



## Trabajo Original

### Densidad mineral ósea en niños celíacos. Indicaciones de estudio y efecto de la exclusión del gluten de la dieta

*Analysis of bone mineral density in children with celiac disease. Densitometry indications and effect of gluten-free diet*

Cristina Iglesias Blázquez<sup>1</sup>, Laura Regueras Santos<sup>1</sup>, Cristina Menéndez Arias<sup>1</sup>, Francisco Jorquera Plaza<sup>2,3</sup>, José Antonio de Paz Fernández<sup>3</sup> y Luis Miguel Rodríguez Fernández<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. León. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología. Complejo Asistencial Universitario de León. León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd). León.

<sup>3</sup>Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León

### Resumen

**Introducción:** una de las principales manifestaciones extradigestivas de la enfermedad celíaca es la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). La densitometría ósea realizada con DXA es el método de elección para la valoración de la DMO. Las indicaciones de su uso en niños celíacos son controvertidas.

**Objetivos:** analizar la DMO y diversas variables clínicas-analíticas en niños celíacos cuando son diagnosticados y tras realizar una dieta sin gluten. Definir un perfil de pacientes con mayor probabilidad de presentar afectación de la DMO en base a diversas características individuales, para realizar indicaciones de DXA.

**Métodos:** estudio realizado en 24 niños celíacos (12 varones) (edad:  $8,7 \pm 3,3$  años). Mediante DXA se determinó su DMO al diagnóstico y tras realizar dieta sin gluten. La DMO fue comparada en cada paciente en los dos momentos del estudio y al diagnóstico entre grupos de pacientes estratificados según criterios de gravedad dependientes de variables clínicas, analíticas e histológicas.

**Resultados:** la DMO fue normal en todos los pacientes estudiados en el momento del diagnóstico y tras realizar tratamiento, sin que se apreciaran diferencias entre esos dos momentos del análisis. Los niños que presentaban sintomatología cuando eran diagnosticados de enfermedad celíaca tuvieron menor DMO en columna y fémur que los asintomáticos. La calcemia tuvo correlación inversa con el tiempo de evolución de la enfermedad antes de su diagnóstico.

**Conclusiones:** en general, en nuestro medio, no está indicada la realización de estudio de la mineralización ósea en los niños celíacos, salvo cuando haya existido una evolución clínica prolongada antes del diagnóstico.

#### Palabras clave:

Exploración con absorciometría de rayos X de energía dual. Densidad mineral ósea. Enfermedad celíaca. Niños 0 a 18 años.

### Abstract

**Introduction:** one of the main extradigestive manifestations of celiac disease is the decrease in bone mineral density (BMD). Bone densitometry performed with DXA is the method of choice for BMD assessment. Indications for its use in celiac children are controversial.

**Objective:** analyzing BMD and various clinical-analytical variables in celiac children when diagnosed and after a gluten-free diet. Define a profile of patients who are more likely to present BMD involvement based on several individual characteristics, to perform DXA indications.

**Methods:** study performed in 24 celiac children (12 boys) (age:  $8.7 \pm 3.3$  years). Their BMD was determined at diagnosis and after a gluten-free diet using DXA. The BMD was compared in each patient in the two moments of the study and at the moment of diagnosis between groups of patients stratified according to severity criteria dependent on clinical, analytical and histological variables.

**Results:** BMD was normal in all patients studied at the time of diagnosis and after treatment, with no difference between the two moments of the analysis. Children who presented symptomatology when diagnosed with celiac disease had lower spine and femur BMD than asymptomatic ones. The calcemia had an inverse correlation with the time of evolution of the disease before its diagnosis.

**Conclusions:** in general, in our setting, the study of bone mineralization in celiac children is not indicated, unless there has been a prolonged clinical course before diagnosis.

#### Key words:

DXA Scan. Bone mineral density. Celiac disease. Children.

Recibido: 18/08/2017 • Aceptado: 21/08/2017

Iglesias Blázquez C, Regueras Santos L, Menéndez Arias C, Jorquera Plaza F, de Paz Fernández JA, Rodríguez Fernández LM. Densidad mineral ósea en niños celíacos. Indicaciones de estudio y efecto de la exclusión del gluten de la dieta. Nutr Hosp 2018;35:543-549

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1510>

#### Correspondencia:

Cristina Iglesias Blázquez. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. C/ Altos de Nava, s/n. 24080 León  
e-mail: [Cristina.iglesias.3@gmail.com](mailto:Cristina.iglesias.3@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad sistémica inmunomediada, desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas, en individuos genéticamente predispuestos (1). Su prevalencia es muy variable dependiendo del área geográfica (2,3) y se caracteriza por la presencia de una gran variedad de manifestaciones clínicas, aunque la forma clásica de la enfermedad incluye, fundamentalmente, sintomatología digestiva (diarrea, esteatorrea, etc.). Sin embargo, es cada vez más frecuente el diagnóstico de pacientes con formas no clásicas o extradigestivas de EC (4). Uno de los síntomas extradigestivos característicos es la disminución de la densidad mineral ósea. Más del 70% de pacientes con EC tienen una pérdida de masa ósea en la edad adulta (5).

La densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) es la técnica de elección para determinar la salud del hueso y su realización puede tener indicación en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de enfermedades crónicas en las que la salud ósea está en riesgo, como sucede en la EC. Aunque en la edad adulta plantea menos dudas la necesidad de valorar la mineralización ósea en pacientes celíacos (6), esta indicación es más controvertida en niños con EC.

El presente estudio fue planteado con el objetivo de obtener información sobre la densidad mineral ósea de los niños celíacos cuando son diagnosticados y conocer el efecto que provoca sobre ella la realización de una dieta sin gluten. Además, se ha pretendido definir también un perfil de pacientes con mayor probabilidad de presentar afectación de la densidad mineral ósea en base a diversas características clínicas, analíticas y dependientes de la anatomía patológica, de forma que sea posible realizar indicaciones de densitometría ósea en pacientes celíacos en la edad pediátrica en función de sus características individuales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo realizado en los pacientes entre tres y 14 años diagnosticados de EC en la consulta de gastroenterología infantil de un hospital de tercer nivel entre agosto de 2010 y noviembre de 2013.

En el momento del diagnóstico se recogió información sobre: forma de presentación clínica de la enfermedad y tiempo de evolución, datos antropométricos, genética de EC y diversos parámetros analíticos (hemoglobina, hierro, ferritina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, serología de celiacía) de los pacientes. La densidad mineral ósea fue valorada en dos momentos evolutivos, cuando fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (M1) y tras un periodo de exclusión del gluten de la dieta de entre seis y 12 meses (M2).

La valoración antropométrica incluyó la medición de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y los z-scores de dichos parámetros. Los z-score se calcularon utilizando tablas de referencia nacionales de Fernández (2011) mediante la fórmula:  $z\text{-score} = (\text{medida} - \text{media}) / \text{desviación estándar}$  (7).

El análisis del metabolismo mineral óseo y férrico se determinó con método de espectrofotometría en analizador Cobas® 8000

de Roche. Para el estudio serológico se utilizaron kits EIA de ImmunoCap, del fabricante ThermoFisherScientific, cuyo punto de corte de normalidad para los anticuerpos antigliadina deaminada (anti-GPD) es de 10 mg/l y para los anticuerpos antitransglutaminasa (AC\_TGt) es de 3 UI IgA/ml. Los anticuerpos antiendomio (EMA) se analizaron mediante Atom Biosystems Barcelona y se consideraron títulos positivos a partir de una dilución 1/5. Para el estudio genético se manejó el kit de PCR-SSP™ para HLA-DQB1\* de One Lambda. La clasificación por la que se estratificaron las biopsias digestivas fue la de Marsh modificada (8).

El diagnóstico de EC se realizó utilizando los criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) vigentes en el momento en que los pacientes fueron atendidos en la consulta. Antes del año 2012 se aplicaron los criterios establecidos por la ESPGHAN en 1990 (9) y a partir de 2012 se utilizaron los criterios implantados por Husby y cols., que prescinden de biopsia duodenal si los pacientes cumplen todos los requisitos clínicos-analíticos (1).

La valoración de la densidad mineral ósea (DMO) se realizó mediante técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), utilizando un densitómetro de la marca Lunar Prodigy Primo® (GE Healthcare) con software enCORE® 2009 12.1. Se realizaron tres mediciones: cuerpo total, fémur izquierdo y columna lumbar. De todas las variables resultantes se seleccionaron: la densidad mineral ósea de cuerpo total con exclusión de la cabeza (TBLH\_DMO), el z-score de TBLH\_DMO, el z-score de la DMO a nivel de columna lumbar (L1-L4\_Z) y la DMO total a nivel del fémur (Total\_fem).

