masa mineral ósea fue mínimo o nulo en las mediciones realizadas con diferencia de 12 meses. A pesar de este incremento el valor de z score no se modificó.

Tabla 11. Valores de AD SoS y zscore en pacientes con DMO disminuida

SEXO	Edad	AD-SoS1	Z score1	AD-SoS 2	Z score 2
MUJERES	8.27	1757	-1.63		
	10.41	1840	-1.03		
	10.44	1874	-0.70	1870	-1.05
	11.67	1875	-2.65		
	14.47	1935	-2.63	1942	-1.31
	16.34	1986	0.89	1982	-1.22
	17.85	2034	-1.01	2036	-1.14
	18.49	2073	-0.46	2079	-0.92
	18.50	1972	-2.10		
	18.77	2020	-1.41	2020	-1.01
	19.13	2076	-0.61	2075	-0.80
	19.42	2028	-1.30		
	19.57	2091	-0.37	2095	-1.16
	20.00	2060	-0.84	2060	-1.03
	20.44	2007	-1.57	2016	-1.62
	22.10	2035	-1.11		
	22.40	2051	-1.67	2051	-1.05
	24.22	2062	-1.18		
25.09	1971	-2.81			
VARONES	9.87	1850	-0.65	1851	-1.07
	12.70	1804	-1.58		
	15.37	1875	-1.91	1935	-1.30
	16.44	2043	-0.31	2041	-1.44
	16.83	1998	-1.73	2061	-0.62
	16.90	1897	-3.10	1918	-2.91
	17.26	2028	-1.23	2030	-1.02
	18.50	2054	-1.24	2075	0.41
	19.10	2026	-1.63		
	24.18	1935	-2.04		

DEXA

La DEXA ha sido ampliamente aceptada como un método no invasivo de medición de la DMO tanto en adultos como en niños.

Se realizó densitometría por DEXA a 27 pacientes de los 37 que presentaban densidades minerales óseas bajas por ultrasonografía y se incluyó en este grupo a dos pacientes que refirieron dolor óseo importante en región lumbar, aunque tuvieron densitometrías ultrasónicas en rango de normalidad (z score -0.56 - 0.93). Los restantes 10 pacientes no aceptaron la realización del estudio por diversas razones.

El CMO fue obtenido y a partir de esta medida se calculó la densidad mineral ósea de la región lumbar (definido como el contenido mineral óseo corregido por la superficie vertebral del área escaneada y expresado en gr/cm^2) utilizando un equipo de DEXA. Se realizaron mediciones anteroposterior de la columna lumbar a nivel de L2-L4. La DMO volumétrica de la columna lumbar fue calculada dividiendo el contenido mineral óseo / volumen del hueso y la estimación del volumen fue realizado empleando la fórmula propuesta por Kroger y cols. ⁽¹³³⁾ Con este modelo se asume que las vértebras tienen una forma cilíndrica y con la fórmula se obtiene una aproximación más exacta de la densidad mineral ósea del área evaluada. Los valores de la DMO de la región lumbar fueron evaluados de acuerdo a los valores de normalidad para edad y sexo en población pediátrica española ⁽¹³³⁾ en aquellos pacientes menores de 20 años y para población adulta en aquellos mayores de 20 años, y comparados con los valores z-score (pediátricos). Los resultados de la DEXA fueron evaluados de acuerdo a los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteopenia y/o osteoporosis. Aceptaron

la realización del estudio 29 pacientes, 17 mujeres (59.3%) y 12 hombres (40.7%). Los resultados obtenidos de DMO expresados como z-score fueron comparados con los valores de normalidad por edad y sexo.

Los valores de DMO obtenidos revelaron un z score de DEXA a nivel de L2-L4 en rango de normalidad en 10 pacientes (0.73 +/- 0.94 DS), menor de -1 DS en 14 pacientes (-1.21 +/- 0.52 DS) y menor de -2.5 DS en 3 pacientes (-2.81 +/- 0.49 DS). Esto es, Osteopenia en 16 pacientes (35.8 %), Osteoporosis en 3 pacientes (7.69%) y fue normal el resultado en 10 pacientes (25.6 %). Los resultados de DEXA en los 2 pacientes con QUS normales y con dolor óseo encontró una DMO de región lumbar en rango de osteopenia y osteoporosis. La medición de la DMO en columna lumbar fue 1.048 +/- 0.122 g/cm² y de DMO corregida (volumétrica) de 0.333 +/- 0.045 g/cm³,

El tiempo medio de tratamiento con dieta sin gluten en los pacientes de este grupo fue de 14.43 +/- 5.14 años (3.9 - 23.8 años)

El coeficiente de correlación entre los resultados obtenidos por QUS y DEXA fue moderado (r= 0.417, P=0.045)

Una regresión logística con los factores que pudieran influenciar la adquisición de una adecuada masa ósea mostró una correlación significativa con la edad de introducción del gluten (r=0.89) y la alimentación con LM más de 6 meses (r=0.76).

Finalmente con este método (DEXA) la prevalencia de osteopenia en este grupo de pacientes fue de 8.4% y de osteoporosis de 1.5%.

Metabolismo óseo

Calcio y Fósforo

Los niveles de calcio serico fueron normales en los 37 pacientes de este grupo, mientras que el fósforo se encontró normal en 26 pacientes (70.2%) y elevado en 11 pacientes (19.7%).

Fosfatasa Alcalina

La fosfatasa alcalina se encontró elevada por encima del rango para edad en 8 pacientes (21.6%). En cuatro de estos pacientes la Vit D se encontró disminuida, y los niveles de PTH y osteocalcina fueron normales. La determinación de DMO por DEXA diagnostico osteopenia en 2 pacientes, osteoporosis en 2 pacientes, y normal en 2 pacientes. Los otros dos pacientes pertenecen al grupo que no acepto la realización de DEXA.

PTH

Se encontraron niveles de PTH elevados en 3 pacientes. Estos tres pacientes además de una DMO ultrasononica disminuida, tuvieron una medición por DEXA con osteopenia en dos de ellos y osteoporosis en un paciente. Los niveles de calcio y fósforo fueron normales, y la determinación de Vit D estuvo disminuida en los tres pacientes. Los niveles de osteocalcina estuvieron elevados solo en el paciente con osteoporosis.

Vitamina D

Encontramos que en 9 pacientes (24.32%), la Vit D se encontró disminuida. Al relacionar los niveles de vitamina con los valores de DMO encontramos que 6 de estos pacientes tuvieron DMO en rangos de osteopenia y cuatro fueron normales.

Osteocalcina

La Osteocalcina como parámetro de formación ósea se encontró incrementada en 6 pacientes (16.2%). Cuatro de estos pacientes tuvieron mediciones de DMO por DEXA con osteopenia. En los otros dos pacientes la DEXA fue normal.

En resumen, encontramos que solo en 3 pacientes con mediciones de DEXA en rangos de osteopenia fue posible establecer una asociación con DMO disminuida, PTH elevada y niveles de Vit D bajos; sin embargo el calcio y el fósforo fueron normales. Los demás pacientes tuvieron determinaciones de marcadores del metabolismo óseo alterados o normales, y en ningún otro caso pudo establecerse asociaciones que pudieran explicar la presencia de una DMO disminuida.

Monitorización de la adhesión al gluten

Como ya se comentó anteriormente, se determinaron los niveles de AATGt como parámetro de control de adhesión a la DSG. En este grupo de pacientes con anomalías de la mineralización ósea encontramos AATGt positivos solo en dos pacientes con osteopenia determinada por ultrasonografía y confirmada por DEXA. El resto de los pacientes tuvieron marcadores serológicos de EC negativos.

Tabla 12. Datos generales de los pacientes y controles

FEMENINO	PACIENTES	CONTROLES n=19	Controles EC n=13
<i>Edad</i>	15.13 +/- 4.20	12.72 +/- 2.10	16.4+/-3.2
<i>Edad al diagnostico</i>	5.95 +/- 2.93		5.4+/-3.2
<i>Edad introduccion gluten</i>	6.76 +/- 2.52		5.85+/-2.2
<i>Edad retiro gluten (meses)</i>	28.19 +/- 34.48		15.4+/-3.2
<i>Lactancia materna</i>	1.76 +/- 1.96		1.04+/-1.2
<i>Edad 1 dmo</i>	15.69 +/- 4.21		12.4+/-4.3
<i>Tiempo sin gluten</i>	13.34 +/- 4.59		12.3+/-3.2
<i>Peso</i>	50.58 +/- 12.15	42.04 +/- 11.25	53.3+/-11.8
<i>Talla</i>	156.69+/- 9.95	149.1 +/- 14	162 +/- 18
<i>IMC</i>	20.36 +/- 3.64	19.49 +/- 2.59	20.16 +/- 4.14
<i>Ad SOS</i>	1997 +/-96	1998 +/- 92	1978+/-82
<i>Calcio</i>	9.83 +/- 0.41	9.71 +/- 0.43	9.9 +/- 0.35
<i>Fosforo</i>	4.48 +/- 0.63	4.76 +/- 0.64	4.2 +/- 0.68
<i>Fosfatasa alcalina</i>	379.53 +/- 213	339.26 +/-116.68	336 +/- 111
<i>Vitamina D</i>	16.72 +/- 6.78		15.8 +/- -8.74
<i>Osteocalcina</i>	12.91 +/- 7.97		13.68 +/- -7.09
<i>PTH</i>	26.06 +/- 9.59		22.5 +/- 6.48
MASCULINO		N=11	N=7
<i>Edad</i>	14.94 +/- 3.87	13.45 +/- 3.41	15.59+/-3.1
<i>Edad al diagnostico</i>	5.83 +/- 2.43		4.8+/-3.8
<i>Edad introducción gluten</i>	6.11 +/- 2.35		6 +/- 2.8
<i>Edad retiro gluten (meses)</i>	31.67 +/- 28.65		32.2 +/-24.3
<i>Lactancia materna</i>	2.04 +/-2.25		2 +/- 1.5
<i>Edad 1 dmo</i>	15.62 +/-3.90		15.5+/-3.1
<i>Tiempo sin gluten</i>	12.98 +/-4.53		11.56 +/-4.6
<i>Peso</i>	55.70 +/- 16.63	48.54 +/- 25.87	56.6 +/-13.2
<i>Talla</i>	163.67 +/- 14.63	155 +/- 16	157 +/-18
<i>IMC</i>	20.27 +/- 3.41	18.58 +/-2.45	21 +/-5.4
<i>Ad SOS</i>	2003 +/- 90	2007 +/- 82	1995 +/- 96
<i>Calcio</i>	9.87 +/- 0.55	9.91 +/- 0.22	9.8 +/- 0.51
<i>Fósforo</i>	4.57 +/- 0.63	4.62 +/- 0.78	4.19 +/-0.86
<i>Fosfatasa alcalina</i>	430.45 +/- 209.51	288.91 +/- 98.32	350 +/-260
<i>Vitamina D</i>	15.52 +/- 6.6		14.2 +/- 6.1
<i>Osteocalcina</i>	15.65+/-10.22		13 +/- 5.3
<i>PTH</i>	25.33 +/- 7.67		28.7 +/-4.68

DISCUSIÓN

La Enfermedad Celiaca (EC) es una enfermedad del intestino delgado proximal provocada por una intolerancia permanente al gluten del trigo y cebada y a las prolaminas del centeno en personas predispuestas genéticamente. Se trata de una enteropatía que se caracteriza por alteraciones en la mucosa intestinal provocada por una intolerancia permanente al gluten de algunos cereales, específicamente contra las Prolaminas y que es mediada inmunológicamente. Aunque fue descrita por primera vez en 1888 por Samuel Gee, hasta 1950 no se identificó que el trigo y los productos derivados de éste eran los responsables del daño provocado en la mucosa intestinal. ^(1,2)

La enfermedad celiaca es una enfermedad con una incidencia alta entre los países de Europa. ⁽⁶⁾ En España recientemente se publicó un estudio en el que la incidencia de EC fué de 0.22-0.85/1000 nacidos vivos y de 0.29% incluyendo población adulta, con una edad máxima de incidencia de entre 0 a 4 años. ^(22,23).

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA EC

El órgano blanco principal en la EC es la mucosa del intestino delgado, causando un síndrome malabsortivo. La forma de presentación clínica es muy variable y algunas veces subclínica, lo que retrasa el diagnóstico. Existe gran heterogeneidad en la forma de presentación de la enfermedad, desde la clásica forma con síntomas gastrointestinales predominantes y ampliándose a formas de presentación silentes y latentes.

La identificación de cuadros atípicos o monosintomáticos como forma de presentación clínica son cada vez mas frecuente ya sea porque los médicos conocemos cada vez mas acerca del padecimiento o bien porque los métodos diagnósticos son cada vez más específicos para su identificación. La investigación continua acerca de esta enfermedad ha permitido la identificación, no solo de la

forma clásica caracterizada por la presencia de síntomas gastrointestinales, sino también de las formas atípicas en las cuales no se presenta diarrea e incluso se acompaña de manifestaciones extradigestivas.

La forma de presentación de la enfermedad varia dependiendo la edad, describiéndose en niños pequeños cuadros clásicos con predominio de síntomas gastrointestinales y síndrome malabsortivo y en niños mayores la enfermedad se caracteriza por la prevalencia de signos y síntomas extraintestinales, muy similar a la forma de presentación del tipo adulto.

