

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Departamento de Estomatología IV
(Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia)**



**ANOMALÍAS DEL ESMALTE DENTARIO Y ENFERMEDAD
CELÍACA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Paola Beltrí Orta

Bajo la dirección de las doctoras

Elena Barbería Leache
Paloma Planells del Pozo
Isabel Polanco Allue

Madrid, 2004

ISBN: 84-669-2615-1

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ANOMALÍAS DEL ESMALTE
DENTARIO Y ENFERMEDAD
CELIACA**

**Paola Beltrí Orta
Madrid 2004**

**DIRECTORAS Dra Elena Barberia Leache
Dra Paloma Planells Del Pozo
Dra Isabel Polanco Allué**

Agradecimientos

- En primer lugar quiero dar las gracias al Dr. Luis Albajara sin cuya ayuda no habría iniciado este estudio
- A la Dra. Isabel Polanco directora de esta tesis por su inestimable ayuda y entusiasmo durante los años que se ha llevado a cabo esta investigación.
- A la Dra. Paloma Planells que me supo alentar y me apoyó en los momentos más bajos y sin cuya inestimable ayuda este trabajo no habría visto su fin.
- A la Dra. Elena Barbería que me inició en el mundo docente e investigador y que ha continuado dándome su apoyo en este trabajo de investigación.
- A M^a Angeles y Rosalía del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica por su colaboración.
- A las Dras Carmen Martínez , Carmen Antelo y Mercedes Martín que me aceptaron en sus consultas y me prestaron todo su apoyo y amistad.
- A mi familia, por las horas que no les he dedicado.
- A los pacientes celíacos y sus familiares por su colaboración.

A mis padres y a Luis

INDICE

I. Introducción	11
Revisión histórica	
Concepto de enfermedad celiaca	
Epidemiología	
Enfermedad celiaca y genes HLA	
Inmunología de la enfermedad celiaca	
Etiopatogenia	
Clínica de la enfermedad celiaca	
Otra sintomatología	
Anomalías del esmalte dentario en la enfermedad celiaca	
Desarrollo dentario	
Estructura del esmalte	
Alteraciones de la mineralización del esmalte	
Agentes que pueden provocar anomalías en el esmalte	
Frecuencia de las anomalías del esmalte	
Anomalías del esmalte dentario y caries	
II. Justificación y Objetivos	93
III. Material y Método	99
Muestra	
Diseño	
Método	
IV. Resultados	107
1. Estudio en pacientes celiacos	
1.1. Anomalías del esmalte dentario en el total de la muestra	
1.2. Frecuencia de anomalías del esmalte por estadios de recambio	
1.3. Dientes más afectados y grado de afectación	
1.3.1. Lesiones del esmalte de grado I (Hipocalcificaciones)	
1.3.2. Lesiones de esmalte de grado II (Hipoplasias leves).	
1.3.3 lesiones de esmalte de grado III (Hipoplasias moderadas)	

1.3.4. Lesiones de esmalte de grado IV (Hipoplasias graves)

1.4. [Gluten y anomalías del esmalte](#)

1.4.1 Edad de introducción del gluten en la dieta y presencia de anomalías

1.4.2. Edad de la retirada del gluten de la dieta

1.5. [Signos y síntomas de enfermedad celiaca y anomalías](#)

1.5.1. Edad de aparición de los síntomas de la enfermedad celiaca y presencia de anomalías

1.5.2. Síntomas clínicos en el momento del diagnóstico y presencia de anomalías

1.5.3. Intervalo entre la introducción del gluten en la dieta y la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad celiaca

1.5.4. Intervalo entre la aparición de los síntomas y la primera consulta relacionada con la enfermedad celiaca

1.5.5. Estado de nutrición en el momento del diagnóstico

1.6. [Anomalías del esmalte y prueba de provocación con gluten](#)

1.6.1. Frecuencia de anomalías y prueba de provocación

1.6.2. Edad de la provocación (reintroducción del gluten en la dieta)

1.6.3. Duración de la provocación con gluten

1.7. [Estudio comparativo entre los parámetros bioquímicos obtenidos en el momento del diagnóstico en los casos con o sin anomalías en el esmalte dentario.](#)

1.8. [Antecedentes perinatales y anomalías del esmalte](#)

1.8.1. Tipo de parto

1.8.2. Anomalías del esmalte en relación con el peso al nacer

1.8.3. Lactancia materna

1.9. [Antecedentes de otras patologías relacionadas con la etiología de anomalías en esmalte](#)

1.9.1. Traumatismos dentarios

1.9.2. Otras patologías

2. Estudio comparativo entre pacientes celíacos y los controles

2.1. Anomalías del esmalte dentario

2.1.1. Frecuencia en la muestra total de celíacos y controles

2.1.2. Celíacos vs controles en los distintos estadios de recambio dentario

2.1.3. Dientes más afectados y grado de afectación

2.2 Índice de caries

2.2.1. En pacientes celíacos (CAOD)

2.2.2. Índice de restauración (IR) en dientes permanentes en pacientes celíacos

2.2.3. Índice de caries en dientes temporales (cod)

2.2.4. Índice de restauración (ir) en pacientes celíacos

2.2.5. Comparación entre el CAOD en celíacos y controles

2.2.6. Comparación entre el IR en celíacos y controles

2.2.7. Comparación entre el índice de caries en dientes temporales de celíacos y controles (cod)

V. Discusión.....149

VI. Conclusiones.....69

VII. Bibliografía.....173

VIII. Anexos.....195

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

La enfermedad celiaca puede definirse como una intolerancia permanente a la gliadina y otras proteínas afines, que produce una atrofia severa de las vellosidades intestinales en individuos con una predisposición genética a padecerla.(1)

La ingesta de gluten por el enfermo celiaco provoca una lesión progresiva de las vellosidades y microvellosidades, cuya consecuencia más importante es la disminución en la absorción de nutrientes. Por ello, los síntomas fundamentales serán por un lado la malabsorción evidenciada en forma de heces anormales (diarrea), por la pérdida de nutrientes no absorbidos y la malnutrición por la limitación de la entrada de los mismos, con enlentecimiento progresivo de la ganancia de peso y talla. Junto a ellos pueden aparecer otros síntomas derivados de la pérdida de la función de barrera que también tiene el intestino. Ello explica en parte la inapetencia, las alteraciones del carácter e incluso la mayor tendencia a padecer ciertos tipos de tumores.(2)

La sintomatología clásica de esta enfermedad incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos. Sin embargo cada vez se diagnostican con mayor frecuencia casos en los que las manifestaciones digestivas están ausentes u ocupan un segundo plano.

Entre las manifestaciones extradigestivas resaltamos las anomalías del esmalte dentario. La presencia de estas anomalías en relación con la enfermedad celiaca fue publicada por primera vez en 1955(3) sin embargo no fue hasta el estudio de Aine(4) cuando se consideró a las anomalías del esmalte dentario como un signo patognomónico de esta enfermedad, dada la alta prevalencia de estas anomalías en pacientes celíacos (98%). El exhaustivo estudio realizado por Aine en niños finlandeses celíacos, no solo sobre las anomalías del esmalte, sino sobre otras anomalías relacionadas con la dentición, hizo que otros autores revisaran la presencia de estas anomalías de esmalte en otras poblaciones.

En cuanto a la etiopatogenia de las anomalías del esmalte en la enfermedad celiaca no está del todo aclarada. Hay autores que hablan de una predisposición genética a padecerlas y las relacionan con determinados HLA (5,6) otros las relacionan con mecanismos autoinmunes similares a los que provocan las lesiones vellositaria, y los más numerosos las relacionan con los déficit de nutrientes y vitaminas provocados por la atrofia del intestino que sufren estos pacientes.

La relación entre la enfermedad celiaca y los defectos en la mineralización ósea ha sido ampliamente estudiada por autores como Mora(7), observando una reversión a la normalidad después de la dieta exenta de gluten.

Estas anomalías en la mineralización ósea se han relacionado con el cuadro de malabsorción y el hiperparatiroidismo secundario, que provoca un pérdida del contenido mineral del hueso.

La relación entre las anomalías en el esmalte dentario y las alteraciones en la mineralización ósea han sido estudiadas por Seow WK y cols (8) en niños prematuros, atribuyendo estas patologías a las alteraciones en el metabolismo fosfocálcico que presentan estos niños.

El esmalte dentario es uno de tejidos mas duros del organismo y esto es así porque al igual que el hueso posee un porcentaje muy elevado de matriz inorgánica. Los cristales de hidroxapatita, constituidos por fosfato de calcio, representan el componente inorgánico del esmalte. Esto se asemeja a otros tejidos mineralizados como el hueso, la dentina y el cemento. Sin embargo, el esmalte dentario tiene una serie de características que lo hacen un tejido único.

Una de estas características es que las células secretoras del tejido adamantino, tras completar la formación del esmalte, desaparecen durante la erupción dentaria. Por ello el esmalte dentario es un tejido acelular, avascular y sin inervación. Así ante una noxa, el esmalte reacciona con pérdida de sustancia siendo incapaz de repararse.

Por lo tanto y a diferencia del tejido óseo, cuando un agente altera su formación y provoca un defecto en esmalte, esta alteración constituye un marcador de momentos episódicos en el crecimiento y desarrollo dental de cada individuo, como dice Rasmusson (9) como de si de un “quimógrafo se tratara” informándonos del momento en que actuó la noxa y de la duración de la misma.

La enfermedad celiaca es una enfermedad con un claro componente autoinmune (presencia de autoanticuerpos como antirreticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa) y con una base genética también indiscutible. Ambos aspectos condicionan una especial y anómala respuesta a la exposición al gluten.

Por otro lado la ingesta de gluten que se encuentra en el trigo, cebada, centeno y dudosamente en la avena, es imprescindible para que se desarrolle la enfermedad. Se precisa, por lo tanto, para que se instaure la enfermedad, una cierta predisposición genética y el consumo habitual de gluten. Esto hace que la distribución de la enfermedad en el planeta esté ligada tanto a aspectos raciales y étnicos, como a la cultura nutricional de la zona.(10)

Una anamnesis detallada, unida a un examen clínico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de sospecha en aquellos casos que cursan con sintomatología convencional. Sin embargo el conocimiento de diferentes formas clínicas de enfermedad celiaca, ha venido a demostrar que un diagnóstico clínico o funcional de la enfermedad celiaca es una utopía. Por ello, para el diagnóstico de certeza de la enfermedad, es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel duodeno yeyunal.(11)

En cuanto al tratamiento de la enfermedad celiaca, aunque hay estudios dirigidos a la inmunorregulación de la respuesta inmune, en la actualidad el único tratamiento para el paciente celiaco es realizar una dieta exenta de gluten para lograr como principal objetivo una recuperación de la mucosa, así como una normalidad clínica, consiguiendo evitar las complicaciones tanto carenciales como neoplásicas.
(12)

REVISIÓN HISTORICA

Desde el punto de vista histórico, Celso en el siglo I a.C. introdujo el término koiliacos del griego: relativo al intestino, y presentaba la enfermedad intestinal con diarrea rebelde.(13)

La primera descripción de la enfermedad celiaca, fue probablemente dada en el siglo II a.d.C por Areteo de Capadocia (14). Areteo de Capadocia ya definió la enfermedad celiaca como una enfermedad crónica; la refería a la edad adulta, y sobre todo entre las mujeres; el tratamiento era reposo y ayuno, y ya hace una breve referencia al efecto del pan en esta enfermedad.

Samuel Gee (15) en 1988 describió de forma magistral lo que él llamó “afección celiaca” como: “un tipo de indigestión crónica que se halla en individuos de cualquier edad, afectando, sin embargo, especialmente a niños de 1 a 5 años. Los signos de la enfermedad se observan en las deposiciones blandas pero no líquidas, voluminosas y pálidas. El comienzo de la enfermedad es habitualmente progresivo. La existencia de caquexia es un síntoma constante. El vientre es especialmente blando y frecuentemente distendido”. En esta misma fecha se consideró importante el papel de la dieta para el tratamiento.

Gibbons (16) en 1889 describió cuatro casos, concluyendo que la enfermedad se debía a un trastorno funcional de la inervación de hígado, páncreas, glándulas de Brunner y folículos de Lieberkun, y posiblemente también de estómago y glándulas salivales.

Cheadle (17) denominó la enfermedad como “acolia” según las características de las heces, y la describía como más frecuente en niños menores de cinco años, y sobre todo durante los dos primeros años de vida.

Herter (18) en 1908 introdujo un nuevo concepto: la enfermedad podía ser debida a una inflamación intestinal por la persistencia y sobrecrecimiento de la flora intestinal del periodo del lactante, denominándola “infantilismo intestinal”. Observó además que había una mala tolerancia a los hidratos de carbono y grasas, mientras que

las proteínas eran bien toleradas. Fue el primer artículo escrito en la literatura americana, por lo que se denominó mucho tiempo como “enfermedad de Gee-Herter”

Still (19) en 1918, consideró que existía en la celiacía una profunda alteración digestiva, y observó también que los síntomas se agravaban tras la ingesta de pan, como también lo había observado Areteo en el siglo II a.d.C

La dieta siempre ha tenido un papel importante en el tratamiento de la enfermedad celiaca, siendo estas muy variadas. Hass(20) en 1924 utilizó una dieta a base de plátanos y publicó 10 casos de los que 8 se curaron con esta alimentación; sin embargo hoy podemos saber que el éxito de esta dieta no está basado tanto en los plátanos, como en la exclusión que hacía de pan galletas y cereales. Este fue el estudio más importante publicado en aquella época, aunque ya en 1887 se había recomendado la dieta basándose en frutas como tratamiento de la enfermedad (21)

Dicke (22) en 1932 comenzó sus experimentos con dietas sin trigo, a raíz de la presentación por Stheeman de un caso de diarrea tras consumir pan y bizcocho y que dio a Dicke la idea del papel de estos alimentos en la celiacía. Publicó sus primeros resultados en 1941, cuando la literatura establecía la dieta a base de bananas de Haas y la de frutas y verdura de Fanconi como las más adecuadas para el tratamiento de la enfermedad. En su tesis doctoral(23) publicada en 1950 describió como los pacientes con dieta recuperaban el peso y la altura adecuados para su edad y como estos mismos pacientes sufrían recaídas clínicas al abandonar la dieta recomendada. Este es el descubrimiento más importante sobre la enfermedad desde la descripción de Gee, al comprobar la intervención de la harinas de trigo y de centeno en la aparición de la enfermedad celiaca.

Después de la II Guerra Mundial, Dicke colaboró con Van de Kamer (24), que había desarrollado un método para la determinación del contenido total de grasa en heces, y se pudo cuantificar la esteatorrea de los pacientes tras el consumo de derivados del trigo y centeno. Junto con Weyers (25) mostraron que esta acción tóxica de la harina iba ligada a la fracción proteica, el gluten y específicamente a la gliadina y publicaron la relación entre esta y la malabsorción grasa.

Múltiples observaciones confirmaron esta relación, tanto para la enfermedad celiaca como para el llamado “esprue no tropical del adulto”. Frazer y cols (26), en 1959, englobaron ambas patologías bajo el término de “enteropatía sensible al gluten”

Los **cambios histopatológicos** de la enfermedad celiaca, descritos como atrofia vellositaria subtotal en la mucosa del intestino delgado, fueron descritos por primera vez por Paulley (27) en 1954 en muestras obtenidas por laparotomía en individuos adultos con esteatorrea idiopática. La dificultad de obtener material valorable sugería la necesidad de un método para obtener biopsias de estos pacientes.

Kenamore (28) en 1940 había intentado desarrollar un sistema con unas pinzas de biopsia conectadas con un gastroscopio flexible, permitiendo la realización de biopsias bajo visión directa. Wood y cols (29) desarrollaron un tubo flexible de biopsia que permitía tomar muestras gástricas sin la ayuda de un gastroscopio ni de rayos X.

Posteriormente distintos autores demostraron el aplanamiento de la mucosa intestinal en un paciente celiaco (30) la recuperación de la mucosa tras la dieta sin gluten (31) y mediante instilación duodenal de gluten en un paciente en remisión observaron que este era el responsable de estas alteraciones de la mucosa(32).

Desde entonces la enfermedad celiaca se define: “enfermedad del intestino delgado caracterizada por una mucosa del intestino delgado patológica asociada a una intolerancia al gluten. La eliminación del gluten de la dieta lleva a una remisión clínica e histológica. Una vez que la mucosa está recuperada la reexposición al gluten lleva tarde o temprano a la recurrencia de la alteración de la mucosa en al menos 95% de los individuos”(33-36)

El hecho de que no existiera unanimidad en la interpretación de las manifestaciones clínicas, ni en las pruebas de provocación y de los elementos que permitían afirmar la intolerancia al gluten, ni tampoco sobre los signos histológicos intestinales, hizo que la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica organizase una mesa redonda sobre este tema en 1969 y se publicasen un año después los criterios de la ESPGAN para el diagnóstico de la enfermedad celiaca, que fueron posteriormente revisados en 1979 (37) y 1990 (38).

Por otro lado, la relación entre anomalías dentarias y enfermedades gastrointestinales, fue descrita por primera vez en 1958 por Lindeman(38), quien describió que el 22,7% de los niños con enfermedades gastrointestinales presentaban hipoplasias de esmalte en dientes permanentes frente a un 15.3% de los niños sanos.

Hertz (3) en 1955 describió un caso de una niña de 7 años con defectos importantes en incisivos permanentes que presentaba signos clínicos de enfermedad celiaca.

Pindborg (39) en 1970 describe la hipoplasia de los incisivos permanentes en una niña con enfermedad celiaca.

Pero el estudio mas relevante sobre anomalías dentarias y enfermedad celiaca, fue el realizado en niños finlandeses por Aine(4) quien obtuvo que el 98% de los niños con enfermedad celiaca presentaban anomalías del esmalte dentario y que estas afectaban a los cuatro cuadrantes y a las dos arcadas. Esta autora, sugiere en su estudio, que los niños con anomalías generalizadas del esmalte deben ser estudiados en busca de una enfermedad celiaca.

En este mismo estudio se observó que en los niños celíacos, tanto el desarrollo dentario como la maduración se encontraban retrasados.

Después de este trabajo y a la vista de los resultados obtenidos se recomendó que la prueba de provocación con gluten, cuando fuera necesaria, se realizara a partir de los siete años de edad, ya que se consideró que a partir de este momento todas las coronas de los dientes permanentes excepto los terceros molares ya estaban calcificadas y no quedarían dañadas.

CONCEPTO DE ENFERMEDAD CELIACA

Los criterios básicos iniciales sobre la enfermedad se han modificado a medida que se iban teniendo más conocimientos sobre su patogenia y evolución.

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (38,40) en una reunión en Interlaken en 1969, propuso unos estrictos criterios diagnósticos en la enfermedad celiaca, que posteriormente han sido conocidos como los criterios de Interlaken:

- la enfermedad celiaca es una intolerancia permanente al gluten
- la mucosa intestinal es atrófica y se recupera con la dieta sin gluten (la biopsia intestinal ha de tomarse de duodeno o yeyuno proximal)
- la biopsia intestinal debe ser normal antes de la reintroducción del gluten, tras uno o dos años de dieta
- se produce una recaída histológica antes de dos años de haber reintroducido el gluten en la dieta.
- se define como dieta exenta de gluten aquella que no contiene trigo, cebada, centeno, ni avena, ni productos derivados de estos.

En la primera Conferencia Internacional sobre la Enfermedad Celiaca en 1970, Booth y Dowling (41) dieron una definición que precisaba cumplir para el diagnóstico, la presencia de malabsorción con una biopsia de intestino delgado anormal y que tanto los síntomas, como la biopsia patológica respondiesen a la dieta sin gluten. Era por lo tanto necesaria la realización de tres biopsias para el diagnóstico de la enfermedad, una al inicio, otra tras uno o dos años de dieta exenta de gluten y otra en la reintroducción, antes de los dos años. Todos estos datos fueron posteriormente reafirmados por Visakorpi en 1974 (42).

Posteriormente los datos obtenidos del seguimiento de estos pacientes fueron discutidos en reuniones anuales posteriores. Las mayores dificultades para la aplicación de los criterios parecían residir en la realización de la provocación con gluten, que en pacientes de corta edad se aconsejaba retrasar hasta que el niño tuviera una año de edad; y en la valoración de los casos en que a los dos años de esta no había existido recaída, (43,44).

Los criterios de Interlaken fueron revisados por la ESPGAN (Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica) en 1978(37).

El tema principal de esta reunión fue la necesidad de realización de una tercera biopsia para el diagnóstico. Solo dos tercios de los asistentes realizaban reintroducción de gluten. El resto la consideraban solo en casos de investigación, no lo hacían de rutina en aquellos casos con una respuesta muy clara a la dieta, y otros la reservaban para aquellos niños en que el diagnóstico inicial se había realizado antes del año de edad. De los 652 pacientes en que se había realizado, en 619 (95%) se había confirmado el diagnóstico inicial, por lo que se cuestionó la necesidad de esta prueba. En los casos en que la 3ª biopsia era normal, se debía hacer un seguimiento a largo plazo para descartar posible recaída en el futuro. En esta reunión no se modificó ninguno de los Criterios de Interlaken (44,45).