Se estratificó la muestra dependiendo de si los pacientes presentaban o no características que podían implicar una mayor gravedad del proceso y, por tanto, un mayor riesgo de afectación ósea. De entre todas las variables analizadas solo fueron útiles para establecer dos grupos dicotómicos con suficiente número de pacientes la presencia de manifestaciones clínicas al diagnóstico, un tiempo de evolución al diagnóstico mayor a un año, niveles de ferritina inferiores a 15 ng/ml, IMC < -1DS, serología de EC con AC\_TGt mayores de diez veces los valores normales, HLA-DQ2 homocigoto y atrofia vellositaria total (IIC de la clasificación de Marsh modificada). Los diversos parámetros de mineralización ósea obtenidos con DXA en el momento del diagnóstico fueron comparados entre el grupo de pacientes que presentaban los mencionados factores de riesgo y el resto de los pacientes incluidos en el estudio.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18. En la estadística descriptiva se usaron: media, desviación estándar (DS), frecuencias y rangos. Para el análisis de las variables cuantitativas dependientes e independientes se utilizaron el test de t de Student cuando la distribución era normal y un test no paramétrico cuando no lo era (test de Wilcoxon o U de Mann-Whitney). Para conocer la correlación entre variables cuantitativas se utilizó el test de correlación de Pearson. Para todos los test se consideró que existía una diferencia significativa si el valor de  $p < 0,05$ .

En la realización del estudio se siguieron las normas de Helsinki de 2008 para la realización de estudios en humanos y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes (10).

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 24 niños celiacos (50% varones) con una edad de  $8,7 \pm 3,3$  años. La media de edad para los varones fue de  $10,1 \pm 2,3$  años y para las niñas, de  $7,4 \pm 3,6$  años.

### DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

El 79,2% de los pacientes presentaba algún síntoma (vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, hiporexia o fallo de medro), mientras que el 20,8% restante se encontraba asintomático. El 62,5% de los pacientes iniciaron las manifestaciones clínicas  $\leq 1$  año antes de acudir a la consulta.

En el momento del diagnóstico los z-score del peso e IMC para todos los pacientes de la muestra se encontraron dentro de la normalidad. En cuanto al z-score de talla, existían dos pacientes con z-score  $< -2$  DS. Las niñas tenían un z-score de peso y talla más bajo que los niños al diagnóstico, lo que se observó con resultados significativos (Tabla I).

El 25% de los pacientes presentaba sideremia menor de 60 mcg/dl. El 25% de los pacientes presentaba ferritina menor de 15 ng/ml. Se encontraron tres pacientes con cifras bajas de fosfatasa alcalina (FA). La hemoglobina, calcemia y fosforemia fueron normales en todos los niños. Los valores medios de los parámetros analíticos en el momento del diagnóstico se muestran en la tabla II.

El 100% de los pacientes tenía niveles de AC\_TGt positivos al diagnóstico. El 70,8% de ellos presentaba cifras diez veces superiores a las normales. El 70,1% de los pacientes tuvo anti-DGP IgA positivos y el 79,2% de los pacientes, anti-DGP IgG positivos ( $> 10$  mg/dl). En los seis pacientes en los que se estudiaron los EMA, estos fueron positivos.

El 95,4% de los niños presentó al menos un alelo que codificaba HLA-DQ2 y en un paciente se encontró la genética HLA-DQ8 (4,7%). El 28,6% eran HLA-DQ2 homocigotos.

**Tabla I. Variables antropométricas al diagnóstico de enfermedad celiaca. Muestra total y distribución por sexos**

Variables	Niños (n = 12)	Niñas (n = 12)	Total (n = 24)
Peso (kg)	$33,0 \pm 10,1$	$21,7 \pm 8,37$	$27,4 \pm 11$
Talla (cm)	$139,5 \pm 13,5$	$118,2 \pm 19,5$	$128,9 \pm 20$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$16,5 \pm 2$	$14,9 \pm 1,2$	$15,7 \pm 1,8$
ZS_Peso	$-0,3 \pm 0,7$	$-1 \pm 0,48$	$-0,7 \pm 0,7$
ZS_Talla	$-0,2 \pm 1,1$	$-1,1 \pm 0,88$	$-0,6 \pm 1,1$
ZS_IMC	$-0,4 \pm 0,6$	$-0,8 \pm 0,48$	$-0,6 \pm 0,6$

IMC: índice de masa corporal; ZS: z-score.

**Tabla II. Variables analíticas al diagnóstico de enfermedad celiaca. Muestra total y distribución por sexos**

Variables	Niños (n = 12)	Niñas (n = 12)	Total (n = 24)
Hb (g/dl)	$14 \pm 1,3$	$13 \pm 0,73$	$14 \pm 1,1$
Fe (mcg/dl)	$78 \pm 28$	$80 \pm 29,9$	$79 \pm 28$
Ferritina (ng/ml)	$37 \pm 28$	$26 \pm 14,2$	$31 \pm 22$
Ca (mg/dl)	$9,6 \pm 0,5$	$9,8 \pm 0,57$	$9,7 \pm 0,5$
P (mg/dl)	$4,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,31$	$5 \pm 0,4$
FA (U/l)	$482 \pm 159$	$376 \pm 124$	$429 \pm 148$

Hb: hemoglobina; Fe: hierro; Ca: calcio; P: fósforo; FA: fosfatasa alcalina.