En este trabajo encontramos un amplio predominio de la forma clásica como presentación clínica de la enfermedad la cual se acompañan de manifestaciones gastrointestinales caracterizadas por la aparición de un síndrome malabsortivo como consecuencia del daño a la mucosa intestinal. La presencia de diarrea acompañada de falla para crecer, pérdida de peso, distensión abdominal, cambios del carácter, disminución ó pérdida del apetito y malabsorción como forma de debut fue encontrada en el 67.9% de los pacientes. Todos ellos iniciaron con los signos y síntomas en edades tempranas y la edad de diagnóstico osciló entre los 2 y 3 años. A diferencia de la presentación clásica, las formas extraintestinales fueron menos frecuentes, siendo el debut como Dermatitis herpetiforme presente en el 3.6% y la anemia ferropénica crónica resistente a tratamiento como único síntoma en el 5.8%. Como se refiere en las publicaciones las edades de presentación también variaron siendo la edad de estos pacientes con manifestaciones extraintestinales, mayor que la de las formas clásicas. La edad de diagnóstico de estos pacientes osciló entre los 3.5-8 años de edad.

El diagnóstico de la enfermedad está basado en la presencia de signos y síntomas sugestivos de la enfermedad, asociados a la presencia de alteraciones a nivel de la mucosa del intestino delgado en la biopsia intestinal y a la detección de autoanticuerpos específicos dirigidos contra la gliadina, el endomisio o la TGt, Todo estos datos se encuentran englobados bajo los criterios diagnósticos

dictados por la ESPGAN en 1989. ⁽⁶⁹⁾ En este trabajo la edad de diagnóstico vario desde los 2.5 hasta los 20.8 años de edad y el 95.3 % de los pacientes tuvo una biopsia intestinal con atrofia subtotal de las vellosidades intestinales.

TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN

La evolución de la EC depende de la instalación de un tratamiento que consiste en el retiro del gluten de la dieta; sin este tratamiento la EC puede llevar a la aparición de complicaciones como malnutrición, aparición de enfermedades autoinmunes, alteraciones de la mineralización ósea, e incluso un riesgo aumentado de aparición de neoplasias malignas (linfoma). ^(44-47,206,207)

Los marcadores serológicos juegan un papel muy importante tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad. Los marcadores serológicos de la EC incluyen los anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa. Son utilizados en el cribado de enfermos en estado asintomático y para el monitoreo del cumplimiento de la dieta sin gluten así como para el monitoreo de la respuesta a la ingesta de gluten durante la provocación en un paciente con sospecha de la enfermedad. Ninguno de estos marcadores serológicos tienen el 100% de especificidad para el diagnóstico.

COMPLICACIONES

La etiología de la enfermedad no esta totalmente entendida aunque se atribuye a una combinación de factores que incluyen causas genéticas y ambientales. Esta fuertemente asociada con los HLA particularmente los de clase II, específicamente a los alelos DR3 y DQ2, los mismos antígenos que se han asociado con el riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo I (DM). Por este motivo se cree hay un riesgo mas elevado de desarrollar DM entre los

pacientes con EC. ^(44-47,206) Los pacientes con EC y que no reciben un tratamiento con DSG o bien realizan transgresiones frecuentes de la misma

tienen un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones. Estas complicaciones pueden llevar a la aparición de malnutrición, enfermedades autoinmunes, alteraciones de la mineralización ósea, e incluso a la aparición de neoplasias malignas (linfoma).^(44-47,206,207)

La incidencia de enfermedades autoinmunes en la EC es variable siendo reportado el Hipotiroidismo en el 10% y el Hipertiroidismo en el 4% de los EC y la deficiencia de IgA en un 1.7-2.6%.^(45,216) Algunas enfermedades cutáneas diferentes a la dermatitis herpetiforme han sido relacionadas con la EC; aproximadamente un 16-30% de los pacientes que presentan psoriasis tienen anticuerpos o presentan algún grado de enteropatía compatible con la EC.

En nuestros pacientes la incidencia de enfermedades autoinmunes fué del 8.3%, siendo la más frecuente la dermatitis herpetiforme con una incidencia de 3.2% mientras que la DM y la enfermedad Tiroidea se presentaron en un 2.1%.

La repercusión del daño provocado a la mucosa del intestino delgado desencadena la aparición de signos y síntomas variados de los cuales el establecimiento de un síndrome malabsortivo con sus consecuencias es el más frecuente. Una de las repercusiones que provocan estas alteraciones de la absorción provocado por este daño a la mucosa intestinal, son las alteraciones en el metabolismo mineral. Los desajustes en el metabolismo del Ca^{+++} son el desencadenante para la aparición de alteraciones en la mineralización ósea. La osteomalacia, la osteopenia y la osteoporosis así como la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo secundario son complicaciones bien documentadas de la EC tanto en tratamiento como no tratada independientemente de la severidad de la enfermedad.^(42,105,208,209)

ALTERACIONES DE LA MINERALIZACION OSEA EN LA EC

La adquisición de una adecuada masa ósea durante el crecimiento contribuye a la obtención de una óptima DMO. La adquisición de la masa ósea es afectada por múltiples factores que incluyen la edad ^(210,211), factores genéticos y hereditarios, hábitos de vida, etc. La mayor ganancia de masa ósea tiene lugar durante los años de mayor crecimiento en la niñez, alcanzándose el PMO al finalizar la adolescencia, de tal modo que este factor es el principal determinante para el desarrollo de alteraciones minerales óseas, osteoporosis o fracturas en la edad adulta. ^(124,126,188,192,210,211)

La masa ósea es dependiente de la edad, y es el resultado de la cantidad de hueso adquirida inicialmente in útero, incrementado durante el crecimiento, y finalmente de las pérdidas que ocurren de manera normal en la edad adulta. El crecimiento óseo es más activo durante la niñez y la adolescencia, tanto en longitud como en grosor, y por lo tanto de la masa ósea, alcanzando el pico de masa ósea (PMO) hacia el final de la pubertad. ^(112-114,128) El PMO constituye la máxima cantidad de hueso adquirida por el individuo y constituye los depósitos de hueso para la edad adulta.

Como ya se comentó después de la 3ª década de la vida la masa ósea empieza a perderse de tal forma que el factor más importante para la aparición de osteoporosis en la vida adulta, lo constituye principalmente el PMO. ^(93,96,106,112-113)

Aunque la osteomalacia ha sido frecuentemente mencionada como la principal consecuencia a nivel óseo de la EC, las técnicas de medición de la DMO han permitido reconocer que la presencia de osteoporosis es tan común en pacientes celíacos como lo es la osteomalacia. La disponibilidad de la densitometría, la cual proporciona mediciones de la masa ósea, ha permitido demostrar una DMO disminuida hasta en 40-70% de pacientes celíacos no tratados. ⁽¹⁰⁶⁻¹¹³⁾

Por el contrario, la evidencia señala que la prevalencia de EC es elevada en pacientes con osteoporosis severa. ^(90,91,212) Nuti y cols ⁽⁶⁶⁾ estudiaron a 225 mujeres

con osteoporosis primaria. De estas 53 tuvieron marcadores serológicos positivos para EC, y 24 de ellas niveles séricos bajos de 25(OH)Vit D y hormona paratiroidea (PTH).

La definición aceptada internacionalmente de Osteoporosis la define como “ enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo lo que ocasiona un incremento de la fragilidad ósea y la predisposición a sufrir fracturas”. ^(90,91,170) En 1944 la OMS propuso lineamientos para el diagnóstico de osteoporosis basándose en la medición de la densidad mineral ósea. A pesar de su aceptación, aun existen problemas con su uso: indecisión acerca del sitio ideal de medición, inexactitud de mediciones en los diferentes sitios evaluados, etc.

El crecimiento y desarrollo del hueso depende de la coordinación en la actividad de las células óseas encargadas de la formación y remodelación del hueso: osteoblastos y osteoclastos. La actividad de estas células deriva en la producción de componentes liberados de la matriz ósea durante la formación o reabsorción de hueso. Estas sustancias constituyen los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Dichos marcadores pueden ser determinados en plasma y orina y su concentración es dependiente de la edad, con lo cual las máximas concentraciones se encuentran durante la niñez y la adolescencia cuando el crecimiento óseo es más activo. ^(113,163-165,205) Estos marcadores bioquímicos del recambio óseo son útiles en el estudio de la fisiopatología del metabolismo óseo y los problemas asociados a este; sin embargo su interpretación es difícil, porque como ya se mencionó, los valores dependen de la edad, el estadio puberal, la velocidad de crecimiento, el estado de nutrición, tienen variaciones con el ritmo circadiano y dependen de regulación hormonal. Los marcadores de formación ósea Fosfatasa alcalina y Osteocalcina fueron determinados en nuestros pacientes.

La enfermedad celiaca es un trastorno gastrointestinal cuyas manifestaciones pueden iniciar a cualquier edad. Esto puede afectar el desarrollo de los huesos en niños ya que compromete el crecimiento óseo durante la adolescencia y en la edad adulta temprana y esto ha sido reconocido desde hace muchos años. ^(90,91,169-176) Las alteraciones de la mineralización ósea como complicaciones de la EC, se manifiestan como osteopenia u osteoporosis, dolor óseo y fracturas. Estas manifestaciones extraintestinales de la enfermedad siguen en frecuencia a la aparición de la dermatitis herpetiforme. En nuestro grupo de pacientes la prevalencia de alteraciones de la DMO medidas por osteosonografía fue de 19.4%. El dolor óseo de predominio en región lumbar como manifestación de esta complicaciones de la EC fue de 0.5 % (dos pacientes).

Debido a la disponibilidad de aparatos para la medición de la densidad mineral ósea, una DMO disminuida ha sido encontrada hasta en un 40-70% de pacientes adultos con EC. ^(23,213) En niños, algunos estudios realizados han demostrado disminución de la masa ósea respecto a controles sanos, del mismo modo que se ha reportado un aumento progresivo de la misma al retirar el gluten de la dieta. ⁽¹⁷⁶⁻¹⁸¹⁾ Mora y cols ^(173,177) compararon a 19 niños con EC con 211 controles sanos, encontrando una DMO significativamente mas baja en los niños con EC al momento del diagnostico observando que se normalizo al instaurar una dieta exenta de gluten.

Cuando se evalúa la repercusión de la EC sobre la masa ósea lo hacemos basados en la definición que la OMS establece⁽²¹⁴⁾. Dichas definiciones están basadas en mediciones de DMO en población adulta y realizados con técnicas de rayos x, como la DXA, lo que obliga a cuestionarse sobre si este es el mejor método para evaluar la DMO en niños, pues aunque hay estudios que proporcionan curvas de normalidad en población infantil ⁽¹³⁰⁾, la mayoría son con escaso numero de niños, condicionado porque la técnica es difícil de realizar en población pediátrica dado que la realización del estudio requiere de la inmovilización del

paciente por un periodo de tiempo variable, lo cual en niños pequeños no es tolerado.

El consenso de osteoporosis establece que su determinación esta indicada en pacientes con alto riesgo de fractura por una DMO disminuida, para el seguimiento de tratamiento y en pacientes con DMO disminuida por DEXA periférica para establecer la necesidad de realizar mediciones centrales. ^(158,219) Al evaluar la masa ósea se consideran tres parámetros básicos: El tamaño del hueso, su volumen y su densidad mineral. Estos parámetros determinan el contenido mineral óseo (CMO). Las técnicas de valoración de la masa ósea mas utilizadas son las que emplean rayos X, y de estas específicamente la DEXA. Estas técnicas se basan en la realización de proyecciones bidimensionales de estructuras tridimensionales. Como se ha publicado las mediciones realizadas con esta técnica tiene variaciones dependiendo del tamaño del hueso y de la cantidad de tejidos blandos de la región donde se realizan las mediciones. ^(104,106,131) Esto es particularmente importante en niños, lo que ha condicionado la búsqueda de nuevas técnicas para la evaluación del estado de mineralización ósea.

De acuerdo a la OMS se establece la presencia de alteraciones de la mineralización ósea basado en la evaluación de la DMO y así define la presencia de Osteopenia como una DMO o del contenido mineral óseo (CMO) disminuido mas de 1 DS y Osteoporosis mas de 2.5 DS de acuerdo a los valores de normalidad para sexo y edad agregando el adjetivo severa a la definición de osteoporosis, si esta se asocia a la presencia de fracturas.

Para la evaluación de las alteraciones de la mineralización ósea se requieren de que las mediciones sean tan exactas como sea posible. Ninguna de las técnicas por Absorciometria miden realmente la densidad osea, ya que realizan mediciones bidimensionales de los huesos ⁽¹³¹⁻¹³⁹⁾ además de que la densidad de los tejidos blandos juega un papel importante cuando se realizan mediciones a nivel en columna y cadera. Las mediciones a nivel de columnal, usadas como diagnóstico,

tiene un error de exactitud del 5%. ⁽¹³⁵⁾. Por otra parte los errores de exactitud también ocurren, particularmente en las mediciones hechas en la columna debido a que las vértebras tienen una forma irregular; esto provoca que con las mediciones hechas con diferentes equipos, aun en el mismo sitio, se obtengan diferentes resultados. Por ejemplo los resultados obtenidos con un equipo Hologic dan resultados 1 DS menor a los valores obtenidos con el equipo Lunar. ⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾

Las mediciones de DMO con Absorciometría con rayos X de doble energía, es un método preciso para la evaluación de la masa ósea con las importantes ventajas y desventajas ya mencionadas en pacientes pediátricos y los resultados deben ser evaluados en términos de z score relativos para edad y sexo para su más fácil interpretación. Debido a las dificultades antes mencionadas al realizar DXA en población pediátrica, al costo, y a la dificultad de correlacionar las mediciones con los cambios de tamaño, los estudios en niños son escasos, existiendo en la literatura escasas publicaciones en población española con curvas de normalidad para pediatría. El estudio realizado por el Dr. L del Río y cols. en niños españoles fue realizado en 1994 con 471 niños sanos y proporcionó valores de referencia para medición de CMO y DMO con DXA. ⁽¹³³⁾

Un novedoso método de medición de la DMO por ultrasonidos fue introducida en 1992. La introducción de este método ha aportado una herramienta novedosa y sencilla que según algunas publicaciones puede ser comparada con la DXA. Las evidencias muestran que el ultrasonido cuantitativo (QUS) nos proporciona información acerca de la densidad y la estructura ósea. Con este aparato se mide la atenuación, la velocidad del sonido al atravesar el hueso, así como su dureza. Es un nuevo método no invasivo para estimar la calidad del hueso. Es una técnica sencilla y fácil de usar y que no emplea radiación ionizante. La técnica consiste básicamente en la transmisión de un haz de ultrasonidos en este caso, en dirección medio-lateral a través de la metáfisis distal de la primera falange de los últimos cuatro dedos de la mano no dominante.

