

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



Prevalencia de lesiones histopatológicas en niños con sospecha de enfermedad celiaca que no cumplen criterios ESPGHAN 2019 para el diagnóstico

Nombre del Tutor Clínico: Luis Grande Herrero

Servicio del tutor: Pediatría

Nombre de la Tutora Metodológica: Emilia Condes Moreno

Nombre de la alumna: Claudia Heit Carbajo

Curso: 6º

Hospital: Hospital Universitario de Getafe

Villaviciosa de Odón, mayo 2025

ÍNDICE:

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVES:	1
2. ABSTRACT AND KEY WORDS:	2
3. INTRODUCCIÓN:	3
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	6
4.1. HIPÓTESIS	6
4.2. OBJETIVO PRINCIPAL:	6
4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS:	7
5. METODOLOGÍA:	7
6. RESULTADOS:	10
7. DISCUSIÓN:	21
8. CONCLUSIONES:	26
9. BIBLIOGRAFÍA:	27
10. ANEXOS:	I
I. ANEXO 1: COMPROMISOS DEL INVESTIGADOR	I
II. ANEXO 2: VARIABLES DEL ESTUDIO	II
III. ANEXO 3: COMITÉ DE ÉTICA	IV

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Clasificación de Marsh-Oberhuber	5
Tabla 2. Criterios ESPGHAN 2019*	6
Tabla 3. Características demográficas, serológicas y clínicas de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml	11
Tabla 4. Lesiones histopatológicas de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml	12
Tabla 5. Edad de los pacientes en función del grado de lesión histopatológica	13
Tabla 6. Prevalencia de EMA-IgA de los subgrupos con TGA-IgA < 50 y TGA-IgA 50 – 100 U/ml	15
Tabla 7. Matriz de contingencia entre la positividad de EMA-IgA y el diagnóstico histológico de EC	16
Tabla 8. Distribución de los niveles séricos de TGA-IgA y de los grados de lesión histopatológica según la clínica gastrointestinal.....	17
Tabla 9. Distribución de los niveles séricos de TGA-IgA según el grado de lesión histopatológica	18
Tabla 10. Lesiones histopatológicas de los subgrupos con TGA-IgA < 50 y TGA-IgA 50 – 100 U/ml	20

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio	10
Figura 2. Lesiones histopatológicas de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml	12
Figura 3. Mediana de edad según el grado de lesión histopatológica	13
Figura 4. Niveles séricos de TGA-IgA en las distintas edades.....	14
Figura 5. Prevalencia de EMA-IgA según TGA-IgA.....	15
Figura 6. Distribución de los grados de lesión histopatológica según la clínica gastrointestinal	18
Figura 7. Distribución de los niveles séricos de TGA-IgA según el grado de lesión histopatológica.....	19
Figura 8. Prevalencia de lesiones histopatológicas según TGA-IgA	20

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

INTRODUCCIÓN: La enfermedad celiaca es una enfermedad sistémica inmunomediada originada por el consumo de gluten. El algoritmo diagnóstico de esta enfermedad se basa en el cumplimiento de los criterios ESPGHAN 2019, entre los que se encuentra presentar unos niveles séricos ≥ 10 veces el límite superior de lo normal de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2. Sin embargo, el manejo de los niños con títulos de anticuerpos anti-transglutaminasa positivos bajos, es decir, < 10 veces el límite superior de lo normal supone un reto diagnóstico, así como terapéutico.

OBJETIVO: Este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de lesiones histopatológicas en pacientes pediátricos con títulos de anticuerpos anti-transglutaminasa positivos bajos y moderados en el momento del diagnóstico (definidos como < 5 y $5-10$ veces del límite superior de lo normal, respectivamente). La hipótesis fue que el 92% de estos pacientes tienen alteraciones en la mucosa duodenal.

MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo con 35 pacientes menores de 14 años con sospecha de celiaquía y niveles séricos de anticuerpos anti-transglutaminasa < 10 veces el límite superior de lo normal que acudieron a las consultas entre los años 2019 y 2023. La recogida de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas.

RESULTADOS: La mediana de edad fue de 9 años (RIC: 3,5-11,5) y el 74,3% eran mujeres. Los niveles séricos de anticuerpos anti-transglutaminasa mostraron una mediana de 33 U/ml (RIC: 23-62,5). El estadio Marsh 3b fue el patrón histopatológico predominante, que se identificó en 11 niños (31,4%). El 91,4% presentó alteraciones en la mucosa duodenal, clasificadas como Marsh ≥ 1 , mientras que 27 pacientes (77,1%) mostraron lesiones compatibles con enfermedad celiaca, definidas como un grado Marsh ≥ 2

CONCLUSIONES: Los pacientes pediátricos con títulos de TGA-IgA positivos bajos y moderados muestran en una proporción significativa lesiones histopatológicas compatibles con enfermedad celiaca.

PALABRAS CLAVE: anticuerpos anti-transglutaminasa; anticuerpos anti-endomisio; biopsia; diagnóstico; enfermedad celiaca; ESPGHAN; niños

2. ABSTRACT AND KEY WORDS:

BACKGROUND: Celiac disease is a systemic immune-mediated disease caused by the consumption of gluten. The diagnostic algorithm for this disease is based on compliance with the ESPGHAN 2019 criteria, which include serum levels of IgA antibodies against transglutaminase type 2 ≥ 10 times the upper limit of normal. However, the management of children with low positive anti-transglutaminase antibody titers, < 10 times the upper limit of normal, is a diagnostic as well as therapeutic challenge.

OBJECTIVE: This study aimed to determine the prevalence of histopathological lesions in pediatric patients with low and moderate positive anti-transglutaminase antibody titers at diagnosis (defined as < 5 and $5 - 10$ times the upper limit of normal, respectively). The hypothesis was that 92% of these patients have duodenal mucosal abnormalities.

METHODS: A retrospective study was conducted with 116 patients under 14 years of age with suspected celiac disease and serum levels of anti-transglutaminase antibodies < 10 times the upper limit of normal who attended consultations between 2019 and 2023. Data collection was carried out by reviewing medical records.

RESULTS: The median age was 9 years (IQR: 3.5–11.5), and 74.3% were female. Serum anti-transglutaminase antibody levels showed a median of 33 U/ml (IQR: 23–62.5). Marsh stage 3b was the predominant histological pattern, identified in 11 children (31.4%). Duodenal mucosal changes, classified as Marsh ≥ 1 , were present in 91.4% of patients, while 27 patients (77.1%) showed lesions compatible with celiac disease, defined as Marsh grade ≥ 2 .

CONCLUSION: Pediatric patients with low and moderate positive TGA-IgA titers show in a significant proportion histopathological lesions compatible with celiac disease.

KEYWORDS: anti-transglutaminase antibodies; anti-endomysial antibodies; biopsy; diagnosis; celiac disease; ESPGHAN; children

3. INTRODUCCIÓN:

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad sistémica inmunomediada originada por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas, que afecta a individuos genéticamente susceptibles (haplotipos HLA DQ2 y DQ8). Se caracteriza por un conjunto variable de síntomas, digestivos o extradigestivos, anticuerpos específicos y enteropatía. (1)

Se estima que la EC afecta aproximadamente al 1% de la población occidental (2), siendo la prevalencia en la población infantil de España cercana al 0,6%. En cuanto a la incidencia de la EC en la población pediátrica española se estima que se presenta en aproximadamente 1 de cada 71 niños (3).

Las manifestaciones clínicas de la EC pueden dividirse en síntomas gastrointestinales y extraintestinales. En cuanto a los primeros, se incluyen diarrea crónica o intermitente, distensión abdominal, náuseas o vómitos de repetición, dolor abdominal crónico y estreñimiento crónico. En cuanto a los síntomas extraintestinales, se observan diversos trastornos como retraso en el crecimiento, talla baja, pérdida de peso, anemia por déficit de hierro, alteración en las pruebas de función hepática, aftosis bucal recurrente, retraso puberal, amenorrea, fatiga crónica, irritabilidad, dermatitis herpetiforme, fracturas óseas ante traumatismos leves, osteoporosis, neuropatía, defectos del esmalte dental y artritis o artralgiás (2).

Se han identificado diversos grupos de riesgo que presentan una mayor probabilidad de desarrollar EC en comparación con la población general. Entre estos grupos se incluyen los familiares de primer grado de individuos con EC, personas con déficit de IgA, pacientes con diabetes mellitus tipo I, aquellos con enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedades hepáticas autoinmunes, así como individuos con síndromes genéticos como el síndrome de Down, síndrome de Turner o síndrome de Williams (4).

El diagnóstico precoz de la EC es crucial para prevenir complicaciones a largo plazo (2), y se basa principalmente en la clínica, los marcadores serológicos, el estudio genético, la biopsia intestinal y la respuesta a la retirada del gluten de la dieta.