El 41,7% del total de los pacientes tenían en la biopsia duodenal un grado IIC de atrofia vellositaria según la clasificación de Marsh modificada. En cinco pacientes no se realizó biopsia duodenal porque cumplieron los nuevos criterios de la ESPGHAN para el diagnóstico de EC.

### HALLAZGOS DEL ESTUDIO CON DXA

Los distintos parámetros de la DXA en el momento del diagnóstico y tras la realización de una dieta sin gluten se muestran en la tabla III. Los niños incluidos en el estudio presentaron niveles similares en dichos parámetros antes y después del tratamiento. Todos los pacientes tenían una mineralización ósea normal en los dos momentos del estudio.

### CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS

Las siguientes variables cuantitativas fueron correlacionadas entre sí: meses de evolución clínica antes del diagnóstico, peso, talla, IMC, z-scores de los mismos, parámetros analíticos del metabolismo del hierro y calcio/fósforo, niveles de AC\_TGt, anti-DGP IgA, anti-DGP IgG, TBLH\_DMO, TBLH\_Z y L1-L4\_Z Total\_fem. Los resultados se muestran en la tabla IV.

Destaca que el tiempo de evolución hasta el diagnóstico se correlacionó de forma negativa ( $r = -0,523$ ) con las cifras de calcio ( $p = 0,031$ ).

### COMPARACIÓN DE PARÁMETROS DE LA DXA EN FUNCIÓN DE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LOS RESULTADOS DE ALGUNOS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La comparación de los resultados de la DXA entre los grupos obtenidos al dividir la muestra de acuerdo a los parámetros clíni-

**Tabla III.** Variables de la DXA al diagnóstico de enfermedad celiaca (M1) y tras realización de una dieta sin gluten (M2). Muestra total y distribución por sexos

Variables	Niños (n = 12)		Niñas (n = 12)		Total (n = 24)	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2
TBLH_DMO	0,8 ± 0,1	0,837 ± 0,1	0,7 ± 0,13	0,692 ± 0,14	0,7 ± 0,1	0,746 ± 0,2
TBLH_Z	0,1 ± 0,8	0,516 ± 0,9	- 0,6 ± 1	- 0,47 ± 0,92	- 0,1 ± 0,9	- 0,99 ± 1
L1-L4_Z	- 0,5 ± 1	- 0,08 ± 0,9	- 0,6 ± 0,91	- 0,68 ± 0,99	- 0,5 ± 0,9	- 0,44 ± 1
Total_fem	0,8 ± 0,2	0,917 ± 0,2	0,7 ± 0,14	0,712 ± 0,15	0,8 ± 0,2	0,788 ± 0,2

TBLH\_DMO: densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo (g/cm<sup>2</sup>); TBLH\_Z: z-score de TBLH; L1-L4\_Z: z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; Total\_fem: densidad mineral ósea total del fémur (g/cm<sup>2</sup>).

**Tabla IV.** Correlación (valor r) entre variables clínicas, analíticas, serológicas y parámetros de DXA, obtenidos al diagnóstico de la enfermedad celiaca

Var	T. evol	ZS_IMC	Anti-DPG IgA	Anti-DPG IgG	AC_TG	TBLH_DMO	TBLH_Z	L1-L4_Z	Total_fem
Hb	0,191	0,313	0,146	-0,088	-0,325	0,579 <sup>†</sup>	0,570*	0,179	0,417*
Fe	0,074	0,471*	- 0,462*	-0,377	-0,265	0,061	-0,212	-0,246	-0,038
Fer	0,022	-0,023	-0,104	- 0,505*	-0,513*	0,542 <sup>†</sup>	0,281	0,066	0,496*
Ca	- 0,523*	-0,274	0,034	-0,016	-0,238	-0,331	-0,074	-0,336	-0,412
P	-0,449	-0,029	0,025	0,409	-0,318	-0,47	-0,464	-0,692*	-0,623*
FA	0,455	0,199	0,017	-0,029	0,052	0,474	0,582*	0,336	0,407

Hb: hemoglobina (g/dl); Fe: hierro (mcg/dl); Fer: ferritina (ng/ml); Ca: calcio (mg/dl); P: fósforo (mg/dl); FA: fosfatasa alcalina (U/L); T. evol: tiempo de evolución de la clínica hasta M1; anti-DPG IgA: anticuerpos antigliadina deaminada IgA; anti-DPG IgG: anticuerpos antigliadina deaminada IgG; AC\_TG: anticuerpos antitransglutaminasa; TBLH\_DMO: densidad mineral ósea corporal total exceptuando el cráneo (g/cm<sup>2</sup>); TBLH\_Z: Z-score de TBLH; L1-L4\_Z: Z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; Total\_fem: densidad mineral ósea total del fémur (g/cm<sup>2</sup>). \*p < 0,05; <sup>†</sup>p < 0,01.

cos y dependientes de los exámenes complementarios que implicaban supuestamente mayor gravedad se muestran en la tabla V.