El uso de los densitómetros ultrasónicos ha sido recientemente aprobado por la FDA en EU como método de evaluación del estado óseo y para determinar el riesgo de fractura en población adulta. ⁽²¹⁵⁾ Aunque los US han sido ya validados como método de screening de la mineralización ósea en población adulta, aún hay controversia sobre el sitio ideal para realizar las mediciones. La mayoría de los estudios publicados utiliza la zona media o distal del radio, rodilla o tibia, sobre todo en el calcáneo y recientemente en las falanges proximales de la mano. Con la edad y la pérdida de masa ósea las falanges sufren los mayores cambios óseos visibles, de todo el esqueleto, y que son fácilmente medibles por ultrasonido.

El equipo DBM sonic1200 (IGEA) es una herramienta útil para la evaluación de la DMO. Este aparato mide dos parámetros básicos: la atenuación o pérdida de la energía acústica cuando la onda es absorbida o dispersada al atravesar el hueso (BUA) y la velocidad de transmisión del sonido a través del mismo (AD-SoS).

La velocidad del ultrasonido depende como ya se comentó anteriormente de las propiedades del material del medio a través del cual las ondas de ultrasonido viajan, en el caso del hueso esto depende de la densidad, la arquitectura y la elasticidad del hueso. Se expresa en metros por segundo. ⁽¹³¹⁻¹⁴⁰⁾ La BUA es una función de la frecuencia y esta en relación lineal en la banda de 200-600 KHz. Se expresa como decibelios / MHz

La medición de la DMO empleando un equipo de ultrasonido evalúa cuantitativamente el contenido mineral óseo, siendo una técnica inocua, libre de radiaciones ionizantes, segura y de fácil realización dado el carácter portátil del equipo, además de ser menos costoso comparado con el DEXA. Muchos son los estudios que apoyan el uso del QUS para la identificación de alteraciones de la DMO así como para predecir el riesgo de fracturas en pacientes de riesgo. A pesar de sus limitaciones, el consenso sobre osteoporosis aconseja su uso como screening de poblaciones, especialmente en niños. ⁽¹⁵⁸⁾ Algunos estudios que

comparan los hallazgos obtenidos con DEXA y US demuestran una aceptable correlación entre ambas técnicas ($r= 0,5-0,8$) tanto in vivo como in vitro. ^(146,157-161)

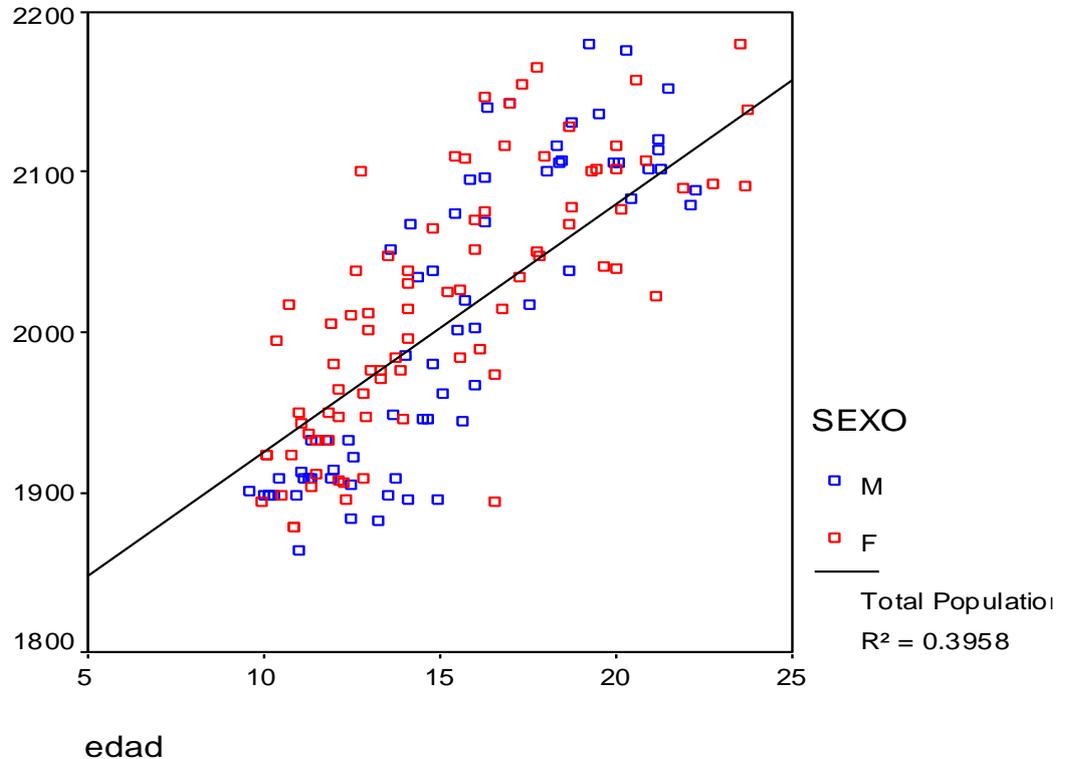
En este trabajo se empleo un densitometro ultrasónico para evaluar la DMO en pacientes con EC después de varios años de tratamiento con una dieta libre de gluten, con el fin de establecer una prevalencia de alteraciones de la mineralización ósea en estos pacientes, y relacionar esta con posibles factores predisponentes o causales.

Hay muy pocos datos de la evaluación del QUS en falanges en niños. Nosotros escogimos las falanges de la mano no dominante por diversos motivos:

1. -En esta zona se explora hueso compacto, pero sobre todo el esponjoso que es el mas implicado en la osteoporosis.
2. -La mano es una zona con suficiente movilización que esta sometida a poca presión lo cual tiene importancia como estimulo en la mineralización.
3. -Es un sitio accesible
4. -Esta técnica ya había sido empleada con anterioridad, en un estudio realizado en las mismas condiciones para la obtención de valores de normalidad para una población de pacientes celíacos con características similares obteniéndose un coeficiente de variación del 0.51%. ⁽¹⁵⁵⁾

Durante la infancia se produce el crecimiento y maduración de los huesos. Ambos procesos se llevan a cabo simultáneamente pero con un ritmo diferente siendo influenciados por diversos factores. Durante la infancia la correlación entre el crecimiento de talla y la mineralización ósea existe y es constante, pero se disocia al llegar a la pubertad, siendo más evidente durante el periodo de crecimiento acelerado que ocurre entre los 11 y 12 años en las mujeres y entre los 13 y 14 en los hombres. ⁽²²⁰⁾ En nuestros pacientes con EC al comparar la evolución de la AD-SoS por sexos y según la edad encontramos un incremento de los valores con significación estadística a partir de los 11 años en las mujeres ($p=0.030$)

prolongándose hasta los 16 años de edad y a partir de los 13 años en los varones($p=0.012$) como ha sido descrito por diversos autores^(90,96,106).



Ademas encontramos una relación significativa entre la talla y el incremento de masa ósea. ($P=0.001$).Esto fue más evidente después de los 12 años en ambos sexos. En las mujeres el incremento fue más importante de los 11 a los 13 años, haciéndose mas lento hacia los 16 y deteniéndose prácticamente a los 17-18 años.(Grafico VI). En los varones el mayor incremento tuvo lugar entre los 13-14 años, haciéndose mas lento hacia los 17.Al llegar al estadio Tanner V, los varones presentaron ganancias de DMO mientras que esto no paso en las mujeres. (Grafico VII).

Durante la pubertad, la hormona del crecimiento (GH) así como los esteroides sexuales incrementan sus niveles en sangre y ambos tiene un efecto

positivo sobre la adquisición de la DMO. Uno de los principales determinantes de la mineralización ósea es la maduración sexual. ⁽²²⁸⁾

Dado que las mujeres inician el desarrollo puberal antes que los hombres, desde que están en un estadio I, los valores de AD-SoS obtenidos se colocaron por delante de los niños. Este mismo comportamiento ocurrió con la talla, es decir, el incremento de talla fue mayor al inicio de la adolescencia en las mujeres que en los hombres, aunque de la misma manera finaliza antes, siendo el incremento menor después de los 16 años, de tal forma que los hombres continuaron con incremento de talla hasta los 21 años. La ganancia de AD-SoS en niñas siguió un modelo lineal, mientras que en niños siguió un modelo exponencial.

Las alteraciones de la mineralización ósea como complicaciones de la EC, se manifiestan como osteopenia u osteoporosis, dolor óseo y fracturas. Estas manifestaciones extraintestinales de la enfermedad siguen en frecuencia a la aparición de la dermatitis herpetiforme. En nuestro grupo de pacientes el dolor óseo de predominio en región lumbar como manifestación de estas complicaciones de la EC fue referido solo en dos pacientes (0.5 %).

La presencia de DMO baja es un hallazgo común cuando la EC es diagnosticada en la edad adulta. Sin embargo ha sido demostrado que el establecimiento de una dieta sin gluten no solo corrige las manifestaciones de la enfermedad sino que contribuye al incremento de la masa ósea. ⁽²²⁴⁻²²⁷⁾ Mora y cols ^(67,173,177) compararon a 19 niños con EC con 211 controles sanos, encontrando una DMO significativamente mas baja en los niños con EC al momento del diagnóstico observando que se normalizo al instaurar una dieta exenta de gluten.

Nuestros resultados muestran que en niños y adolescentes con EC que permanecen asintomáticos al recibir una dieta libre de gluten, la DMO puede estar anormalmente disminuida. En nuestro grupo de pacientes la prevalencia de alteraciones de la DMO medidas por osteosonografía fue de 19.4% (n=37). La DMO

disminuida fue mas característica en mujeres, (17 vs 10) comparado con los varones y no hubo diferencia en cuanto a edad. (17.04 vs 17.20).

El tiempo promedio sin gluten hasta el momento de entrar en el estudio fue de 13.19 +/- 4.56 años (1.77 hasta 24.10 años).

El método de medición de la DMO por ultrasonidos fue introducido en 1992. La introducción de este método ha aportado una herramienta novedosa y sencilla que según algunas publicaciones puede ser comparada con la DEXA. Las evidencias muestran que el ultrasonido cuantitativo (QUS) nos proporciona información acerca de la densidad y la estructura ósea. Es una técnica sencilla y fácil de usar y que no emplea radiación ionizante. El uso de los densitómetros ultrasónicos ha sido recientemente aprobado por la FDA en EU como método de evaluación del estado óseo y para determinar el riesgo de fractura en población adulta. ⁽²¹⁵⁾ Aunque los QUS han sido ya validados como método de screening de la mineralización ósea en población adulta, aún hay controversia sobre el sitio ideal para realizar las mediciones.

La velocidad del ultrasonido depende como ya se comento anteriormente de las propiedades del material del medio a través del cual las ondas de ultrasonido viajan, en el caso del hueso esto depende de la densidad, la arquitectura y la elasticidad del hueso. Se expresa en metros por segundo. ⁽¹³¹⁻¹⁴⁰⁾ La medición de la DMO empleando un equipo de ultrasonido evalúa cuantitativamente el contenido mineral óseo, siendo una técnica inocua, libre de radiaciones ionizantes, segura y de fácil realización dado el carácter portátil del equipo, además de ser menos costoso comparado con el DEXA.

A pesar de sus limitaciones, el consenso sobre osteoporosis aconseja su uso como screening de poblaciones, especialmente en niños. ⁽¹⁵⁸⁾ además de que ha

demostrado una aceptable correlación al compararse con DEXA ($r= 0,5-0,8$).^(146,157-161)

Aunque la causa de las alteraciones de la mineralización ósea en la EC no son del todo claras, múltiples estudios han sugerido la existencia de un hiperparatiroidismo secundario ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁴⁾ consecuencia de la malabsorción de calcio y vitamina D. Los estudios sugieren que existe una relación inversa entre la DMO y PTH sugiriendo que la pérdida de masa ósea tiene que ver con la presencia de un hiperparatiroidismo secundario. Algunos estudios han mostrado una marcada deficiencia de Vit D en pacientes con EC y enfermedad ósea severa siendo este un hallazgo inusual en pacientes asintomático con osteopenia detectada durante la evaluación de la DMO. ⁽²²⁹⁾ También ha sido descrito que los pacientes con EC tienen pérdidas de calcio aumentadas en las heces y estos es el estímulo principal para el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario debido a una insuficiente absorción de calcio. A su vez este hiperparatiroidismo secundario incrementa el catabolismo de la vitamina D contribuyendo a su deficiencia.

Nosotros determinamos los niveles de calcio, Vit D y Hormona Paratiroidea en

todos nuestros pacientes no encontramos ningún paciente con hipocalcemia. Los niveles fósforo también fueron normales y la fosfatasa alcalina se encontró elevada en 24 pacientes.

Como ya se comentó encontramos un total de 37 pacientes con DMO disminuida medida por US. En estos pacientes además de la determinación de calcio y fosfatasa alcalina se les evaluó la PTH, la Vit D y la osteocalcina como parámetro de actividad ósea.

Los niveles de calcio sérico se encontraron normales mientras que los niveles de Vit D estuvieron disminuidos solo en 9 de estos pacientes y la PTH elevada en 3 pacientes. Aunque en los pacientes tratados fueron normales excepto en 3 en los cuales estuvo incrementado. Los niveles de PTH fueron significativamente más altos que en los pacientes celíacos sin osteopenia ($p=0.012$).