Los marcadores serológicos de la EC incluyen los anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2 (TGA-IgA), los anticuerpos anti-endomisio (EMA-IgA) y los anticuerpos IgG contra los péptidos de la gliadina desamidada (DGP-IgG). Los TGA-IgA presentan una elevada sensibilidad (95%), aunque su especificidad es algo menor (90%) y pueden estar elevados a títulos bajos en enfermedades autoinmunes, hepáticas e infecciones (2). Por otro lado, los EMA-IgA son los marcadores más específicos (98%) para la EC (1), aunque suponen una técnica cara.

Resulta relevante señalar la EC seronegativa (ECSN), la cual se define por la negatividad de los TGA-IgA en presencia de una histología positiva en la biopsia intestinal asociada a la presencia de haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8 (5). Sobre su patogénesis, se ha propuesto que puede deberse a la incapacidad de los TGA-IgA de alcanzar la circulación sistémica (6). En los pacientes con EC clásica, los TGA-IgA se generan a nivel de la mucosa intestinal y posteriormente atraviesan la barrera epitelial para llegar al torrente sanguíneo, donde pueden ser detectados mediante pruebas serológicas (7,8). Sin embargo, se ha demostrado que en la ECSN los TGA-IgA permanecerían confinados en la lámina propia intestinal debido a su alta afinidad por el antígeno. Esta fuerte interacción favorece la formación de depósitos locales de inmunocomplejos, impidiendo su liberación a la circulación y explicando así la negatividad de las pruebas serológicas (9,10). Por todo esto, el diagnóstico de la ECSN representa un desafío clínico que requiere un alto índice de sospecha y no debe ser pasado por alto (11).

Respecto al estudio genético consiste en la determinación de los haplotipos HLA DQ2 y DQ8. La ausencia de estos haplotipos permite excluir la EC con una certeza del 99%. No obstante, su positividad no confirma la EC, dado que entre el 25 y el 30% de la población presenta dichos genes sin necesidad de presentar EC (2).

En cuanto a la biopsia intestinal, se realiza mediante endoscopia digestiva alta (EDA), recomendándose la toma de cuatro muestras de duodeno distal y una de bulbo duodenal, debido a la distribución parcheada de la lesión histológica en la EC. Es importante señalar que la lesión histopatológica de la EC no es específica, ya que otras patologías también pueden causar enteritis linfocítica y atrofia duodenal (2). Así bien,

los hallazgos histopatológicos de la biopsia duodenal que orientan a la EC son la atrofia vellositaria de la mucosa duodenal, con hiperplasia de las criptas y aumento de los linfocitos intraepiteliales. Se emplea la clasificación de Marsh-Oberhuber para categorizar la histología encontrada (consultar **Tabla 1**), siendo necesario un grado de Marsh ≥ 2 para el diagnóstico de EC.

Tabla 1. *Clasificación de Marsh-Oberhuber*

Marsh 0 – Preinfiltrativa	No se diferencia de una mucosa normal
Marsh 1 – Infiltrativa	Aumento de linfocitos intraepiteliales con arquitectura vellositaria conservada
Marsh 2 – Hiperplásica	Aumento de linfocitos intraepiteliales e hiperplasia críptica
Marsh 3 – Destructiva	Aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia críptica y atrofia vellositaria (3a: atrofia parcial; 3b: atrofia subtotal; 3c: atrofia total)
Marsh 4 – Hipoplásica	Lesión atrófica irreversible de la mucosa

Por último, la respuesta a la retirada del gluten de la dieta podría considerarse en aquellos casos dudosos o con una elevada sospecha clínica, pero con pruebas serológicas negativas, estudio genético negativo o lesión histológica de bajo grado (3). Para ello, se debe proceder a la retirada del gluten de la dieta durante un mínimo de 6 meses, realizando un seguimiento clínico y analítico.

El tratamiento de la EC consiste en la eliminación estricta del gluten en la dieta, lo cual conlleva a una mejoría clínica, a la normalización funcional de la mucosa intestinal y a la prevención de las principales complicaciones asociadas, como las neoplasias del tracto digestivo.

La *Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)* publicó en 2019 unos criterios (12) para facilitar el diagnóstico de la EC y poder omitir la realización de biopsias duodenales en casos seleccionados (13–15) (consultar **Tabla 2**).

Tabla 2. *Criterios ESPGHAN 2019**

1. Niveles séricos ≥ 10 veces el límite superior de lo normal (LSN) de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2 (TGA-IgA)	
2. Anticuerpos anti-endomisio positivos (EMA-IgA)	
3. Clínica	* Se deben cumplir los 3 criterios

Sin embargo, los niños sintomáticos que presentan niveles séricos $< 10 \times$ LSN de TGA-IgA, no pueden ser diagnosticados de EC sin la realización de biopsia duodenal mediante endoscopia digestiva alta (16,17). Así mismo, se debe tener en cuenta que en ocasiones la histología es inespecífica e insuficiente para confirmar el diagnóstico (18). Por lo tanto, estaríamos frente a un número de pacientes pediátricos en los que llegar al diagnóstico final de EC conlleva un proceso más largo y dificultoso, asociado, además, a un mayor riesgo de sufrir las posibles complicaciones de la EC a largo plazo (19).

En base a todo esto y dada la importancia de un diagnóstico precoz, el objetivo de este estudio fue describir las lesiones histopatológicas y la clínica en pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Getafe que no cumplen criterios ESPGHAN 2019 para el diagnóstico, es decir aquellos que presentan niveles séricos $< 10 \times$ LSN de TGA-IgA.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

4.1. Hipótesis

El 92% de los pacientes pediátricos con niveles séricos de TGA-IgA $< 10 \times$ LSN tienen alteraciones en la mucosa duodenal.

4.2. Objetivo principal:

Determinar la prevalencia de lesiones histopatológicas en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad celiaca que presentan títulos de TGA-IgA positivos bajos y moderados en el momento del diagnóstico (definidos como < 5 y $5-10$ veces del límite superior de lo normal, respectivamente) en las consultas de Pediatría del HUG entre los años 2019 y 2023.

4.3. **Objetivos secundarios:**

- Determinar la edad de los niños con niveles séricos de TGA-IgA $< 10 \times \text{LSN}$
- Describir las características clínicas de los niños con niveles séricos de TGA-IgA $< 10 \times \text{LSN}$
- Determinar la prevalencia de EMA-IgA positivos en los niños con niveles séricos de TGA-IgA $< 10 \times \text{LSN}$ y comparar la prevalencia de EMA-IgA positivos en los niños con niveles séricos de TGA-IgA positivos bajos ($< 5 \times \text{LSN}$) frente a moderados ($5-10 \times \text{LSN}$)
- Determinar la prevalencia de haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8 positivos en los niños con niveles séricos de TGA-IgA $< 10 \times \text{LSN}$
- Determinar la asociación entre el grado de lesión histopatológica y las siguientes variables: la edad, la presencia de EMA-IgA y la sintomatología gastrointestinal
- Determinar la asociación entre los niveles séricos de TGA-IgA y la presencia de sintomatología gastrointestinal

5. **METODOLOGÍA:**

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo y transversal cuyos sujetos de estudio fueron los pacientes pediátricos menores de 14 años con sospecha de EC y niveles séricos de TGA-IgA $< 10 \times \text{LSN}$ que acudieron a las consultas externas de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario de Getafe entre los años 2019 y 2023. Se establecieron como criterios de exclusión: la presencia de deficiencia selectiva de IgA, el tratamiento con corticoides o inmunosupresores en el momento de la evaluación, así como la parasitación intestinal, por considerarse factores interferentes en la interpretación serológica y clínica del proceso diagnóstico.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la calculadora de tamaño muestral GRANMO. Concluimos que era necesario incluir en el estudio un mínimo de 116 niños con sospecha de EC para estimar la prevalencia de lesiones histopatológicas (que se esperaba que fuera del 92% (16,17)) con una precisión del 5% y un nivel de confianza del 95%.

En este estudio se analizaron diversas variables, siendo la variable principal las lesiones histopatológicas, en la que se evaluó el grado de afectación de la mucosa duodenal, considerando aspectos como el aumento de linfocitos intraepiteliales, la hiperplasia críptica y la atrofia vellositaria según la clasificación de Marsh. Se consideraron los grados 0 y 1 de Marsh como no diagnósticos de EC, mientras que los grados 2, 3 y 4 se clasificaron como diagnósticos de EC. Con respecto a las variables secundarias recogidas, se incluyeron: la edad al diagnóstico (1 – 14 años), los niveles séricos de TGA-IgA (10 – 100 U/ml, dado que el LSN en el HUG corresponde a 10 U/ml), la presencia de EMA-IgA (positivo/negativo), la presencia de haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8 (positivo/negativo), la presencia de clínica gastrointestinal (diarrea crónica, distensión abdominal, náuseas o vómitos, dolor abdominal, estreñimiento) y la presencia de clínica extraintestinal (talla baja, estancamiento ponderoestatural, anemia ferropénica, alteración de las pruebas de función hepática, aftosis bucal, retraso puberal, dermatitis herpetiforme, fatiga, irritabilidad, osteopenia, neuropatía, artritis, artralgiás, defectos esmalte dental) (ver Anexo II).