Los pacientes que tuvieron síntomas en el momento del diagnóstico tuvieron niveles significativamente más bajos en el L1-L4\_Z y en la DMO total del fémur con respecto a los que estaban asintomáticos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de la DXA para el resto de grupos de pacientes.

## DISCUSIÓN

La EC es una enfermedad sistémica inmunomediada, desencadenada por el consumo de gluten en individuos genéticamente predispuestos (1). En niños se caracteriza por la presencia de clínica típica de malabsorción, pérdida de masa muscular, falta de apetito, distensión, diarrea, esteatorrea y fallo de medro. Sin embargo, como ocurre entre los pacientes adultos, en los que destacan las formas clínicas oligosintomáticas con menor repercusión serológica e histológica que la descrita clásicamente en la infancia (11), es cada vez más frecuente el diagnóstico de niños con formas no clásicas u oligosintomáticas de EC (4). Uno de los síntomas extradigestivos característicos es la disminución de la densidad mineral ósea. Más del 70% de pacientes con EC tienen

una pérdida de masa ósea en la edad adulta (5). En el estado de salud ósea juega un papel importante la ingesta de calcio. Los aportes recomendados de dicho mineral no se alcanzan en el 75% de niños y adultos de la población española (12). A su vez, en la enfermedad celiaca existe una disminución de la absorción de calcio. Ambos factores implican una situación de riesgo para la salud del hueso del niño celiaco, que es un hueso en formación y desarrollo (13).

Nuestro estudio fue planteado para conocer el estado de la densidad mineral ósea de los niños celiacos cuando son diagnosticados y observar qué modificaciones se producían en ella tras el tratamiento con una DSG. Además, se describieron diversas características de los pacientes, con el fin de conocer si alguno de los subgrupos con mayor gravedad teórica clínica-analítica-anatomopatológica tenía menor DMO, de forma que fuera posible realizar recomendaciones sobre la indicación de estudio con DXA en niños con EC.

La densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) es la técnica de elección para la detección de la densidad mineral ósea (DMO) y, por lo tanto, para determinar su afectación (14). Recientemente, se han cambiado los términos osteoporosis y osteopenia en pediatría por el de "baja densidad mineral ósea" (LBMD) cuando la puntuación z sea menor a -2 DS (14). Existen otros procedimientos utilizados para evaluar la DMO

**Tabla V.** Comparación de las distintas variables con perfil de mayor gravedad con las variables de la DXA

Variables	L1-L4_Z		TBLH_Z		Total_fem	
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Clínica	-0,95 ± 0,95	0,22 ± 0,47* (p = 0,03)	-0,27 ± 1,03	0,32 ± 0,19 (p = 0,055)	0,73 ± 0,17	0,88 ± 0,12* (p = 0,036)
Diarrea	-0,63 ± 1,21	-0,76 ± 0,91	0,78 ± 1,30	-0,29 ± 0,75	0,76 ± 0,26	0,76 ± 0,14
Evol clínica ≤ 12 m	-0,5 ± 0,85	-1,10 ± 1,08	0,4 ± 0,58	-0,30 ± 1,23	0,74 ± 0,15	0,79 ± 0,20
IMC ZS < -1	-1,25 ± 0,83	-0,59 ± 0,97	-1,25 ± 0,83	-1,25 ± 0,83	0,63 ± 0,12	0,79 ± 0,16
Ferritina ≤ 15 ng/ml	-1,02 ± 1,14	-0,67 ± 0,94	-0,51 ± 0,98	-0,06 ± 0,92	0,68 ± 0,16	0,79 ± 0,17
ACTG > 10 VN	-0,65 ± 0,93	-0,9 ± 1,10	-0,20 ± 1,10	0,08 ± 0,35	0,76 ± 0,18	0,76 ± 0,15
DQ2 homocigoto	-0,57 ± 0,79	-0,78 ± 1,09	-0,36 ± 1,28	0,02 ± 0,89	0,72 ± 0,14	0,77 ± 0,19
Bx Marsh IIIC	-0,93 ± 1,06	-0,22 ± 0,91	-0,10 ± 0,58	0,42 ± 0,82	0,75 ± 0,12	0,83 ± 0,21