La malabsorción puede ser sugerida como la causa primaria de las

alteraciones minerales en los niños celíacos. Una ingesta disminuida de calcio en la dieta así como una alteración en su absorción a nivel intestinal son estímulos para desencadenar los eventos mediante los cuales se desarrolla una DMO baja. Esos eventos incluyen una hipersecreción de PTH como ya se comento, así como una disminución en los niveles de 25 hidroxyVit D. Sin embargo nuestros resultados con ausencia de hipocalcemia y hormona paratiroidea normales no coinciden con esta teoría.

Otra posible etiología de estas alteraciones son las continuas transgresiones dietéticas que pueden establecer un daño a la mucosa intestinal que aunque si bien no es lo suficientemente severo para manifestarse clínicamente si es suficiente para condicionar algún grado de malabsorción. El porcentaje de pacientes que no siguen estrictamente una DSG ha sido reportado según diversos estudios desde un 7% a un 55% ⁽²²⁴⁻²²⁶⁾ Catassi en un estudio realizado en adolescentes para evaluar el cumplimiento de la DSG detecto que un 32% de los pacientes realizaban transgresiones, detectadas por la presencia de AAE positivos. ⁽²²⁶⁾ Las causas de la realización transgresiones en la dieta son variadas e incluyen factores relacionados con la edad del diagnóstico, el sexo, la autoestima de los pacientes principalmente de los adolescentes, y principalmente la aceptación de la enfermedad. En este grupo de pacientes con EC determinamos como marcador de transgresión los AATGt. La sensibilidad y especificidad de estos marcadores serológicos es superior al 90%. Nosotros encontramos evidencia serológica de transgresiones en 9 pacientes del grupo de los cuales 2 tuvieron anomalías de la mineralización ósea con osteopenia determinada por ultrasonografía y confirmada por DEXA.

En resumen, encontramos que solo en 3 pacientes con mediciones de DEXA en rangos de osteopenia fue posible establecer una asociación con DMO disminuida, PTH elevada y niveles de Vit D bajos; sin embargo el calcio fue normal. Los demás pacientes tuvieron determinaciones de marcadores del metabolismo

óseo alterados o normales, y en ningún otro caso pudo establecerse asociaciones que pudieran explicar la presencia de una DMO disminuida. Nuestros resultados proporcionan un índice de correlación entre Ad SOS y DMO medida por DEXA a nivel de columna lumbar de $r=0.41$. Aunque es positiva, el coeficiente de correlación es relativamente bajo, lo cual podría explicarse por varias razones de las cuáles la más importante es que ambas técnicas realizan mediciones distintas. En el caso de DEXA, determina la DMO y el CMO, mientras que el US mide la velocidad de conducción, la cual es directamente proporcional a la mineralización, pero no cuantifica la DMO(gr/cm^2).

CONCLUSIONES

1. -La forma clásica de presentación de la EC caracterizada por diarrea y síndrome de malabsorción fue encontrada en un 67.9% de nuestros pacientes siendo la edad de inicio de las manifestaciones de la enfermedad antes de los 2 años como ha sido descrito en la literatura. Asimismo formas latentes de la EC fueron encontradas en un 7.9% de los pacientes.

2. - La incidencia de padecimientos autoinmunes fue de un 8.3% siendo la Dermatitis Herpetiforme (3.2%) y la Enfermedad Tiroidea (2.1%) las mas frecuentes.

3. -Con respecto al estado nutricional encontramos que el peso y la talla se recuperaron durante el primer año de tratamiento con DSG alcanzando valores normales en el 99% de los pacientes, tanto en peso como en talla.

4. -La exploración de la mineralización ósea empleando un Densitometro Ultrasonico DBM Sonic 2000 en las falanges de la mano no dominante se ha comportado como una técnica segura, indolora, sencilla de realizar, rápida y de menor costo comparado con otros métodos densitometricos.

5. -El estadio puberal, la edad, el sexo y el peso fueron los factores determinantes de la mineralización ósea. La DMO aumentó progresivamente en rangos similares para ambos sexos hasta los 11 años. A partir de esa edad la velocidad de conducción media fue mayor en las mujeres, hasta los 16 años y apartir de esta edad mayor en los hombres en los que se prolongo hasta los 19 años. Durante la pubertad la mineralización mostró un comportamiento distinto en las mujeres con respecto a los hombres similar a lo que ocurre con la evolución de la talla: Un

incremento más precoz pero menos intenso y prolongado en mujeres con respecto a hombres. Los estudios mostraron una correlación positiva entre la AD-SoS y la edad ($r=0.88$) así como con el peso ($r=0.72$).

6. -Una regresión logística mostró una correlación significativa entre la edad de introducción del gluten ($r=0.89$) y la alimentación con leche materna ($r=0.76$) con la masa ósea.

7. - Las alteraciones de la mineralización ósea como complicaciones de la EC, se manifiestan como osteopenia u osteoporosis, dolor óseo y fracturas. Han sido descritas hasta en un 40% de los pacientes adultos con EC. En este trabajo la prevalencia de alteraciones de la DMO evaluada por ultrasonidos fue de un 19.4%. En nuestro grupo de pacientes el dolor óseo de predominio en región lumbar como manifestación de estas complicaciones de la EC fue referido solo en dos pacientes (0.5 %). Ningún paciente presentó fracturas como manifestación de estas alteraciones de la mineralización.

8. -La etiología de las alteraciones de la mineralización ósea en la EC son multifactoriales. El hiperparatiroidismo secundario como causa etiológica en este trabajo no pudo ser establecido con certeza. Las transgresiones en la DSG (AATGt) como uno de los factores contribuyentes solo se confirmó positivos en 9 pacientes.

9. -La detección de alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedad celiaca supone un control más estrecho sobre las complicaciones que la enfermedad puede causar, siendo su importancia en niños de máxima preponderancia dado la edad de adquisición del pico de masa ósea, lo que marcará la evolución de dicho aspecto en la edad adulta

10. -En este grupo de pacientes la presencia de una DMO baja a pesar de una dieta exenta de gluten se encontró con una prevalencia más baja que la reportada en pacientes adultos.

11. -El densitometro ultrasónico es un método fiable y accesible para evaluar la DMO en niños. Sus ventajas comparado con la DEXA lo hace un método ideal para screening. Una correlación positiva entre las mediciones realizadas con QUS y DEXA pudo ser establecida. ($r=0.44$). Finalmente con este método (DEXA) la prevalencia de osteopenia en este grupo de pacientes fue de 8.4% y de osteoporosis de 1.5%.

12. - Nuestros resultados muestran que en niños y adolescentes con EC que permanecen asintomáticos al recibir una dieta libre de gluten, la DMO puede estar anormalmente disminuida.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Booth CC..History of celiac disease. BMJ 1989; 298:527-530.
- 2.-Gee S.On the coeliac affection.St Barth Hosp Rep 1888;24:17-20
- 3.-Schuppan D.Current concepts of Celiac Disease Pathogenesis. Gastroenterology 2000;119:234-242.
- 4.-Still F.Coeliac disease.Am J Human Genetic.1996;62:669
- 5.-Hass SV.Celiac disease,its specific treatment and cure without nutritional relapse.JAMA 1932;99:448-452.
- 6.-Dickie WK.Coeliac disease:investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease.Doctoral thesis,University of Utrecht,the Netherlands,1950.
- 7.-Van der Kamer J,Weijers H,Dickie W.Coeliac disease IV.An investigation into de injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease.Acta Paediatr 1953;42:223-231
- 8.-Paulley JW.Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea.BMJ 1954;2:1318
- 9.-Sakula J,Shiner M.Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa.Lancet 1957;2:876
- 10.-Royers P.Coeliac Disease associated disorders.Gut 1994;35:1215-1218.
- 11.-Guandalini S,Gupta Puneet.Celiac disease A diagnostic challenge with many facets.Clinic Applied immunol Rev.2002;2:293-305.
- 12.-Polanco I.Enfermedad Celiaca.Pediatrika 2000;Suppl1:1-17
- 13.-Walker-Smith JA.Coeliac disease.In Walker AW,Durie PR,Hamilton JR,et al,eda.Pediatric Gastrointestinal Disease.BC Decker;2000:727-746.

- 14.- Greco L,Maki M,DiDonato F,Visakorpi JK:Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterránea area.In:Auricchio S,Visakorpi JK editors.Common food intolerance I.epidemiologu of coeliac disease.Dyn Nutr Res Baes Karger 1992:25-44.
- 15.-Csizmadia CG,Mearin ML,Von Blomberg BM,Brand R,Verloove-Vanhorick SP.An Iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands.Lancet 1999;353:813-14
- 16.-Ascher H,Krantz I,Kyistiansson B.Increasing incidence of coeliac disease in Sweden.Arch Dis Child 1991;66:608-611
- 17.-Carlsson AK,Axelsson IE,Bourl SK,Bredberg AC,Ivarsson SA.Serological screening for celiac disease in healthy 2.5 years old children in Sweden.Pediatrics 2001;107:42-52
- 18.-Hin H,Bird G,Fisher P,Mahy N.Coeliac disease in primary care:a case finding study.BMJ 1999;318:164-167
- 19.-Polanco I,Prieto G,Pascual J,Molina M,Sarriá J.Coeliac Disease:A review.Pediatrika 1999;19:351-360.
- 20.- Hill I,Fasano A,Schwartz R,Cunts D,Glock M.The prevalence of celiac disease in at risk group of children in United States:J Pediatr 2000;136:86-90
- 21.-Michaelsen KF,Weile B,Larsen P,Samuelsen G,Krasilnikoff PA:Does the low intake of wheat in Danish infant cause the low incidence rate of coeliac disease?Acta Paediatrica 1993;82:605-6
- 22._Bousoño C,Ramos E,Fernandez I,Morais A,Perez JA.Epidemiología de la enfermedad celíaca en Asturias.An Esp Pediatr 2000;52:suppl 3:84
- 23.-Riestra S,Fernandez E,Rodrigo L,Garcia S,Ocio G.Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain.Strategies of serological screening.Scand J Gastroenterol 2000;35:398-402.

- 24.-Lopez-Rodriguez MJ,Canal Mancias ML,Lavado Garcia JM,Sanchez Belda,Robledo Andres P.Epidemiological changes in diagnosed coeliac disease in a population of Spanish children.Acta Paediatr 2003;92:165-169.
- 25.-Catassi C,Rastch IM,Gandolfi L,Pratesi R,Fabiani E,El Asmar R.Why is coeliac disease endemic in the people in Sahara?Lancet 1999;354 (9179):647-648
- 26.-Janatuinen EK,Kemppainen TA,Julkunen RJ y cols.No harm from five years ingestion of oats in coeliac disease.Gut 2002;50:332-335.
- 27.-Janatuinen EK,Pikkarainen PH,Kemppainen TA,Kosma VM,Jarvinen RMK,Uusitupa IJ,Julkunen R.A comparasion of diets with and without oats in adults with celiac disease.N Engl J Med.1995;333:1033-1037
- 28.-Murray Joseph.The widening spectrum of celiac disease.Am J Clinic Nutr 1999;69:354-365.
- 29.-Catassi Carlo,Fornaroli F,Fasano Alesio.Celiac disease:From basic immunology to beside practice.Clin Applied Immunol Rev.3.2002;6:61-71
- 30.-Mc Donald WC,Dobbins WO III,Rubin CE.Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine.N Eng J Med 1965;272:448-456.
- 31.-Stokes PL,Holmes GK,Asquith P,Mackintosh P.Histocompatibility antigens associated with coeliac disease.Lancet. 1972;2:162-164.
- 32.-Greenberg DA,Lange KL.A maximum likelihood test of the two locus model for celiac disease.Am J Med Genet 1982;12:75-82
- 33.-Houlston RS,Ford D.Genetics of coeliac disease.QJM 1996;89:737-743.
- 34.-Marsh MN.Gluten,major histocompatibility complex,and the small intestine.A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity.Gastroenterology 1992;102:330-54.
- 35.-Sollid LM,Thorsby E.HLA suceptibility genes in coeliac disease:genetic mapping and role pathogenesis.Gastroenterology 1993;105:910-922

- 36.-Jenkis HR.Coeliac disease. Current Paediatrics 1997; 7:203-206.
- 37.-Polanco I.Enfermedad Celiaca.Pediatrika 2000(supl 1);1:1-17
- 38.-Marsh MN.Studies of intestinal lymphoid tissue.III:Quantitative analysis of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subject and of patients with celiac sprue.Gastroenterology 1980;79:481-92.
- 39.-Fälth-Magnusson K,FrazenL,Jansson G,Laurin P.Infant feeding history shows distinctic differences between Swdish celiac and reference children.Pediatr Allergy Immunol 1996;7:1-5
- 40.-Greco L,Auricchio S,Mayers M,Grimaldi M.Case control study on nutritional risk factors in celiac disease.J Gastroenterol Nutr 1988;7:395-9
- 41.-Auricchio S,Follo D,De Ritis G.Does breast feeding protect again the development of the clinical symptom of celiac disease in children?J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983;2:428-33
- 42.-Riestra M,Fuentes A,Fernández R,Saez R.Aspectos Actuales de la Enfermedad Celiaca.Revis Gastroenterol 2001;3:153-168.
- 43.-American Gastroenterological Association Medical Position Statement:Celiac Sprue.Gastroenterology 2001;120:1522-1525
- 44.-American Gastroenterological Association Medical Position Statement:Celiac Sprue.Gastroenterology 2001;120:1526-1540
- 45.-Maki M,Collin P.Coeliac Disease.Lancet 1997;349:1755-9.
- 46.-Holmes G.Potential and Latent Coeliac Disease.Eur.J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1057-1060.
- 47.-Polanco I,Esteban M.Diagnostico de la enfermedad celíaca. Pediatrika 2003.23;4:154-157.