El proceso de recogida de información para la elaboración de la base de datos se realizó mediante la revisión de la documentación clínica de los pacientes. La estudiante estuvo en todo momento supervisada por el tutor. La base de datos fue pseudonimizada. Para el proceso de pseudonimización de la base de datos se diseñaron 2 bases de datos, asignándose un código de caso a cada paciente. En una base de datos se tenían los datos identificativos (custodiada por el tutor), en la otra base de datos no se incluyeron datos identificativos (usada por la estudiante). La base de datos no identificativa fue la empleada para realizar el análisis estadístico del estudio. La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del Hospital y no se incluyó en dispositivos móviles externos.

En cuanto al análisis estadístico se realizó primero un análisis descriptivo:

- Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%)

- Las variables cuantitativas han sido descritas mediante la media $\pm$ desviación típica ($\mu \pm dt$) en caso de seguir una distribución de normalidad, y mediante la mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso de no seguirla
- La normalidad de las variables ha sido comprobada mediante el test de Shapiro Wilk ($n > 0,05$ = normalidad)

A continuación, se realizó un análisis bivariado:

- Para medir la asociación entre 2 variables cualitativas independientes se ha usado el test Chi cuadrado
- Para medir la asociación entre una variable cualitativa de 2 categorías con una variable cuantitativa se ha usado el test T de Student o el U de Mann Whitney según distribución.
- Para medir la asociación entre una variable cualitativa de más de 2 categorías con una variable cuantitativa se ha usado el test de Anova o Kruskal Wallis según distribución.
- Para medir la asociación entre 2 variables cuantitativas se ha usado la regresión lineal o los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman según distribución.

El análisis se consideró estadísticamente significativo cuando el p-valor fue inferior a 5%. Este análisis estadístico se realizó mediante el programa Jamovi versión 2.3.28

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe (CEIm) con código CEImTFG76/24 (ver Anexo III). Se solicitó exención del consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo y observacional. El trabajo se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. El estudio se realizó conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

6. RESULTADOS:

Se revisaron un total de 42 historias clínicas de pacientes pediátricos con sospecha de EC que presentaban títulos de TGA-IgA positivos bajos y moderados en el momento del diagnóstico en las consultas de Pediatría del HUG entre los años 2019 y 2023. Un total de 7 pacientes fueron excluidos, por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de 35 pacientes (consultar **Figura 1**).

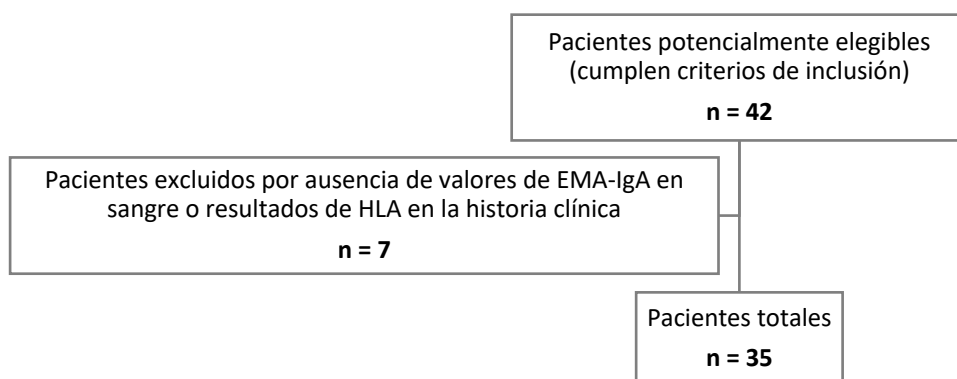


Figura 1. *Diagrama de flujo de la población del estudio*

Los 35 pacientes incluidos en el estudio tenían una edad comprendida entre 1 y 14 años, siendo la mediana de edad de 9 años (RIC: 3,5-11,5). De estos, 26 (74,3%) eran mujeres.

Los niveles de TGA-IgA en sangre mostraron una mediana de 33 (RIC: 23-62,5). El 88,6% (IC 95%: 73,2 – 96,8) de los pacientes presentaron EMA-IgA positivos en sangre. El 100% de los pacientes presentaron genética susceptible, mostrando el 88,6% el haplotipo HLA DQ2 y el 11,4% ambos haplotipos, DQ2 y DQ8, positivos.

En relación con la clínica digestiva, el 42,9% (IC 95%: 26,3 – 60,6) no presentó síntomas gastrointestinales, mientras que el 31,4% (IC 95%: 16,8 – 49,3) refirió dolor abdominal, el 22,9% (IC 95%: 10,4 – 40,1) diarrea, el 17,1% (IC 95%: 6,5 – 33,6) estreñimiento y el 8,6% (IC 95%: 1,8 – 23,1) distensión abdominal. Por otro lado, en cuanto a la clínica extraintestinal, el 48,6% (IC 95%: 31,4 – 66) no presentó síntomas de este tipo. Dentro de los casos con clínica extraintestinal, las alteraciones más frecuentes fueron el estancamiento ponderoestatural (22,9%; IC 95%: 10,4 – 40,1) y la astenia (14,3%; IC 95%: 4,8 – 30,3) (consultar **Tabla 3**).

Tabla 3. Características demográficas, serológicas y clínicas de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml

	Total (n =35)
Edad al diagnóstico (mediana (RIC))	9 (3,5-11,5)
Sexo femenino (n (%))	26 (74,3)
Niveles de TGA-IgA (mediana (RIC))	33 (23-62,5)
EMA-IgA positivo (n (%))	31 (88,6)
HLA positivo (n (%))	35 (100)
DQ2	31 (88,6)
DQ2 y DQ8	4 (11,4)
Clínica gastrointestinal (n (%))	
Sin clínica gastrointestinal	15 (42,9)
Dolor abdominal	11 (31,4)
Diarrea	8 (22,9)
Estreñimiento	6 (17,1)
Distensión abdominal	3 (8,6)
Clínica extraintestinal (n (%))	
Sin clínica extraintestinal	17 (48,6)
Talla baja	3 (8,6)
Estancamiento ponderoestatural	8 (22,9)
Retraso en el desarrollo	1 (2,9)
Alopecia	2 (5,7)
Astenia	5 (14,3)
Ferroopenia	3 (8,6)
Dermatitis herpetiforme	1 (2,9)
Irritabilidad	3 (8,6)

RIC: rango intercuartílico; TGA-IgA: anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2; EMA-IgA: anticuerpos anti-endomisio

Con respecto al análisis histopatológico de las biopsias duodenales, el estadio Marsh 3b fue el patrón predominante, que se identificó en 11 niños (31,4%; IC 95%: 16,8 – 49,3). El patrón de mucosa duodenal normal, correspondiente al estadio Marsh 0, se observó en 3 niños (8,6%; IC 95%: 1,8 – 23,1) y solo 1 niño (2,9%; IC 95%: 0 – 14,9) presentó lesión atrófica irreversible de la mucosa, es decir, un estadio Marsh 4.

En conjunto el 91,4% (IC 95%: 76,9 – 98,2) de los pacientes presentó alteraciones en la mucosa duodenal, clasificadas como Marsh ≥ 1 . Finalmente, 27 pacientes (77,1%; IC 95%: 59,9 – 89,6) mostraron lesiones compatibles con EC, definidas como un grado Marsh ≥ 2 , permitiendo así establecer el diagnóstico de EC en estos casos (consultar **Tabla 4** y **Figura 2**).

Tabla 4. Lesiones histopatológicas de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml

	Total (n =35)
Marsh (n (%))	
0	3 (8,6)
1	5 (14,3)
2	4 (11,4)
3a	5 (14,3)
3b	11 (31,4)
3c	6 (17,1)
4	1 (2,9)

TGA-IgA: anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2

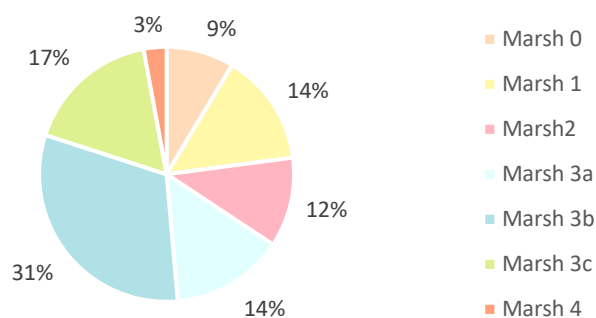


Figura 2. Lesiones histopatológicas de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml

Se analizó la edad de los pacientes en función del grado de lesión histopatológica que presentaron en la biopsia duodenal. Se observó que los pacientes con Marsh 0 mostraron una mediana de edad de 10 años (RIC: 6,5 – 12), mientras que los Marsh 1 tuvieron una mediana de 9 años (RIC: 7 – 10) y los Marsh 2 una mediana de 12,5 (RIC: 9,5 – 14). En cuanto al grado 3, en los pacientes con Marsh 3a la mediana fue de 6 años (RIC: 4 – 9), para Marsh 3b de 11 años (RIC: 6,5 – 13) y para Marsh 3c de 2,5 años (RIC: 2 – 5,25). Finalmente, los pacientes con lesiones Marsh 4 mostraron la mediana de edad más baja, de 2 años (RIC: 2 – 2) (consultar **Tabla 5** y **Figura 3**). A pesar de observarse diferencias en la edad según el grado de lesión, estas no alcanzaron significación estadística ($p = 0,076$).