El Grupo Italiano de Gastroenterología Pediátrica (46), en 1989, cuestionó los Criterios de 1969, en función de los nuevos descubrimientos de los anticuerpos antigliadina para el seguimiento de la enfermedad y de la existencia de ciertos HLA predisponentes a la misma. Cuestionaban la provocación con gluten y la tercera biopsia en los casos en que existiera una clínica e histología típicas, con positividad para los anticuerpos antigliadina, y respuesta a la dieta sin gluten, una vez descartada una posible intolerancia a las proteínas de leche de vaca. En estos casos, la segunda biopsia podría ser diagnóstica y excluirse permanentemente el gluten de la dieta. En los casos dudosos y en niños menores de dos años, en que pueden existir otros procesos causantes de atrofia intestinal, se seguirían estrictamente los criterios, pudiendo sustituirse, en su opinión, la segunda por un control clínico y analítico de los anticuerpos antigliadina(46)

La ESPGAN (38), en 1989, publicó, modificados, los criterios diagnósticos iniciales:

- existencia de una biopsia intestinal patológica con atrofia de vellosidades, hiperplasia de criptas y epitelio superficial anormal mientras el individuo está recibiendo gluten.
- remisión clínica completa tras eliminar el gluten de la dieta.

Es necesaria una biopsia de control, para comprobar una recuperación de la mucosa, en personas con una respuesta clínica equívoca a la dieta y en pacientes que

no tienen síntomas en el momento de la primera consulta, sobre todo en familiares de primer grado de los pacientes. Esta, es recomendable que se realice a los dos años de comenzar la dieta sin gluten (47).

La presencia de anticuerpos antigliadina, reticulina y endomisio, pueden ayudar al diagnóstico, pero en ningún caso se puede basar el diagnóstico en su positividad exclusivamente. Pueden ser útiles para el seguimiento en el cumplimiento de la dieta y en los casos en que no es posible realizar biopsia, pueden apoyar el diagnóstico de enfermedad celiaca.

La reintroducción del gluten no es obligatoria, aunque en determinadas situaciones continúa siendo necesaria: cuando hay duda del diagnóstico inicial, cuando no se hizo biopsia inicial, o cuando el fragmento de biopsia no era adecuado o no era típico de enfermedad celiaca. También, para descartar otras causas que pudieran provocar el aplanamiento de la mucosa, que suelen ser frecuentes en los dos primeros años de vida y por eso está indicada en este grupo de edad al diagnóstico menor de dos años; o en comunidades con elevada incidencia de otras causas de enteropatía. En niños mayores de dos años, no sería necesaria de forma rutinaria la segunda biopsia intestinal, ni la provocación ni tercera biopsia. (38)

La reintroducción con gluten no es conveniente llevarla a cabo antes de un año de la primera biopsia, y no ha de hacerse en niños menores de dos años, preferiblemente han de ser mayores de seis años para evitar la aparición de defectos del esmalte dental, ni durante la fase de aceleración de la pubertad (38).

En niños mayores o adolescentes, que intentan abandonar la dieta sin gluten, se puede realizar una prueba de provocación tras un control previo de biopsia intestinal normal (38). La biopsia de control se realiza cuando aparece clínica o en cualquier momento después de tres a seis meses tomando gluten. Si esta es normal, se ha de continuar un seguimiento, ya que aunque en la mayoría de los casos la recaída se produce antes de los dos años, (momento en que está indicada la biopsia de control) en algunos casos puede tardar hasta cinco y siete años en recaer. Por lo tanto el descubrimiento de una mucosa normal después de más de dos años de la administración de gluten no excluye definitivamente el diagnóstico (48,49). Para el seguimiento de estos casos es útil el control de anticuerpos.

Estos criterios son ampliamente seguidos en Europa, pero en Canadá y Estados Unidos, el diagnóstico de enfermedad celiaca se basa en criterios más amplios. Misra y cols (50) en 1994 publicaron una pauta a seguir. En primer lugar, se realizará la determinación de anticuerpos antiendomiso a pacientes sospechosos mayores de dos años, y si estos son negativos y persiste la sospecha de enfermedad celiaca, se ha de hacer los anticuerpos antigliadina IgG; en menores de dos años se hacen de entrada los dos controles. Para el screening de los familiares se utilizarán los anticuerpos antigliadina IgG, y como confirmación los antiendomiso. Los pacientes con serología positiva se someterán a biopsia intestinal, recomendándose, en este estudio, la biopsia por endoscopio. En pacientes que hay una buena respuesta clínica y serológica no es necesaria la realización de más biopsias, mientras que si la respuesta no es satisfactoria se repetirá la biopsia a los tres o seis meses de la dieta sin gluten, así como también se repetirá en los casos en que la biopsia intestinal inicial fuese dudosa. En el resto de los casos la monitorización serológica es suficiente.

Si embargo, al contrario que en América, en Europa se tiende a considerar necesarias las tres biopsias intestinales para, por un lado evitar mantener sin gluten de por vida a individuos que no son celíacos, y por otra para descartar enfermedad celiaca latente en individuos genéticamente predispuestos, cuya primera biopsia intestinal haya sido normal (51). En los casos que tras dos años de iniciada la provocación con gluten la mucosa continúe siendo normal, es obligado realizar controles anatómicos cada cuatro o cinco años o bien en el momento en que se produzca una recaída clínica o funcional (51). Por lo tanto en muchos casos seguirán siendo necesarios los criterios de la ESPGAN de 1969 para el adecuado diagnóstico de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

La utilización de test serológicos en los estudios de screening de población pediátrica general, con seguimiento de los positivos y realización de biopsia intestinal en niños asintomáticos, ha cambiado radicalmente el concepto de la enfermedad celiaca tanto en lo que se refiere a la prevalencia, como al conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

La enfermedad celiaca es una patología con claro componente autoinmune (presencia de autoanticuerpos antirreticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa dirigidos frente a la transglutaminasa tisular) y con una base genética también indiscutible. Ambos aspectos, condicionan una especial y anómala respuesta a la exposición al gluten. La susceptibilidad de padecer la enfermedad probablemente tenga un carácter multigénico pero, hasta donde hoy conocemos, está ligada a la presencia de genes que codifican las moléculas HLA de clase II.

Por otro lado la ingesta de gluten que se encuentra en el trigo, la cebada y centeno, y dudosamente en la avena, es imprescindible para que se desarrolle la enfermedad (52).

Se precisa, por lo tanto, para que se instaure la enfermedad, una cierta predisposición genética y el consumo habitual de gluten.

Esto hace que la prevalencia de la enfermedad celiaca en el planeta esté ligada tanto a aspectos raciales y étnicos, como a la cultura nutricional de cada zona geográfica (10).

La enfermedad celiaca es rara en africanos, chinos y japoneses (53). Aunque tradicionalmente se ha pensado que era una enfermedad rara en la raza asiática, se ha descrito que indios afincados en Inglaterra, tenían una incidencia 2,9 veces mayor que los europeos de la misma área. Esto puede ser debido al cambio en sus hábitos alimentarios, al pasar de un escaso consumo de gluten en su país, a tomar las cantidades de gluten que se ingieren en Inglaterra, considerablemente más altas (54)

La enfermedad es frecuente en Europa, América y en la población árabe, encontrándose en el pueblo saharai una de las prevalencias más altas descritas.

Existen muchos interrogantes sobre la historia natural de la enfermedad celiaca, y estos se han multiplicado desde que se conoce que la enfermedad celiaca

clásica con sintomatología digestiva representa solo una pequeña parte del amplio espectro de situaciones en las que se puede encontrar una persona genéticamente predispuesta que consume regularmente gluten. Nos podemos encontrar con una o varias de las siguientes posibilidades:

- no desarrollar la enfermedad ni en la infancia ni en la edad adulta
- desarrollar la enfermedad clásica, lo que suele ocurrir antes de los dos años de vida, pero puede suceder a cualquier edad.
- presentarse de forma mono u oligosintomática, habitualmente con síntomas extraintestinales.
- presentar una de las enfermedades asociadas (diabetes mellitus tipo I, Tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, etc) a través de la cual se diagnostica de enfermedad celiaca
- mantenerse asintomático clínicamente, pero con marcadores serológicos positivos y cambios en la mucosa intestinal (enfermedad celiaca silente)
- encontrarse asintomático con serología negativa y mucosa intestinal normal o con mínimos cambios, y posteriormente, a lo largo del tiempo, desarrollar la enfermedad sintomática o silente (enfermedad celiaca latente)(10)

La prevalencia de enfermedad celiaca sintomática es muy variable y puede oscilar entre 1:500 Y 1:10000 habitantes según diferentes zonas geográficas(10).

La prevalencia cambia con la edad, diagnosticándose más en los primeros años de vida. En un estudio realizado por Littlewood (36) un 48% de los niños era diagnosticado en el primer año de vida. En adultos la edad media al diagnóstico es de 40,5 años (55) (rango 17-82 años).

Conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad celiaca, dadas las múltiples situaciones y formas de presentación, no es fácil. Conocíamos la prevalencia de la enfermedad celiaca clásica, pero hoy sabemos que esta es solo la parte visible del iceberg, que en la parte oculta esconde la gran mayoría de los casos en forma de enfermedad celiaca silente y enfermedad celiaca oligosintomática, o sea de enfermedad celiaca no diagnosticada.

Por otro lado en las dos últimas décadas ha cambiado el patrón clínico de presentación cobrando mayor protagonismo las formas extradigestivas frente a la enfermedad celiaca clásica(10).

Además de estos cambios en la forma de presentación se han descrito numerosos factores que pueden influir en que existan cifras tan dispares (56) entre los diferentes países europeos. Algunos de ellos son:

Diferencias en el cálculo de las frecuencias: A pesar de referirse siempre a la incidencia de la enfermedad hay que distinguir entre la incidencia acumulativa, la densidad de incidencia y la incidencia cruda..

Diferencias en las frecuencias de los factores HLA asociados a la enfermedad entre las distintas poblaciones: Existen factores HLA asociados a la enfermedad en la población sobre todo los HLA DR3, DR5, DR7 y DQ2. Sin embargo en Holanda y Suecia la frecuencia de los genes HLA es similar y no así la incidencia de la enfermedad.

Duración de la lactancia materna: Se ha considerado la lactancia materna como protectora de la enfermedad (57-59). Juto y cols (60) proponen dos posibles mecanismos por los que la leche materna protege al niño: el primero por contener IgA específica contra el gluten y, segundo por ejercer un efecto supresor de las células T, disminuyendo su proliferación. Entre la población árabe se ha visto un desarrollo tardío de la enfermedad, que ha sido puesto en relación con la prolongada lactancia materna en estos países(61). Sin embargo en países como Holanda ha aumentado la lactancia materna y también la enfermedad celiaca.

Factor socioeconómico: George y cols (62) observan en la población danesa un aumento del número de casos diagnosticados entre la población de mayor nivel socioeconómico atribuible a un mayor seguimiento médico, a una alimentación infantil más rica en gluten. Sin embargo, en Suecia la enfermedad celiaca es más frecuente en niños de clase social baja.

Diferencias en la edad de introducción del gluten: Estudios realizados en Suecia y en Dinamarca, indican que el inicio del consumo de gluten y la cantidad pueden influir en el desarrollo de la enfermedad en sujetos predispuestos(63-65).

En estudios realizados en Arabia, se ha visto que el desarrollo de la enfermedad es tardío debido a la prolongada duración de la lactancia materna. Sin embargo la incidencia es relativamente alta en estos países y se relaciona con la gran cantidad de gluten que se consume en este país.

Utilización de diferentes estrategias de despistaje en la población: El despistaje de los casos asintomáticos ha de realizarse en la población general y sobre todo en familiares de primer grado de los pacientes. Los hermanos y padres de los pacientes tienen un riesgo de padecerla entre un 2 y 5%. Un 10% de familiares de primer grado asintomáticos, a los que se les realizó biopsia intestinal presentaban atrofia vellositaria compatible con enfermedad celiaca(66).

Debido a las diferentes formas de presentación de la enfermedad, se deduce que no se puede conocer la prevalencia de la enfermedad celiaca sin investigar en la población todo el volumen de enfermedad silente y no diagnosticada, es decir la parte sumergida del iceberg.

En este sentido tenemos información suficiente, al menos en Europa, de la enfermedad celiaca no diagnosticada. En los últimos años se han publicado una serie de estudios de prevalencia que incluyen una muestra importante de escolares o bien de población general, a la que se le realizan marcadores serológicos en una o dos etapas, incluyendo en todos los casos anticuerpos antiendomiso o anti-transglutaminasa, bien inicialmente o en una segunda etapa, aplicándose sobre una población seleccionada los anticuerpos antigliadina. Dado que estos trabajos persiguen diagnosticar la enfermedad celiaca silente, en todos los estudios se propuso la realización de biopsia yeyunal a los individuos con screening serológico positivo para confirmar la existencia de enfermedad celiaca.

Los trabajos más demostrativos por volumen de población estudiada se resumen en la siguiente tabla (Tabla I):

Población Origen	Año publicación	Autor	Nº casos	Rangos de edad	Prevalencia por mil	Prevalencia 1/población
Italia	1994	Catasi	3351	11-15 a	3.28	1/305
Italia	1996	Catasi	17201	6-15 a	4.77	1/210
Hungría	1999	Korponay- Szabo	427	3-6 a	11.7	1/85
Suecia	2001	Carlson	690	2-3 a	13	1/77
España	2002	Cilleruelo	3378	10-12 a	3.55	1/281
Portugal	2002	Antunes	536	13-14 a	7.46	1/134
Israel	2002	Shamir	1571	Población gral	6	1/157
USA	2003	Fasano	4126	Población general	7.5	1/133

Tabla I: Prevalencia de enfermedad celiaca no diagnosticada. Tomado de Sierra E (10)

Tanto en el estudio de Catasi de 1996(67) como en el español de Cilleruelo(68) se valoraron la proporción entre enfermedad no diagnosticada y enfermedad conocida (Relación EC conocida/EC no diagnosticada en el estudio de Catasi 1/7, y en el estudio de Cilleruelo 1/3.5) ya que en ambos trabajos tenían constancia del número de casos diagnosticados en la cohorte de estudio antes de iniciarse el screening.

Las anomalías en el esmalte dentario han sido utilizadas por diferentes autores para los estudios de despistaje de esta patología (69,70,71,72). En el caso de Martelossi y colaboradores (69) en un estudio realizado en 6949 niños encuentran que 52 presentan defectos del esmalte específicos, y se les realizaron anticuerpos antiendomiso siendo positivos en diez de ellos, a nueve se les realizó biopsia y cuatro tuvieron una biopsia positiva.

Sin embargo, otros autores no le atribuyen esas características a los defectos del esmalte dentario, sobre todo en los casos de enfermedad celiaca del adulto. La ausencia de anomalías del esmalte en pacientes diagnosticados en la edad adulta,

parece indicar que la enfermedad celiaca se puede desarrollar a cualquier edad, y que solo en los casos en que esta se desarrolla en la infancia presentará lesiones dentarias (73)

En la actualidad, se estima que la prevalencia real de la enfermedad celiaca en población europea y americana descendiente de europeos, se encuentra entorno al 1%.

En el reciente trabajo de Fasano (74) la prevalencia en familiares de primer grado fue de 1/22, y la de familiares de segundo grado de 1/39, lo que coincide con otros estudios realizados en familiares, que consideran la prevalencia superior al 5%, lo que supone al menos multiplicar por cinco la de la población general(10)

En el síndrome de Down, la enfermedad celiaca es también aproximadamente cinco veces la de la población general (prevalencia de 4.5% a 6%), y en la deficiencia de Ig A todavía mayor, entorno al 8% de los casos desarrollan la enfermedad (75)

Los casos no diagnosticados, que corresponden a enfermedad celiaca silente o enfermedad celiaca oligosintomática (1/7 casos y 1/3.5casos) invitan a mantener un alto índice de sospecha frente a esta enfermedad, además de realizar estudios sistemáticos a familiares y pacientes afectos de enfermedades asociadas como diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, deficit de Ig A, síndrome de Down, etc. Realizar screening en la población es una decisión de política sanitaria que estaría condicionada a criterios de coste-efectividad.(10)

Se ha observado una mayor prevalencia en niñas que en niños, siendo la relación niño/niña entre 1/1,3 y 1/2 (76)

ENFERMEDAD CELIACA Y GENES HLA

La función del sistema HLA es presentar antígenos a las células inmunocompetentes. Al contrario que los linfocitos B, los linfocitos T tienen una restricción HLA, es decir, solo reconocen antígenos sin van unidos al antígeno de histocompatibilidad (77).

Los genes que codifican las moléculas HLA se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6.

El descubrimiento de asociaciones entre ciertas enfermedades y el sistema HLA ha permitido orientar la etiopatogenia de un gran número de enfermedades con etiología autoinmune.

En 1972 se descubrió la primera asociación de la enfermedad celiaca con este sistema, en concreto con el HLA B8 (78,79)

La enfermedad celiaca muestra una de las asociaciones más fuertes con la región HLA-clase II conocida hasta ahora. En la mayoría de las poblaciones estudiadas (una excepción es la población indígena sudamericana) el 95 % de los pacientes son portadores del heterodímero HLA-DQ2, que se asocia a DR3 (más común en el centro y norte de Europa); o a DR7/DR5 en heterocigotos (más frecuente en países mediterráneos). Sin embargo, alrededor del 25-30% de la población general tiene el heterodímero DQ2, lo que sugiere que otros genes (probablemente no HLA) podrían ser relevantes.

El resto de los pacientes (5-10%) suelen portar un segundo heterodímero, DQ8 (mayoritario entre los pacientes indígenas de Sudamérica), asociado normalmente a DR4. Por último los pacientes no portadores de DQ2 ni de DQ8, pueden mostrar al menos uno de los alelos del DQ2 por separado, y se han descrito muy pocos casos en los que ambos alelos de riesgo están ausentes.

Además dentro de la región HLA se han estudiado otros genes no-DQ, que podrían estar asociados a la susceptibilidad.

La utilidad de los marcadores serológicos y genéticos de la enfermedad celiaca debe ser siempre considerada en el contexto de la clínica, y teniendo a la biopsia

intestinal como la principal prueba diagnóstica. El estudio del HLA, permite seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares de celíacos, y entre pacientes con enfermedades asociadas (diabetes mellitus, Síndrome de Down o algunas enfermedades autoinmunes, etc). Estos casos con marcadores positivos, exigen mantener un grado de vigilancia mayor y un seguimiento clínico y analítico periódico (80)

Los marcadores genéticos, son un criterio importante para dirigir el diagnóstico diferencial ante la sospecha clínica, en especial cuando la biopsia o las pruebas serológicas son poco claras.

Tampoco hay que olvidar que el 25% de la población general es portadora de estos alelos y, por lo tanto, no puede utilizarse como prueba específica.

En cuanto a las anomalías del esmalte dentario, algunos autores consideran que se trata de una alteración con una patogenia inmunogenética. La gliadina actuaría como mediador en los linfocitos contra el órgano del esmalte. Esto estaría avalado por la estrecha asociación entre las anomalías y el HLA DR3. Los pacientes con fenotipo DR5-DR7 están protegidos frente a las lesiones del esmalte (81)

En el estudio realizado en España por Aguirre y colaboradores(5) observaron también que el HLA DR3 parece estar asociado con un mayor riesgo de lesiones del esmalte.

Mäki y colaboradores, encuentran lesiones del esmalte en miembros familiares sanos con el haplotipo DR3 (6) y también en pacientes con dermatitis herpetiforme (71)

Ortega E (82)no encuentra asociación entre los HLA locus DR y DQB1 y las alteraciones del esmalte dental en la población española.

INMUNOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La lesión de la mucosa del intestino delgado, posee unas características que sugieren hiperestimulación inmunitaria mediada por mecanismos humorales y celulares. En estudios realizados in vivo e in vitro, se ha visto respuesta inmune mediada por células, hiperproducción de inmunoglobulinas, aumento de inmunocomplejos circulantes y, mediante inmunohistoquímica, se ha comprobado la activación subepitelial del sistema del complemento, todos estos factores influyen en la destrucción de la mucosa intestinal (83,84).

Se ha comprobado que linfocitos intraepiteliales de pacientes celíacos, pueden inducir en pacientes sanos, el daño en la mucosa, por lo que se confirma el mecanismo autoinmune de la enfermedad.