- 48.-Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron deficiency anemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-6
- 49.-Cronin C, Ferguson S. Exploring the Iceberg-the spectrum of Celiac Disease. *AJG* 2003.98;3:518-519.
- 50.-Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza G. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease. an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999.94;3:691-696
- 51.-James M, Scott B. Coeliac disease: the cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1119-1121
- 52.-Freeman H. Coeliac disease. *Best Pract Res Clinic Gastroenterol* 2002.16;1:37-42
- 53.-Aine L. Coeliac type permanent tooth enamel defects. *Ann Med* 1996;28:1:9-12.
- 54.-Aguirre JM, Rodriguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:646-650
- 55.-Ciclitira P. Coeliac disease. *Best Pract Res Clinic Gastroenterol* 2003.17;2:181-195.
- 56.-Pellecchia MT, Scala R, Filla A, De Michele G. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999.66;1:32-35
- 57.-Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;346:369-71.
- 58.-Martinez B, Polanco A. Alteraciones Neurológicas en la enfermedad celíaca. *Pedriátrica* 2003;23 (4):162-165.
- 59.-Barreiro C. Alteraciones endocrinológicas en la enfermedad celíaca. *Pedriatika* 2003;23 (4):158-161.

- 60.-Cataldo F,Marino V,Ventura A,Bottaro G,Corazza GR.Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease.Gut 1998;42:362-5
- 61.-Bardella MT,Vecchi M,Conde D.Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult coeliac disease.Hepatology 1999;29:654-7.
- 63.-Collin P,Renuala T,Pukkala E,Laippala P,Keyrilainen O,Pasternack A.Coeliac disease-associated disorders and survival.Gut 1994;35(9):1215-8.
- 64.-George EK,Mearin ML,Bouquet J.High frequency of coeliac disease in Down Syndrome.J Pediatr 1996;128:555-7
- 65.-Alpers D.MD.The role of nutritional deficiency in the osteopenia and osteoporosis of gastrointestinal disease.Current Opinion in Gastroenterology 2002;18:203-208.
- 66.-Nutti R,Martini G,Valenti R.Prevalence of undiagnosed celiac syndrome on osteoporotic women.J Intern Med 2001;250:361-368.
- 67.-Mora S,Barera G,Beccio S,Menni L,Proverbio ;Bianchi C,Chiumello G.A prospective,longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease.J Pediatr 2001;139:516-521.
- 68.-Jennings J,Howdle P.New Developments in celiac disease.Curr Opin Gastroenterol 2003;19:118-129.
- 69-Walker-Smith,Guandalini S,Schmitz J,Shmerling D,Visakorpi J.Revised criteria for diagnosis of coeliac disease.Reported of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition.Arch Dis Child 1990;65:909-911.
- 70.-Marsh MN.Gluten ,major histocompatibility complex,and the small intestine.A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity.Gastroenterology 1992;102:330-354
- 71.-Lionetti Paolo.The Enteropathy of Celiac Disease.J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:S18-S21.

72. –Rossi T, Tjota A. .Serologic indicators of celiac disease. JPGN 1998; 26:205-210.
73. –Rujner J,Socha J,Barra E,Gregorek H,Madalinski K.. Serum and salivary antigliadin antibodies and serum IgA antiendomysium antibodies as a screening test for coeliac disease. Acta Paediatrica 1996; 85:814 -817.
- 74.-Donat A,Miquel P,Rines K.Marcadores serologicos de enfermedad celiaca.Acta Paediatr Española 2003;61:25-32
- 75-Molberg O,Mc Adam S,Sollid L.Role of Tissue Transglutaminase in Celiac Disease.JPGN 2000;30:232-240.
- 76.-Sarrasqueta P.Marcotegui R.Sanchez-Valverde V.Blanco F.Anticuerpos antitransglutaminasa : Utilidad en el diagnostico de la enfermedad celiaca. Anales Españoles de Pediatría 2000;53:542-546
- 77.-Dickey W,Mc Millan SA,McCrum EE,Evans AE.Association between serum levels of total IgA and IgA class endomysial and antigliadin antibodies:implications for celiac disease screening.Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:559-562.
- 78-Rossi T,Tjota A.Serologic Indicators of Celiac Disease.JPGN 1998;26:205-210
79. -Del Rosario M, Fitzgerald J , Chong S, Croffie J,Gupta S.Further Studies of Antiendomysium and Anti Gliadin Antibodies in Patients with suspected Celiac Disease.JPGN 1998; 27:191-195
- 80.-Troncone R,Maurano F,Rossi M,Micillo M,Greco L.IgA antibodies to tissue transglutaminase:an effective diagnostic for celiac disease.J.Pediatr 1999;134 (2):166-171.
- 81.-Polo B,Vazquez RM,Dallhomb I.Dinamica de los anticuerpos antitransglutaminasa en la enfermedad celiaca.An Esp Paediatr 2001;54:suppl 3:54
- 82.-Polanco I.Martín Esteban.Laurrauri.Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celiaca.

- 83.-Molberg O,Mc Adam S,Sollid L.Role of Tissue Transglutaminase in Celiac Disease.J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:232-240.
- 84.-The UEGW working group.When is a coeliac a coeliac?Report of a working group of United European Gastroenterology Week in Amsterdam,2001.Europ Journal Gastroenterol Hepatol 2001;13:1-6
- 85.-Corrao G,Corazza G,Bagnardi V.Mortality in patients with coeliac disease and their relatives:a short study.Lancet 2001;358:356-361.
- 86.-Ventura A,Magazzu G,Greco L.Duration of exposure to gluten and risk of autoimmune disorders in patients with coeliac disease.Gastroenterology 1999;117:297-303.
- 87.-Salvensen HA,Boe J.Osteomalacia in sprue .Acta Med Scand 1953;146:290-9
- 88.-Selby PL,Davies M,Adams JE,Mawer EB.Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism.J Bone Miner Res 1999;14:652-657.
- 89.-Cabrera Lafuente M.Osteoporosis y enfermedad celiaca:revision bibliografica.Pediatrka 2002;22:6-10.
- 90.-Leonard M,Zemel B.Current Concepts in Pediatric Bone Disease.Pediatr Clin North Am 2002;49:143-172.
- 91.-AGA Technical review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases.Gastroenterology.2003;124:795-841
- 92.-Bousvaros A,Walker A.Calcium and Phosphorus.International Seminars in Paediatric Gastroenterology and Nutrition.1995;4:1-9.
- 93.-Bianchi M,Bardella T.Bone and Coeliac disease.Calcif Tissue Int 2002.71:465-471.

- 94.-Valdimarsson T, Arnqvist H, Toss G, Järnero G. Low circulating insulin-like growth factor I in coeliac disease and its relation to bone mineral density. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:904-908.
- 95.-Gustavsson A, Nordstrom P, Lorentzon R, Lerner H, Lorentzon M. Osteocalcin Gene Polymorphism is Related to Bone Density in Healthy Adolescent Females. *Osteoporos Int* 2000;11:847-851.
- 96.-Loud K, Gordon C. Bone and Nutrition in Health and Disease. *International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;11:1-7
- 97.-Alpers David. The role of nutritional deficiency in the osteopenia and osteoporosis of gastrointestinal disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:203-208
- 98.-Mota-Blancas Ernesto, Perales-Caldera Eduardo. Los mecanismos de absorcion del calcio y los modificadores de absorcion con base para la elaboración de una dieta de bajo costo para pacientes osteoporoticas. *Gac Med Mex* 1999;135:291-303
- 99.-Bai JC, Mauriño EC. Enfermedad metabólica osea asociada a enfermedad celiaca. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:63-70.
- 100.-Selby Peter, Davies Michael, Adams Judith, Mawer Barbara. Bone Loss in Celiac Disease Is Related to Secondary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 19994:652-657.
- 101.-Cosman F, Shen V, Morgan D, Gordon S, Pairisen M, Nieves J, Lindsay R. Biochemical Responses of Bone Metabolism to 1-25 Dihydroxyvitamin D Administration in Black and White Women. *Osteoporos Int* 2000;11:271-277.
- 102.-Docio S, Riancho J, Perz A, Olmos JM. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies. *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8
- 103.-Morgan S, MD. Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheumatol Dis Clin North Am*. 2001;1:101-130.

- 104.-Valdimarsson T,Toss G,Lofman O,Strom M.Three years follow up of bone density in adult coeliac disease:significance of secondary hyperparatiroidism.Scand J.Gastroenterol 2000;35:274-280.
- 105.-Caraceni M,Molteni M,Bardella T,Ortolani S.Bone and Mineral Metabolism in Adult Celiac Disease.Am J Gastroenterol 1988.83;3:274-277.
- 106.-Ballabriga A.Carrascosa A.Masa Osea y Nutricion;En Ballabriga A,Carrascosa A:Nutricion en la infancia y la Adolescencia 2a edicion.Ediciones Ergon.Madrid 2001:730-758
- 107.-Carrascosa A.Gussinyé M.Skeletal growth and mineralization during puberty and adolescent:nutritional and hormonal regulation.Annales Nestle 1995;53:92-100.
- 108.-Bousvaros A,Walker A.Calcium and Phosphorus.International Seminars in Paediatric Gastroenterology and Nutrition.1995;4:1-9
- 109.Buclin T,Cosma M,Appenzeller,Jaquet F.Diets Acids and Alkalis Influence Calcium Retention in Bone.Osteoporos Int.2001;12:493-499
- 110.-Docio S,Riancho J,Perz A,Olmos J.Seasonal deficiency of vitamin D in children:a potential target for osteoporosis-preventing strategies.J Bone Min Res 1998;13:544-548.
- 111.-Recker RR,Davies KM,Hinders SM.Bone gain in young adult women.JAMA 1992;268:2403-8
- 112.-Leonard M,Zemel B.Current concepts in pediatric bone disease.Pediatr Clin North Am 2002;49:143-172
- 113.-Steelman Joel,Zeitler Philip.Osteoporosis in Pediatrics.Pediatr Rev 2001;22:56-65.
- 114.-Carrie Fassler AL,Bonjour JP.Osteoporosis as a pediatric problem:Pediatr Clin of North Am 1995;42:811-824.

- 115.-Giguere Y,Rousseau F.The genetics of osteoporosis:"complexities and difficulties".Clin Genet 2000;57:161-169.
- 116.-Carrascosa A,Corvol MT,Tsagris L,Rappaport R.Biological effects of estradiol on phosphatase activities in rabbit cultured chondrocytes.Pediatr Res 1981;15:1542.
- 117.-Johnston Conrad,Miller Judy,Slemenda Charles,Reister Teresa,Hui Siu,Christian Joe.Calcium supplementatation and increades in bone mineral density in children.N Engl J Med 1992;327:82-7
- 118.-Bailey DA,McKay HA,Mirwald RL.A six years longitudinally study of the relationship of physical activity to bone mineral accural in growing children.J Bone Miner Res 1999;14:1672-1679.
- 119.-Snow-Harter C,Marcus R.Exercise,bone mineral density,and osteoporosis.Exercise Sport Sci Rev 1991;19:351-358
- 120.-Forwood MR,Burr DB.Physical activity and bone mass:excercises in futility?Bone Miner 1993;21:89-112
- 121.-Wyshak G.Teenaged girls,carbonated beverage conmpsumition,and bone fractures.Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:610-613.
- 122.-Wyshak G,Frisch RE.Carbonated beverage,dietary calcium,the dietary calcium/phosphorus ratio,and bone fractures in girls and boys.J Adolesc Health 1994;15:210-215.
- 123.-Buclin T,Cosma M,Appenzeller M,Jacquet A.Diet Acids and Alkis Influence Calcium retention Bone.Osteoporos Int.2001;12:493-499.
- 124.-Specker Bonny.The significance of high bone density in children.J Pediatr 2001;139:473-475.
- 125.-Rico H,Arribas I,Casanova A,Duce M,Hernandez R,Cortes-Prieto J.Bone Mass,Bone Metabolism,Gonadal Status and Body Mass Index.Osteopros Int 2002;13:379-387.

- 126.-Newton-John HF,Morgan BD.The loss of bone with age:osteoporosis and fractures.Clin Orthop 1970;71:229-32
- 127.-Jones G,Riley M,DwyerT.Breastfeeding in early Life and Bone Mass in Prepuberal Children :A Longitudinal study.Osteoporos Int 2000;11:146-152.
- 128.-Heaney R,Abrams S,Dawson-Huges,Looker A,Marcus R,Matkovic V,Weaver C.Peak Bone Mass.Osteoporos Int.2000;11:985-1009.
- 129.-Glisanz Vicente.Evaluacion del desarrollo de la masa osea durante la niñez y la adolescencia mediante técnicas de imagen cualitativas.41 Seminario de Nestle Nutrition:Nutricion y Desarrollo Oseo.1997:19-21.
- 130.-L.del Rio.Tecnicas de medicion osea en pediatria.Revista Española de Pediatria Clinica e Invetigacion.2003;59:29-46
- 131.-Gilsanz V.Bone density in children:a review of the available techniques and indications.Eur J Radiol 1998;26:177-182
- 132.Kanis JA,Glüer C.An Update on the Diagnosis and assessment of Osteoporosis with Densitometry.Osteoporos Int.2000;1:192-202.
- 133.-Del Rio L,Carrascosa A,Pons F,Gusyine M,Yeste D.Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean Spanish Children and Adolescents.changes related to age,sex and puberty.Pediatr Res 1994;35:362-366.
- 134.- Koo WWK,Masson LR,Walters J:Validation of accuracy and precision of dual energy X ray absorciometry in infants.J Bone Miner Res 1995;10:1111-1115.
- 135.-Pocock NA,Sambrook PN,Nguyen T,Kelly P,Freund J.Assessment of spinal and femoral bone density by dual x-ray absorciometry:comparison of Lunar and Hologic instruments.J Bone Miner Res 1992;7:1081-4.
- 136.-Baran DT,Faulkner KG,Genant HK,miller PD.Diagnosis and Management of Osteoporosis:Guidelines for the Utilization of Bone Densitometry.Calcif Tissue Int 1997;61:433-444.