Tabla 5. Edad de los pacientes en función del grado de lesión histopatológica

	Total (n = 35)	Marsh 0 (n = 3)	Marsh 1 (n = 5)	Marsh 2 (n = 4)	Marsh 3a (n = 5)	Marsh 3b (n = 11)	Marsh 3c (n = 6)	Marsh 4 (n = 11)	P valor
Edad (mediana (RIC))	9 (3,5 – 11,5)	10 (6,5 – 12)	9 (7 – 10)	12,5 (9,5 – 14)	6 (4 – 9)	11 (6,5 – 13)	2,5 (2 – 5,25)	2 (2 – 2)	0,076

RIC: rango intercuartílico

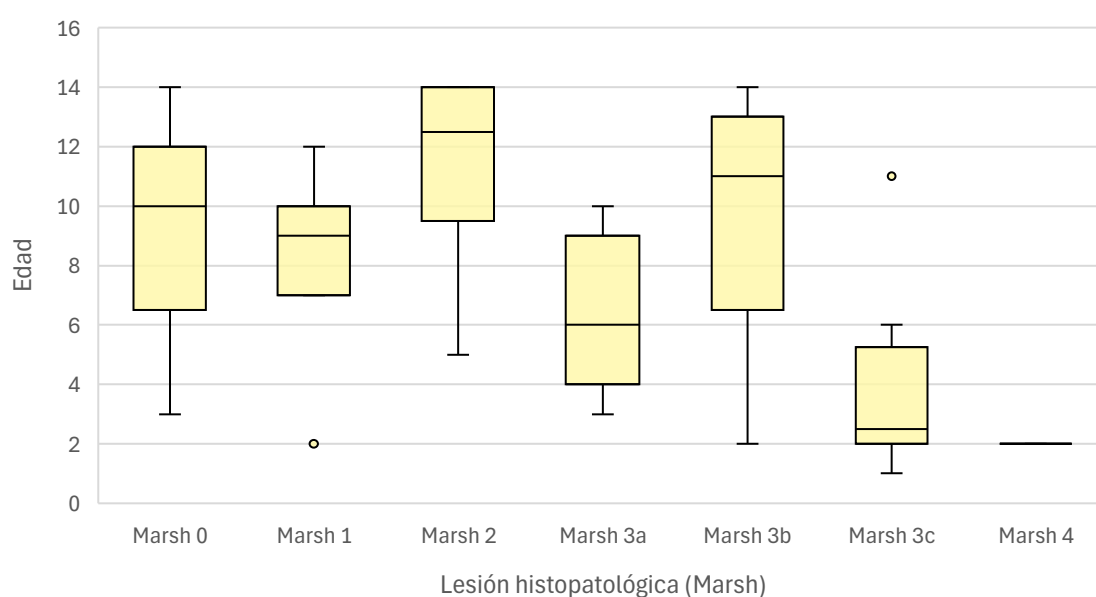


Figura 3. Mediana de edad según el grado de lesión histopatológica

Se realizó un análisis de correlación de Spearman para determinar la asociación entre la edad de los pacientes y los niveles séricos de TGA-IgA al momento del diagnóstico. En este análisis se observó una correlación negativa significativa ($\rho = -0,34$; $p = 0,046$), lo que indica que los pacientes más jóvenes tendieron a presentar títulos más elevados de anticuerpos al momento del diagnóstico. Esta relación también se visualizó en el diagrama de dispersión, donde se puede ver una tendencia decreciente de los niveles de TGA-IgA con el aumento de la edad (consultar **Figura 4**).

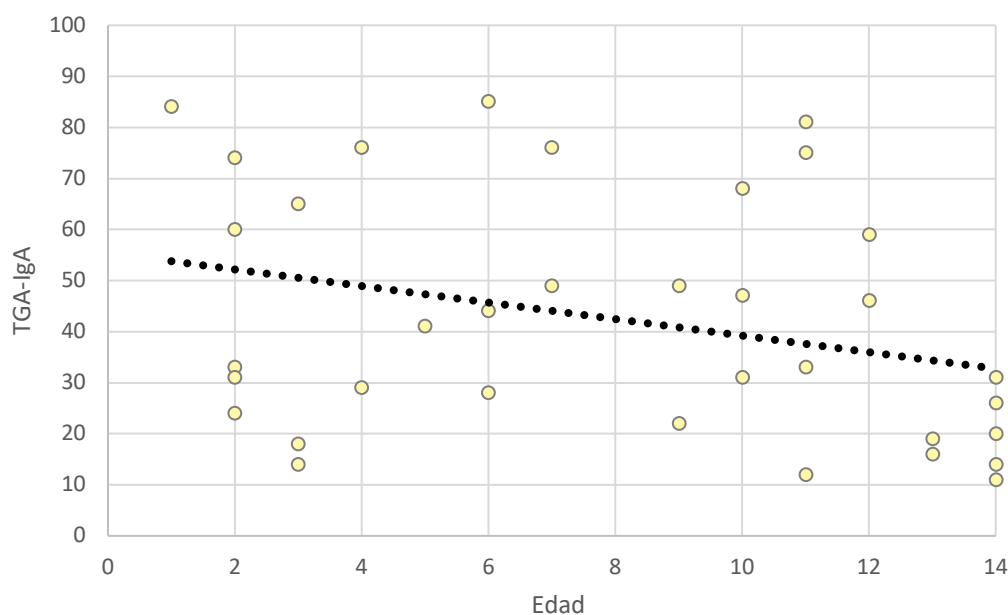


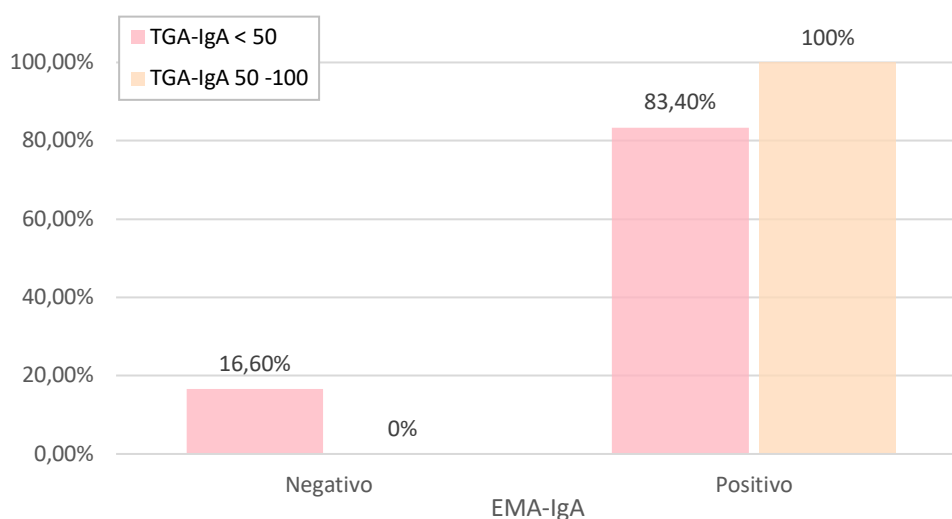
Figura 4. Niveles séricos de TGA-IgA en las distintas edades

Se evaluó la prevalencia de positividad de EMA-IgA en función de los niveles séricos de TGA-IgA. Al analizar los subgrupos, se observó que en los pacientes con TGA-IgA < 50 U/ml el 83,4% (IC 95%: 67,3 – 99,4) fueron positivos para EMA-IgA, mientras que en el subgrupo con TGA-IgA 50 – 100 U/ml, el 100% de los pacientes presentaron EMA-IgA positivos. No obstante, en el análisis estadístico mediante chi cuadrado estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,150$), por lo que no se pudo demostrar una asociación significativa entre los niveles de TGA-IgA y la prevalencia de EMA-IgA positivos (consultar **Tabla 6** y **Figura 5**).

Tabla 6. Prevalencia de EMA-IgA de los subgrupos con TGA-IgA < 50 y TGA-IgA 50 – 100 U/ml

	Total (n =35)	TGA-IgA < 50 (n = 24)	TGA-IgA 50 -100 (n = 11)	P valor
EMA-IgA (n (%))				0,150
Negativo	4 (11,4)	4 (16,6)	0 (0)	
Positivo	31 (88,6)	20 (83,4)	11 (100)	

TGA-IgA: anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2; EMA-IgA: anticuerpos anti-endomisio

**Figura 5.** Prevalencia de EMA-IgA según TGA-IgA

Asimismo, se evaluó la utilidad diagnóstica de los EMA-IgA en nuestra muestra. De los 31 pacientes (88,6%) con EMA-IgA positivo, 24 mostraron lesiones de la mucosa duodenal compatibles con EC (Marsh $\geq$ 2), siendo considerados verdaderos positivos (VP), mientras que los 7 restantes fueron clasificados como falsos positivos (FP). Por otro lado, entre los 4 pacientes (11,4%) con EMA-IgA negativo, 3 presentaron lesiones compatibles con EC, considerados como falsos negativos (FN), mientras que solo 1 de ellos presentó una mucosa duodenal sin daño significativo (Marsh < 2), definido como verdadero negativo (VN) (consultar **Tabla 7**). A partir de estos datos, se calculó la sensibilidad de los EMA-IgA en nuestra muestra, que alcanzó el 88,9%, así como la

especificidad, que fue del 87,5%. Además, se obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 77,4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 25%.