Inmunidad celular

Los linfocitos intraepiteliales están aumentados, son más grandes y están más cerca de la luz. Estos están aumentados tanto en la fase de provocación como durante la dieta exenta de gluten, teniendo por lo tanto, un papel importante en la patogénesis de la enfermedad celíaca.

La lámina propia está infiltrada de células inflamatorias aumentadas de tamaño predominando los linfocitos. La activación de los linfocitos T por la gliadina, constituye uno de los primeros fenómenos activados por la gliadina (85). Los eosinófilos también están aumentados así como los plasmocitos y mastocitos.

Inmunidad humoral

En la enfermedad celíaca está aumentado el número de células plasmáticas productoras de IgA e IgM principalmente, que se encuentran elevadas en plasma y en líquido intestinal así como un aumento de inmunocomplejos circulantes. El patrón de inmunidad secretora intestinal persiste a pesar de la dieta sin gluten y el restablecimiento de la mucosa (86).

Para la formación de anticuerpos es necesario que el antígeno sea fagocitado y procesado hasta pequeños péptidos por las células presentadoras de antígenos (linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales intestinales). Estos son presentados junto a productos del complejo mayor de histocompatibilidad, moléculas HLA clase II situadas en la superficie de células implicadas en la respuesta inmune, y es reconocido por células T inmunocompetentes. Estos linfocitos T actúan activando la respuesta inmune humoral y los linfocitos B activados producen anticuerpos.

Anticuerpos antigliadina

Los anticuerpos antigliadina, fueron el primer marcador serológico de la enfermedad celiaca a finales de los años 50 y principios de los 60. Pueden ser tipo IgA o tipo IgG(87).

En niños menores de cinco años, y sobre todo menores de tres (88) es donde los anticuerpos antigliadina IgA tienen mayor sensibilidad y especificidad. Tanto la sensibilidad como la especificidad disminuyen con la edad(89).

Los anticuerpos antigliadina desaparecen tras la dieta sin gluten y pueden utilizarse para el seguimiento del paciente a dieta, pero se ha de realizar siempre la biopsia de confirmación, aunque los anticuerpos se hayan negativizado, pues pequeñas cantidades de gluten que ingiera el paciente pueden no positivizar los anticuerpos y sin embargo impedir la normalización anatomopatológica (90).

Tras la reintroducción del gluten ,se observa de nuevo una elevación de anticuerpos, pudiendo ocurrir incluso antes de que se produzca la recaída histológica (35).

Los anticuerpos antigliadina pueden encontrarse en pacientes sanos, así como en los que padecen otras enfermedades distintas de la celiaquía como la enfermedad de Crohn, patología hepática y otras enfermedades gastrointestinales (91-93).

Anticuerpos antirreticulina

Fueron inicialmente descritos en 1970 (94).Estos anticuerpos reaccionan con las fibras de reticulina presentes en el tejido conectivo de rata y diversos órganos humanos y de primates. Kárpáti y colaboradores (95) utilizaron como sustrato yeyuno humano y denominó a estos anticuerpos yeyunales.

Los anticuerpos antireticulina tipo IgA son muy fiables en el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca silente (96) y en el despistaje de grupos de riesgo como familiares de pacientes, pacientes con diabetes mellitus (97), síndrome de Sjogren (98) o tiroiditis autoinmune (99).

En pacientes con biopsia intestinal normal, la positividad de anticuerpos antirreticulina predice la atrofia hasta en un 83% de los casos (100). Estos anticuerpos son también útiles para predecir la recaída de la mucosa intestinal tras la provocación con gluten (101).

Anticuerpos antiendomiso

Estos anticuerpos van dirigidos contra la sustancia intermiofibrilar del músculo liso. Se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta y mediante ELISA (102).

Tanto los anticuerpos antirreticulina como los antiendomiso son inducidos por el gluten, se encuentran en pacientes no tratados y desaparecen en el primer año de la dieta sin gluten (103,104).

Son el marcador más específico de la enfermedad celiaca (105) y a diferencia de los anticuerpos antigliadina no disminuyen con la edad(106).

En algunos casos, se pueden encontrar antiendomiso positivos en intolerancia a leche de vaca o en infecciones por Giardia lamblia secundariamente a enteropatía producida por esas enfermedades y no en relación con la celiaca (105).

Los anticuerpos antiendomiso son de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad celiaca del adulto en que las formas de presentación son atípicas(107) y en el diagnóstico de las formas latentes y silentes de la enfermedad (108).

Los anticuerpos antiendomiso son los primeros que se elevan en las recaídas tras la reintroducción del gluten en pacientes mayores de dos años. En niños de menor edad se elevan antes los antigliadina (108).

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular

La transglutaminasa tisular es una enzima de expresión ubicua que se libera tras un daño tisular(109). Estudios de inmunoprecipitación identifican a la transglutaminasa tisular como el antígeno más importante, aunque no el único, frente al que van dirigidos los anticuerpos antiendomiso.

En la actualidad, se están desarrollando métodos para cuantificar los anticuerpos antitransglutaminasa e intentar correlacionarlos con el grado de atrofia vellositaria y con los marcadores inmunes previamente descritos.

Con sensibilidad y especificidad muy alta, los últimos estudios intentan clarificar si la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa podrían servir como prueba de oro para el diagnóstico inicial de la enfermedad celiaca (110). La descripción y observación de nuevas formas clínicas oligo o monosintomáticas está en estrecha relación con el desarrollo de marcadores serológicos o anticuerpos circulantes.

Estos marcadores son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas. En pacientes sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios de estos marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de biopsia postprovocación.(111)

Sin embargo aunque son muy útiles para el diagnóstico, las pruebas serológicas no pueden reemplazar a la biopsia intestinal (112,113)

Se debe realizar screening entre familiares de primer grado y otros grupos de riesgo como pacientes con talla baja, pacientes con diabetes mellitus, síndrome de Down, etc.

Los estudios en grandes poblaciones han llevado al llamado iceberg de la enfermedad celiaca, al descubrir que existe un elevado número de casos de celiaca no diagnosticados(67,114-116).

Para algunos autores estos estudios de masas son cuestionables y están más a favor del estudio de casos de riesgo.

El descubrimiento en 1997 por Dieterich de la transglutaminasa tisular como el antígeno mayoritario en la enfermedad celiaca sugirió un nuevo campo de investigación (109). La actividad aumentada de la TGt en la mucosa yeyunal de los pacientes celíacos junto con el hallazgo de que la gliadina es el sustrato preferido de esta enzima ha sugerido que la TGt debe desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad (116)

Los resultados publicados hasta ahora demuestran que los pacientes celíacos parecen responder a varios péptidos del gluten, de los cuales se han identificado unos

15 hasta el momento(117). Esto hace pensar que la creación de un trigo “no tóxico” mediante modificaciones de las secuencias que actúan de antígenos en la gliadina o incluso la utilización de la inmunoterapia antígeno específica en la enfermedad celiaca podría ser una realidad en un futuro no tan lejano(117).

ETIOPATOGENIA

1.Toxicidad del gluten

El factor precipitante de la enfermedad celiaca es el gluten de los cereales. El gluten es la mezcla de proteínas en forma de gránulos, que queda como residuo después de la extracción del almidón con agua.

El trigo, el centeno y la cebada pertenecen a una de las familias de las gramíneas, así como la avena y el arroz. El mijo, el sorgo y el maíz forman parte de otra familia de gramíneas. La afinidad se refleja en la toxicidad de los diferentes cereales. El gluten constituye el 90% de la proteína del trigo. (118)

Las proteínas de diferentes especies de gramíneas tienen en común cierto número de características físicas. Se dividen en función de su solubilidad al agua, en solubles e insolubles. La fracción insoluble del gluten es la principal y esta a su vez se subdivide en dos fracciones: la gluteína y las prolaminas. Solo las prolaminas del trigo, cebada, centeno y avena han mostrado su toxicidad en los pacientes celíacos (119-121).

Las prolaminas son fracciones proteicas solubles en alcohol. La fracción alcohol soluble del gluten es la gliadina, y la insoluble la gluteína.

La cantidad de proteínas y prolaminas en los granos de cereales, es distinta, así como el nombre de la prolamina de cada grano.

Contenido de proteínas y prolaminas de los granos de cereal (114)			
Cereal	Prolamina	Proteína (%)	Prolaminas(%)
Trigo	Gliadina	10-15	4.7-7.5
Centeno	Secalina	9-14	3.0-7.0
Cebada	Hordeína	10-14	3.5-7.0
Avena	Avenina	8-14	0.8-2.1

Tabla II: Contenido de proteínas y prolaminas de los granos de cereal. Tomado de Calvo C (12)

El tratamiento de esta enfermedad, es la dieta exenta de este factor tóxico.

Según el Codex Alimentario Internacional, un alimento se considera exento de gluten, cuando el contenido de este es menor de 0.05grs por 100grs del contenido de nitrógeno ó 0.3% del contenido de proteína en los granos del cereal tóxico para el celiaco.

Los alimentos de fabricación industrial, se consideran exentos de gluten, cuando tienen menos de 200 ppm de almidón de trigo. Sin embargo, parece que esta cantidad supera los límites que en la actualidad se aceptan para la población celiaca. (12).

2. Teoría etiopatogénica

La teoría inmunogénica es la más aceptada para explicar la patogenia de la enfermedad celiaca. Según esta teoría la respuesta inmunitaria de los pacientes celiacos estaría alterada produciendo una reacción anómala frente al gluten. Esta teoría está apoyada por la asociación de la celiaca a otros procesos inmunológicos (122)

Existe una respuesta anormal de la inmunidad humoral y celular. Se observan alteraciones de las inmunoglobulinas séricas, con la elevación de la IgA, IgAs con IgM normal o disminuida, e IgG baja. A nivel celular existe un aumento de las células plasmáticas en la lámina propia productoras de inmunoglobulinas IgA e IgM (122).

En el suero se observan anticuerpos circulantes: antigliadina, antireticulina y antiendomiso. Son de tipo IgA. Antireticulina y antiendomiso se dirigen contra el tejido intestinal, como si fueran autoanticuerpos y los antigliadina contra el gluten. Están elevados también los inmunocomplejos circulantes conteniendo IgA e IgG y el factor C3 del complemento (123). La presencia de alteraciones inmunológicas, la presencia de autoanticuerpos en el suero de estos pacientes, la asociación con moléculas HLA de tipo II, hace que la enfermedad celiaca se pueda clasificar como una enfermedad autoinmune (124,125).

La causa de estos fenómenos autoinmunes, sería las similitudes estructurales entre el antígeno, en este caso la gliadina, y las moléculas de la superficie de los enterocitos. Los autoanticuerpos producidos, reaccionarían con las moléculas de la superficie produciendo un daño tisular (37,91,126)

Esquema del mecanismo inmune y la lesión tisular (127)

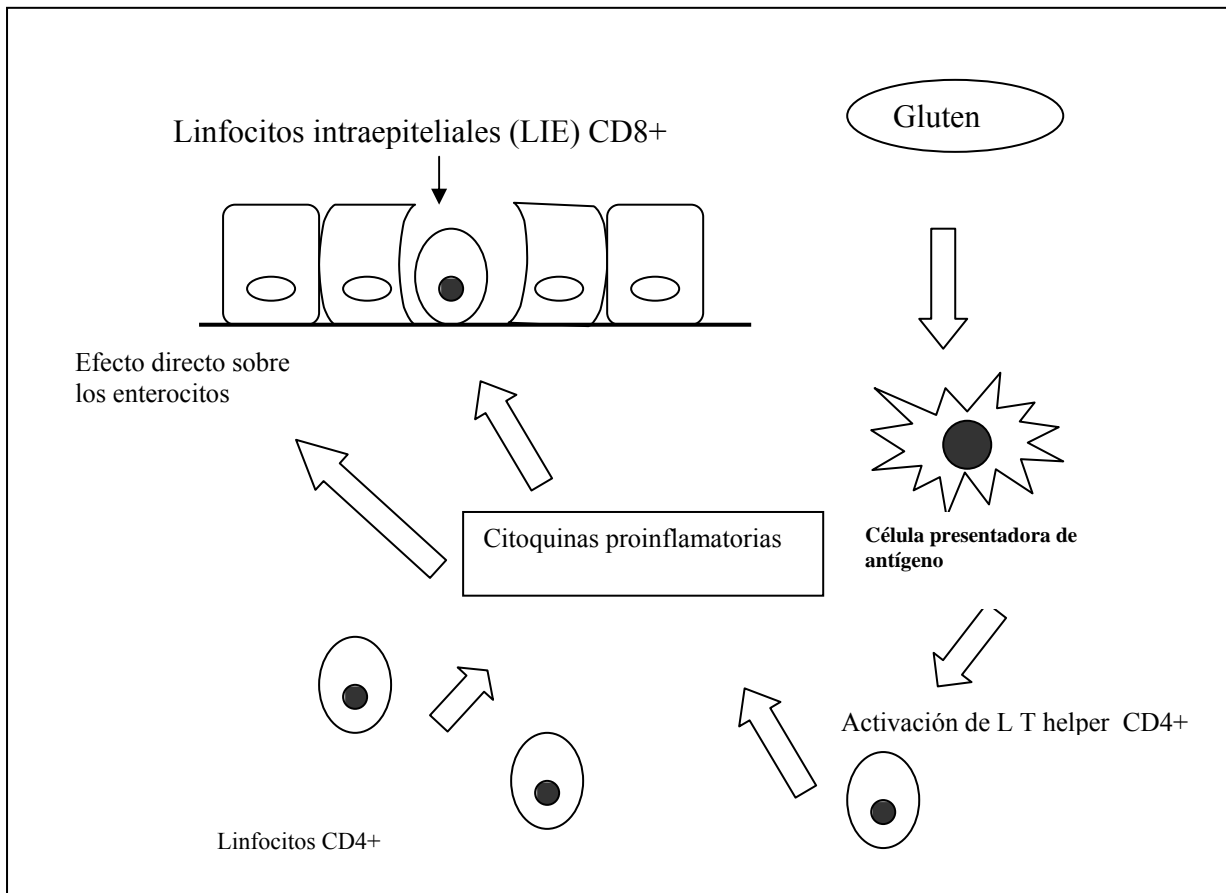


Gráfico 1: Esquema del mecanismo inmune y la lesión tisular. Tomado de Trejdosiewicz LK, Howdle PD (127)

Ferguson (128,129) intenta establecer una secuencia patogénica que relacione todos estos factores implicados. Existiría inicialmente una alteración en el desarrollo de tolerancia a antígenos orales por parte de los linfocitos T, que haría que personas genéticamente predispuestas fueran vulnerables a la sensibilización al antígeno. La reacción inmune producida provoca las alteraciones en la mucosa intestinal, cuando existe una combinación adecuada de antígeno y respuesta inmune intestinal. Esta reacción inmune estaría mediada por la inmunidad celular y tendría lugar en la lámina propia intestinal (130).

El hecho de que existan personas que tienen los marcadores HLA susceptibles de la enfermedad celíaca y que no la desarrollen, hace pensar en la existencia de otros

genes no relacionados con el HLA, que hagan al paciente padecer la enfermedad.(131-133).

Entre los factores ambientales que influyen en la enfermedad, son importantes las alteraciones de la permeabilidad intestinal, la cantidad de gluten ingerida, el momento en que se introdujo el gluten en la dieta del niño, la duración de la lactancia materna y las infecciones intestinales que producen a su vez daño en la mucosa intestinal (134)

Los pacientes celíacos tienen anticuerpos dirigidos contra una variedad de antígenos de tejidos e incluso contra antígenos fetales. La enfermedad celíaca está codificada desde el nacimiento y la gliadina puede ser el factor ambiental que hace que el sistema inmune reconozca como extraños antígenos tisulares propios. La gliadina por sí sola o actuando a través de los anticuerpos antigliadina altera los antígenos del tejido conjuntivo de modo que son reconocidos como extraños y hace que se produzcan anticuerpos ARA y EMA contra ellos(135). Estos antígenos podrían ser proteínas de la matriz extracelular, derivadas de los fibroblastos (136). Estos antígenos reconocidos como extraños podrían estar implicados en las lesiones dentarias, podrían existir anticuerpos dirigidos contra las proteínas del esmalte.

CLINICA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Existe una gran heterogeneidad clínica en la forma de presentación de la enfermedad celiaca.

1. FORMA CLÍNICA CLÁSICA

Esta forma sigue siendo la más frecuente en el niño. Son niños entre 2 y 5 años de edad que consultan por presentar sintomatología digestiva, hasta en un 50%, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, estacionamiento ponderal y cambios de carácter. El inicio de la clínica ocurre unos meses después de la introducción del gluten, tras un intervalo libre. La evolución de los síntomas es variable, y el estado general del niño depende de ella(137).

Si la enfermedad no se diagnostica y se trata, el niño evoluciona hacia lo que se ha dado en llamar hábito celiaco. Son niños huraños, fácilmente irritables. Aunque no se ha encontrado una relación exacta, se supone que ciertas sustancias podrían absorberse a través de las mucosas dañadas y originarían estos cambios de carácter por su acción específica cerebral(36).

El pánículo adiposo es escaso, y con hipotrofia de masas musculares. La pérdida de peso es mayor que la afectación de la talla. Al diagnóstico, hasta un 98% de los niños menores de 2 años tiene un peso por debajo del percentil 50. La piel es pálida y seca, el pelo ralo, y presentan también sequedad de mucosas y aftas bucales frecuentemente como signo de avitaminosis A. También se ha descrito infiltrado inflamatorio linfocítico en la mucosa oral, tanto en pacientes tratados como en no tratados, el infiltrado de células T tiende a aumentar con la duración de la enfermedad, independientemente de la dieta sin gluten. Los síntomas orales aparecen hasta en un 60% de los pacientes (138)

El abdomen es prominente, globuloso en el 76% de los casos, y en un 5% es el motivo principal de la consulta. El dolor abdominal recurrente es lo más importante en un 32% de los casos. Las nalgas en “bolsa de tabaco” son típicas de un estado de malnutrición por la enfermedad (36).

Se suele acompañar de manifestaciones de malabsorción intestinal, presentando estos pacientes heces muy voluminosas, claras, con ruidos en su expulsión, brillantes y malolientes. Además de las manifestaciones deposicionales,

son frecuentes los vómitos hasta en un 54% de los niños sobre todo en los pacientes más jóvenes, siendo el síntoma principal en el 19% de los casos(36).

La clínica de la malabsorción intestinal y malnutrición secundaria, pueden aparecer frecuentemente en casos de una enteropatía transitoria, secundaria a un proceso infeccioso intestinal y que una vez corregida la causa y después de un periodo de tiempo sin gluten se recupera.(139)

Puede haber hemorragias por defecto en la absorción de vitamina K, y una fragilidad vascular por hipovitaminosis C.

En pacientes más mayores, la forma clásica es menos frecuente. En la adolescencia, la presentación es insidiosa con anorexia, pérdida de peso o dolor abdominal inespecífico. En algunos niños celíacos diagnosticados, cuando llega la adolescencia se encuentran asintomáticos aunque ingieran gluten, lo que conlleva a que hagan peor la dieta. En algunos casos diagnosticados en adultos, un 25-40% han tenido clínica en la infancia que cedió durante la adolescencia (140).

2. FORMA DE COMIENZO PRECOZ

En estos niños de 10 a 18 meses de edad aparecen manifestaciones clínicas de vómitos, diarrea líquida, heces muy ácidas que irritan la zona perianal compatibles con intolerancia a azúcares a causa de una gastroenteritis aguda, o a una intolerancia a proteína de leche de vaca; pero a pesar de un tratamiento adecuado no presentan mejoría clínica y el cuadro clínico origina una malnutrición y con el tiempo el hábito celíaco típico(140).

Es frecuente en estos niños que la introducción del gluten se haya hecho temprano, antes de los tres meses, por eso el inicio precoz de la clínica.

En individuos genéticamente predispuestos, la lactancia materna protege de la aparición de la enfermedad y en niños alimentados con fórmula esta puede desarrollarse antes.(141)

3. CRISIS CELIACA

Si la enfermedad se deja evolucionar sin tratamiento el resultado, sobre todo en las formas precoces, da lugar a una crisis celiaca. Suele ocurrir en niños entre uno y dos años de edad (140).

La sintomatología es derivada del estado carencial del niño. Así ocurren hemorragias cutáneas y gastrointestinales secundarias al déficit de vitamina K.

La hipocalcemia se manifiesta en forma de tetania, la hipoalbuminemia provoca la aparición de edemas que pueden generalizarse. Existe frecuentemente hipoglucemia, acidosis e hipomagnesemia.

Es frecuente la deshidratación hipotónica e hipopotasemia, con riesgo para la vida del paciente si no se corrigen adecuadamente.

4. FORMAS ATÍPICAS O MONOSINTOMATICAS

Al lado de estas formas clínicas más características y frecuentes, se pueden ver una serie de formas de la enfermedad en las que el cuadro clínico es poco manifiesto y las manifestaciones digestivas están ausentes o, cuando están presentes, ocupan un segundo plano(142) .