L1-L4\_Z: z-score de densidad mineral ósea de la región lumbar L1-L4; TBLH\_Z: z-score de densidad mineral ósea corporal total con exclusión de la cabeza; Total\_fem: densidad mineral ósea total del fémur (g/cm<sup>2</sup>); IMC ZS < -1: z-score de IMC < -1; ACTG > 10 VN: cifras de anticuerpos antitransglutaminasa tisular > a diez veces los valores normales; Bx: biopsia duodenal. \*p ≤ 0,05.

como la radiografía convencional, la radiogrametría, la absorciometría radiográfica simple (SXA), la tomografía computarizada cuantitativa espinal y periférica (QCT/pQCT), el ultrasonido cuantitativo (QUS) y la resonancia magnética. Estas técnicas difieren en su precisión, exactitud y capacidad discriminatoria y en su metodología, disponibilidad y utilidad en la práctica clínica (15). La DXA es la que ha demostrado mejor correlación entre los hallazgos en la DMO y el riesgo de fractura. Asimismo, es la que posee más tablas de referencias en población pediátrica. Las QCT aportan mucha información así como radiación, por lo que su uso no está indicado en la infancia. Así bien, recientemente se han establecido unas recomendaciones generales y unos protocolos para minimizar la exposición a la radiación, lo que se consigue realizando una correcta calibración y análisis de los resultados con el *software* apropiado para niños (16). La ultrasonografía (QUS) es una técnica fácil, rápida, barata e inocua y algunos autores como Alonso Franch y cols. abogan por la realización como *screening* de LBMD (17).

La International Society for Clinical Densitometry (ISCD) indica que la DXA es el método preferido para la evaluación de la densidad mineral ósea, seleccionando la columna vertebral y el análisis corporal total con exclusión de la cabeza como las mejores zonas para el estudio. El intervalo mínimo para realizar seguimiento densitométrico es de 6-12 meses. Existen bases de datos con valores de normalidad en distintas situaciones de edad, sexo, raza y programas informáticos pediátricos que analizan estos resultados (14). La DXA puede ser útil en la evaluación del estado óseo en diferentes enfermedades crónicas y es recomendable su realización en aquellas patologías que cursan con disminución de la DMO por distintos mecanismos y en las que el riesgo de fractura sea alto. La evaluación ósea y el diagnóstico de LBMD es útil para el inicio de un tratamiento precoz y la prevención de fracturas en la edad adulta.

En nuestro estudio, los niños con enfermedad celiaca tenían una densidad mineral ósea normal en el momento en el que fueron diagnosticados de dicha enfermedad.

Hay numerosos estudios en pacientes adultos celiacos que evalúan el estado del hueso y el riesgo de fracturas al diagnóstico de la enfermedad (5), pero no son tantos los realizados en población pediátrica (18-21).

En el año 1993, Mora y cols. ya se empezaron a preocupar por el estado de salud ósea de los niños celiacos y evaluaron la DMO radial de 33 niños en el momento del diagnóstico y después de que consumieran una dieta sin gluten, observando cifras más bajas de DMO en los celiacos que en los pacientes control al diagnóstico y cómo con el tratamiento mejoraba más su DMO que la de los controles (18). En 2001, el mismo autor estudió a 19 niños celiacos con un diseño similar y observó la mejoría de la DMO con la DSG. Además, valoró la FA y el telopéptido N-terminal del colágeno tipo I, de los cuales detectó cifras más bajas en los celiacos (19). En otro estudio más reciente fue valorada la DMO de 54 niños celiacos a la vez que se estudiaron los niveles de vitaminas K y D, y se observaron LBMD en el 10-20% de los pacientes al diagnóstico, independientemente de los síntomas que presentaban, y deficiencias en las vitaminas liposolubles, con mejoría de las vitaminas tras la DSG (20). En el estudio de Kuloğlu Z y cols., realizado en 109 niños celiacos, se detectó una baja DMO en aproximadamente un 25% del total (21).

El hecho de encontrar en la literatura evidencias de LBMD en enfermos celiacos en el momento del diagnóstico en una proporción variable, aunque no desdeñable, podría alertarnos a añadir dentro de la batería de pruebas complementarias indicadas al diagnóstico de la enfermedad celiaca la realización de una DXA a todos estos niños, como recomendaban Pietzak en 2005 o la International Society for Clinical Densitometry (ISCD) en 2007 (22,23). El presente estudio, sin embargo, demuestra que en

nuestro medio los niños con enfermedad celiaca tienen una densidad mineral ósea normal en el momento en el que son diagnosticados. El tipo de pacientes y el medio geográfico y económico en que son diagnosticados parecen jugar un papel importante en las características de su mineralización ósea. Es imprescindible, por tanto, tener en cuenta el perfil de los pacientes incluidos en los estudios. Así, por ejemplo, en el estudio de Kuloğlu Z y cols. presentaban retraso de las variables antropométricas cerca del 40% de los niños y alteraciones del perfil férrico incluso hasta el 80% de los pacientes (21). No es exagerado pensar que los datos de la densitometría podrían estar influidos por la gravedad de la clínica de los pacientes expuestos. En pacientes con características clínicas, analíticas, serológicas y anatomopatológicas similares a las de los pacientes de nuestro estudio no parece necesario realizar valoración de su DMO en el momento del diagnóstico, puesto que resulta improbable que se encuentre alterada.