Adicionalmente, se realizó un análisis mediante curva ROC con el objetivo de evaluar la capacidad de los EMA-IgA para diferenciar entre pacientes con y sin EC según el diagnóstico histopatológico. El área bajo la curva (AUC) obtenida fue de 0,5, lo que indica la ausencia de capacidad para distinguir entre ambos grupos en nuestra muestra. Cabe destacar que este hallazgo podría estar asociado al tamaño muestral limitado y la escasa variabilidad de los EMA-IgA en la muestra.

Tabla 7. Matriz de contingencia entre la positividad de EMA-IgA y el diagnóstico histológico de EC

	Marsh ≥ 2 (n = 27)	Marsh < 2 (n = 8)	P valor
EMA-IgA (n (%))			0,914
Positivo (n = 31)	24 (77,4)	7 (22,6)	
Negativo (n = 4)	3 (75)	1 (25)	

Por otro lado, se analizó la posible asociación entre los niveles séricos de TGA-IgA y la presencia de clínica gastrointestinal al momento del diagnóstico. Los pacientes que no presentaron sintomatología gastrointestinal mostraron una mediana de TGA-IgA de 31 U/ml (RIC: 23 – 55,5), valor similar al observado en aquellos con distensión abdominal (RIC: 27,5 – 40). Sin embargo, el resto de los síntomas digestivos se asociaron con niveles séricos más elevados de TGA-IgA, destacando el estreñimiento, que presentó la mediana de TGA-IgA más alta, con 52 U/ml (RIC: 24,5 – 71,3). No obstante, las diferencias observadas entre los grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,827$) (consultar **Tabla 8**).

Asimismo, se evaluó la asociación entre los grados de lesión histopatológica de la mucosa duodenal y la presencia de clínica gastrointestinal al momento del diagnóstico. Cabe señalar que algunos pacientes presentaron más de un síntoma gastrointestinal de forma simultánea, lo que explica que la suma de pacientes por síntoma pueda superar el número total de pacientes dentro de cada grupo Marsh. Se observó que el 73,2% (IC 95%: 48 – 98,7) de los pacientes que no presentaban clínica gastrointestinal, el 81,8% (IC 95%: 54,6 – 100) de aquellos que presentaban dolor abdominal y el 75% (IC 95%: 36,3 – 100) de aquellos con diarrea mostraron lesiones compatibles con EC, es decir, un grado Marsh ≥ 2 . Sin embargo, las diferencias observadas entre los grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,941$) (consultar **Tabla 8** y **Figura 6**).

Tabla 8. Distribución de los niveles séricos de TGA-IgA y de los grados de lesión histopatológica según la clínica gastrointestinal

	Total (n = 35)	Sin clínica GI (n = 15)	Dolor abdominal (n = 11)	Diarrea (n = 8)	Estreñimiento (n = 6)	Distensión abdominal (n = 3)	P valor
TGA-IgA (mediana (RIC))	33 (23-62,5)	31 (23 – 55,5)	44 (18,5 – 54)	41 (30,3 – 74,3)	52 (24,5 – 71,3)	31 (27,5 – 40)	0,827
Marsh (n (%))							0,941
0	3 (8,6)	2 (13,3)	1 (9,1)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	
1	5 (14,3)	2 (13,3)	1 (9,1)	2 (25)	0 (0)	1 (33,3)	
2	4 (11,4)	2 (13,3)	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3a	5 (14,3)	2 (13,3)	2 (18,2)	1 (12,5)	1 (16,7)	0 (0)	
3b	11 (31,4)	5 (33,3)	4 (36,3)	2 (25)	2 (33,3)	1 (33,3)	
3c	6 (17,1)	2 (13,3)	1 (9,1)	2 (25)	2 (33,3)	1 (33,3)	
4	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	

TGA-IgA: anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2; RIC: rango intercuartílico; GI: gastrointestinal

Nota: la suma de pacientes por síntoma puede superar el número total de pacientes dentro de cada grupo Marsh, ya que algunos pacientes presentaron más de un síntoma simultáneamente

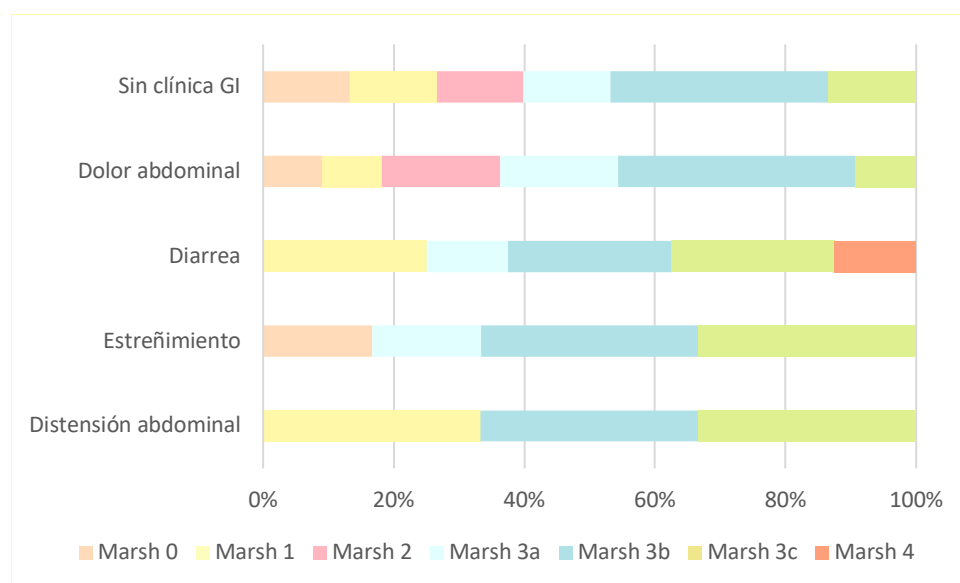


Figura 6. Distribución de los grados de lesión histopatológica según la clínica gastrointestinal

Por otro lado, se evaluó la posible relación entre los niveles séricos de TGA-IgA y el grado de lesión histopatológica de la mucosa duodenal. En primer lugar, se realizó un análisis global de los niveles de TGA-IgA en función del grado Marsh. Los niveles más bajos se observaron en los pacientes con grado Marsh 0, con una mediana de 14 U/ml (RIC: 12,5 – 22,5), mientras que los niveles más elevados se registraron en los grupos Marsh 1 y Marsh 3c, con medianas de 49 (RIC: 49 – 68) y 46,5 (RIC: 31,5 – 78), respectivamente. La comparación entre los grupos no mostró un patrón progresivo o ascendente en los niveles de TGA-IgA conforme aumentaba el grado de lesión histopatológica, y tampoco se alcanzó significación estadística ($p = 0,268$) (consultar **Tabla 9** y **Figura 7**).

Tabla 9. Distribución de los niveles séricos de TGA-IgA según el grado de lesión histopatológica

	Total (n = 35)	Marsh 0 (n = 3)	Marsh 1 (n = 5)	Marsh 2 (n = 4)	Marsh 3a (n = 5)	Marsh 3b (n = 11)	Marsh 3c (n = 6)	Marsh 4 (n = 11)	P valor
TGA-IgA (mediana (RIC))	33 (23 – 62,5)	14 (12,5 – 22,5)	49 (49 – 68)	30,5 (18,5 – 51)	44 (29 – 47)	28 (21,5 – 67)	46,5 (31,5 – 78)	33 (33 – 33)	0,268

TGA-IgA: anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2; RIC: rango intercuartílico