El estreñimiento, asociado o no a dolor abdominal de tipo cólico, la distensión abdominal o la aparición brusca de edemas, generalmente coincidiendo con alguna causa precipitante (infecciosa, quirúrgica, etc) pueden constituir formas clínicas de presentación en niños mayores.

El retraso en la talla en la infancia o la aparición más tardía de la pubertad en la adolescencia, pueden también ser datos evocadores para el pediatra.

Otra forma aislada de presentación, consiste en la aparición de una anemia ferropénica, debida a una malabsorción de hierro y folatos en yeyuno.

En el celiaco adulto, la infertilidad, tanto en el hombre como en la mujer, los abortos de repetición o la depresión psíquica, así como la osteoporosis, fracturas o neuropatías, pueden constituir signos o síntomas aislados de la enfermedad (142).

En las formas clínicas sintomáticas típicas o atípicas, los anticuerpos (AGA-Ig A, EMA y ATGT) son positivos y presentan generalmente HLA DQ2.

Además de estas formas clínicas sintomáticas, la eficacia de los marcadores inmunológicos ha puesto en evidencia la existencia de formas ocultas que ha dado lugar a la representación gráfica propuesta por Logan en 1991 o Iceberg de la enfermedad celiaca: las formas sintomáticas (tanto típicas como atípicas serían la parte visible del iceberg, y aparecen unas formas nuevas como son la enfermedad celiaca silente, enfermedad celiaca latente y enfermedad celiaca potencial (143)

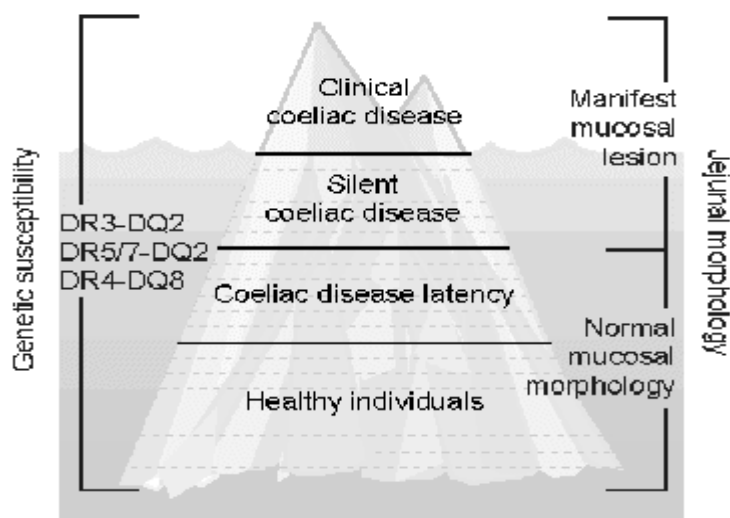


Grafico 2. Iceberg de la enfermedad celiaca. Tomado de Ferguson (128)

5. ENFERMEDAD CELIACA SILENTE

Son pacientes asintomáticos que en la biopsia intestinal, presentan daño severo de la mucosa yeyunal (144).

El motivo que ha indicado la biopsia intestinal, es generalmente la presencia de uno o varios marcadores inmunes de enfermedad celiaca detectados en un despistaje familiar o poblacional o por padecer una enfermedad de reconocida asociación con la enfermedad celiaca (145). Estos enfermos también suelen expresar los genes de susceptibilidad HLA-DQ2.

6. ENFERMEDAD CELIACA LATENTE

Los primeros casos de lo que hoy se considera por enfermedad celiaca latente, fueron descritos por Weinstein (146) en 1974, que presentó dos pacientes con dermatitis herpetiforme y biopsia yeyunal normal en los que al añadir gluten a la dieta se desarrolló una enteropatía típica de la enfermedad celiaca.

Se trata de pacientes con o sin sintomatología clínica y con una biopsia yeyunal normal, consumiendo gluten y, que durante otro periodo de tiempo anterior o posterior tienen una biopsia intestinal con atrofia de las vellosidades intestinales, que se normaliza tras la retirada del gluten de la dieta.

Se incluirían dos tipos de casos (144,147):

- pacientes con una biopsia intestinal normal tomando gluten que posteriormente presentan cambios severos en la mucosa intestinal que mejora con la dieta sin gluten.
- pacientes que han cumplido los criterios diagnósticos de la ESPGAN pero cuya biopsia intestinal es normal tras dos años de dieta con gluten

Desde el punto de vista clínico, estos pacientes ocasionalmente presentan clínica compatible con enfermedad celiaca. Los anticuerpos antigliadina pueden no ser positivos, en cambio los antiendomio y antireticulina suelen predecir mejor la evolución de la mucosa intestinal.

La asociación a HLA DR ha sido demostrada a estos pacientes como HLA DR3 (48,148)

En los casos con enfermedad celiaca latente, ha de hacerse un estudio morfológico cuidadoso de la biopsia intestinal para descartar cualquier anomalía. Algunos autores piensan que en los casos en que existe una lesión parcheada, el diagnóstico inicial no se pueda hacer por tomar la muestra de una zona sana. Sin embargo en tales casos los marcadores serológicos serían positivos aunque la clínica fuera insidiosa.(103).

Aunque la biopsia es normal, si se fenotipan los linfocitos intraepiteliales, estos presentan las alteraciones características de la enfermedad celiaca. También estos pacientes son HLA-DQ2(67,149,150)

Marsh y cols (151) demostraron que la lesión de la mucosa intestinal evoluciona desde una fase inicial, caracterizada por un patrón infiltrativo, hacia una lesión hiperplásica y finalmente a una destrucción de la mucosa. La mucosa en la fase

inicial está caracterizada por vellosidades normales y pequeños linfocitos sin mitosis. Esto ocurre en pacientes provocados oralmente con pequeñas dosis de gliadina, en familiares de primer grado de pacientes celíacos y en casos de dermatitis herpetiforme. Al aumentar la dosis de gliadina usada en la provocación y el tiempo de esta, se puede ver la progresión hacia una lesión en fase hiperplásica caracterizada sobre todo por la hiperplasia de las criptas y a la forma final con una atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas, y aumento de linfocitos intraepiteliales en mitosis.

El tiempo que tardan los pacientes en desarrollar la enfermedad es variable, incluso décadas. Mäki y cols(48) describen los casos de cuatro pacientes que tras 2,6 y 9 años tomando gluten desarrollaron la enfermedad.

Se ha descrito enfermedad celíaca latente en pacientes con dermatitis herpetiforme, en los cuales se desarrolló la enfermedad cuando tomaron un suplemento de gluten en la dieta. O'Mahoney y colaboradores (152) comprueban que en los pacientes con dermatitis herpetiforme tomando dieta con gluten, existe un aumento de la permeabilidad intestinal, los anticuerpos en suero están en cifras normales, pero en el aspirado yeyunal existe una elevación de IgA e Ig M antigliadina, indicando el inicio de actividad inmunológica local

7. ENFERMEDAD CELÍACA POTENCIAL

Son pacientes que no tienen y nunca han tenido una biopsia intestinal patológica con una dieta con gluten, pero tienen anomalías inmunológicas similares a las encontradas en la enfermedad celíaca (150).

Estos hallazgos inmunológicos que indicarían una enfermedad celíaca potencial son:

- presencia en suero de anticuerpos antireticulina.(153)
- aumento de linfocitos intraepiteliales en las vellosidades (154)
- signos de activación de inmunidad celular(155)
- anticuerpos característicos de la enfermedad celíaca en el líquido intestinal(156)
- prueba rectal de provocación con gluten positiva(157)

OTRA SINTOMATOLOGÍA

Clínica hematológica

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas no tienen relación con el grado de intensidad de la atrofia vellositaria que tiene el paciente. El estado nutricional de estos pacientes, sí varía según la severidad y duración de la malformación asociada (158)

La enfermedad celiaca se asocia frecuentemente a anemia ferropénica (22%), trombocitosis, neutropenia, hipoalbuminemia, déficit de folatos (35-3%), de vitamina B12 (11%) de factores de coagulación (II,VII,X) (32%), calcio (43%), magnesio (13%) y cinc (31%) (55,159,160)

Anemia ferropénica

Es un hallazgo frecuente entre los celíacos, secundaria a la malabsorción de hierro a nivel del duodeno proximal. En un estudio realizado por Corazza (159), hasta un 5% de los pacientes con anemia ferropénica presentan celiaquía, y Lazzari (161) encuentran hasta un 6.2% entre 103 pacientes afectados de anemia de causa desconocida y refractaria a tratamiento. Por lo tanto, estaría indicado en estos pacientes el despistaje de la enfermedad celiaca mediante anticuerpos antigliadina o antiendomiso. Esta anemia se corrige mediante dieta sin gluten (162).

Retraso en el crecimiento

Entre un 5 y 20% de los niños con talla baja de causa desconocida ha sido diagnosticado de enfermedad celiaca al hacerles una biopsia intestinal. En estos niños las cifras de hormona de crecimiento son normales. Presentan una velocidad de crecimiento disminuida y la edad ósea está retrasada (163). En un estudio realizado por Mora y colaboradores(7) en 1993, la edad ósea estaba retrasada en $2,05 \pm 1,29$ años. En niños no tratados, se ha visto que la actividad de la somatomedina es baja, y retorna a la normalidad tras la dieta sin gluten (164). Tras la supresión del gluten se observa un aumento de la velocidad de crecimiento y de la ganancia ponderal en estos niños (165).

La talla baja, sería una indicación para la realización de biopsia intestinal particularmente si la edad ósea está retrasada más de cuatro años y/o existen anormalidades hematológicas asociadas (163).

En adolescentes se ha visto un retraso en la aparición de la pubertad variable, entre dos y seis años (163).

Alteraciones en la mineralización ósea

Se ha descrito que la densidad ósea mineral se encuentra disminuida en pacientes con enfermedad celiaca silente y en pacientes con enfermedad celiaca no tratada. La etiología no está del todo aclarada, pero parece que la disminución en la absorción del calcio y la vitamina D debido al daño en la mucosa intestinal, provocaría una hipersecreción de hormona paratiroidea, que activaría los mecanismos de reabsorción ósea.

La disminución en los niveles de calcio se explica también por el atrapamiento de iones Ca^{+2} en el intestino por las heces grasas y ácidas.

La actividad de la hormona paratiroidea hace que los niveles sanguíneos de calcio se encuentren dentro de los límites de la normalidad. En los pacientes infantiles se ha visto que el tratamiento con la dieta sin gluten durante un año, iguala la densidad ósea mineral con los niños sin esta patología.(166-169)

En cuanto a los niveles de calcio, fósforo y vitamina D, Kavak (166) detectó hipocalcemia en 17% de los pacientes recién diagnosticados y en un paciente con tratamiento, los niveles de calcio eran significativamente más bajos en los pacientes no tratados, los niveles de fosfatos estaban elevados en un 50% de los casos tanto en los pacientes tratados como en los no tratados. Los niveles de 25-OH-D3 estaban más bajos en los pacientes no tratados, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas para los valores de fosfatos, vitamina D y fosfatasa alcalina entre los pacientes con o sin dieta. Los niveles de paratohormona estaban elevados tanto en los pacientes con dieta, como en los pacientes recién diagnosticados y las diferencias eran estadísticamente significativas para los pacientes recién diagnosticados.

Parece que está bien documentado, que hay un balance negativo de calcio en los pacientes celíacos producido por una disminución en la absorción del calcio y la vitamina D. La falta de hipocalcemia en pacientes no tratados, se explicaría por una elevación de la paratohormona que provoca un incremento en la reabsorción ósea.

Sin embargo aunque la densidad ósea mineral en los pacientes con dieta sin gluten se encuentran dentro de los límites de la normalidad e incluso superiores,

algunos estudios (170) obtienen que los niveles de paratohormona se encuentran elevados.

Sin embargo en los pacientes adultos, aunque la dieta sin gluten mejora la densidad ósea mineral, no se alcanzan los niveles de normalidad.

ANOMALIAS DEL ESMALTE DENTARIO EN LA ENFERMEDAD CELIACA

En 1958 Lindemann (38) ya describió defectos en el esmalte dentario en niños con problemas gastrointestinales. El 22,7% de los niños con síntomas gastrointestinales tenían hipoplasias del esmalte en dientes permanentes.

Hertz en 1955 (3) en un estudio en 27 niños que presentaban síntomas clínicos de enfermedad celiaca, describió un caso de una niña de siete años de edad, que presentaba defectos marcados en incisivos permanentes y primeros molares.

Pindborg en 1970 (39) describe el caso de una niña de siete años y medio con enfermedad celiaca y los incisivos permanentes hipoplásicos.

En un estudio realizado en Polonia en 18 niños (6-17 años rango de edad) con historia de enfermedad celiaca, encontraron veinte dientes con hipoplasia en 8 niños. La hipoplasia afectaba a dientes opuestos maxilares y mandibulares (171)

Smith y Miller (172) describen dos casos de hipoplasias en niños con enfermedad celiaca y gastroenteritis. Las hipoplasias eran severas y afectaban a incisivos permanentes y primeros molares. Estos dientes presentaban bandas de hipoplasia con el esmalte intacto en las cúspides.

Unas lesiones semejantes describió Ramussen P (173) en una niña con enfermedad celiaca e hipoplasia de los dientes permanentes. La lesión de hipoplasia era una banda que dejaba las cúspides y la zona cervical intacta. También describió una coloración amarilla en los dientes.

Un estudio más amplio fue el realizado en Suiza en 252 niños celiacos (174), donde solamente 9 niños presentaban hipoplasias del esmalte en dientes permanentes. En tres de estos nueve casos también se diagnosticó raquitismo subclínico, producido por un déficit de vitamina D.

Andersson-Wenckert (175) realizaron un estudio comparativo entre la salud oral de niños celiacos y niños controles. Encontraron que un 74% de los niños celiacos y un 68% de los controles presentaban alteraciones en la mineralización del esmalte en forma de opacidades o hipoplasias del esmalte. Solo encontraron cuatro casos donde las hipoplasias del esmalte tenían una distribución cronológica en niños celiacos y en dos de estos casos, la localización de las lesiones, se pudo relacionar con

la edad en la que se desarrollaron los síntomas de malabsorción. Uno de estos niños había sufrido raquitismo.

En cuanto al índice de caries, en el promedio el estado de salud era mejor en los casos de niños celíacos.

En este mismo trabajo se estudiaron también 5 niños con intolerancia a las proteínas de la leche de vaca y todos ellos presentaban anomalías en el esmalte.

La presencia de lesiones orales recurrentes, fue la misma en los controles que en los niños celíacos y en los que presentaban intolerancia a las proteínas de la leche

Atanassov y colaboradores (176) realizaron un estudio en 17 niños búlgaros diagnosticados de enfermedad celíaca y no observaron ninguna hipoplasia en los dientes temporales, sin embargo el 78% de los niños con dentición permanente tenían defectos del esmalte.

Aine (4) realizó un estudio en 86 niños y adolescentes diagnosticados de enfermedad celíaca, confirmada por biopsia intestinal. En este trabajo, no solo se estudió la presencia de anomalías del esmalte, sino que además se pudo establecer la relación entre la aparición de los síntomas y las anomalías del esmalte. De los 86 niños en 42 se había realizado provocación con gluten y también se pudo relacionar la localización de las anomalías del esmalte, con el momento de la reintroducción del gluten en la dieta.

Encontró que el 96% de los niños con enfermedad celíaca presentaban defectos en los dientes permanentes. En un 74% presentaban anomalías en la mineralización y en un 21% presentaban hipoplasias del esmalte.

En los controles también obtuvo una elevada incidencia de anomalías, la prevalencia entre los controles era de 31%, entre los familiares de los celíacos 47% y un 50% entre los amigos de los niños. Sin embargo, los defectos encontrados en estos niños diferían de los encontrados en los celíacos, en los controles estaban afectados uno o dos dientes. Cuando solo se incluían los casos en que estaban afectados los cuatro sectores de la arcada, las diferencias eran ya más significativas (8% vs 75%).

En este estudio, también se detectaron defectos en el esmalte dentario en los primeros molares permanentes no erupcionados mediante ortopantomografía. Estos hallazgos, conducen a esta autora a concluir que la presencia de defectos del esmalte, en dientes permanentes no erupcionados, diagnosticados en una ortopantomografía en un niño en dentición temporal y que presenta algún síntoma de malabsorción, puede ayudar al diagnóstico de enfermedad celíaca.

Como consecuencia de los resultados de este estudio, se estableció que cuando un paciente presenta defectos del esmalte generalizados, se debe consultar con un pediatra, especialmente si además se acompaña de talla baja, síntomas digestivos o tiene antecedentes familiares de enfermedad celiaca.

Debido a la aparición de defectos del esmalte relacionados con el momento de la provocación con gluten, se recomienda que cuando esta tenga que ser llevada a cabo, se realice a partir de los siete años de edad, cuando las coronas de todos los dientes permanentes (excepto los terceros molares) se han desarrollado.

En el citado estudio, había tres niños diagnosticados de enfermedad celiaca y que no tuvieron defectos en el esmalte, todos ellos tuvieron síntomas clínicos pero durante un corto periodo de tiempo y en todos ellos el diagnóstico se realizó antes de los dos años de edad.

Obtuvo una alta correlación entre la gravedad de los síntomas en el momento del diagnóstico y el grado de afectación dentaria. Sin embargo Ortega E (82) no obtuvo relación entre la forma de presentación clínica y los defectos del esmalte.

En cuanto a la erupción y maduración dentaria esta autora observó que la erupción de la dentición permanente estaba retrasada solo durante la primera fase de recambio.

En el estudio sobre la maduración dentaria realizada mediante el sistema de Demirjian y Goldstein (177) se observó un retraso acusado cuando se la compara con los estudios en la población sana finlandesa, también la maduración esquelética se encontraba retrasada, pero no se pudo establecer una correlación estadística.

Esta misma autora (178) realizó el estudio de anomalías del esmalte en pacientes celíacos pero adultos y aunque también obtuvo una incidencia alta de anomalías en pacientes adultos (83%), cuando los compara con adultos sanos (4%) la incidencia es menor que la que encontró en pacientes infantiles(96%).

En cuanto al número de dientes afectados por persona en la población infantil obtuvo que el 75% de los dientes estaban afectados en los pacientes infantiles y el 69% en el estudio de la población adulta.

Unos defectos del esmalte similares se encontraron en pacientes con dermatitis herpetiforme, enfermedad que cursa con lesiones cutáneas, pero que se ha relacionado con una intolerancia al gluten, y que además se asocia con determinados HLA igual que ocurre con la enfermedad celiaca. En estos pacientes al hacerles una biopsia

intestinal se observaron los mismos cambios histológicos que en la enfermedad celiaca. (179)

Petrecca (180) señala que el 76% de los celíacos de italianos presentan alteraciones dentales.

Mariani y cols (81) refieren un total de 28% de niños celíacos con defectos del esmalte frente al 14.4% en el grupo control.

Bertoldi (181) resalta que el 38% de los celíacos de procedencia italiana tiene defectos del esmalte.

Rea y cols (182) también en Italia en un estudio en 45 pacientes obtienen una prevalencia de hipoplasia del 24% frente al 4.7% en los controles.

Estos autores resaltan en sus trabajos que no observaron una incidencia de defectos en el esmalte tan elevada como la que obtuvo Aine, sin embargo las diferencias son estadísticamente significativas cuando se comparan con niños o adultos sanos.

En España el primer trabajo del que tenemos referencia es el realizado por Aguirre y cols(5) en el País Vasco. Estos autores realizaron un estudio sobre las anomalías del esmalte en 137 pacientes celíacos y los resultados los compararon con los obtenidos en 52 controles.

Obtuvieron que un 52% de los pacientes celíacos tenían defectos del esmalte y un 42% de los controles. En los pacientes celíacos un 72% de los defectos estaban distribuidos de forma simétrica, mientras que en los controles la incidencia de lesiones cronológicas era de 40.9%.

En este estudio se encontró una relación entre las anomalías del esmalte y el HLA, igual que en los trabajos de Mariani y colaboradores (81) y Mäki (6) las lesiones del esmalte parecen más frecuentes en pacientes con HLA DR3, en este sentido Mäki (6) también observó lesiones de esmalte en familiares sanos de celíacos con HLA DR3. El HLA DR5/DR7 parece tener un efecto protector frente a los defectos del esmalte(6).

En cuanto al índice de caries en pacientes celíacos fue inferior (DMF=4.8) comparado con los controles (DMF=6.2) atribuyendo esta diferencia a una dieta más controlada y mejores cuidados dentales(5). Unos datos similares los obtienen Fulstow (183) y Bertoldi (182) no encontrando diferencias significativas entre el grupo de celíacos y el grupo control en dentición temporal, mixta o permanente, justificándolo igualmente por un mayor cuidado dental.