137.-Gurlek A,Bayraktar M,Ariyurek M.Inappropriate Reference Range for Peak Bone Mineral Density in Dual-energy X-ray Absorptiometry:Implications for the Interpretation of T-scores.Osteoporos Int 2000;11:809-813.

138.-Henderson Richard.The correlation between dual-energy X-ray absorptiometry measurement of bone density in the proximal femur and lumbar spine of children.Skeletal Radiol 1997;26:544-547.

139.-Gurlek A,Bayraktar M,Ariyurek M.Inappropriate Reference Range for Peak Bone Mineral Density in Dual-energy X-ray Absorptiometry:Implications for the Interpretation of T-scores.Osteoporos Int 2000;11:809-813.

140.-Hans D,Fuerst T,Duboeuf F.Quantitative ultrasound bone measurement.Eur Radiol 1997;7 (suppl 2):S43-S50.

141.- Tejero S,Colmenarejo F,Bolea R,Negredo I,Gomez JM,Miñano A,Lanzon R.Utilización de Ultrasonios (DBM sonic 1200) en la determinación de la masa ósea.IV Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.(Libro de abstracts).

142.-Reginster JY,Dethor M,Pirenne H,Dewe W,Albert A.Analytical Performance and Diagnostic efficiency of Quantitative Ultrasonography of the Phalanges.19th Annual Meeting Am Society for Bone and Mineral Research.1997.

143.-Jaworski M,Lebiedowski M,Lorenc RS,Trempe J.Ultrasound bone measurement in pediatric subjects.Calcif Tissue Int 1995;56:368-371

144.-Sievanen H,Cheng S,ollikainen S,Rasi Uusi.Ultrasound Velocity and Cortical Bone Characteristics In Vivo.Osteoporos Int 2001;12:399-405.

145.-Baran D,Faulkner K,Genant H,Miller P,Pacifici R.Diagnosis and Management of Osteoporosis:Guidelines for the Utilization of Bone Densitometry.Calcif Tissue Int 1997;61:433-440.

146.-Sundberg M,Gardsell P,Johnell O,Sernbo I.Comparasion of Quantitative Ultrasound Measurement in Calcaneus with DXA and SXA at other Skeletal Site:A

Population-Based Study on 280 Children Aged 11-16 Years. *Osteopros Int* 1998;8:410-417.

147.-Nemet Dan,Dolfin Tzipora,Wolach Barucho.Quantitative ultrasound measurement of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:736-740.

148.-Mele R,Masci G,Ventura V,Aloysio D,Biocchi M,Cadossi R.Three year longitudinal study with quantitative Ultrasound at the Hand Phalanx in a Female Population. *Osteopros Int* 1997;7:550-557

149.-Kotzki P,Buyck D,Hans D,Thomas E,Bonnell F,Favier F.Influence of fat on Ultrasound Measurements of the Os Calcis. *Calcif Tissue Int* 1994.54;91-95

150.-Njeh CF,Boivin CM,Langton CM.The role of ultrasoun assessment of osteoporosis:a review. *Osteoporos Int* 1997;7:7-22.

151.-Gimeno Ballester,Azcona San Julian,Sierrasesumaga Ariznabarret.Estudio de la densidad mineral osea mediante osteosonografia en niños y adolescentes sanos:Valores de normalidad. *An Esp Pediatr* 200154:540-546.

152.-Baroncelli Giampero,Federico Giovanni,Bertelloni Silvano,De Terlizzi Francesca,Cadossi Ruggero,Saggese Giuseppe.Bone Quality Assesment by Quantitative Ultrasound of Proximal Phalanxes of the Hand in Healthy Subjects Aged 3-21 years. *Pediatr Res* 2001;49:713-718.

153:-Lappe J,Recker R,Weidenbusch.Influence of Activity Level on Patellar Ultrasound Transmission Velocity in Children. *Osteopros Int* 1998;8:39-46.

154.-Wang M,Moore E,Crawford P,Hudes M,Sabr Z,Marcus R,Bachrach L.Influence of pre-adolescent Diet on Quantitative Ultrasound Measurements of the Calcaneus in Young Adult Women. *Osteoporos Int* 1999;9:532-535.

155.-Polanco I,Hernandez J,Scherer J,Prieto G,Molina M,Sarria J.Curva de normalidad en poblacion española de 4 a 22 años para un densitometro oseo por ultrasonidos DBM sonic 1200. *Pediatrika* 2000;20:55-64.

156.-Reginster JY,Dethor M,Pirenne H,Dewe W,Albert A.Analytical Performance and Diagnostic efficiency of Quantitative Ultrasonography of the Phalanges.19th Annual Meeting Am Society for Bone and Mineral Research.1997.

157.-Maarten T,Cassidy M,Pearson D.Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients.Nephrol Dial Transplant 1999;14:1917-1921.

158.-National Institute Health.Consensus Development Conference on Osteoporosis prevention,diagnosis and therapy.NIH Eds William H Natcher.Bethesda 2000:1-81

159.-Mc Closkey E,Murray S,Miller C.Broadband ultrasound attenuation in the os calcis:relationship to bone mineral at other skeletal sites.Clin Sci 1990.78:227-233.

160.-Faulkner K,Mc Clung M,Coleman L.Quantitative ultrasound of the heel:correlation with densitometric measurement at different skeletal sites.Osteopors Int 1994;4:42-47

161.-Rosenthal L,Tenenhouse A,Caminis J.A correlative study of ultrasound calcaneal and dual energy X-ray absorptiometry bone measurement of the lumbar spine and femur in 1000 women.Eur J Nucl Med 1995;22:402-406

162.-Looker A.,Bauer D,Chesnut III,Gundberg C.Clinical Use of Biochemical Markers of Bone Remodeling:Current Status and Future Directions.Osteoporosis Int 2000;11:467-480

163.-Szulc P,Seeman E,Delmas P.Biochemical Measurements of Bone Turnover in Children and Adolescents.Osteoporos Int 2000;11:281-294.

164.-Uebelhart D,Gyneyts E,Chapuy M,Delmas P.Urinary excretion of pyridinium crosslinks:a new marker of bone resorption in metabolic bone disease.J Bone Miner Res 1990;8:87-96.

165.-Blumsohn A,Hannon R,Wrate R,Barton J.Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty.Clin Endocrinol 1994;40:663-70

- 166.-Magnusson P,Hager A,Larsson L.Serum Osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents.Pediatr Res.1995;38:955-60.
- 167.-Faulkner R,Bailey D,Drinkwater D.Bone densitometry in Canadian Children 8-17 years of age.Calcif Tissue Int 1996;59:344-351
- 168.-Meyer Douglas,Stavropolous Stravos,Diamond Beverly,Shane Elizabeth,Green Peter.Osteoprosis in North American Adult Population With Celiac Disease.Am J Gastroenterol 2001;96:112-119.
- 169.-Cellier Ch.,Flobert Ch,Cormier C.Roux Ch,Schmitz J.Severa osteopenia in symptom-free adults ith a childhood diagnosis of coeliac disease.The Lancet.2000;335:806
- 170.-Consensus development conference:diagnosis,prophylaxis and treatment of osteoporosis:Am J Med 1991;90:170-210
- 171.-Walker-Bone K,Dennison E,Cooper C.Epidemiology of osteoporosis.Rheumat Dis Clinic North Am.2001;27:1-18
- 172.-Wade J.Rheumatology:15.Osteoporosis.CMAJ 2001;165 (1):45-50.
- 173.-Mora S,Weber G,Barera G,Bellini A,Pasolini D.Effect of gluten free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease.Am J Clin Nutr 1993.57:224-228
- 174.-Valdimarsson T,Lofman O,Toss G,Strom M.Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease.Gut 1996;38:322-327
- 175.-Ciacci C,Maurelli L,Klain M,Savino G,Salvatore M,Mazzacca G.Effects of dietary treatment on bone mineral density in adults with celiac disease :factores predicting response.Am J Gastroenterol 1997;92:992-996.
- 176.-Szathmari M,Tulassay T,Arato A,Bodanszky H,Szabo A,Tulassay Z.Bone mineral contetnt and density in asymptomatic children with coeliac disease ona gluten-free diet.Eur J Gastroenterol hepatol 2001;13:419-424.

- 177.-Mora Stefano,Barera Graziano,Rocitti Alberto,Weber Giovana,Bianchi Cesare, Chiumello Giuseppe.Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease.Am J Clin Nutr 1998;67:477-81
- 178.-Mautalen C,gonzalez D,Mazure R,Vazquez H,Lorenzetti M,Maurino E,Niveloni S,Pedreira S,Smecuol E,Boerr Bai J.Effect of treatment of bone mass,Mineral Metabolism,and Body Composition in Untreated Celiac Disease Patients.Am J Gastroenterol 1997;92:313-318.
- 179.-Fabiani E,Taccari L,Ratsch I,Di Giuseppe S,Coppa G,Catassi C.Compliance with gluten-free diet in adolescent with screening-detected celiac disease:A 5-year follow-up study.J Pediatr 2000;136:841-843.
- 180.-Sategna-Guidetti,Grosso B,Grosso S,Mengozzi G,Aimo G,Zaccaria T,Di Stefano M,Isaia G.The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass,bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients.Aliment Pharmacol Ther 2000;14:35-43
- 181.-Gazi K,Kansu A,Girgin N,Kucuk O,Aras G.Bone Mineral Density and Importance of a Gluten-free Diet in Patients with Celiac Disease in Childhood.Pediatrics 2001;108:1-5
- 182.-Hernandez M,Castellet J,Navaiza JL,Rincon JM,Ruiz I,Sanchez E,Sobradillo B,Zurimendi A.Estudio lomgitudinal de crecimeinto.Curvas de 0 a 18 años.Instituto de Investigacion sobre el crecimiento y desarrollo.Fundacion S.Orbeozo.
- 183.-Consensus development conference:diagnosis,prophilaxis and treatment of osteoporosis.Am J Med 1993;94:646-650
- 184.-Ettinger B,Black DM,Mitlak BH,Knickerbocker RK,Mickelsen T.Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoprosis treated with raloxifene:results from a 3-year randomized clinical trial.JAMA.1999;282(7):637-645.
- 185.-Ribes Koninckx C,Giliams JP,polanco I,Peña AS.IgA antigliadin Antibodies in celiac and inflammatory Bowel Disease.J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984;3:676-682

186.-Bravo F,Lopez O.El aspecto clinico de la enfermedad celiaca se amplia.Pediatrica 2002;22:269-273

187.-Zanchetta JR,Plotkin H,Alvarez Filgueira M.Bone mass in children:normative values for the 2-20 years old population.Bone 1995;4(suppl):393-399.

188.-Vazquez H,Mazure R,Gonzalez D,Flores D,Pedreira S,Niveloni S,Smecuol E,Mauriño E,Bai J.Risk of fractures in Celiac Disease Patients:A Cross-Sectional,Case- Control Study. Am J Gastroenterol 2000;95:183-189

189.-Wowern V,Westergaard J.Bone mineral content and bone metabolism in young adults with severe periodontitis.J Clin Periodontol 2001;28:583-588.

190.-Lee Sang Ho, Kim Hyo-Jong, Yang Suk-Kyun, Kim Won-Ho, Joo Yeong-Shil, Dong Seok-Ho, Kim Byung-Ho, Lee Jung-Il, Chang Young-Woon, Chang Rin. Decreased trabecular bone mineral density in newly diagnosed inflammatory bowel disease patients in Korea.

191.-Wang M, Moore E, Crawford P, Hudes M, Sabry I, Marcus R, Barchrach L. Influence of Pre-adolescent Diet on Quantitative Ultrasound measurements of the calcaneus in Young Adult Women. Osteoporos Int 1999;9:532-535.

192.-Frost HM. Changing Views about Osteoporosis (a 1998 overview) Osteoporos Int 1999;10:345-352.

193.-Rasmusson C, Eriksson M. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. Int J Pediatr Densit 2001;11:179-182

194.-Maynard Michele, Guo Shumei, Chumlea Cameron, Roche Alex, Wisemandle W, Zeller Christine, Towne Bradford, Siervogel Roger. Total-body and regional bone mineral content and areal bone mineral density in children aged 8-18 y: the Fels Longitudinal study. Am J Clin Nutr 1998;68:1111-7

195.-Lau W, Baylink DJ. Vitamin D Therapy of Osteoporosis: Plain Vitamin D Therapy versus Active Vitamin D Analog (D-hormone) Therapy. Calcif Tissue Int; 1999;65:295-306.

- 196.-Aloysio D,Rovati L,Paltrinieri F,Mauloni M,Mura M,Penacchioni P,Ventura V.Bone effects of transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women as evaluated by prospective study.Maturitas 1997;27:61-68.
- 197.-Halaba Zenon,Pluskiewicz Wojciech.The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanges of the hand.Ultrasound and Med Biol 1997;23:1331-1335.
- 198.-Jorgensen H,Warming L,Bjarnason N,Andersen P,Hassager C.How does quantitative ultrasound compare to dual X-ray absorptiometry at various skeletal sites in relation to the WHO diagnosis categories?Clinical physiology 2001;21:51-59
- 199.-Pedrera J,Lopez M,Canal M,Costa C,Mañas P,Hernandez E,Rico H.Quantitative phalangeal bone ultrasound is normal after long-term gluten-free diet in young coeliac patients.Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1169-1173.
- 200.-Lequin M,Rijn R,Roben S,Hop W,Kuijk C.Normal values for tibial quantitative ultrasonometry in caucasian children and adolescents (Aged 6 to 19 years).Calcif Tissue Int 2000;67:101-105.
- 201.-Brahm H,Strom H,Piehl-Aulin,Mallmin H,Ljunghall S.Bone Metabolism in Endurance Trained Athletes:A Comparison to Population-Based Controls Based on DXA,SXA,Quantitative Ultrasound,and Biochemical Markers.Calcif Tissue Int 1997;61:448-454.
- 202.-Trebacz H,Natali A.Ultrasound Velocity and Attenuation in Cancellous Bone Samples from Lumbar Vertebra and Calcaneus.Osteoporos Int 1999;9:99-105.
- 203.-Cheng J,Maffulli N,Lee W,Lau J,Chan K.Axial and peripheral bone mineral acquisition:a 3-year longitudinal study in chinese adolescents.Eur J Pediatr 1999;158:506-512.
- 204.-Glorieux FH,Travers R,Taylor A.Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children.Bone 2000;26:103-109.
- 205.-Seibel MJ.Biochemical markers of bone remodeling.Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32:83-113.