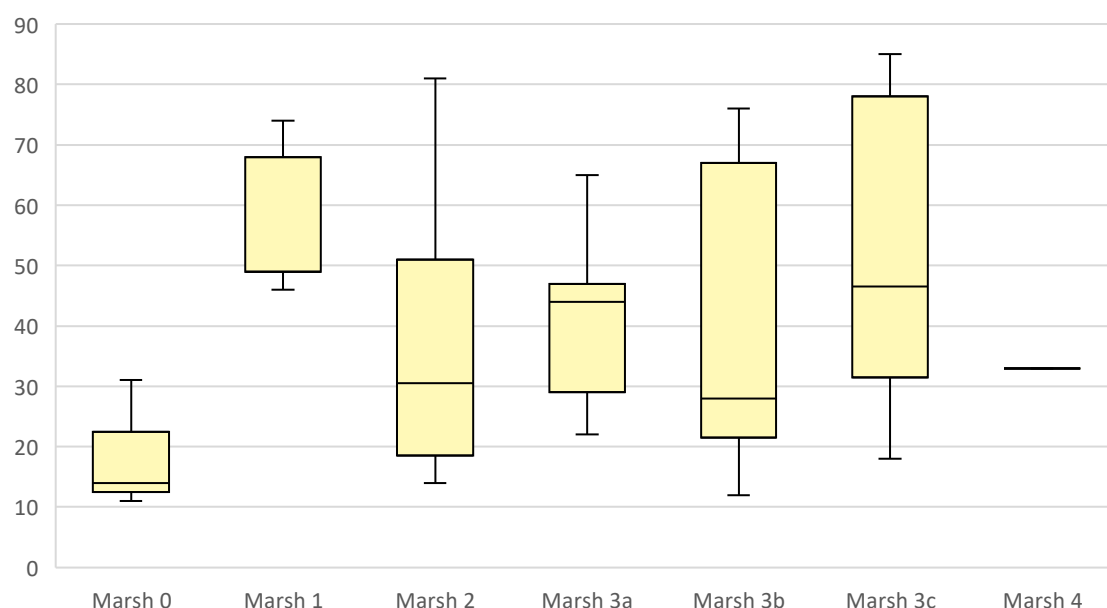


Figura 7. Distribución de los niveles séricos de TGA-IgA según el grado de lesión histopatológica

Posteriormente, con el objetivo de profundizar en esta relación se analizaron los grados Marsh dentro de los dos subgrupos ya definidos de TGA-IgA.

En el subgrupo de pacientes con TGA-IgA < 50 U/ml se observó la siguiente distribución de hallazgos histopatológicos: un 12,5% (IC 95%: 0 – 26,8) presentaron Marsh 0, un 12,5% (IC 95%: 0 – 26,8) Marsh 1, un 12,5% (IC 95%: 0 – 26,8) Marsh 2, un 16,5% (IC 95%: 0,6 – 32,7) Marsh 3a, un 29,2% (IC 95%: 9,5 – 48,8) Marsh 3b, un 12,5% (IC 95%: 0 – 26,8) Marsh 3c y un 4,2% (IC 95%: 0 – 12,8) Marsh 4. Por otro lado, el subgrupo de pacientes con TGA-IgA 50 – 100 U/ml mostró la siguiente distribución: un 0% Marsh 0, un 18,2% (IC 95%: 0 – 45,4) Marsh 1, un 9,1% (IC 95%: 0 – 29,3) Marsh 2, un 9,1% (IC 95%: 0 – 29,3) Marsh 3a, un 36,3% (IC 95%: 2,5 – 70,3) Marsh 3b, un 27,3% (IC 95%: 0 – 58,7) Marsh 3c y un 0% Marsh 4.

En conjunto, el 75% (IC 95%: 56,3 – 93,7) de los pacientes con TGA-IgA < 50 U/ml y el 82% (IC 95%: 54,6 – 100) de los pacientes con TGA-IgA entre 50 y 100 U/ml mostraron lesiones compatibles con EC, definidas como un grado Marsh ≥ 2 . No obstante, en el análisis estadístico mediante chi cuadrado estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,784$), no pudiéndose establecer asociación entre el tipo de lesión histopatológica observada y los niveles séricos de TGA-IgA (consultar **Tabla 10** y **Figura 8**).

Tabla 10. Lesiones histopatológicas de los subgrupos con TGA-IgA < 50 y TGA-IgA 50 – 100 U/ml

	Total (n =35)	TGA-IgA < 50 (n = 24)	TGA-IgA 50 -100 (n = 11)	P valor
Marsh (n (%))				0,784
0	3 (8,6)	3 (12,5)	0 (0)	
1	5 (14,3)	3 (12,5)	2 (18,2)	
2	4 (11,4)	3 (12,5)	1 (9,1)	
3a	5 (14,3)	4 (16,6)	1 (9,1)	
3b	11 (31,4)	7 (29,2)	4 (36,3)	
3c	6 (17,1)	3 (12,5)	3 (27,3)	
4	1 (2,9)	1 (4,2)	0 (0)	

TGA-IgA: anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tipo 2

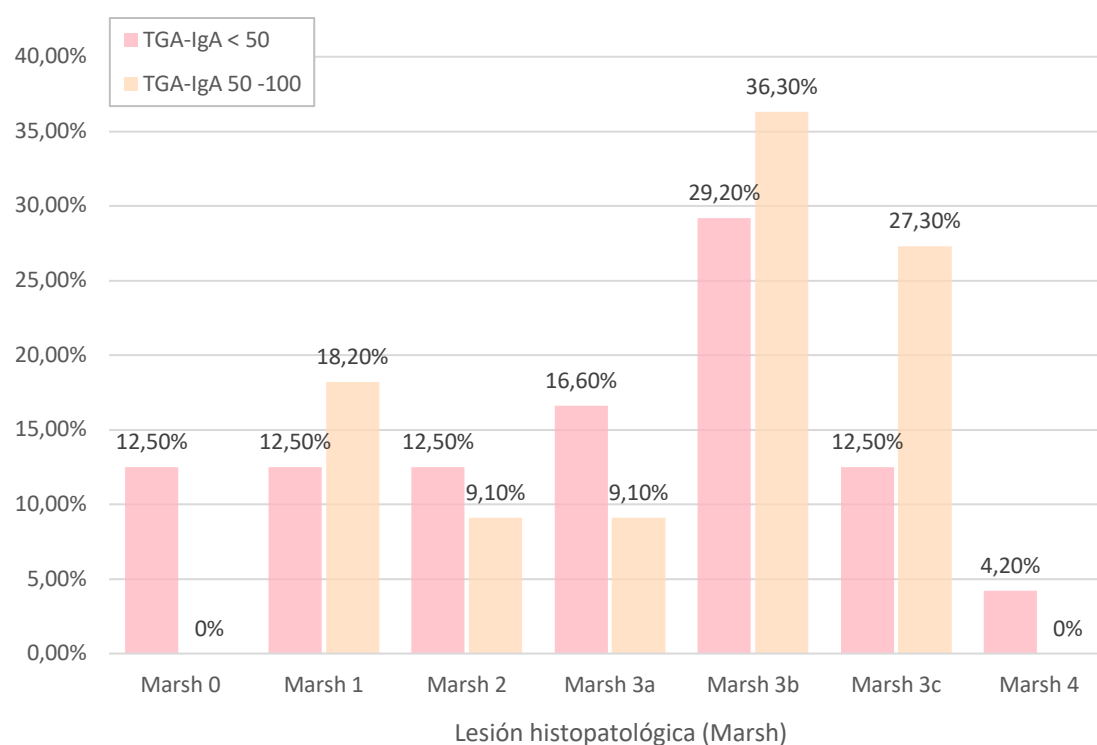


Figura 8. Prevalencia de lesiones histopatológicas según TGA-IgA

7. DISCUSIÓN:

El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de lesiones histopatológicas en pacientes pediátricos con sospecha de EC que presentan títulos de TGA-IgA positivos bajos y moderados en el momento del diagnóstico. Los resultados obtenidos mostraron lesiones compatibles con EC, es decir Marsh ≥ 2 , en el 75% de los pacientes con TGA-IgA < 50 U/ml ($n = 24$) y en el 82% de los pacientes con TGA-IgA entre 50 y 100 U/ml ($n = 11$). En conjunto, el 77,1% de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml ($n = 35$) mostró lesiones compatibles con EC, definidas como un grado Marsh ≥ 2 .

Por otro lado, el 91,4% de los pacientes con TGA-IgA < 100 U/ml presentó alteraciones en la mucosa duodenal, clasificadas como Marsh ≥ 1 . Por lo tanto, estos hallazgos permiten confirmar la hipótesis planteada: el 92% de los pacientes pediátricos con niveles séricos de TGA-IgA < 100 U/ml tienen alteraciones en la mucosa duodenal.

Estos resultados son importantes, ya que evidencian que, incluso con niveles de TGA-IgA por debajo del umbral de 10 x LSN, la probabilidad de encontrar lesiones histopatológicas significativas es alta. Esto coincide con los resultados de un estudio previo realizado en población pediátrica, en el cual se identificaron lesiones en la mucosa duodenal en el 87,7% de la cohorte de TGA-IgA < 50 U/ml y en el 100% del grupo con TGA-IgA entre 50 y 100 U/ml (17).

Además, cabe destacar que diversos estudios han demostrado que mediante biopsia intestinal es posible detectar depósitos de TGA-IgA en la mucosa duodenal, incluso en pacientes serológicamente negativos o con títulos bajos (20,21). Estos hallazgos, identificados por inmunofluorescencia o técnicas inmunohistoquímicas, han demostrado una alta especificidad para el diagnóstico de EC, constituyendo una herramienta complementaria que aumenta el rendimiento diagnóstico de la biopsia. Esto resulta especialmente relevante en formas iniciales, atípicas o incluso en casos con niveles bajos de TGA-IgA, como ocurre en nuestro estudio.