Ortega (82) no obtuvo diferencias significativas respecto al CAOD en celíacos (0.92) y controles (1.03) sin embargo sí obtuvo diferencias significativas respecto al índice de caries en dientes temporales, siendo el cod de 0.73 en celíacos mucho menor que en los controles (2.42)

Rasmusson y Eriksson (9) realizaron un estudio en 21 pacientes celíacos diagnosticados según los criterios de la ESPGAN 1970 y en 40 controles sanos. En la mayoría de los celíacos el diagnóstico de la enfermedad se realizó antes del año de edad (83%). En el grupo de los celíacos un 50% (20/40) tenían anomalías en la mineralización dentaria, estas eran en la mayoría de los casos opacidades del esmalte. En el grupo control la prevalencia de anomalías en la mineralización del esmalte era de 38% (15/40).

También compararon las gráficas de crecimiento en 33 celíacos (15 con anomalías del esmalte y 18 sin anomalías) durante un periodo de tres meses antes del diagnóstico para saber si existía alguna correlación entre la malnutrición y las anomalías del esmalte, aduciendo que la velocidad de crecimiento es uno de los mejores parámetros para valorar el estado de nutrición. No encontraron diferencias en la velocidad de crecimiento en los casos con y sin anomalías del esmalte.

Ventura y Martelossi (184) obtuvieron una frecuencia de anomalías del esmalte sistémicas en niños celíacos de 32.4%, mientras que en los controles la frecuencia fue de 0.59%. En este estudio la edad media de diagnóstico fue superior en los casos con anomalías (8.1 años vs 4.1 años).

Ortega (82) obtuvo una mayor frecuencia de defectos de esmalte en celíacos tanto en dientes temporales (59.3%) como en permanentes (34.3%)

Ortega E. (82) no obtuvo diferencias en los valores de calcio sérico en los casos con y sin anomalías y en todos los niños los valores de calcio sérico se encontraban dentro de la normalidad.

En cuanto a los hallazgos histológicos que aparecen en los dientes en los casos de enfermedad celíaca, no son muchos los estudios que se ha llevado a cabo.

Raether D y cols (185) realizaron un estudio del esmalte dentario en niños con enfermedad celíaca. Para ello analizaron histológicamente el esmalte de 10 incisivos temporales de 10 niños en los cuales se había realizado el diagnóstico de enfermedad celíaca antes de los 20 meses de edad.

La línea neonatal constituye una delimitación bastante fiable entre el esmalte de formación prenatal y el postnatal.

Los dientes de este estudio mostraban un esmalte prenatal que no difería del esmalte normal.

El esmalte postnatal también era considerado normal en cuanto al grado de mineralización, aunque algunas secciones mostraron un ligero incremento en la porosidad.

Como los incisivos primarios están completamente mineralizados antes de los seis meses después del nacimiento, no sorprende que no se encuentren anomalías del esmalte en estos dientes.

Teniendo en cuenta que el gluten se introduce en la dieta en el primer año de vida, los dientes temporales que podrían estar afectados serían los caninos y segundos molares temporales.

Smith DM y Miller J (186) realizaron un estudio histológico en dos primeros molares permanentes que presentaban hipoplasia, de una paciente que había sido diagnosticada de celiaca, por presentar una biopsia positiva antes del año de edad. Sin embargo, a los tres años se le realizó una provocación con gluten y la biopsia intestinal no reveló ninguna anomalía.

El estudio histológico de estos dientes, reveló una marcada interrupción en la formación de esmalte y dentina en una etapa que coincidía con la edad a la cual presentó los síntomas digestivos.

En este estudio se presentan 4 casos de anomalías de esmalte en dientes permanentes, de los cuatro casos, uno fue diagnosticado de enfermedad celiaca, otro inicialmente presentó una biopsia yeyunal compatible con enfermedad celiaca, pero el diagnóstico no se confirmó durante la provocación y los otros dos fueron diagnosticados de infección por Salmonella. Los cuatro casos tuvieron un cuadro de diarrea durante el periodo de formación de los dientes afectados. Estas diferentes condiciones clínicas presentaban hipoplasias del esmalte morfológicamente iguales.

En este punto, es importante señalar que aunque en la infección por salmonella la diarrea está provocada por un incremento en la secreción de agua y electrolitos, también puede provocar un aplanamiento de la mucosa del intestino similar a la que ocurre en la enfermedad celiaca.

DESARROLLO DENTARIO

Para intentar conocer las posibles causas que pueden provocar las anomalías en el esmalte dentario que afectan a los niños celíacos, tenemos que comenzar analizando el desarrollo de los dientes.

Los primeros cambios locales, encaminados al desarrollo de la dentición se producen alrededor de la sexta semana de vida prenatal. El epitelio oral en el maxilar superior e inferior se engruesa, formando la lámina dental desde la cual los brotes emergen en cada punto en el que se formaran los dientes. La formación de cada diente se produce por medio de actividad mitótica, particularmente en el interior del epitelio del esmalte, hasta que se diferencian los odontoblastos y los ameloblastos. Posteriormente se forma la predentina y el esmalte; se determina la unión amelodentinaria(187).

Los dientes se caracterizan por muchos hechos típicos, entre los que destacamos(187):

- Están compuestos por el material más duro encontrado en el cuerpo humano. Esto se aplica particularmente al esmalte dentario.
- El tiempo invertido en la formación del esmalte y la dentina es extremadamente largo en comparación con otros tejidos. Por ejemplo, la calcificación del primer molar permanente comienza en el momento del nacimiento, cuando emerge en la cavidad oral a los seis años de edad, su raíz todavía no está formada por completo.
- Otro hecho diferencial, es la ausencia casi completa de mecanismos de reparación naturales en el esmalte y la dentina para restaurar las partes perdidas por caries o traumatismos. Después de que la formación de la corona se ha completado, no se pueden producir aumentos o sustitución del esmalte mas allá de mineralización y remineralización. Lo mismo ocurre pero menos estricto en el caso de la dentina aplicado a la reparación y la aposición de dentina secundaria.
- Más aun, los dientes son típicos en el hecho de que sus coronas se forman directamente en sus tamaños definitivos. En consecuencia, su desarrollo dimensional corre como si este fuera por delante de los incrementos en el tamaño de los tejidos que les rodean y albergan. La no concordancia entre el

incremento de tamaño de las coronas en formación y el desarrollo de los tejidos adyacentes conduce a una apariencia no armoniosa en el desarrollo de la dentición. Más aun, las coronas de los dientes se forman en la región que contendrá posteriormente las raíces.

Existe una considerable diferencia entre el tiempo invertido en la formación de los dientes temporales y los dientes permanentes. Los primeros dientes temporales emergen alrededor de los seis meses, los primeros permanentes alrededor de los seis años. Por lo tanto los dientes temporales tienen solamente un año para su formación y calcificación, mientras que el primer molar permanente tiene seis veces más tiempo. La diferencia en la composición de los dientes temporales y permanentes, está relacionada con esta diferencia en el tiempo disponible para su calcificación. Los dientes temporales tienen un nivel más bajo de calcificación que los dientes permanentes, su apariencia es más blanquecina, de ahí el término de dientes de leche. Los dientes permanentes están más calcificados y es mayor su mineralización por lo que son más oscuros y más amarillentos. La relación entre el nivel de calcificación y el color de esmalte es obvia en la observación de que las hipocalcificaciones locales del esmalte se manifiestan como manchas blancas.

La morfogénesis de incisivos, caninos y molares es esencialmente la misma. Sin embargo existen algunas diferencias que tienen que ser entendidas para que muchos aspectos del desarrollo de la dentición puedan ser aclaradas.

En los molares, en una secuencia genéticamente determinada, la diferenciación de odontoblastos y ameloblastos y la subsecuente calcificación empieza en varias cúspides. Las áreas no calcificadas conservan su potencial de incremento de tamaño. Cuando se produce la coalescencia entre las partes calcificadas de la corona, la distancia entre las dos cúspides involucradas no puede incrementarse y la distancia entre las cúspides es fija. Posteriormente el esmalte continua formándose pero está limitado al relleno entre las dos cúspides. Después de que la coalescencia se ha completado alrededor de la superficie oclusal, el tamaño de la corona en sentido mesiodistal y bucolingual solo puede incrementarse por la adición de nuevas laminillas de esmalte en la circunferencia de la corona.

En contraste con los molares, los incisivos comienzan su calcificación en un solo punto en aproximadamente el centro del borde incisal, desde aquí la calcificación se extiende en una dirección más horizontal que en los molares. La combinación de tener un solo centro de calcificación y la extensión en un solo plano del espacio (paralelo al borde incisal) resulta en una relativamente precoz adquisición de la mayor parte de la dimensión mesiodistal de la corona. Esta dimensión pronto puede incrementarse solo por aposición esmalte en las superficies mesial y distal.

La calcificación de los caninos se produce en la dirección mesiodistal con un ángulo de 45° con el eje longitudinal del futuro diente. El incremento en la dimensión mesiodistal de la calcificación de los caninos es por lo tanto más lenta que para los incisivos.

Para simplificar el estudio del desarrollo dentario se ha clasificado en estadios(185).

Los órganos dentarios se forman a partir de la lámina dental ectodérmica y el tejido conjuntivo mesodérmico adjunto. Es muy probable que participen células de un tercer origen ya que se considera que las papilas dentarias surgen de células del ectomesénquima que se deriva de la cresta neural. El germen dentario se transforma y posteriormente se mineraliza en una serie de estadios evolutivos característicos.

En el proceso de desarrollo dentario se distinguen dos grandes fases:

- 1) la morfogénesis o morfodiferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronarios y radicular y
- 2) la histogénesis o citodiferenciación que lleva a la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: esmalte, dentina y pulpa en los patrones previamente formados.

El desarrollo de los dientes se produce siguiendo un orden estricto, a través de una interrelación complicada entre los diversos componentes hísticos. Las células que han alcanzado cierto estadio de diferenciación o función ponen en marcha el desarrollo de otras células mediante los mecanismos llamados de inducción.

El desarrollo dentario comienza con la formación de **la lámina dentaria** que se inicia cuando el embrión tiene 6 ó 7 semanas de vida. Al cabo de 2 semanas se han formado ya los gérmenes de la dentición de leche.

La dentición definitiva se inicia a partir de la lámina dental que prolifera en dirección lingual a los gérmenes de los dientes de leche. Ello sucede desde el 5º al 10º mes de vida intrauterina, comenzando por los incisivos centrales y finalizando con los segundos premolares. Los primeros molares permanentes se inician a partir de extensiones distales de la lamina dental ya en el 4º mes intraútero. Los segundos y terceros molares comienzan a formarse después del nacimiento, a la edad de 1 y 4-5 años respectivamente.

La lámina dentaria se desintegra cuando la cripta ósea que rodea al germen dentario ha acabado de formarse. Sin embargo, no hay que olvidar que la lámina dentaria como órgano funciona durante un considerable periodo de tiempo, y suelen persistir restos de ella formando las llamadas *Perlas de Serre*. Estas perlas, cuando tienen una posición superficial, pueden observarse en la exploración clínica y se denominan *quistes de la lámina dental*.

Los gérmenes dentarios siguen en su evolución una serie de etapas que de acuerdo con su morfología, se denominan: estadio de brote, estadio de casquete, estadio de campana y estadio de fólculo dentario.

- **Estadio de brote.** Los brotes o gérmenes dentales se desarrollan a la 8ª semana de vida intraútero como proliferaciones locales de la lámina dental. Alrededor de estas proliferaciones ectodérmicas, las células mesenquimatosas adyacentes, procedentes de la cresta neural sufren un proceso de condensación y formarán la futura papila dental.

Una vez diferenciada la lámina dental, si se afecta el brote o yema, este no se forma inicialmente, por lo tanto no existirá diente. Esta anomalía se denomina *oligodoncia* o *hipodoncia* (ausencia de algún diente) o *anodoncia* (ausencia total de dientes).

Si se desarrollan gérmenes dentarios extra, se llaman *dientes supernumerarios*.

- **Estadio de caperuza.** Aproximadamente a la 10ª semana de vida intrauterina, la superficie profunda de los brotes se invagina y constituye el órgano del esmalte que adopta la forma de caperuza. Cada esbozo dentario está constituido por el órgano del

esmalte de origen epitelial y una papila dental de origen ectomesenquimal, rodeado por el folículo dental de origen mesodérmico.

Una proliferación anormal provoca un desarrollo anómalo del germen dental, y por lo tanto un número de dientes inferior al normal.

Un crecimiento celular excesivo puede ocasionar también restos epiteliales, que a veces permanecen inactivos y, en otros casos se activan como consecuencia de una irritación o de un estímulo. Si las células se diferencian parcialmente o se desprenden del órgano del esmalte en este estadio de diferenciación parcial adoptan todas las funciones secretoras propias de todas las células epiteliales y aparece un *quistes*. En cambio, si las células se diferencian de un modo más completo o se desprenden de dicho órgano, aparece el esmalte y la dentina, lo cual ocasiona un *odontoma* o un *diente supernumerario*. El grado de diferenciación de las células es lo que determina si va a parecer un quiste, un odontoma o bien un diente supernumerario.

- **Estadio de campana.** Aproximadamente alrededor del tercer mes de desarrollo intrauterino se produce la histodiferenciación y también la determinación de la forma coronaria o morfodiferenciación.

La diferenciación histológica marca el final del estadio de proliferación, a medida que las células pierden la capacidad para multiplicarse. Los trastornos en la diferenciación de las células formadoras del germen dental, son la causa de una dentina o esmalte de estructura anormal. Un ejemplo clínico de diferenciación anómala de los ameloblastos es la *amelogénesis imperfecta*. Cuando los odontoblastos no se diferencian correctamente y la estructura de la dentina es anormal, aparece la *dentinogénesis imperfecta*.

Los trastornos o anomalías de la diferenciación morfológica darán como resultado unos dientes de forma y tamaño anormales. Algunos de los procesos resultantes de estas alteraciones son la *macrodoncia*, los *dientes conoides* y también otros tipos de *microdoncia*.

- **Aposición:** Durante esta fase se produce la secreción de una matriz extracelular no vital sobre los ameloblastos y odontoblastos. Ameloblastos y odontoblastos depositan una matriz de esmalte y dentina siguiendo un patrón y una velocidad definidos.

Cualquier trastorno sistémico o alteración local que produzca una lesión de los ameloblastos durante la formación del esmalte puede causar un paro o una interrupción del proceso de aposición en la matriz, con la consiguiente hipoplasia del esmalte. La hipoplasia de la dentina es menos frecuente que la del esmalte y se observa solo después de trastornos sistémicos graves.

- **Calcificación** La calcificación ocurre después del depósito de matriz y consiste en la precipitación sobre esta de sales de calcio inorgánico.

Estudiaremos más detenidamente el proceso de formación del esmalte(amelogénesis).

AMELOGÉNESIS

El proceso de formación del esmalte, es lo que conocemos como amelogénesis y las células encargadas de formar este tejido son los ameloblastos.

Los ameloblastos se diferencian a partir del epitelio interno del órgano del esmalte. En el proceso de diferenciación se requiere la presencia de dentina. Por ello la diferenciación se inicia en la región del futuro extremo cuspídeo del germen dentario, siguiendo a la dentina en desarrollo y se propaga en dirección de las asas cervicales.

Estructural y ultra estructuralmente, el ameloblasto constituye una unidad funcional, dado que es la única célula responsable de la secreción de la matriz orgánica del esmalte.

Durante el desarrollo del germen dentario, los ameloblastos atraviesan una serie de etapas sucesivas desde que las células tienen un carácter indiferenciado hasta que tras diferenciarse y madurar, desaparecen por completo.

Describiremos brevemente cada una de estas etapas(189):

1. Etapa morfogénica: En esta etapa, es cuando las células del epitelio dental interno interactúan con las células ectomesenquimatosas de la papila y determinan la forma de la corona.

Los elementos celulares son los preameloblastos, que son células cilíndricas, bajas. Estas células muestran abundantes prolongaciones citoplasmáticas que se extienden desde la superficie apical hasta la matriz celular en la que penetran.

En los preameloblastos de esta etapa se inicia la expresión y la secreción de tuftelina, sialofosfoproteína dentinaria (DSP) y de ATPasa dependiente del calcio.

2. Etapa de organización (ameloblasto joven): Esta etapa coincide con el periodo de campana. En este periodo los ameloblastos cambian de aspecto, las células se alargan, cambian de polaridad.

Hacia el final de este periodo de organización, comienza la secreción de la dentina y esto condiciona una inversión de la corriente nutricia al quedar separados los ameloblastos de la papila dentaria, su fuente primitiva de nutrición; ahora su nutrición procede de los capilares del saco dentario que rodean al órgano del esmalte.

En los ameloblastos jóvenes que todavía conservan la capacidad de dividirse puede ya detectarse la presencia de amelogenina.

3. Etapa de secreción: El ameloblasto secretor ha perdido su capacidad de dividirse y es una célula diferenciada.

Los ameloblastos secretores son células cilíndricas y delgadas, en su interior se localizan los gránulos secretorios o cuerpos ameloblásticos, que una vez formados en el cuerpo de Golgi, son liberados contra la dentina formada. La secreción de proteínas del esmalte y la aparición de cristales inorgánicos dentro de ellas es casi simultánea. A medida que se forma la primera capa de esmalte (esmalte aprismático), los ameloblastos se alejan de la superficie de la dentina y cada uno desarrolla una proyección cónica denominada proceso de Tomes.

El ameloblasto secretor se caracteriza por la presencia del proceso de Tomes, estructura responsable de la formación de los prismas y de la disposición de los cristales dentro del mismo.

Se admite que en la formación de cada prisma intervienen cuatro ameloblastos y que cada ameloblasto contribuye a formar cuatro prismas.

La presencia y el desarrollo del proceso de Tomes, están asociados principalmente con la formación del esmalte prismático.

Los ameloblastos próximos a las cúspides son los primeros que alcanzan la máxima diferenciación secretora para sintetizar y segregar las proteínas específicas de la matriz del esmalte.

El aporte de calcio y fósforo para la formación y el crecimiento de los cristales proviene de los ameloblastos. El estrato intermedio selecciona el paso de iones hacia el ameloblasto y este fenómeno estaría regulado por hormonas y vitaminas (1,25 OH₂ vitamina D₃).

En relación con el transporte de calcio en el ameloblasto, es importante destacar la significativa presencia de la actividad enzimática ATPasa dependiente del calcio en distintos lugares de la célula.

4. Etapa de maduración: Se produce después de haberse formado la mayor parte del espesor de la matriz del esmalte del área oclusal o incisal (en la zona cervical la

formación de la matriz continua). En esta etapa el proceso de Tomes desaparece y aparecen microvellosidades e invaginaciones tubulares semejantes a las del osteoclasto. La presencia de estas estructuras demuestra que en esta etapa estas células tienen capacidad absorbente, lo que les permite eliminar el agua y la matriz orgánica.

La eliminación de este componente orgánico, facilita espacio para que se incremente el porcentaje de componente inorgánico y se vaya formando el esmalte maduro.

El ameloblasto sintetiza abundante ATPasa dependiente del calcio y numerosas enzimas lisosómicas y progresivamente fosfatasa alcalina.

En el esmalte recién formado el contenido proteico alcanza el 20% mientras que en el esmalte maduro es del 0,36%.

La eliminación del contenido proteico es selectiva, se extraen todas las amelogeninas, dejando solo las enamelinas que se unen a la superficie de los cristales. A estas últimas se unen las ameloblastinas.

5. Periodo de protección: Cuando el esmalte se ha mineralizado en su totalidad, el ameloblasto entra en estado de regresión. Los ameloblastos se fusionan con el resto de las capas del órgano del esmalte. Estos estratos celulares no distinguibles constituirán una capa estratificada llamada *epitelio reducido del esmalte*, cuya función es proteger el esmalte maduro hasta la erupción. El último producto de secreción de los ameloblastos es la llamada *cutícula primaria o membrana de Nasmyth*.

6. Etapa desmólicica: El epitelio reducido del esmalte prolifera e induce la atrofia del tejido conectivo que lo separa del epitelio bucal, de este modo pueden fusionarse ambos epitelios. Las células del epitelio dentario elaboran enzimas que destruyen el tejido conectivo.

ESTRUCTURA DEL ESMALTE

1. COMPOSICIÓN QUÍMICA(189)

El esmalte está constituido por una matriz orgánica (1-2%), una matriz inorgánica (95%) y agua (3-5%).

- **Matriz orgánica:** El componente orgánico más importante es de naturaleza proteica y constituye un complejo sistema de multiagregados polipeptídicos. Entre las proteínas presentes destacan las amelogeninas, que son las más abundantes y se localizan entre los cristales de las sales minerales, la enamelinas que se localizan en la periferia de los cristales, las ameloblastinas que se localizan en las capas más superficiales y en la periferia de los cristales; la tuftelina que se localiza en la zona de unión amelodentinaria al comienzo de la formación del esmalte.