La DMO de los pacientes de nuestra muestra no sufrió modificaciones significativas tras 6-12 meses de exclusión del gluten de la dieta. Esto es acorde con lo expuesto en 2001 por Kalayci y cols., los cuales observaron mejoría de la DMO pero sin que la LBMD se resolviera tras un año de DSG, especialmente en los pacientes sin manifestaciones gastrointestinales (24).

Por el contrario, en la literatura se describen numerosos estudios en los que se observa una recuperación de la salud del hueso tras un año de tratamiento. En un estudio realizado por Mora y cols., analizaron a 44 pacientes celíacos e hicieron un control tras un año de DSG a 25 de ellos y a controles sanos. Detectaron menor DMO en los pacientes celíacos en el momento del diagnóstico y observaron cómo tras un año de tratamiento ya no había diferencias significativas entre los grupos (25). Otro estudio posterior, realizado por el mismo grupo de trabajo, analizó a 22 pacientes y obtuvo resultados en la misma línea (26).

Es generalmente aceptado que una dieta libre de gluten parece promover un aumento de la DMO en niños celíacos con normalización progresiva de la mineralización ósea. Este hecho no pudo ser comprobado en el presente estudio puesto que nuestros pacientes no presentaban una DMO alterada al diagnóstico ni tras el tratamiento. En este hecho, parecen jugar, de nuevo, un papel muy importante las características particulares de cada paciente y el medio en el que están inmersos.

En nuestros pacientes se observó una correlación positiva entre los niveles de hemoglobina y FA con el TBLH\_Z y negativa entre el Z\_L1-L4 y la fosforemia. En ese mismo sentido, otros autores encontraron una correlación positiva entre el nivel de calcio y la DMO y el contenido mineral óseo (24). Asimismo, en un estudio italiano pudo observarse que las concentraciones plasmáticas de FA de los niños celíacos fueron significativamente inferiores a las de los sujetos control en el momento del diagnóstico, con un aumento de las cifras con el tratamiento (26).

Kavak y cols., en 2003, compararon a 34 niños celíacos no tratados y 28 que realizaban la DSG desde hacía un año, encontrando niveles más bajos de calcio y más altos de parathormona en los pacientes no tratados (27). Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que en nuestra serie también pudiera demostrarse una correlación negativa entre el tiempo de evolución y la calcemia, lo

que sugiere quizás en su conjunto un mayor riesgo de afectación en la mineralización ósea en los paciente que llevaban un tiempo de evolución más prolongado antes del inicio de la dieta.

En los niños que presentaban un perfil clínico-analítico de mayor gravedad, como sería el compuesto por los pacientes con cifras más bajas de ferritina, con niveles de anticuerpos más elevados, genética con HLA-DQ2 homocigoto y con mayor atrofia vellositaria, tampoco se pudo observar que la DMO estuviera más afectada que en los que no tenían esas características. Solo se encontraron diferencias significativas en los pacientes que tuvieron síntomas en el momento del diagnóstico con respecto a los que estaban asintomáticos, teniendo los pacientes sintomáticos niveles más bajos de DMO en columna y fémur.

Vaquero y cols. encontraron una asociación entre la presencia de los alelos que codifican HLA-DQ2/8 en homocigosis y títulos más altos de anticuerpos y grados más avanzados de atrofia duodenal (28), al igual que otros autores que observaron una correlación entre el riesgo de tener EC y el presentar los genes de HLA-DQ2 en homocigosis, lo que podría ser útil con fines de seguimiento (29).

Hay estudios que observan cómo los pacientes con IMC más bajo y con daño histológico avanzado (Marsh IIIc) podían presentar mayor afectación ósea (30). Por el contrario, y coincidiendo con los resultados del presente estudio, Margoni D y cols. no pudieron encontrar ningún parámetro bioquímico con alto valor predictivo positivo para el desarrollo de LBMD (31).

Diversos estudios han detectado afectación de la DMO en los pacientes celíacos cuando son diagnosticados y han percibido mejoría en la evaluación tras un año de tratamiento (18-21,24-26). Por otro lado, otros autores refieren que tras dos años de DSG no está garantizada la normalización de la DMO y apuntan que no hay datos analíticos predictivos, por lo que indican la DXA a todos los niños celíacos (31). Finalmente, otros detectan que los pacientes que realizan mal la DSG (EMA positivos tras dos años del diagnóstico) pueden presentar LBMD (32) y se recomienda la DXA solo si la adherencia al tratamiento no fuera adecuada y después de un año del diagnóstico (5).