A pesar de que las guías actuales de la ESPGHAN indican la necesidad de realizar una biopsia duodenal a los pacientes con TGA-IgA $< 10 \times \text{LSN}$, en la práctica clínica este grupo puede recibir menos atención diagnóstica por tener anticuerpos en rangos considerados como “dudosos” o “menos sugestivos”. Nuestros resultados refuerzan la importancia de no minimizar su relevancia, debido a que la mayoría de nuestros pacientes presentaron lesiones duodenales significativas.

Aunque el tamaño de nuestra muestra es limitado, la elevada prevalencia de lesiones histopatológicas observada refuerza la necesidad de mantener una actitud diagnóstica activa en estos pacientes, evitando retrasos en el diagnóstico y tratamiento que puedan afectar a su evolución clínica a largo plazo.

Por otro lado, en cuanto al resto de los resultados, se observó que el 88,6% de los pacientes presentó EMA-IgA positivos en sangre, una cifra similar a la reportada en otras investigaciones, donde se observan tasas entre el 10% y el 20% de EMA-IgA negativos, principalmente en casos con títulos bajos de TGA-IgA en suero (22–24).

Asimismo, al evaluar la utilidad diagnóstica de los EMA-IgA en nuestra muestra se identificaron 24 VP, 7 FP, 3 FN y 1 VN. Se obtuvo un VPP del 77,4% y un VPN del 25%, mientras que la sensibilidad de los EMA-IgA en nuestra muestra alcanzó el 88,9%, y, la especificidad el 87,5%. Estos resultados contrastan con la afirmación de que la especificidad de los EMA-IgA para el daño histológico es cercana al 100% (2). Por otro lado, al analizar la prevalencia de positividad de EMA-IgA en función de los niveles séricos de TGA-IgA, se observó que los EMA-IgA fueron positivos en el 83,4% de los pacientes con TGA-IgA $< 50 \text{ U/ml}$ y en el 100% del subgrupo con TGA-IgA entre 50 y 100 U/ml. Estos resultados son similares a los reportados por otro estudio, en el cual se observaron tasas de positividad de EMA-IgA del 77% en la cohorte de TGA-IgA $< 50 \text{ U/ml}$ y del 97% en el grupo con TGA-IgA entre 50 y 100 U/ml (17). De este modo, los resultados de nuestro estudio sugieren que, a pesar de que la positividad de los EMA-IgA parece estar asociada con los niveles de TGA-IgA, depender únicamente de los EMA-IgA podría llevar a la omisión de algunos diagnósticos de EC. En particular, el hecho de que algunos pacientes con TGA-IgA bajos presentaron EMA-IgA negativos, pero aun así mostraron lesiones histopatológicas compatibles con EC, sugiere que el rendimiento diagnóstico de

los EMA-IgA puede no ser suficiente por sí solo para predecir el daño en la mucosa duodenal y, por tanto, para ser utilizado de manera aislada en la toma de decisión de realizar una biopsia duodenal.

Por otro lado, el 100% de los pacientes presentó genética susceptible, de acuerdo con estudios previos (17,20). Este hallazgo refuerza la utilidad del estudio genético como herramienta de apoyo en el diagnóstico, especialmente por su alto valor predictivo negativo, ya que la ausencia de alelos HLA DQ2 o DQ8 hace poco probable el diagnóstico de EC.

En relación con la clínica digestiva, el 42,9% no presentó síntomas gastrointestinales, mientras que el síntoma de este tipo más prevalente fue el dolor abdominal (31,4%), tal como lo indica un estudio previo, en el cual las molestias abdominales estuvieron presentes en el 37% de los casos (21). Por otro lado, en cuanto a la clínica extraintestinal, el 48,6% no presentó síntomas de este tipo. Dentro de los casos con clínica extraintestinal, las alteraciones más frecuentes fueron el estancamiento ponderoestatural (22,9%) y la astenia (14,3%), lo cual contrasta con algunos estudios previos realizados en población pediátrica, donde el síntoma extraintestinal más prevalente fue la ferropenia (25%) (25).

Con respecto al análisis histopatológico de las biopsias duodenales, el estadio Marsh 3b fue el patrón predominante, que se identificó en 11 niños (31,4%), en concordancia con investigaciones anteriores, donde el estadio más frecuente fue el Marsh 3 (25).

El análisis de la edad de los pacientes en función del grado de lesión histopatológica reveló una tendencia hacia una menor edad en los pacientes con lesiones más avanzadas, específicamente de los grados Marsh 3c y Marsh 4, cuyas medianas de edad fueron las más bajas, 2,5 y 2 años respectivamente. De forma concordante, se observó una correlación negativa significativa ($\rho = -0,34$; $p = 0,046$), entre la edad de los pacientes y los niveles séricos de TGA-IgA, lo que indica que los pacientes más jóvenes tendieron a presentar títulos más elevados de anticuerpos al momento del diagnóstico.

En conjunto, estos hallazgos plantean la posibilidad de que una edad más temprana al diagnóstico se asocie con un mayor grado de lesión en la mucosa duodenal, así como una respuesta inmune más intensa. No obstante, un estudio previo realizado en niños con posible EC (EC potencial) también mostró una relación entre la edad y el grado de atrofia vellositaria, aunque con resultados contradictorios a los encontrados en nuestro estudio. En su cohorte, sólo el 7% de los niños diagnosticados antes de los 3 años desarrollaron atrofia en la mucosa duodenal, en comparación con el 51% de los niños entre los 3 y los 10 años y con el 55% de los niños mayores de 10 años (26). Esta discrepancia con nuestros resultados podría deberse a posibles diferencias en las poblaciones estudiadas o al tamaño muestral de nuestro estudio.

Este estudio tiene varias fortalezas, entre ellas el análisis detallado de las características clínicas, serológicas e histopatológicas de los pacientes con TGA-IgA < 10 x LSN, así como la comparación de estas características entre los dos subgrupos ya nombrados.

Como limitaciones es posible que, debido a que se realizó en un solo centro, pueda afectar a la generalización de los resultados. Además, debido a que no se ha alcanzado el tamaño muestral necesario, puede que los resultados no sean representativos de la población.

Como sesgos es posible que haya resultados erróneos de la histología duodenal, debido a que ésta se obtiene mediante la biopsia de diversos puntos a nivel del duodeno y cabe la posibilidad de biopsiar áreas de mucosa donde el grado de lesión histopatológica sea menor. Por otra parte, otro posible sesgo podría derivarse de que en algún momento del proceso diagnóstico se haya retirado el gluten de la dieta, lo cual alteraría los resultados obtenidos de la anatomía patológica y de los anticuerpos de estos pacientes. Para minimizar este efecto, se verificó que todos los pacientes incluidos en el estudio hubieran seguido una dieta con gluten durante el periodo diagnóstico.

El principal aporte de este estudio es la identificación de una alta prevalencia de lesiones histopatológicas significativas en la mucosa duodenal de pacientes pediátricos con niveles bajos y moderados de TGA-IgA al momento del diagnóstico. Este trabajo destaca

que, incluso en casos con TGA-IgA en rangos que no son considerados de alto riesgo, la EC puede estar presente y puede asociar lesiones graves de la mucosa duodenal.

Nuestro estudio se relaciona con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: Salud y Bienestar, ya que busca reducir las complicaciones clínicas a largo plazo de la EC en este grupo de pacientes. Optimizar el algoritmo diagnóstico de la EC en estos pacientes contribuye a mejorar el pronóstico de estos.

Los hallazgos de este estudio abren la puerta a investigaciones futuras, especialmente centradas en la evaluación de biomarcadores adicionales que puedan mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de EC en los niños con bajos niveles de TGA-IgA. Además, se podrían realizar estudios longitudinales con un mayor tamaño muestral que permitan explorar la relación entre las características serológicas y la gravedad de las lesiones histopatológicas en pacientes con TGA-IgA bajos, para mejorar la estratificación del riesgo en la práctica clínica.

Una de las principales dificultades encontradas en este estudio fue la selección de las historias clínicas, ya que una proporción significativa de pacientes no cumplía estrictamente los criterios de inclusión y exclusión establecidos, lo que redujo el tamaño muestral, y, por tanto, limitó el poder estadístico del estudio. Asimismo, otra dificultad encontrada fue la dispersión de la información en los registros electrónicos, lo que dificultó la recopilación de los datos y requirió un trabajo adicional para asegurar que la información recopilada fuera fiable y coherente.

A pesar de estos inconvenientes, el estudio proporciona valiosa información para mejorar la comprensión y el manejo de la EC en pacientes con TGA-IgA bajos.

8. CONCLUSIONES:

El presente estudio identificó que los pacientes pediátricos con títulos de TGA-IgA positivos bajos y moderados muestran, en una proporción significativa (77,1%), lesiones histopatológicas compatibles con enfermedad celiaca. Estos hallazgos cuestionan la idea de que únicamente los títulos elevados tienen valor diagnóstico significativo y subrayan la importancia de una evaluación clínica integral en estos casos. En consecuencia, resulta esencial mantener un alto índice de sospecha diagnóstica incluso con niveles serológicos bajos con el objetivo de evitar diagnósticos tardíos y sus posibles complicaciones a largo plazo.