Además de estas proteínas específicas existen proteínas séricas (albúmina y globulinas), enzimas y pequeños porcentajes de condroitin 4-sulfato, condroitin 6-sulfato, y lípidos.

La albúmina presente en la matriz es un inhibidor de la hidroxiapatita y del crecimiento de los cristales.

- **Matriz inorgánica:** Está constituida por sales minerales cálcicas básicamente de fosfato y carbonato. Dichas sales muestran una organización apatítica que responde, al igual que en hueso, dentina y cemento, a la fórmula general $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Dichas sales se depositan en la matriz del esmalte, dando origen rápidamente a un proceso de cristalización que transforma la masa mineral en cristales de hidroxiapatita. En el esmalte, a diferencia de los que parece ocurrir en la dentina y en el tejido óseo, no parece existir fosfato cálcico amorfo. Existen también sales minerales de calcio como carbonatos y sulfatos, y oligoelementos como potasio, magnesio, hierro, flúor, manganeso, cobre, etc. Los iones flúor pueden sustituir a los grupos hidroxilos en el cristal de hidroxiapatita y convertirlo en un cristal de fluorhidroxiapatita que lo vuelve resistente a la acción de los ácidos, y por lo tanto a la acción de la caries.

- **Agua:** Es el tercer componente de la composición química del esmalte. Se localiza en la periferia del cristal constituyendo la denominada capa de hidratación. Por debajo y más hacia el interior, en el cristal, se ubica la denominada capa de iones y compuestos adsorbidos, en la que el catión Ca^{2+} puede ser sustituido por Na^+ , Mg^{2+} , e H_3O^+ , y el anión OH^- por F^- , Cl^- , etc. El porcentaje de agua en el esmalte disminuye progresivamente con la edad.

2. ESTRUCTURA HISTOLÓGICA DEL ESMALTE

La **unidad estructural básica** de este tejido son los prismas del esmalte, estructuras compuestas por cristales de hidroxiapatita.

El conjunto de los prismas del esmalte, forma el esmalte que constituye la mayor parte de este tejido coronario. En la periferia de la corona y en la conexión amelodentinaria existe el denominado esmalte aprismático, en el cual la sustancia adamantina mineralizada no constituye prismas.

El material orgánico es muy escaso y se distribuye básicamente en la periferia de los prismas. Este material es muy insoluble y corresponde a la llamada vaina de los prismas.

Las **unidades estructurales secundarias**, se definen como aquellas estructuras que se originan a partir de las unidades estructurales primarias, como resultado del diferente grado de mineralización o del cambio del recorrido de los prismas y de la interrelación del esmalte con la dentina subyacente o la periferia medioambiental. Entre las primeras encontramos las estrías de Retzius, las laminillas del esmalte y los penachos de Linderer; entre las segundas las bandas de Hunter-Schreger y el esmalte nudoso y entre las terceras la conexión amelodentinaria, los husos adamantinos y las periquimatías y las líneas de imbricación de Puckerill.

- ***Estrías de Retzius:*** Marcan la sucesiva aposición de capas de tejido durante la formación de la corona, por ello también se denominan líneas incrementales. Dichas líneas, se relacionan con periodos de reposo en la mineralización y por lo tanto indicarán zonas menos mineralizadas. Aunque se sugiere que su origen también podría deberse a un retraso en la producción de la matriz o trastornos en el sitio de la mineralización. Existe una estría más sobresaliente

que las demás y que coincide con el nacimiento. Dicha estría se denomina línea neonatal(línea de Rushton-Orban).

Distintas alteraciones metabólicas parecen afectar a las estrías de Retzius con el consiguiente ensanchamiento de estas y el alargamiento por lo tanto de los periodos de reposo.

- **Laminillas de esmalte:** Son formaciones comparables a las fallas geológicas y se extienden de forma rectilínea desde la superficie del esmalte hasta la dentina e incluso pueden penetrar en ella. Están constituidas básicamente por tejido poco mineralizado. Se originan en general en distintos planos de tensión de la estructura del esmalte. Existen dos tipos, las fisuras primarias producidas en un diente en erupción y que están ocupadas por matriz de esmalte no mineralizada o por células del órgano del esmalte; y las secundarias que se generan básicamente por traumas en ese lugar y en este caso, la hendidura está ocupada por materia orgánica procedente de la saliva.
- **Penachos de Linderer:** Son también estructuras semejantes a las fallas geológicas que se extienden desde el tercio interno a la unión amelodentinaria. Se cree que los Penachos están formados básicamente por tejido poco mineralizado rico en proteínas del esmalte.
- **Bandas de Hunter-Schreger:** Son bandas claras y oscuras que se observan en el esmalte y que se cree que se trata de un fenómeno que resulta del distinto plano de corte de los prismas.
- **Esmalte nudoso:** Es una zona de esmalte prismático que se localiza en las cúspides y está formado por una compleja interrelación de prismas. El entrecruzamiento de los prismas es un factor que aumentaría la resistencia del esmalte. Su origen se debería a que durante las primeras fases de la amelogénesis los ameloblastos se mueven hacia la periferia de forma irregular
- **Husos adamantinos:** Corresponden a formaciones tubulares con fondo de saco ciego que alojan en su interior a las prolongaciones de los odontoblastos que discurren por los túbulos dentinarios. Desde un punto de vista histofisiológico son muy importantes, pues la función de los mismos se relaciona con la transmisión de estímulos.
- **Periquimatías y líneas de imbricación de Pickerill:** Las líneas de imbricación son surcos poco profundos existentes en la superficie del esmalte, generalmente en la zona cervical de la corona, estos surcos no son mas que las

estrías de Retzius observadas desde la superficie del esmalte. Entre los surcos, la superficie del esmalte forma unos rodets denominados periquimatas.

ALTERACIONES DE LA MINERALIZACION DEL ESMALTE

El conocimiento de la histología del esmalte y de su histogénesis, resulta imprescindible para poder interpretar la patología que afecta a esta estructura dentaria y a su desarrollo.

La mineralización se caracteriza por el depósito de calcio y fosfato en forma de hidroxiapatita de calcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) sobre una matriz orgánica. Al mismo tiempo se produce una pérdida de agua y material orgánico de este estroma.

La regulación de la mineralización depende de factores sistémicos que sirven para mantener las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo. En situaciones experimentales es fácil demostrar el efecto inmediato del descenso de los niveles plasmáticos de calcio sobre el tejido durante la fase de mineralización. Sin embargo estudios recientes realizados en neonatos, no muestran resultados concluyentes en cuanto a la importancia de los valores de calcio ionizado en sangre(190).

Ranggard Ly cols (191) realizaron un estudio clínico e histológico sobre las anomalías del esmalte en 11 niños a los cuales se les realizó una exsanguino transfusión(ET) durante los primeros días de vida, y concluyeron que la hipocalcemia causada por la ET en el periodo neonatal, no afecta a la anchura de las líneas neonatales o a la mayor parte de la morfología del esmalte, las anomalías del esmalte se producen solamente cuando se realizaron 4 o más ET

Seow WK y cols(192), compararon el área cortical del húmero en recién nacidos con bajo peso, en casos con y sin hipoplasia de esmalte, y obtuvieron que en los casos con hipoplasia la medida de la cortical ósea fue menor ($p < 0.001$). Por lo tanto las alteraciones metabólicas que provocan un hueso menos mineralizado serían también las responsables de un esmalte hipocalcificado. Por otro lado, la intubación en estos niños con una menor masa ósea, predisponía a desarrollar hipoplasias por el laringoscopio ($p < 0.001$)

Un estudio realizado por Ranggard L(193) para estudiar el efecto de la hipocalcemia inducida en ratas sobre el desarrollo del esmalte dentario, obtuvieron

que esta no afecta de manera importante a la formación del esmalte dentario. Estos mismos autores estudiaron la correlación entre los valores sanguíneos de calcio ionizado y la presencia de anomalías en el esmalte y en ningún caso se encontró una correlación entre las anomalías del esmalte y los valores de calcio ionizado.

En un estudio también realizado en ratas gastrectomizadas, se obtuvo un descenso importante en los niveles de hierro séricos, los niveles de paratohormona estaban significativamente elevados sin cambios en los niveles de calcio. En el estudio histológico dentario, los niveles de hierro en el esmalte se encontraban disminuidos de forma importante (194). Los niveles elevados de paratohormona serían una respuesta a un descenso en los niveles plasmáticos de calcio, la paratohormona activaría los mecanismos de reabsorción ósea para mantener la calcemia dentro de la normalidad.

Jalevik B (195) en un estudio histológico en primeros molares permanentes hipomineralizados, obtuvo que estos dientes tenían un contenido mayor de carbono, y que el calcio y el fósforo estaban disminuidos comparado con el esmalte normal. Los valores promedios del cociente Ca/P en los dientes hipomineralizados era significativamente más bajo que en el esmalte adyacente normal.

Otros autores (196) señalan que la causa de las hipomineralizaciones del esmalte estaría en una eliminación incompleta de la matriz proteica, como ocurre en la hipomineralización asociada con la fluorosis o en algunas formas de amelogénesis imperfecta.

De la misma manera que se encuentran receptores sensibles al calcio en la glándula paratiroides, hígado, hueso y cartílago que regulan la función celular dependiendo de la concentración extracelular de calcio, Mathias y cols(197) encuentran una proteína calcio-sensible en los molares en desarrollo de porcinos, localizada en la predentina, en los ameloblastos secretores y en ciertas células del estrato intermedio. Estos autores sugieren que este receptor calcio sensible, que se expresa en los dientes en desarrollo, podría ser el mecanismo mediante el cual estas

células pueden responder a las alteraciones en el calcio extracelular y regular la función celular y por lo tanto el desarrollo dentario.

Como los tejidos duros dentarios no poseen mecanismos reparadores, los trastornos de la mineralización o maduración, se manifiestan en la zona del diente correspondiente al estadio de desarrollo en el cual inciden. Los dientes humanos pueden servir hasta cierto punto como un “*quimografo*” (9) que registra los trastornos generalizados o locales de la mineralización.

Las reacciones patológicas en los tejidos duros dentales, tal como aparecen en la clínica, no son específicas de ninguna enfermedad en concreto. Se ha intentado clasificar los trastornos de la mineralización según su cronología, morfología y etiología.

Cronología: Los datos sobre la cronología del desarrollo dentario permiten hacer una estimación aproximada de la edad del niño cuando surgen defectos visibles en la formación del esmalte. El método consiste en considerar la posición del episodio de hipoplasia en la corona dental con el fin de estimar la edad a la que se produjo la alteración del esmalte. En este sentido el número de dientes afectados y su localización permiten en algunos casos conocer a que edad actuó el agente patógeno. La anchura de la banda de hipoplasia o hipocalcificación aporta datos de la duración de ese agente.

Los datos sobre la calcificación de la dentición temporal y permanente los podemos encontrar en los trabajos de Via WF y Churchill JA (198) y Massler, Schour and Poncher(199) y más recientemente las gráficas sobre calcificación de la dentición temporal y permanente de Kitamura(200).

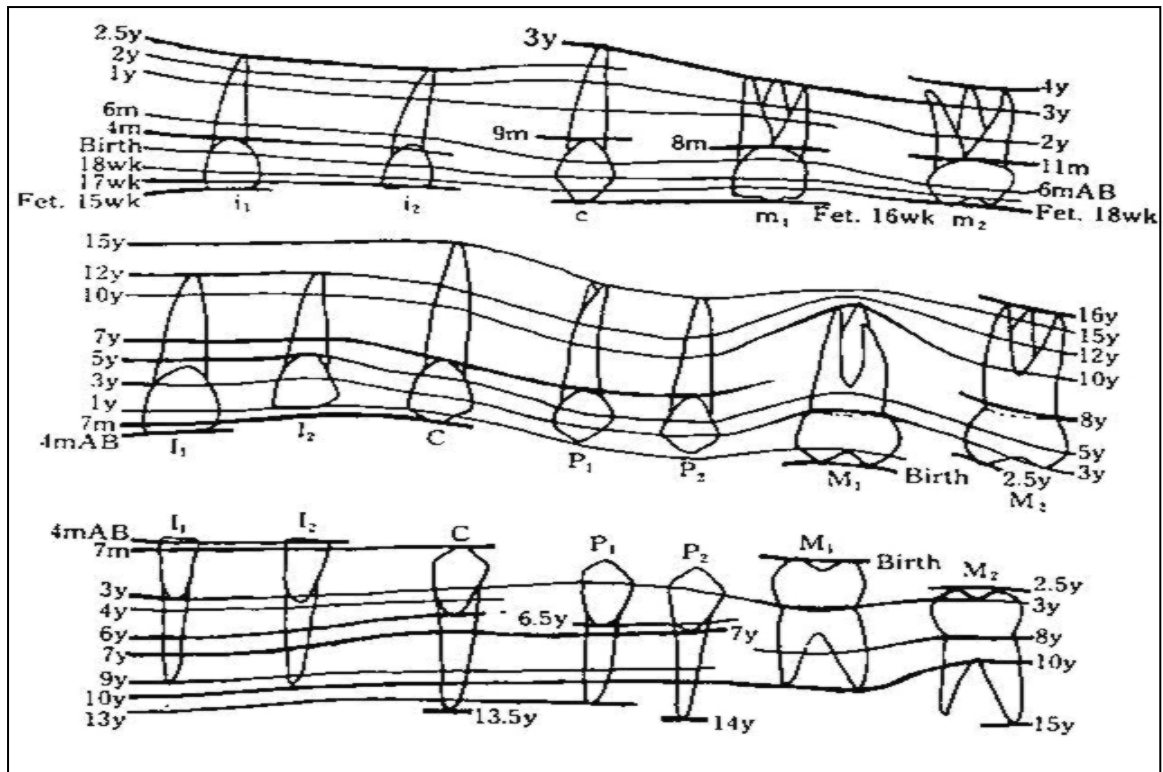


Gráfico 3: Calcificación de la dentición temporal y permanente (Tomado de Hiromori Kitamura. Oral embryology and pathohistology. Chapter I early development of teeth) Ishiyaku EuroAmerica Inc Japan 1998)

Algunos autores, han puesto de manifiesto que hay zonas del diente más susceptibles a la hipoplasia como son el tercio medio y cervical de la corona (201). Sin embargo es importante apuntar que la hipoplasia está relacionada con las estrías de Retzius y que la zona oclusal no muestra la totalidad de las estrías, ya que no llegan a la superficie para formar las periquimatas, reduciéndose de forma significativa la posibilidad de detectar la lesión hipoplásica en dicha área. También tenemos que tener en cuenta que la velocidad de depósito de esmalte es distinta, las periquimatas son más estrechas en la zona cervical y esto hace más difícil detectar cualquier defecto hipoplásico(202).

Para determinar la edad, lo ideal sería poder contar el número de estrías, mediante técnicas de microscopía electrónica, pero ello exige el extraer los dientes y cortar el diente provocando pérdida de estructura y esto es inaceptable tanto para los estudios in vivo, como para el estudio de restos poco frecuentes o muy antiguos en los estudios antropológicos.

Por ello se utilizan procedimientos alternativos, seguramente menos precisos, que tienen en cuenta el desarrollo anatómico del diente. En 1966, Swardstedt estimó la altura media de la corona de cada una de las piezas dentarias y registró el inicio y finalización de su calcificación. Con dicha información dividió la altura en intervalos cuya formación comprendía periodos de seis meses. La altura de cada uno de los intervalos no era la misma, ya que dependía de la distinta velocidad de crecimiento dentario, y Swardstedt utilizó para cuantificarla la secuencia de desarrollo dental de Massler y colaboradores publicada en 1941. En 1980, Goodman y colaboradores(203) propusieron un protocolo que se ha transformado en un estándar dentro del campo de la investigación de las anomalías del esmalte en antropología, lo que ha permitido la comparación de muchos trabajos de investigación realizados tanto en poblaciones actuales como en los estudios paleontológicos sobre el efecto hipoplásico.

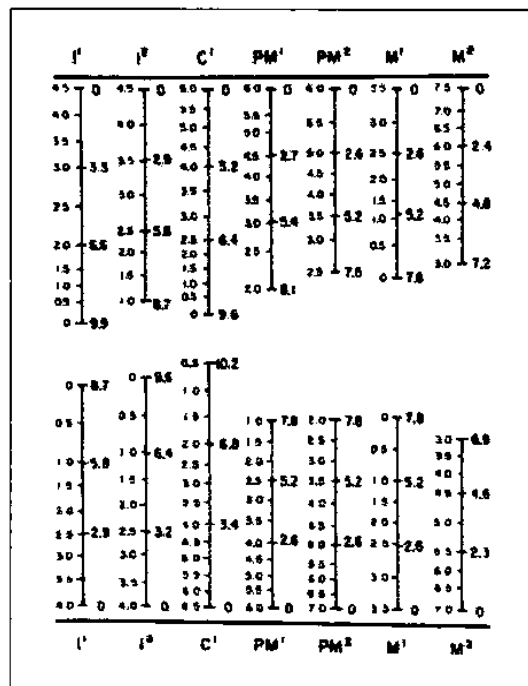


Gráfico 4. Correlación entre la distancia a la línea amelocementaria y la edad.
Tomado de Goodman y cols (203)

Gracias a este estándar podía trasladarse la distancia entre la línea amelocementaria y la lesión hipoplásica al gráfico y estimar la edad a la que se había producido la alteración del desarrollo; incluso en el caso de las bandas se podía estimar la duración del episodio.

En 1989 Murray y cols, desarrollaron un sistema informático que permitía realizar el cálculo de la edad basándose en la cronología del desarrollo dental de Massler(203).

A pesar de todos estos avances se siguen planteando dudas respecto a la metodología analítica y a la determinación de la edad.

Terminología: El trastorno de la formación del diente que comporta un defecto macroscópico en la superficie del esmalte se denomina hipoplasia del esmalte. Este término se utilizó por primera vez por Zsigmondy (204). Se manifiesta por la formación de fositas, surcos o por la ausencia parcial o total matriz adamantina

El defecto sin pérdida visible de esmalte, pero con cambios en su color y transparencia se denomina opacidad del esmalte o hipocalcificación.

En 1982, La FDI (205) promovió un criterio de clasificación de los defectos del esmalte con fines epidemiológicos y propuso un sistema basado en seis categorías (tablaIII)

Clase	Descripción
Tipo 1	Opacidades del esmalte, cambios de color a blanco o crema
Tipo 2	Capa amarilla u opacidad marrón del esmalte
Tipo 3	Defecto hipoplásico en forma de agujero, orificio u oquedad
Tipo 4	Línea de hipoplasia en forma de surco horizontal o transverso
Tipo 5	Línea de hipoplasia en forma de surco vertical
Tipo 6	Defecto hipoplásico en que el esmalte está totalmente ausente

Tabla III: clasificación de la F.D.I.sobre defectos de esmalte (205)

La hipoplasia del esmalte, ocurre como consecuencia de una alteración durante la formación de la matriz del esmalte, dando como resultado una cantidad insuficiente de matriz. Esta deficiente cantidad de matriz se puede calcificar normalmente; sin embargo una cantidad adecuada de matriz del esmalte puede no calcificarse

adecuadamente en términos de formación de hidroxiapatita. Todavía hay otra posibilidad, la matriz del esmalte se forma en cantidad adecuada y se calcifica normalmente, pero después de la erupción la calcificación se altera debido a la exposición a sustancias que eliminan los iones calcio de la hidroxiapatita.

Un gran número de factores pueden afectar de forma adversa a los ameloblastos y producir hipoplasia: déficit nutricionales, enfermedades exantemáticas, la sífilis congénita, el traumatismo en el parto, la prematuridad, enfermedad hemolítica del recién nacido, la infección local o un traumatismo, la ingestión de determinados agentes químicos o causas genéticas como en la amelogénesis imperfecta.

Actualmente se distinguen tres tipos de agentes: las anomalías hereditarias, los traumas localizados y los factores sistémicos; los primeros afectan a la totalidad de la corona, su estudio permite en algunos casos evaluar relaciones biológicas y familiares, pero son poco frecuentes, menos del 1% según Goodman y Rose (206) y de 1 entre 14000, según Winter y Brook(207)

Métodos de valoración de las lesiones del esmalte dentario

El primer problema a afrontar es de tipo diagnóstico. La observación se lleva a cabo en la mayoría de los casos *de visu*, sin ningún tipo de aumento, pero resulta vital (208) la utilización de una fuente lumínica que aporte luz oblicua respecto de la superficie del diente para acentuar las diferencias en el espesor del esmalte. En general, se identifican fácilmente la existencia de bandas de hipoplasia de hasta 0.25 mm de anchura por ser muy evidentes; por debajo de dicho límite aparecen las líneas y oquedades u orificios. Estos últimos si son de tamaño muy reducido, suelen pasar desapercibidos, sin un atento estudio de toda la superficie de la corona y son una fuente de subestima en la prevalencia de la lesión.