No parecen existir, por tanto, unas indicaciones claras de a qué pacientes y en qué momento debe realizarse este procedimiento diagnóstico. En las últimas recomendaciones de la ISCD (33), se reserva el uso de la DXA a situaciones en las que se sospeche que pueda haber fracturas y un beneficio para el paciente. Asimismo, se restringe su uso por aspectos de gestión. Concluyen que la DXA no está indicada de forma rutinaria para la valoración de niños celíacos y que únicamente se solicitará en aquellos que presenten una desnutrición grave, un importante estancamiento ponderoestatural y aquellos que no mejoren a pesar de una dieta estricta sin gluten. Nuestros hallazgos concuerdan en gran medida con estas recomendaciones puesto que de ellos se desprende que solo es previsible encontrar afectación en la DMO de los niños celíacos cuando las manifestaciones clínicas de la enfermedad están presentes y, probablemente, si el tiempo de evolución de estas manifestaciones es prolongado.

En cualquier caso, siguen siendo necesarios más estudios que aclaren definitivamente las características del paciente en el

que estaría indicado realizar la DXA, en cuánto tiempo realizar el seguimiento o conocer si estudiar la DMO sirve para conocer el pronóstico de padecer fracturas en la edad adulta.

## CONCLUSIONES

En nuestro medio, los niños con enfermedad celiaca tienen una densidad mineral ósea normal al ser diagnosticados y esta no varía significativamente tras realizar una dieta sin gluten.

Cifras bajas de fosfatasa alcalina y altas de fósforo se correlacionan con menor DMO. Los niveles de calcio sérico son menores cuanto más larga haya sido la evolución clínica.

No parece necesario realizar valoración de la DMO en niños con características similares a las de los participantes de nuestro estudio. Únicamente podría estar indicada esta valoración en caso de que hayan presentado clínica de evolución prolongada antes del diagnóstico, ya que los niveles de calcio son menores cuanto más larga sea la evolución clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
- Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(Suppl 1):S7-9.
- Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sánchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:522-6.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, HR P, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
- Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Ríos LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol* 2012;26:819-29.
- Hjelle AM, Apalset E, Mielnik P, Bollerslev J, Lundin KEA, Tell GS. Celiac disease and risk of fracture in adults. *Osteoporos Int* 2014;25:1667-76.
- Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (estudio transversal). Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2011.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
- 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Consultado 02 de diciembre 2015. Disponible en: [http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage])
- Vaquero L, Álvarez-Cuenllas B, Rodríguez-Martín L, Aparicio M, Jorquera F, Olcoz JL, et al. A review of diseases related to the intake of gluten. *Nutr Hosp* 2015 1;31:2359-71.
- Ortega Anta RM, Jiménez Ortega AI, López-Sobaler AM. Calcium and health. *Nutr Hosp* 2015;31(Suppl 2):10-7.
- Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzo F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:198025.
- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS; International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2014;17:219-24.
- Pande KC. Digital X-ray radiogrammetry: a new technique for bone mineral density estimation in osteoporosis. *Indian J Orthop* 2004;38:73-9.
- Adams JE, Engelke K, Zemel BS, Ward KA; International Society of Clinical Densitometry. Quantitative computer tomography in children and adolescents: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014;17:258-74.
- Alonso Franch M, Redondo Del Río MP, Suárez Cortina L; en Nombre del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Nutrition and bone health in children. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:80.e1-11.
- Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, et al. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993;57:224-8.
- Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;139:516-21.
- Mager DR, Qiao J, Turner J. Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:488-95.
- Kuloglu Z, Kirsacoglu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J* 2009;50:617-23.
- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: Achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135-41.
- Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:43-58.
- Kalayci AG, 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:E89.
- Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. 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.
- Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes of bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten free diet. *Am J Clin Nutr* 2004;79:148-54.
- Kavak US, Yuce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:434-6.
- Vaquero L, Caminero A, Núñez A, Hernando M, Iglesias C, Casqueiro J, et al. Coeliac disease screening in first-degree relatives on the basis of biopsy and genetic risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:263-7.
- Biagi F, Bianchi PI, Vattiato C, Marchese A, Trotta L, Badulli C, et al. Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:46-50.
- Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:175-80.
- Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:680-4.
- Blazina S, Bratanic N, Campa AS, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone* 2010;47:598-603.
- Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högl W, Mughal MZ, Schönau E, et al.; International Society for Clinical Densitometry. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014;17:281-94.