- 206.-Feighery C.Fortnightly review.Coeliac disease.Br Med J.1999;319:236-239.
- 207.-Barr G,Grenan M.Coeliac disease.Med J Aust 1998;169:109-114.
- 208.-Nasim JR,Saville P,Cooke P.The effect of vitamin D and gluten free diet in idiopathic steatorrea.Q J Med 1959;28:141-162.
- 209.-Davies M,Mamer EB,Krawitt E.Comparative absorption of vitamin D3 and 25 hydroxyvitamin D3 in intestinal disease.Gut 1980;21:287-292.
- 210.-Ilich J,Bandenhop E.Primary prevention of osteoporosis:pediatric approach to disease of the elderly.Womens Health Issues 1996;6:194-203.
- 211.-Fassler A,Bonjour J.Osteoporosis as pediatric problem.Pediatr Clin North Am 1995;42:811-824.
- 212.-Lindh E,Ljunghall S,Larsson K.Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis.J Intern Med 1992;231:403-406.
- 213.-Walters J.Bone mineral density in coeliac disease.Gut 1994;35:150-151.
- 214.-National Osteoporosis Foudation 1998 Osteoporosis:review of the evidence for prevention,diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis.Osteopors Int 8 (suppl,4):S1-S88
- 215.-Gonelli S,Cepollaro C.The use of ultrasound in the assessment of bone status.J Endocrinol Invest 2002;25:387-389
- 216.-Nielsen SP.The metacarpal index revisited.A brief overview.J Clin Densitom 2001;4:199-207.
- 217.-Dent CE.Keynote address:problems in metabolic bone disease.In:Frame B,Parfitt MA,Duncan H (eds) 1973. Clinical aspects of Metabolic Bone Disease.Excerpta Medica,Amsterdam,pp:1-6
- 218.-Kreipe R.Bones of today ,bones of tomorrow.Am J Dis Child 1992;146:22-25

- 219.-Ebeling P,Akesson K.Role of biochemical markers in the management of osteoporosis-Best Pract Res Clin Rheumatol 2001;15:385-400
- 220.-Carrascosa A,Yeste D,Audi L.Crecimiento y mineralizacion del tejido oseo.En Argente Eds.Tratado de Endocrinología Pediatrica y de la Adolescencia.Ediciones Doyma.Barcelona 2000:113-130.
- 221.-Gluer CC for the International Quantitative Ultrasound technique for the assessment of osteoporosis:Expert agreement on current status.J Bone miner Res 1997;12:1280-1288.
- 222.-Colston KW,Mackay A,Finlayson C.Localisation of vitamin D receptor in human duodenum and in patient with coeliac disease.Gut 1994;35:1219-1225.
- 223.-Fornari M,Pedreira S,Niveloni S,Gonzalez D,.Pre y post treatment serum-levels of cytokines IL 1,IL6, and IL1-receptor antagonist in coeliac disease.Are they related to the associated osteopenia?Am J Gastroenterol 1998;93:413-418.
- 224.-Bardella M,Molteni N,Prampolini L,Giunta A,Baldassarri A.Need for follow up in coeliac disease.Arch Dis 1994;74:211-3
- 225.-Greco L,Mayer M,Ciccarelli G,Troncone R.Compliance to a gluten free diet in adolescents,or what do 300 coeliac adolescents eat every day?Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:305-310.
- 226.-Fabiani E,Taccari M,Rätsch I,Di Giuseppe S,Catassi Carlo.Compliance with gluten free diet in adolescents with screening-detected celiac disease:A 5 year follow up study.J Pediatr 2000;136:841-3.
- 227.-Molteni N,Caraceni M,Bardella M.Bone Mineral Density in adult celiac patient and the effect of gluten-free diet from childhood.Am J Gastroenterol 1990;85:51-53
- 228.-Albertsson-Wikland K,Rosberg S.Analysis of 24 hours growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature:relation to puberty.J Clin Endocrinol Metab.1999;78:1195-1201.

229.-Gonzalez D,Mazure R,Mautalen C.Body composition and mineral density in untreated and treated patients with celiac disease.Bone 1995;16:231-234.

RESUMEN

ALTERACIONES DE LA MINERALIZACION OSEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA EVALUADA POR DENSITOMETRIA ULTRASONICA.

Introduction: Celiac disease(CD) is a permanent intolerance to dietary gluten in genetically predisposed individuals. Is associated with significant bone loss. In adults 40%-70% had osteoporosis. In children the frequency of bone mineral disorders and the mechanism is unknown. Has been related to nutritional and hormonal factors, calcium and vit D malabsorption, increased parathormone. Quantitative ultrasound(QUS) is an alternate method to assess Bone Mineral Density(BMD) in children. It is a portable and radiation free device.

Methods: We evaluated 190 patients with CD diagnosed according to the ESPGHAN criteria. Exclusion criteria included age < 10 years or use of medications to affect bone mineral metabolism. Median time in a Gluten free-diet(GFD) duration was 13.19 +/- 4.5 years. Clinical, biochemical and serological(AATGt) evaluation was performed. We evaluated BMD using the DBM sonic 1200 on proximal phalanges II-V of the no-dominant hand. The parameter assessed was the speed of sound(SOS) according with our graphics for age and sex. Biochemical markers of bone formation were made. The results were compared with those obtained in 30 healthy controls.

Results: Included 110 women(57%) with median age 15.1 +/- 4.2 years and 80 men(43%) with median age 14.9 +/- 3.86 years. All of them were asymptomatic. The mean of ADSoS was 1997 +/- 96 in women and 2003 +/- 90 in men without significant difference by sex ($P=0.21$) and did not differ from those of control subjects ($p=0.38$). We found 37 patients(19.4%) with ADSoS below the normal values according with sex and age after a long time in a GFD. The levels of osteocalcin and FA in celiac patients

with normal ADSoS did not differ from those of controls. Calcium levels were normal in all patients. The AATGt were positive in 9 patients (4.7%) with low BMD.

Conclusion: Our findings indicated that finger ADSos was reduced in patients with CD (19.4%). The pathogenesis of this bone disease could be related to transgressions of GFD. Attention should be paid to the evaluation of BMD in celiac patients. QUS is a portable, free of ionising radiation and safe method for evaluating skeletal status.

INTRODUCCION

La Enfermedad Celiaca (EC) o enteropatía sensible al gluten es una intolerancia intestinal en personas genéticamente susceptibles al gluten de algunos cereales de la dieta. Es una enfermedad que afecta el intestino delgado proximal.^(1,2,3) Los hallazgos histológicos clásicos de la enfermedad son la atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de criptas y un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales y en la lamina propia. Como consecuencia de este daño a la mucosa se provoca un síndrome de malabsorción.

Diversos problemas como anomalías dentales, estatura corta, intolerancia a la lactosa e infertilidad, se han asociado a la enfermedad e incluso la dermatitis herpetiforme y la enfermedad ósea, tanto la osteopenia como la osteoporosis, pueden ser las únicas manifestaciones presentes.

La Osteomalacia, la osteopenia y la osteoporosis son hallazgos bien documentados en la EC no tratada. La asociación entre EC y osteomalacia fue reportada por primera vez en 1953⁽⁴⁾. Los pacientes con EC no tratada tienen malabsorción de calcio, hiperparatiroidismo secundario y son incapaces de utilizar la vitamina D. La enfermedad celiaca es un trastorno gastrointestinal cuyas manifestaciones pueden iniciar a cualquier edad. Esto puede afectar el desarrollo de los huesos en niños ya que compromete el crecimiento óseo durante la adolescencia y en la edad adulta temprana.⁽⁵⁾

La prevalencia de osteoporosis en la enfermedad celiaca varia considerablemente. Una DMO disminuida ha sido encontrada hasta en un 40-70% de pacientes adultos con EC. ^(7,8) En niños, algunos estudios realizados han demostrado disminución de la masa ósea respecto a controles sanos, del mismo modo que se ha reportado un aumento progresivo de la misma al retirar el gluten de la dieta.⁽⁹⁾

La evidencia muestra que la osteopenia y la osteoporosis son corregidas con la dieta libre de gluten aunque esto no siempre es completo.

Los métodos de evaluación de la mineralización ósea incluyen los que emplean rayos X, de los cuales el más utilizado ha sido la densitometría de absorción de doble energía por rayos X (DEXA) y en los últimos años la densitometría por ultrasonidos cuyos principales atractivos son el bajo costo, facilidad de transporte y mínimo espacio requerido para su instalación y ausencia de radiación ionizante así como la rapidez al realizar las exploraciones.

OBJETIVO

Evaluar la densidad mineral ósea en pacientes con EC después de un período de dieta sin gluten utilizando un densitómetro ultrasonico .

MATERIALES Y METODOS

De septiembre del 2001 hasta marzo del 2003 se estudiaron 190 pacientes con diagnóstico de EC de acuerdo a los criterios revisados de la ESPGHAN.⁽¹⁰⁾ Se incluyeron 110 mujeres (edad media de 15.12 +/- 4.2 años) y 80 varones (edad media de 14.94 +/- 3.86 años) que acudían rutinariamente a la consulta de Gastroenterología y Nutrición Infantil del Hospital Infantil La Paz. Los pacientes habían sido diagnosticados a los 32.77 +/- 32.10 meses de vida y habían sido tratados con dieta sin gluten desde entonces (13.19 +/- 4.56). Solo el 4.7% de los pacientes aceptaron realizar transgresiones de la dieta ocasionalmente.

El diagnóstico de EC se realizó basado en la combinación de cuadro clínico sugestivo (diarrea crónica y malabsorción, anemia, etc), hallazgos histológicos de atrofia de vellosidades intestinales y respuesta clínica e histológica positiva al instaurar una dieta libre de gluten. Además todos los pacientes tuvieron serologías positivas para anticuerpos antiendomiosio y/o anti gliadina tipo IgA compatible con EC. La instalación de una dieta libre de gluten conllevó la negativización de los anticuerpos.

Se excluyeron del estudio los pacientes que padecieran alguna enfermedad crónica que pudiese influir en el proceso de mineralización ósea (enfermedad renal o hepática, padecimientos oncológicos, disfunción tiroidea, tratamiento con esteroides), que sufrieran inmovilización prolongada o que hubieran recibido tratamiento con calcio o vitamina D durante el último año.

El cumplimiento de la dieta libre de gluten fue monitorizada mediante la realización de anticuerpos Antitransglutaminasa tisular (AATGt) y la presencia de síntomas.

A todos los pacientes se les realizó medición de altura empleando un estadiómetro y el peso fue medido utilizando una báscula de precisión. Ambas mediciones se realizaron en bata clínica y sin zapatos. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros elevada al cuadrado (kg/m^2). Consentimiento informado fue obtenido de los padres de todos los niños.

Medición de la densidad mineral ósea por ultrasonido

El grado de mineralización ósea fue evaluado usando un equipo de densitometría ósea modo DBM sonic 1200 (IGEA, Capri Italia), el cual evalúa la velocidad de transmisión del sonido a través de la cortical expresado en metros por segundo (Ad-SoS). Esta técnica de densitometría ya había sido empleada con anterioridad, en un estudio realizado en las mismas condiciones para la obtención de valores de normalidad para una población de sujetos sanos con características

similares obteniéndose un coeficiente de variación del 0.51% y una precisión de 99%.

Los niveles de calcio serico (normal 8.8-10.8 mg/dL), fosforo (normal 2.7-4.5 mg/dL), fosfatasa alcalina (normal 250-1000 IU/L), fueron determinados en todos los pacientes empleando metodo estándar.

Los resultados fueron expresados como media \pm DS. El analisis estadístico fue hecho utilizando el programa estadístico SPSS para windows version 11.5. Los analisis de covarianza (ANCOVA) fueron usados para evaluar las diferencias entre pacientes y sujetos sanos después de controlar variables de confusion (edad, sexo, peso, talla y estadio puberal). La DMO fue una variable dependiente. El test de Bonferroni fue usado para multiples comparaciones. Para detectar las diferencias de los valores de Ad SOS entre las diferentes edades y sexo se aplico la correlacion de Spearman. Se considero significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

La media de ADSoS fue de 1997 \pm 96 en las mujeres y 2003 \pm 90 en los hombres sin tener diferencias significativas por sexo ($P=0.21$). Al comparar la evolucion de la AdSOS por sexos y según la edad encontramos un incremento de los valores con significación estadística a partir de los 11 años en las mujeres ($p=0.03$) y que esta se prolonga y aumenta con mayor incremento de AdSOS entre los 12 y los 16 años de edad, mientras que en los varones el incremento se observo a partir de los 13 años ($p=0.012$) produciéndose las mayores ganancias de AdSOS entre los 14 y los 17 años de edad. (Grafica I) El incremento de AdSOS fue mayor en las mujeres ($p=0.004$) hasta los 14 años edad y después de esta edad los valores se invierten y es cuando el incremento empieza a ser mayor en los hombres ($p=0.012$).

Los estudios de correlacion en el total de pacientes revelaron una relación significativa y positiva entre Ad-SOS y edad ($r=0.80$; 95% CI 0.69-0.87) y con el

peso ($r=0.72$;95%CI 0.60-0.82).Esta situación no cambio al analizar los pacientes por sexo.