Según la FDI (205) para el examen clínico de las anomalías del esmalte, las superficies se inspeccionarán *de visu* y las áreas con defectos se explorarán con una sonda utilizando luz artificial.

Lo ideal es que el diente esté limpio y seco al realizar la exploración.

Son numerosos los sistemas de cuantificación de las lesiones, la mayoría de ellos procuran diferenciar entre niveles ligeros, moderados y severos. Trancho GJ y Robledo B(208) sugieren la necesidad de utilizar metodologías comunes y estandarizadas para que los resultados analíticos puedan ser comparables.

La mayoría de los estudios sobre anomalías del esmalte y enfermedad celiaca utilizan la clasificación propuesta por Aine (4) para que de esta manera los resultados pudiesen ser comparables. Esta autora clasificó las anomalías del esmalte en cinco grados (tabla IV).

Grado 0	Sin defectos	
Grado I	Defectos en el color del esmalte	Manchas amarillentas, marrones o color crema con límites definidos o no. Además una parte o toda la superficie del esmalte estaba sin brillo
Grado II	Defectos estructurales ligeros	Superficie del esmalte rugosa con estrías horizontales o fosas poco profundas. Se pueden encontrar ligeras opacidades o cambios de color. Además parte o toda la superficie del esmalte puede estar sin brillo
Grado III	Defectos estructurales evidentes	Una parte o toda la superficie del esmalte rugosa y llena de estrías profundas horizontales, las cuales varían en anchura o tiene grandes fosas. Pueden también presentar opacidades o cambios importantes de color
Grado IV	Defectos estructurales severos	La forma del diente ha cambiado: las puntas de las cúspides son afiladas y puntiagudas y/o los bordes incisales están rugosos y adelgazados; el adelgazamiento del esmalte es evidente y fácilmente detectable y los márgenes de la lesión están bien definidos; la lesión puede presentar una coloración muy alterada

Tabla IV. Clasificación de los defectos del esmalte propuesta por Aine (4).

Posiblemente, otra fuente de error al estudiar las anomalías del esmalte, son las distintas velocidades de maduración de los dientes en las distintas poblaciones; otro problema es el que afecta a las dimensiones del diente ¿todas las poblaciones tienen el mismo tamaño dentario?, e incluso dentro de una misma población ¿hay diferencia sexuales en el tamaño dentario?.

Como puede observarse son muchas las cuestiones técnicas por resolver.

AGENTES QUE PUEDEN PROVOCAR ANOMALÍAS EN EL ESMALTE

No están del todo aclaradas las causas de las anomalías del esmalte dentario.

Los estudios sobre las anomalías del esmalte, se utilizan en antropología para conocer la forma de vida de poblaciones y civilizaciones anteriores. La relativa irreductibilidad de los restos dentarios y la presencia en los dientes de bandas o líneas de hipoplasia, es utilizada en los estudios antropológicos para conocer por ejemplo, los hábitos en relación con la duración de la lactancia materna.

Los trabajos de Moggi-Cecchi J y cols(209) en poblaciones de Florencia del siglo XIX encuentran que las bandas de hipoplasia se localizaban entre los 2 y 2,5 años, lo que coincide con los datos que se tienen sobre el destete en esas poblaciones. Según estos autores el destete corresponde con una etapa de mayor estrés. Estos autores observan que las bandas de hipoplasia que están concentradas entre los 2-2,5 años y las líneas de hipoplasia entre los 2,5 y 3 años sugiriendo la introducción gradual de suplementos alimentarios hasta el destete completo.

Unos resultados similares obtiene Wood L (210) en poblaciones de Norteamérica del siglo XVIII, encontrando que las bandas de hipoplasia se localizan entre los 2,5 –3 años y entre 4-4.5 años. Sin embargo, este autor relaciona estas lesiones con una mayor susceptibilidad a las enfermedades en esta edad y con enfermedades no letales que dejaban su huella en los dientes.

Hall (211) en un estudio en 8411 niños obtuvo una alta prevalencia de defectos del esmalte en niños con embriopatía rubeólica (81.8%), y en niños prematuros (56.5%), en el grupo control la prevalencia fue de 9.3%

En el estudio retrospectivo, realizado en Holanda sobre anomalías en los primeros molares permanentes (cheese molar) obtuvieron que las patologías que se relacionan de forma significativa con estas anomalías son la neumonía, la fiebre alta y la inflamación del oído medio (212). Un estudio similar realizado por Jalevick y cols (213) en niños de ocho años en Suecia, obtuvieron que los niños con anomalías en el

esmalte habían tenido mayores problemas de salud durante su infancia, especialmente problemas respiratorios.

En un estudio similar realizado en Madrid por Tapias y cols (214) sobre anomalías del esmalte en primeros molares permanentes, también obtuvieron una alta correlación entre estas lesiones del esmalte y las infecciones urinarias y la neumonía.

La **quimioterapia** administrada durante la infancia puede provocar anomalías dentarias como la amelogénesis imperfecta adquirida, microdontia, hipodoncia y anomalías morfológicas radiculares. La magnitud de los defectos, varía dependiendo del agente citotóxico, la duración del tratamiento y el estadio de desarrollo dentario en el momento del tratamiento. Los pacientes más afectados, fueron los que recibieron altas dosis de quimioterapia antes de los 5 años(215). Jaffe N y cols (216) estudian los efectos de la terapia antineoplásica en la formación dentaria. Se detectaron anomalías dentales y maxilofaciales en el 82% de los pacientes irradiados. Las anomalías dentarias más frecuentes fueron raíces más cortas, calcificación defectuosa, cierre prematuro de los ápices, retraso o detención del desarrollo. Las anomalías maxilofaciales eran trismo, anomalías en la oclusión y anomalías faciales.

En los **recién nacidos con bajo peso** autores como Seow WK y colaboradores (8) obtuvieron que un 68.9% de los niños con bajo peso presentaban hipoplasias del esmalte en dentición temporal. Estos autores relacionan las anomalías en el esmalte con las anomalías en la mineralización ósea, encontrando que los niños que presentaban anomalías en la mineralización de los huesos tenían una mayor predisposición a presentar anomalías dentarias. También los niños que habían estado intubados presentaban una mayor frecuencia de hipoplasias del esmalte que aquellos que no habían necesitado intubación.

Una prevalencia similar (77.3%) de defectos en el esmalte de dientes temporales obtuvieron Zheng S y cols (217) en recién nacidos prematuros o con bajo peso en Pekín

También en recién nacidos prematuros Aine y cols (218) obtuvieron una alta prevalencia de lesiones de esmalte y las diferencias eran estadísticamente significativas cuando se los compara con controles nacidos a término tanto en

dentición temporal(78% vs 20%) como en dentición permanente (83% vs 36%). En este estudio ni la utilización de suplementos de minerales, ni la utilización de altas dosis de vitamina D parecen afectar a la aparición de anomalías en el esmalte.

Fearne y cols (219) obtuvieron una alta prevalencia de hipoplasias de esmalte en niños con bajo peso al nacimiento (71%) comparados con los controles (15%), sin embargo estas diferencias no existían en el caso de las opacidades del esmalte (25% vs 26% en controles). En el grupo de niños nacidos con bajo peso, los defectos fueron más frecuentes en aquellos clasificados como enfermos durante el periodo perinatal, los que recibieron ventilación asistida o alimentación intravenosa y los que nacieron antes de la 32 semana de gestación, comparados con aquellos niños que no presentaron estos problemas. Estos autores relacionan las hipoplasias del esmalte con falta de oxigenación y déficit minerales.

En hijos de madres diabéticas se observó en el estudio histológico de los dientes temporales, que estos presentaban una línea neonatal ensanchada e hipoplasias de esmalte relacionadas con la línea neonatal. Estas anomalías las relacionaban con la hipocalcemia más pronunciada que ocurre en los hijos de madres diabéticas (220).

Las patologías del sistema nervioso central y periférico también se han relacionado con anomalías en esmalte dentario, e incluso se ha sugerido que puesto que la línea neonatal está bien definida en la dentición temporal, la presencia de anomalías en esmalte podría ayudar a reconocer si la causa que provocó la lesión neurológica actuó durante la vida prenatal o postnatal(221). Korchagina VV, D'iakova SV (222)obtuvieron que la incidencia de defectos del esmalte en niños con anomalías congénitas o adquiridas del sistema nervioso central era mayor 44.5% que la incidencia de hipoplasia en niños sin problemas neurológicos.

En niños con retraso mental realizaron un estudio Martínez A y cols (223) y obtuvieron que el 37% de los niños presentaban defectos en el esmalte y que los incisivos centrales permanentes eran los dientes más afectados. Había una prevalencia significativamente mayor de defectos en los casos de antecedentes de infecciones bacterianas. No se encontraron diferencias en cuanto a sexo, estado nutricional de la

madre, uso de alcohol y tabaco durante el embarazo, presencia de síndromes problemas neonatales o infecciones virales.

En cuanto a la **patología respiratoria**, en pacientes con fibrosis quística Narang A y cols (224) obtuvieron una mayor prevalencia de defectos en el esmalte en pacientes con fibrosis quística cuando se comparaban con otras enfermedades pulmonares crónicas. Sin embargo en los pacientes con fibrosis, debido probablemente a la utilización de enzimas y antibióticos, la incidencia de caries era menor.

Las **enfermedades renales** también pueden provocar anomalías en el esmalte dentario. Koch y cols(225) describen anomalías en dientes temporales en enfermedades renales que conducen a fracaso renal crónico.

El 50% de los pacientes con síndrome nefrótico o fracaso renal crónico presentaban anomalías en el esmalte de los dientes permanentes. En los pacientes con síndrome nefrótico, se observaban particularmente después de la administración de altas dosis de corticoides.(226)

Al-Nowaiser A y cols (227) obtuvieron que un 57% de los niños con insuficiencia renal crónica tenían defectos del esmalte en dentición permanente.

Los déficits vitamínicos también se han relacionado con anomalías en esmalte dentario, sobre todo aquellas vitaminas que están relacionadas con el metabolismo fosfocálcico, como es el raquitismo vitamina D dependiente, donde Zambrano y cols(228) encontraron anomalías del esmalte y dentina en todos los dientes permanentes.

La duración de **la lactancia materna** se ha relacionado con la aparición de defectos en la mineralización de los dientes permanentes. En el estudio realizado por Alalusa S y cols (229) la media de duración de la lactancia materna en los casos con anomalías fue de 8 meses comparado con los seis meses de los niños sin anomalías. Según estos autores la lactancia materna prolongada puede incrementar el riesgo de defectos en la mineralización en niños sanos y lo relacionan con los contaminantes ambientales (dioxinas) que pueden interferir con el desarrollo dentario (229)

FRECUENCIA DE LAS ANOMALÍAS DEL ESMALTE

La relativa irreductibilidad de los dientes ha permitido que estos hayan servido para conocer datos sobre antiguas civilizaciones.

Los estudios sobre la frecuencia de las anomalías del esmalte varían dependiendo de los criterios, de la metodología, país, edad, grupos étnicos, etc.

En el trabajo de Brook AH y Fearne JM(230) observaron que el 68% de los niños en edad escolar en Londres tenían defectos del esmalte en dentición permanente, con un 10,5% tenían 10 o más dientes afectados y un 14.6% presentaban hipoplasia. Indican la necesidad de utilizar criterios estandarizados y reproducibles en los estudios de prevalencia para tener una visión global del problema y después poder compararlo con grupos específicos o con condiciones específicas. Estos mismos autores (231) dicen que hay evidencias que sugieren una predisposición en algunas familias a desarrollar defectos del esmalte.

En niños procedentes del Sur de Gales, la prevalencia de defectos de esmalte en niños de 11-12 años fue de 48,9%, estando los niños más afectados que las niñas (232)

La prevalencia de hipoplasias del esmalte en niños de 4 a 6 años procedentes de una tribu de aborígenes australianos fue del 99%, con una media de 12.0+/- 4.1 dientes afectados por niño (233).

También en dentición temporal Slayton y cols (234) obtuvieron una prevalencia de hipoplasias de esmalte del 6% y un 27% presentaban opacidades. Unos resultados similares obtuvieron Li y cols(235) con un 23.9% de opacidades del esmalte y 1.6% de hipoplasias, se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexos, siendo más frecuentes en varones. Los dientes más afectados eran los incisivos maxilares.

En un estudio realizado en niños alemanes de 11 años sobre la prevalencia de hipoplasias de esmalte en primeros molares permanentes (cheese molars) obtuvieron que el 10% de los niños tienen hipoplasias en estos dientes de los cuales el 8% tenían afectados dos o más molares. Los incisivos que presentaban opacidades se encontraron en un 4%(236).

También en niños alemanes de 10-17 años se investigó la prevalencia de anomalías del esmalte en los primeros molares permanentes y obtuvieron una prevalencia de 5.6%. Encontraron diferencias significativas en la prevalencia en los niños que nacieron entre los años 1989 y 1991 comparados con aquellos que nacieron un año después, sin aclarar las posibles causas(237)

En Suecia en un estudio realizado en niños entre 7 y 8 años de edad obtuvieron que el 18.4% presentaban opacidades del esmalte en los primeros molares permanentes, la media de dientes con hipomineralizaciones era de 3.2 de los cuales 2.4 eran primeros molares permanentes (238)

Autores como Elley y Charlton (239) no encontraron diferencias significativas en los defectos del esmalte dependientes de las clases sociales en niños británicos, pero sí en cuanto al origen asiático o no de los niños. Encuentran una mayor prevalencia de defectos difusos en niños de origen no asiático y una mayor frecuencia de defectos localizados entre los niños asiáticos.

Sin embargo Zagddwon AM y cols (240) no obtuvieron diferencias significativas en las anomalías del esmalte en primeros molares permanentes cuando comparan poblaciones de niños blancos-caucásicos (17%) y asiáticos-caucásicos(10%) que viven en Inglaterra.

En cuanto a los agentes etiológicos que pueden provocar **alteraciones del esmalte de forma local** se incluyen los traumatismos en dientes temporales que pueden provocar lesiones en los dientes permanentes subyacentes, pero también los traumatismos que se producen sobre dientes temporales no erupcionados, como sería el casos de las hipoplasias localizadas en caninos temporales que pueden presentar una frecuencia entre 31% y 45%(241) y que estarían provocadas por los objetos que se introducen los niños en la boca.

Skinner y cols (241) encontraron además diferencias significativas entre las horas de sol del mes que nacieron los niños en los casos con y sin anomalías en los caninos temporales.

Estas diferencias se podrían relacionar con las diferencias estacionales en los niveles de vitamina D(242).

En dentición temporal, la intubación se ha relacionado con anomalías en el esmalte (74%) que se localizan con mayor frecuencia en los dientes maxilares derechos(243)

Otro factor etiológico relacionado con anomalías del esmalte es la presencia de fisura labiopalatina. La frecuencia de anomalías en esta patología llega a ser tan elevada como en el estudio de Malanczuk T y cols en 20 niños con fisuras en los que el 100% presentaban anomalías del esmalte tanto en dentición temporal como permanente (244)

ANOMALIAS DEL ESMALTE DENTARIO Y CARIES

Por último, la presencia de un esmalte menos mineralizado, o la presencia de zonas del diente sin esmalte puede ser un factor predisponente o facilitador para el ataque ácido de las bacterias que provocan la caries(233,245-247).

En la enfermedad celiaca sin embargo, a pesar de que la mayoría de los estudios obtuvieron una mayor frecuencia de anomalías del esmalte en los pacientes celiacos cuando se los comparaba con controles sanos, no ocurría lo mismo para la presencia de caries. Así en el estudio de Aguirre (5) el CAOD de los celiacos era de 4.8 y en los controles de 6.2, otros autores como Fulstow (183) o Bertoldi(181) u Ortega (82) (CAOD celiacos 0.92 y en controles 1.03) tampoco encontraron diferencias significativas siendo el índice de caries inferior en los niños celiacos, lo cual puede responder según estos autores a una dieta menos cariogénica y más controlada y a unos mejores cuidados dentales.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACION

Las anomalías en el esmalte dentario pueden tener un origen genético, como ocurre en la amelogenesis imperfecta, o pueden tener un origen ambiental.

Entre los factores ambientales que pueden provocar anomalías en el esmalte dentario podemos distinguir unos factores que actúan de forma localizada, afectando al esmalte dentario de un diente o unos pocos dientes, como ocurre en el caso de los traumatismos dentarios en dientes temporales que pueden provocar lesiones en el germen dentario subyacente. Y los factores ambientales que actúan de forma sistémica, pudiendo afectar a todos gérmenes dentarios que se estaban calcificando en el momento que actúa el agente causal.

Más de 90 patologías se han relacionado con anomalías del esmalte. El número de dientes afectados así como su localización están relacionados con la fase de desarrollo dentario en la cual actúa el agente etiológico. El grado de afectación dentaria no está directamente relacionado con la gravedad del cuadro patológico.

La relación entre la enfermedad celiaca y las anomalías del esmalte ha sido estudiada por numerosos autores. Sin embargo, los resultados difieren de un estudio a otro.

Con este trabajo queremos conocer la posible relación entre las anomalías del esmalte y la enfermedad celiaca en una muestra de población española que ha sido diagnosticada y realiza su seguimiento en el Hospital Infantil Universitario La Paz, así como algunos de los factores que pueden contribuir a la aparición de estas anomalías.

Por otro lado, está establecido que la caries dental es una patología con una etiología multifactorial, y entre los factores que dependen del huésped estaría incluida la mineralización del esmalte y que un esmalte menos mineralizado, es más susceptible al ataque ácido. Por este motivo, queremos conocer, si se demuestra que el paciente celiaco presenta una mayor frecuencia de anomalías del en el esmalte, si este hecho lleva asociado una mayor incidencia de caries y por lo tanto que estos pacientes necesitarían unos cuidados dentales más exhaustivos.

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son:

- Conocer la prevalencia de la hipoplasia y/o hipomineralizaciones del esmalte dentario en niños celíacos y comparar estos datos con los obtenidos en los controles.
- Estudiar si existe relación entre las anomalías del esmalte en pacientes celíacos con la edad a la que introduce el gluten en la dieta, la edad a la que aparecen los síntomas de la enfermedad y la edad a la que se retira el gluten de la dieta.
- Estudiar si existe relación entre las anomalías del esmalte y el momento de realización de las pruebas de provocación.
- Comparar los valores entre determinados parámetros bioquímicos obtenidos en el momento de diagnóstico de la enfermedad celíaca en los casos que presentan anomalías en el esmalte y aquellos que pacientes que no las presentan.
- Valorar los antecedentes prenatales y perinatales en los casos con y sin anomalías del esmalte.
- Estudiar si existe relación entre otros agentes que potencialmente pueden alterar la amelogénesis y la aparición de defectos en el esmalte en pacientes celíacos.
- Comparar los índices de caries y restauración entre los pacientes celíacos y los controles.

III. MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y METODO

I. – MUESTRA

Para el presente estudio se seleccionaron:

- 213 pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca pertenecientes al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Universitario “La Paz”. Con edades comprendidas entre los dos y los treinta y cinco años.

- Como grupo control se incluyeron 80 niños y adultos, sin enfermedad celiaca reconocida, procedentes de colegios de la Comunidad de Madrid y alumnos de Odontología de la Universidad Europea de Madrid.

A todos los pacientes o a sus tutores se les solicitó el consentimiento informado para la participación en el estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que acudían a la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica para revisión y control de la enfermedad celiaca.
- Pacientes cuya historia clínica recogiera los antecedentes médicos y familiares, incluyendo los pediátricos.
- Pacientes en estadio de dentición temporal, mixta o permanente.
- Pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca siguiendo los criterios diagnósticos clásicos (ESPAGHAN 1970) o siguiendo los criterios actuales (ESPAGHAN 1990).
- Pacientes que colaboraran de forma voluntaria.
- Pacientes cuyo diagnóstico de enfermedad celiaca fue realizado antes de cumplir los 15 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentaran oligodoncia o anodoncia
- Presentar malformaciones craneofaciales.
- Presentar cromosomopatías
- Haber recibido o estar recibiendo tratamientos de quimioterapia o radioterapia.
- Presentar enfermedades que afecten de forma importante el estado general o que afecten al sistema inmunológico
- Ser portador de prótesis dental
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas o psicológicas importantes
- Ser portador de aparatología ortodóncica fija, que dificultara la visualización de las superficies dentarias.

II.- DISEÑO

El estudio fue transversal analítico con casos y controles

III.- METODO

III. A. RECOGIDA DE DATOS REFERIDOS A LA ENFERMEDAD CELIACA

En los pacientes celíacos, los datos de filiación, antecedentes familiares y personales y los datos relacionados con la enfermedad celíaca se obtuvieron de las historias clínicas que registran en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Universitario La Paz.