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Aliaga ED, Allué IP, Ribes-Koninckx C. Trastornos asociados al gluten. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;139-48.
2. Coronel C, Romero A, Guisado M. Enfermedad celiaca. *Pediatr Integral*. 2019;13(8):392-405.
3. Coronel C, Beth L, García F. Enfermedad celiaca. *Pediatr Integral*. 2024;18(8):503-14.
4. Pinilla CLP, Fernández BMO, de Luna CB. Enfermedad celíaca: quién sabe dónde.
5. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M, et al. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 8 de septiembre de 2015;7(9):7486-504.
6. Rahmanipour E, Attarian F, Ghorbani M, Shahbazkhani B, Ghavami V, Ganji A. Clinical profile of patients with Seronegative celiac disease [Internet]. 2022 [citado 20 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1202616/v1>
7. Koskinen O, Collin P, Korponay-Szabo I, Salmi T, Iltanen S, Haimila K, et al. Gluten-dependent Small Bowel Mucosal Transglutaminase 2-specific IgA Deposits in Overt and Mild Enteropathy Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. octubre de 2008;47(4):436-42.
8. Maglio M, Tosco A, Auricchio R, Paparo F, Colicchio B, Miele E, et al. Intestinal deposits of anti-tissue transglutaminase IgA in childhood celiac disease. *Dig Liver Dis*. agosto de 2011;43(8):604-8.
9. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D, Giorgio F, Sorrentino C, Montenegro L, et al. Seronegative celiac disease: where is the specific setting?
10. Makovicky P, Rimarova K, Boor A, Makovicky P, Vodicka P, Samasca G, et al. Correlation between antibodies and histology in celiac disease: Incidence of celiac disease is higher than expected in the pediatric population. *Mol Med Rep*. octubre de 2013;8(4):1079-83.

11. Kolimarala V, Vasita E, Banoub H, Chong SKF. Seronegative Coeliac Disease in Children: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:1-2.
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* enero de 2020;70(1):141-56.
13. Román Riechmann E, Castillejo De Villasante G, Cilleruelo Pascual ML, Donat Aliaga E, Polanco Allué I, Sánchez-Valverde F, et al. Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Pediatría.* febrero de 2020;92(2):110.e1-110.e9.
14. Román E, Barrio J, Cilleruelo ML, Torres R, Almazán V, Coronel C, et al. Aplicación racional de las recomendaciones ESPGHAN 2022 de seguimiento del paciente celíaco pediátrico: documento de consenso de sociedades científicas (SEGHNP, AEPap, SEPEAP, SEEC, AEG, SEPD, SEMFYC, SEMG y SEMERGEN). *An Pediatría.* octubre de 2024;101(4):267-77.
15. Lau WYS, Heaton PA, Paul SP. Improved adherence to the ESGHAN guidelines is necessary for diagnosing celiac disease in children: a single-center experience. *Arq Gastroenterol.* junio de 2021;58(2):164-7.
16. Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S, Oliva S. ESPGHAN 'biopsy-sparing' guidelines for celiac disease in children with low antitransglutaminase during COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2020;32(12):1523-6.
17. Trovato CM, Montuori M, Morelli A, Alunni Fegatelli D, Vestri A, Giordano C, et al. Diagnostic Value of Persistently Low Positive TGA-IgA Titers in Symptomatic Children With Suspected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mayo de 2021;72(5):712-7.
18. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, et al. Villous Atrophy and Negative Celiac Serology: A Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *Am J Gastroenterol.* mayo de 2013;108(5):647-53.

19. Reilly NR, Husby S, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease: to biopsy or not? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* enero de 2018;15(1):60-6.
20. Tosco A, Maglio M, Paparo F, Rapacciuolo L, Sannino A, Miele E, et al. Immunoglobulin A Anti-tissue Transglutaminase Antibody Deposits in the Small Intestinal Mucosa of Children With No Villous Atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* septiembre de 2008;47(3):293-8.
21. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of Small-bowel Mucosal Transglutaminase-2 Specific Autoantibody Deposits in the Diagnosis and Follow-up of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* agosto de 2010;44(7):483-8.
22. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 1 de diciembre de 2006;55(12):1746-53.
23. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology.* septiembre de 2017;153(3):689-701.e1.
24. Donaldson MR, Firth SD, Wimpsee H, Leiferman KM, Zone JJ, Horsley W, et al. Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase and Endomysial Antibody Levels in Pediatric Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2007;5(5):567-73.
25. Cabo Del Riego JM, Núñez Iglesias MJ, García-Plata González C, Paz Carreira J, Álvarez Fernández T, Dorado Díaz A, et al. Evaluation of Celiac Disease by Minimally Invasive Biomarkers in a Spanish Pediatric Population. *Int J Environ Res Public Health.* 20 de abril de 2022;19(9):5020.
26. Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M, et al. Progression of Celiac Disease in Children With Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology.* agosto de 2019;157(2):413-420.e3.

10. ANEXOS:

I. Anexo 1: Compromisos del investigador

El estudiante y su tutor se comprometen a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal. En concreto, declaran haber leído y comprendido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El estudiante y su tutor se comprometen a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrá copiar o utilizar con fin distinto al que esté determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación. Esta obligación subsistirá una vez cumplido el periodo de tiempo para el que se le haya autorizado el acceso, así como a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los mismos, salvo que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.

El estudiante declara haber leído y se compromete a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o el Hospital que emanen del citado código.

II. Anexo 2: Variables del estudio

VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD MEDIDA	TIPO
Variable principal			
Lesiones histopatológicas	Grado de alteración de la mucosa duodenal (aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia críptica, atrofia vellositaria) según la clasificación de Marsh	Marsh: 0/1/2/3/4 Considerando: - Marsh 0 y 1: no diagnóstico de EC - Marsh 2, 3 y 4: compatible con EC	Cualitativa politómica
Variables secundarias			
TGA-IgA	Niveles séricos de TGA-IgA	10 – 100	Cuantitativa continua
Edad	Edad de los niños sintomáticos que presentan títulos de TGA-IgA < 10 x LSN	Años, meses	Cuantitativa continua
EMA-IgA	Valora la presencia o ausencia de EMA-IgA positivos	Positivo/Negativo	Cualitativa dicotómica
HLA DQ2 y/o DQ8	Valora la presencia o ausencia de genética susceptible (HLA DQ2 y/o DQ8)	Positivo/Negativo	Cualitativa dicotómica
Clínica gastrointestinal	Valora la presencia de: - Diarrea crónica - Distensión abdominal - Náuseas o vómitos		Cualitativa politómica

	- Dolor abdominal - Estreñimiento		
Clínica extraintestinal	Valora la presencia o ausencia de los siguientes síntomas extraintestinales: - Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en crecimiento o talla baja - Anemia ferropénica - Alteración de las pruebas de función hepática - Aftosis bucal recurrente - Retraso puberal - Dermatitis herpetiforme - Fatiga, irritabilidad - Osteopenia - Neuropatía - Artritis, artralgias - Defectos esmalte dental	Presencia o ausencia de clínica extraintestinal Considerando: - ≥ 2 síntomas extraintestinales: presencia de clínica extraintestinal compatible con EC - < 2 síntomas extraintestinales: ausencia de clínica extraintestinal compatible con EC	Cualitativa dicotómica

III. Anexo 3: Comité de Ética



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por la Investigadora principal Dña. Claudia Heit Carbajo, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día jueves, 19 de diciembre de 2024 (A12/24), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: **“Prevalencia de lesiones histopatológicas en niños del Hospital Universitario de Getafe con sospecha de enfermedad celiaca que no cumplen criterios ESPGHAN 2019 para el diagnóstico”**.

- **Protocolo:** *Sin versión*

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Claudia Heit Carbajo, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuyo tutor es el Dr. Luis Grande Herrero, del servicio de Pediatría de nuestro centro.

Lo que firmo en Getafe, a 06 de febrero de 2025.

Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

CEImTFG76/24 (TFG_CEIM_24/76)

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **“Prevalencia de lesiones histopatológicas en niños del Hospital Universitario de Getafe con sospecha de enfermedad celiaca que no cumplen criterios ESPGHAN 2019 para el diagnóstico”**. Sin versión

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. M ^a Teresa Ramírez López
Secretaria Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	Dña. Rocío Álvarez Nido Dña. Mercedes M. Cavanagh Dña. Marina Carbonero García Dña. Ana Isabel Castillo Varón Dña. Patricia Cuenca Gómez Dña. Irene Cuadrado Pérez Dña. M ^a Concepción García Escudero Dña. Marta González Bocanegra Dña. Olga Laosa Zafra Dña. Teresa Molina García D. Alfonso Monereo Alonso Dña. Rocío Queipo Matas D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández Dña. Ana Rosa Solórzano Martín