De acuerdo a los datos analizados (Tabla 2) se encontro una DMO medida por osteosonometria disminuida en 37 pacientes lo que constituyo un 19.4%. Este grupo de pacientes estaba constituido por 24 mujeres (65.8%) y 13 hombres (34.2%). La edad media de los pacientes en este grupo fue de 17.03 +/- 4.68 años (34.2%). La edad media de los pacientes en este grupo fue de 17.03 +/- 4.68 años y la AdSOS media de 1963 +/- 90.La AD SoS fue de 1977.42 +/- 93.7 en las mujeres y de 1974.50 +/- 111 en los varones sin que esto represente diferencia estadísticamente significativa.($p=0.59$).El z score se encontro entre -1.2 y -3.9 DS (-1.22 +/- 0.58) al comparar con los valores de normalidad.El tiempo medio de tratamiento con dieta sin gluten en los pacientes de este grupo fue de 14.43 +/-5.14 años.La introducción del gluten se realizo a los 6 meses en el 37.8 % mientras que en el 18.9% se realizo antes de los 3 meses de edad. Una regresion logística mostró una correlacion significativa con la edad de introduccion del gluten ($p=0.015$) y la alimentacion con seno materno mas de 6 meses ($p=0.04$).

Los niveles de calcio serico se encontro disminuido solo en un paciente (0.5%) .El fosforo fue normal en 166 pacientes (87.3%) y se encontro elevado en 24 pacientes (12.8%).Los niveles de fosfatasa alcalina interpretados de acuerdo a la edad se encontraron dentro de la normalidad en 166 pacientes (87.4%) y elevados en 24 (12.6 %). Se realizó la determinación de AATGt IgA encontrándose positivos en 9 pacientes (4.7%)($>$ de 8 UI).

Los estudios de correlacion(Fisher) revelaron una relación significativa y positiva entre Ad-SOS y edad ($r=0.80$;95% CI 0.66-0.85) y con el peso ($r=0.72$;95%CI 0.60-0.82) asi como por sexo ($r=0.88$ y $r=0.82$, $p<0.0001$,mujeres y hombres respectivamente).

En ambos sexos,la media de valores de Ad SOS incrementaron progresivamente desde los 10 a los 20 años (Hombres 1885-2152

m/seg, incremento del 14.77 %, Mujeres 1899-2113 m/seg, incremento del 11.26%, p < 0.0001) El porcentaje de incremento fue de 1.6% por año.

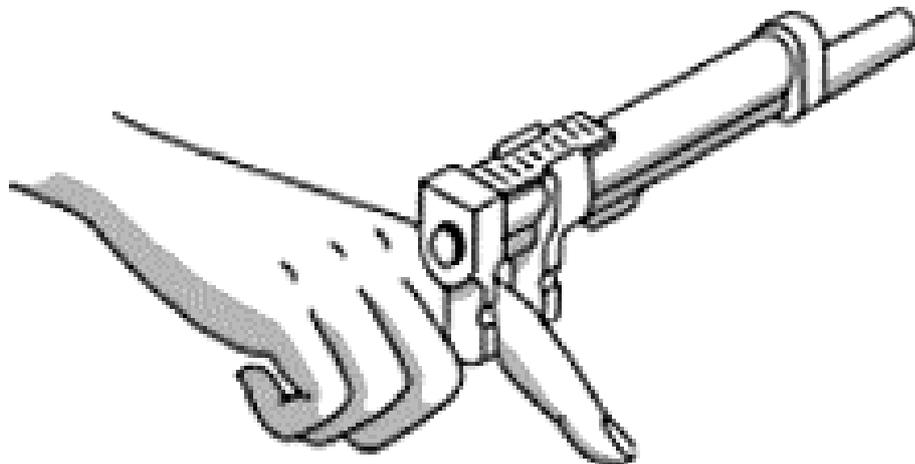
APENDICE

APÉNDICE 1

Medición de la DMO por Osteosonometría.

La DMO ultrasónica permite el análisis cuantitativo del estado mineral, mediante la determinación de la velocidad del ultrasonido en función de su amplitud (AD-SoS) constituyendo la osteosonometría. Del mismo modo nos proporciona un análisis cualitativo de la homogeneidad de la arquitectura y de la elasticidad del tejido óseo u osteosonograma.

La técnica se basa en la emisión de ultrasonidos de 1.25 MHz en un periodo de 0.8 μ seg por un transductor emisor, que son captadas por un transductor receptor después de haber atravesado la región ósea que se desea medir. Estos transductores están localizados frente a frente en un caliper con el que se llevan a cabo las mediciones, previa colocación de un gel transductor.



Medición del Tejido Blando: Sabemos que no es posible realizar una medición del tejido óseo exclusivamente ya que el sonido además de atravesar el hueso

debe pasar los tejidos blandos adyacentes. Previo a la medición de la masa ósea se realiza una medición del tejido blando a nivel del pliegue cutáneo entre el dedo pulgar e índice, a fin de evitar alteraciones en el resultado como consecuencia de la atenuación de la transmisión de los ultrasonidos debido al tejido blando. El equipo DBM Sonic 1200 esta preparado para realizar una corrección automática de la influencia del tejido blando en la medición. Por esta razón la primera medición realizada durante la DMO ultrasónica es la del tejido blando situado entre los dos primeros metacarpianos.

Medición del Tejido Óseo: El sitio elegido para la realización de las mediciones fue el extremo distal de la falange proximal de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante. Este sitio ha sido descrito por su alta sensibilidad a los cambios precoces en el metabolismo mineral del hueso debido a las cargas periódicas originadas por la fuerza músculo-tendinosa de los movimientos de los dedos.

Se aplico gel de ultrasonidos sobre los transductores para evitar la interfase del aire, y mantener buen contacto con el tejido del dedo y se coloca los transductores en la metafisis de la falange iniciando por el dedo índice. Se realizo en las metafisis distal de las primeras falanges de los dedos de la mano no dominante a excepción del pulgar. En la pantalla del aparato aparecen unas curvas congelándose la imagen en el momento en el que se estabiliza la señal informándose inmediatamente el valor de la velocidad media de transmisión para ese dedo. Al finalizar el aparato dará un valor medio de velocidad de transmisión de ultrasonido con las mediciones hechas a los 4 dedos. Los resultados finales son expresados como velocidad media de transmisión (VTM) en los cuatro dedos además de aportar un trazado grafico de la transmisión de ultrasonido a través de cada dedo. En la pantalla aparece una grafica representando la medición de cada paciente, señalada con un punto obtenido de la representación de la velocidad media de transmisión en el eje de las abscisas y la edad del paciente en la de las ordenadas.

Código **PEDNOM19820220**

Paciente **PEDIATRIA NOMBRE** Fecha Nacimiento **20/02/1982** Sexo **M**

Test n. **1** Fecha de Test **25/02/2000** Mano **DX - DOM.** IMC **100**

Edad **18** Altura (cm) **10** Peso (Kg.) **1**

Operador: **jb**

RESULTADO DEL TEST

ULTRASONOMETRIA

AD-SoS **2038 m/s** (vn 2119 ± 66)

T-Score **-1,23 (-15 %)**

Z-Score **-1,21 (-14 %)**

ULTRASONOGRAFIA

UBPI **0,51**

sdv **-415,4** [mV/μs²]

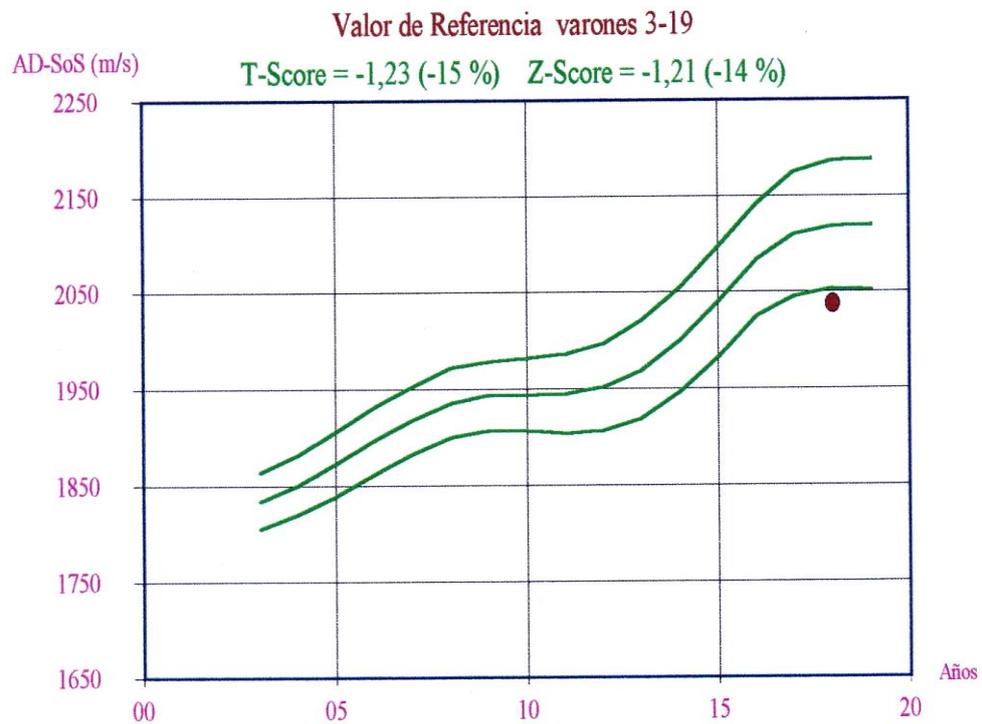
fwa **1,7** [mV] Calibre:

tf **1,88** [μs] **6-2305F.cal-I**

Notas sobre la medida:

BMI > 30

DBM Sonic³ BP
(2.10b)

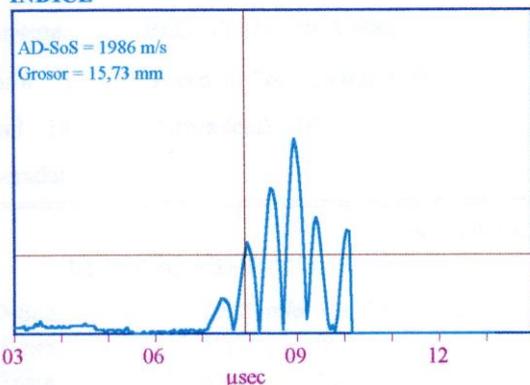


Formato de informe del estudio

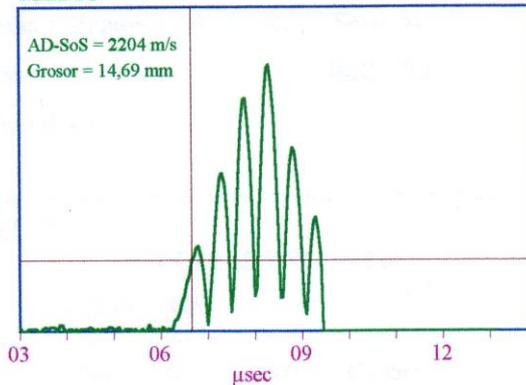
OSTEOSONOGRAM

DBM Sonic BP
(2.10b)

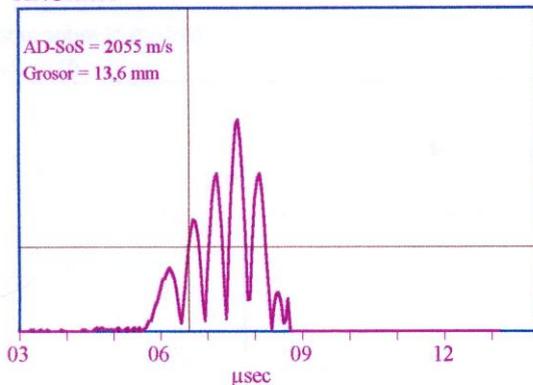
INDICE



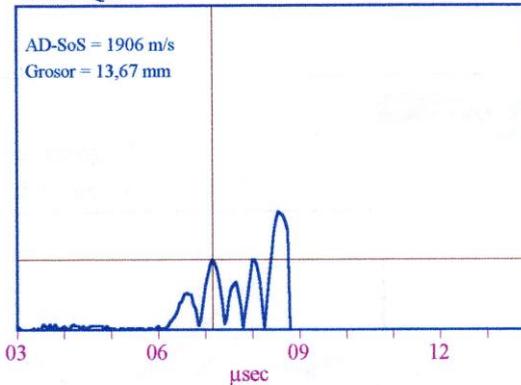
MEDIO



ANULAR

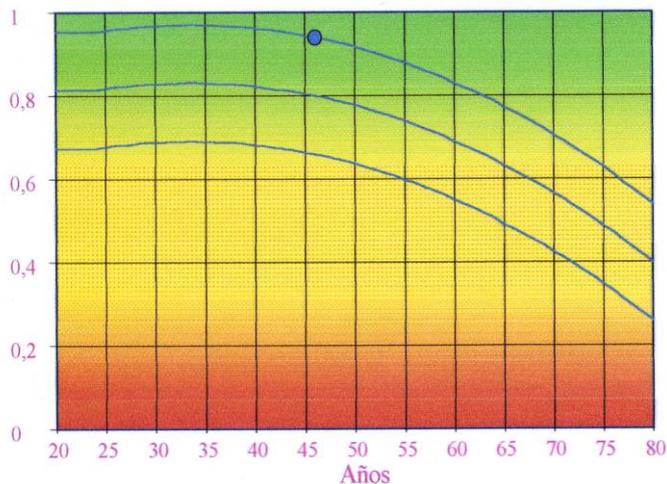


MEÑIQUE



Osteosonografía de las falanges

Indice de Ultrasonidos del Bone Profiler



UBPI = 0,94

IGEA
TECHNOLOGY FOR CLINICAL BIOPHYSICS