La edad de los pacientes se calculaba en años y meses.

La duración de la lactancia materna, edad de introducción del gluten en la dieta, así como su retirada se estimó en meses.

La edad de la prueba de provocación se estimó en años y meses.

Los resultados de los parámetros bioquímicos están recogidos de acuerdo a las unidades que se utilizan en el departamento de Bioquímica del Hospital La Paz y que se recogen en el anexo 1.

Los datos sobre los antecedentes orofaciales (traumatismos dentarios, hábitos de higiene, tratamientos dentales) se recogían el día de la exploración oral mediante una encuesta realizada a los padres o tutores o al paciente cuando este era mayor de edad.

Para la recogida de los datos se utilizó la ficha realizada para este fin (Anexo 1)

En el grupo control se registraron los datos de filiación, edad y sexo (Anexo 2).

III B. RECOGIDA DE DATOS DE LA EXPLORACION INTRAORAL

La exploración intraoral tanto en los casos como en los controles, fue realizada por el mismo examinador.

La exploración intraoral se realizaba con el paciente sentado en una silla, iluminación artificial y utilizando un espejo intraoral y sonda

1. Se anotaron los dientes presentes en cada arcada
2. El estadio de dentición se clasificó en:
 - Dentición temporal: todos los dientes presentes en la boca eran dientes temporales.
 - Dentición mixta primera fase: habían erupcionado incisivos permanentes y/o primeros molares permanentes
 - Dentición mixta 2ª fase: habían erupcionado los caninos permanentes o premolares.
 - Dentición permanente: Todos los dientes presentes en la boca eran permanentes.
3. Se anotaron los dientes con caries, los obturados y los ausentes por caries y se calcularon los índices de caries para los dientes temporales (cod) y permanentes (CAOD) los índices de restauración en dientes temporales (ir) y en dientes permanentes (IR).
4. La presencia de anomalías del esmalte se recogió en las superficies dentarias accesibles a la exploración visual de todos los dientes presentes, previo secado con rollos de algodón.
5. Se anotaba la presencia o no de anomalías y el grado de afectación de cada diente.

6. Para establecer los grados de afectación dentaria, utilizamos la clasificación propuesta por Aine, que clasifica la anomalías del esmalte en 4 grados:

Grado 0	Sin defectos	
Grado I	Defectos en el color del esmalte	Manchas amarillentas, marrones o color crema con límites definidos o no. Además una parte o toda la superficie del esmalte estaba sin brillo
Grado II	Defectos estructurales ligeros	Superficie del esmalte rugosa con estrías horizontales o fosas poco profundas. Se pueden encontrar ligeras opacidades o cambios de color. Además parte o toda la superficie del esmalte puede estar sin brillo
Grado III	Defectos estructurales evidentes	Una parte o toda la superficie del esmalte rugosa y llena de estrías profundas horizontales, las cuales varían en anchura o tiene grandes fosas. Pueden también presentar opacidades o cambios importantes de color
Grado IV	Defectos estructurales severos	La forma del diente ha cambiado: las puntas de las cúspides son afiladas y puntiagudas y/o los bordes incisales están rugosos y adelgazados; el adelgazamiento del esmalte es evidente y fácilmente detectable y los márgenes de la lesión están bien definidos; la lesión puede presentar una coloración muy alterada

IV. MÉTODO ESTADÍSTICO.

Para la validación estadística de los datos procedentes de la historia clínica y de la exploración odontológica se utilizó el programa estadístico Sigma Horus hardware.

Se estableció el nivel de significancia estadística con una $p < 0.05$

IV.I. Estadística descriptiva

- Variables cuantitativas: Se estudiaron la media, desviación típica, valores máximos y mínimos, rango, coeficiente de variación y error estándar de la media
- Variables cualitativas: Se calcularon las frecuencias.

IV.II. Estadística analítica: Se utilizaron los siguientes test:

Variables cuantitativas:

- Test de la t de Student para muestras independientes
- Análisis de la varianza (ANOVA)
- Test de Mann-Whitney
- Test de Kruskal-Wallis

Variables cualitativas:

- Test de la Chi-cuadrado
- F de Fisher

IV. RESULTADOS

RESULTADOS

La distribución de la muestra utilizada para este estudio, según la edad y el sexo, se recoge en la Tabla V. Se incluyeron 213 pacientes celíacos de los cuales 84 son hombres y 129 mujeres. Los sanos, considerados como controles, fueron 80, siendo 44 hombres y 36 mujeres.

En la Tabla VI se recogen los datos correspondientes al estadio de dentición que presentaba la muestra en el momento del estudio.

La edad media en los celíacos era de 12.5 años (rango 2-34.4 años) y en los controles era de 12.7 años (rango 7-39).

	Total	Edad media años	Edad máxima años	Edad mínima años	Sexo
Celíacos	213	12.5	34.4	2	V=84 M=129
Controles	80	12.67	39	7	V=44 M=36

Tabla V: Edad y sexo en la muestra total de pacientes

	TEMPORAL	MIXTA 1^a	MIXTA 2^a	PERMANENTE
CELIACOS	51	53	19	90
CONTROLES	4	52	0	24

Tabla VI: Estadío de recambio dentario en la muestra estudiada

1. ESTUDIO EN PACIENTES CELIACOS

1.1. ANOMALIAS DEL ESMALTE DENTARIO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

Estudiamos las anomalías del esmalte dentario en la muestra total de pacientes celíacos. Obtuvimos que casi la mitad de los pacientes celíacos (43.45%) tienen alguna anomalía del esmalte dentario en forma de hipoplasia o hipocalcificación.

En cuanto a sexos los valores obtenidos son similares, 45% de anomalías en los varones y 42.6% en las mujeres ($P > 0.1$ No Significativo)

	Varones	Mujeres	FA	% RESP
Anomalías	38 (45.23%)	55(42.63%)	93	43.45
No anomalías	46(54.23%)	74(57.36%)	120	56.54
Total	84	129	213	

Tabla VII. Frecuencia de anomalías del esmalte en celíacos en el total de la muestra y por sexos

1.2. FRECUENCIA DE ANOMALIAS DEL ESMALTE POR ESTADIOS DE RECAMBIO.

Si agrupamos los valores obtenidos en los distintos estadios de recambio dentario, podemos observar como la frecuencia de anomalías difiere entre ellos, incrementándose desde el estadio de dentición temporal al de permanente.

En **dentición temporal** (tabla VIII), el 73% de los pacientes no presenta ninguna anomalía en el esmalte dentario, las anomalías son más frecuentes en mujeres, pero las diferencias no son significativas ($P > 0.1$).

Dentición temporal				
	Varones	Mujeres	FA	% RESP
Anomalías	6 (23.07%)	8(30.76%)	14	27.4
No anomalías	19(76.92%)	18(69.23%)	37	72.59
Total	25	26	51	

Tabla VIII. Frecuencia de anomalías del esmalte en dentición temporal

En **dentición mixta primera fase** (tabla IX), la frecuencia de niños con anomalías es superior a la observada en dentición temporal. Un 37% de los pacientes están afectados, no existen diferencias en cuanto a sexos, aunque sí podemos observar que en las mujeres hay una menor prevalencia de anomalías del esmalte ($P > 0.1$ No significativo).

Dentición mixta 1ª fase			
	Varones	Mujeres	FA
Anomalías	8 (44.4%)	12(31.4%)	20(37.1%)
No anomalías	10(55.5%)	24(68.6%)	34(62.9%)
Total	18	36	53

Tabla IX. Frecuencia de anomalías del esmalte en la 1ª fase de recambio

En la **segunda fase de recambio** (Tabla X) la frecuencia de anomalías del esmalte estaría alrededor del 30%, debido al escaso número de casos no se puede comparar los resultados en cuanto a sexos.

Dentición mixta 2ª Fase				
	Varones	Mujeres	FA	% RESP
Anomalías	1(20%)	5(38.46%)	6	31.57
No anomalías	4(80%)	8(61.53%)	12	68.42
Total	5	13	18	

Tabla X. Frecuencia de anomalías del esmalte en la 2ª fase de recambio

Por último, en **dentición permanente** (Tabla XI) un 58.8% de los pacientes celíacos presenta lesiones en el esmalte. Aunque los varones presentan una frecuencia superior de anomalías las diferencias no son significativas ($P > 0.1$ No significativo)

Dentición Permanente				
	Varones	Mujeres	FA	% RESP
Anomalías	23(63.81%)	20(55.5%)	52	58.8
No anomalías	13(36.1%)	24(44.4%)	37	41.1
Total	36	54	90	

Tabla XI. Frecuencia de anomalías del esmalte en la dentición permanente

Como podemos ver en la tabla XII, cuando comparamos la frecuencia total de dientes afectados del grupo incisivo y primer molar permanente entre los pacientes que se encontraban en dentición mixta primera fase y los que se encontraban en dentición permanente, la frecuencia fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en los pacientes en dentición permanente.

Estas diferencias aumentaban cuando comparábamos solo la frecuencia de dientes con hipoplasias ($p < 0.001$)

	Dentición Mixta	Dentición Permanente	P
Hipocalcificación	64	92	NS
Hipoplasia	12	69	$P < 0.001$
Total	76	161	$P < 0.05$

Tabla XII. Frecuencia de dientes permanentes (solo incisivos y primeros molares) con anomalías en los estadios de dentición mixta 1ª fase y permanente.

1.3. DIENTES MAS AFECTADOS Y GRADO DE AFECTACION

1.3.1. LESIONES DEL ESMALTE DE GRADO I

De todos los pacientes celíacos que presentaban anomalías en el esmalte dentario (N=93), 72 de ellos (77.4%) presentaban hipocalcificación (Grado I) y los dientes que con más frecuencia presentaban este tipo de lesión, eran los primeros molares permanentes superiores, los incisivos centrales superiores y el incisivo lateral izquierdo. En la tabla XIII se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes de los dientes que presentaban una frecuencia mayor o igual a 10.

Diente	% Casos	FA
16	15.27	11
11	23.61	17
21	27.77	20
22	15.27	11
26	15.27	11

Tabla XIII. Frecuencia de lesiones de grado I

De los pacientes que se encontraban en dentición temporal y que tenían anomalías en el esmalte (N=14) en 12 casos (85.7%) encontramos lesiones de grado I (hipocalcificaciones). Los dientes más frecuentemente afectados eran los caninos superiores.

En dentición mixta primera fase, de los 20 pacientes que presentaban anomalías, 17 de ellos (85%), presentaban lesiones de grado I, en mixta 2ª fase el 83% (5 casos) y en dentición permanente el 73% presentaban hipocalcificaciones (38 casos).

1.3.2. FRECUENCIA DE LESIONES DE GRADO II.

Del total de la muestra de celíacos que presentaban anomalías en el esmalte(N=93), en 34 de ellos(36.5%), observamos uno o más dientes con hipoplasias leves, clasificadas como lesiones de grado II de Aine y los dientes más frecuentemente afectados se presentan en la tabla XIV. Solo se incluyen los dientes con una frecuencia superior al 10%.

Diente	% Casos	FA
16	14.70	5
12	17.64	6
11	20.58	7
21	14.70	5
22	17.64	6
26	11.76	4
36	11.70	4
31	11.70	4
46	14.70	5

Tabla XIV. Frecuencia de lesiones de grado II

En dentición temporal, solo dos pacientes tenían algún diente con lesiones de grado II. En dentición mixta 1ª fase, 6 pacientes presentaron dientes con hipoplasia leve y en dentición permanente 22 pacientes presentaron lesiones de grado II.

1.3.3. LESIONES DE GRADO III (HIPOPLASIAS MODERADAS)

Seis pacientes presentaron lesiones de hipoplasia moderada (Grado III de Aine) En la tabla XV presentamos solo los dientes con una frecuencia superior a uno.

Diente	% Casos	FA
11	50	3
21	50	3
22	33.3	2
23	33.3	2
32	33.3	2
31	33.3	2

Tabla XV. Frecuencia de lesiones de grado III

En dentición temporal y mixta primera fase, ningún diente presentaba lesiones de grado III, en la segunda fase de recambio había un caso y en dentición permanente cinco pacientes presentaron lesiones de grado III.

1.3.4. LESIONES DE ESMALTE DE GRADO IV : No hay ningún caso

1.4. GLUTEN Y ANOMALIAS DEL ESMALTE

En este apartado se estudian las anomalías del esmalte y su posible relación con la edad en la que el gluten se introduce en la dieta, y la edad a la que este componente del trigo se retira de la misma, como consecuencia del diagnóstico de la enfermedad celiaca.

1.4.1 EDAD DE INTRODUCCION DEL GLUTEN EN LA DIETA Y PRESENCIA DE ANOMALÍAS

Relacionamos la edad en meses en la que el gluten se introduce en la dieta por primera vez, en los casos con y sin anomalías del esmalte. La edad media a la que se introduce el gluten en el total de los pacientes celiacos estudiados fue de 6.4 meses (rango 1-17 meses), en el 98% de los casos el gluten se introdujo en niños mayores de 1 mes y menores de 12 meses.

	Edad Media (meses)	Desv Típica	N
No anomalías	6.57	2.35	115
Anomalías	6.22	2.87	90

Tabla. XVI. Anomalías del esmalte y edad de introducción del gluten en la dieta.

Aunque la edad media a la que se introduce el gluten en la dieta es superior en los casos sin anomalías, las diferencias no son estadísticamente significativas ($p > 0.1$).

La edad media a la que se introduce el gluten en la dieta, es diferente en los distintos estadios de recambio dentario. En dentición temporal la edad media fue de 8.2 ± 2.1 meses, en dentición mixta 1º fase la edad media fue de 7.4 ± 1.7 meses y en dentición permanente 4.6 ± 2.1 meses. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre la edad a la que se introduce el gluten en los pacientes

que se encuentran en dentición permanente y los que se encuentra en los otros estadios de recambio dentario.

Cuando las comparaciones en la edad de introducción del gluten y la presencia de anomalías las realizamos para cada estadio de recambio, las diferencias no son significativas.

Dependiendo del grado de afectación, observamos que la edad media de introducción del gluten en los casos de anomalías de grado I fue de 6.4 meses, en las lesiones de grado II la edad media fue de 5.5 y en las de grado III 4.1 meses.

1.4.2. EDAD DE LA RETIRADA DEL GLUTEN DE LA DIETA

En la tabla XVII, podemos ver como la edad a la que se retiró el gluten de la dieta en los casos con anomalías (27.7 meses) era superior a la edad a la que se retira el gluten en los casos sin anomalías (24.19 meses), sin que las diferencias sean estadísticamente significativas($P>0.1$).

En el 96% de los pacientes la retirada del gluten se realizó antes de los 36 meses. Cuando eliminamos a los nueve pacientes, en los que la supresión del gluten se realizó después de los 72 meses (6 años), la edad media de retirada del gluten fue de 20.8 meses (rango 4-72 meses).

No encontramos diferencias significativas cuando las comparaciones las realizamos para cada grupo de recambio dentario.

	Meses	Desv Típica	N
No anomalías	24.19	22.95	118
Anomalías	27.27	29.88	93

Tabla XVII. Edad de retirada del gluten de la dieta y anomalías del esmalte.

1.5. SIGNOS Y SINTOMAS DE ENFERMEDAD CELIACA Y ANOMALIAS

En este apartado se valora la presencia de anomalías en el esmalte dentario, con la edad a la que aparecieron los primeros síntomas y signos relacionados con la enfermedad celiaca, así como cuales eran esos signos y síntomas más frecuentes.

Además, estudiaremos si existe alguna relación entre la presencia de anomalías del esmalte y el intervalo de tiempo desde que el gluten se introdujo en la dieta y aparecieron las manifestaciones clínicas y el intervalo de tiempo que transcurrió desde que estos síntomas aparecieron y el paciente acudió a la consulta de gastroenterología del hospital.

1.5.1. EDAD DE APARICION DE LOS SINTOMAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA Y PRESENCIA DE ANOMALÍAS

Estudiamos la edad media en la que se presentaron los síntomas en los casos con y sin anomalías en el esmalte, en el grupo total de celíacos y en un subgrupo en el que incluíamos solo los pacientes diagnosticados antes de los 72 meses de edad.

	Edad(meses)	Desv Típica	N
No anomalías	18.51	22.79	113
Anomalías	18.14	21.27	89

Tabla XVIII. Anomalías del esmalte y aparición de síntomas de enfermedad celiaca.

Al relacionar la edad a la que aparecieron los primeros síntomas de la enfermedad con la aparición o no de lesiones en el esmalte, (tabla XVIII) vemos que aunque en los casos sin anomalías, la edad de aparición de los síntomas fue superior las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.1$).

Sin embargo, cuando realizamos las mismas comparaciones el en subgrupo en el que el diagnóstico se realizó antes de los 72 meses ($N=203$) las diferencias son

significativas ($p < 0.05$). La edad media a la que aparecieron los síntomas fue, en los casos con anomalías de 12.5 meses y de 14.75 meses en los casos sin anomalías.

1.5.2. SINTOMAS CLINICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO Y PRESENCIA DE ANOMALÍAS

Hemos estudiado los síntomas y signos clínicos, que presentaron los niños en el momento del diagnóstico. En la tabla XIX se muestran los síntomas y signos más frecuentes en los casos con y sin anomalías del esmalte dentario.

El total de casos sin anomalías fue de 113 y el total de casos con anomalías fue de 90 .

El signo más frecuente fue la distensión abdominal, tanto en los casos con anomalías (80%) como en los casos sin anomalías (73.45%), la diarrea y el retraso ponderal también presentaron una frecuencia importante.

Síntomas/Signos	FA	%CASOS
Diarrea	53	58.88
	59	52.21
Irritabilidad	25	27.77 (p<0.1)
	19	16.81
Dist.Abdominal	72	80
	83	73.45
Perdida Peso	15	16.66
	16	14.15
Anorexia	19	21.11
	20	17.69
Vómitos	19	14.15
	16	14.15
Retraso Ponderal	28	31.11
	47	41.59
Anemia	3	3.33
	8	7.07

Tabla XIX. Frecuencia de signos y síntomas clínicos en el diagnóstico. *sin anomalías * con anomalías

No se encontraron diferencias significativas en los síntomas y signos clínicos presentes en el momento del diagnóstico en los casos con y sin anomalías del esmalte.

En el síntoma clínico irritabilidad las diferencias se aproximaban a la significación estadística ($P < 0.1$)

1.5.3. INTERVALO ENTRE LA INTRODUCCIÓN DEL GLUTEN EN LA DIETA Y LA APARICION DE SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD CELIACA

Cuando comparamos el tiempo que transcurre desde que el gluten se introduce en la dieta, hasta que aparecieron los síntomas relacionados con la enfermedad celiaca en los casos con anomalías dentarias y en los casos sin anomalías, como podemos observar en la tabla XX, aunque el intervalo es mayor en los casos con anomalías, las diferencias no son estadísticamente significativas ($P > 0.1$)

	Meses	Desv Típica	N
No anomalías	11.09	19.43	110
Anomalías	13.17	27.17	89

Tabla XX. Tiempo desde que se introduce el gluten hasta la aparición de síntomas.

Sin embargo cuando realizamos esta misma comparación en el subgrupo de diagnosticados antes de los 72 meses, las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El intervalo entre la introducción del gluten y la aparición de los síntomas clínicos, fue menor en los casos con anomalías del esmalte (tiempo promedio en meses 6.2), que en los casos sin anomalías del esmalte (tiempo promedio en meses 8.1).

Obtuvimos una correlación significativa entre la edad de introducción del gluten y la edad de aparición de los síntomas de la enfermedad para la muestra total ($P < 0.001$), como en los estadios de dentición mixta segunda fase ($P < 0.05$) y en dentición permanente ($P < 0.001$), mientras que no sucedió lo mismo para los pacientes que estaban en dentición temporal y mixta primera fase.

1.5.4 INTERVALO ENTRE LA APARICION DE LOS SINTOMAS Y LA PRIMERA CONSULTA RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD CELIACA

El tiempo que transcurre desde que aparecieron los síntomas relacionados con la enfermedad celiaca y la primera consulta relacionada con la enfermedad es mayor en los casos con anomalías dentarias sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas ($P > 0.1$)

	Meses	Desv Típica	N
No anomalías	5.49	6.42	111
Anomalías	6.32	7.86	90

Tabla XXI. Intervalo síntomas-consulta

Los resultados son similares cuando realizamos las comparaciones en el subgrupo de diagnóstico antes de 72 meses.

1.5.5. ESTADO DE NUTRICIÓN EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Comparamos el estado de nutrición que presentaron los pacientes celíacos en el momento del diagnóstico, en los casos con y sin anomalías del esmalte. Como podemos observar en la tabla XXII, el estado de nutrición en el 85% de los pacientes que presentaban anomalías fue clasificado como malo o regular, mientras que en los casos que no tenían lesiones de esmalte, en el 67% de los casos el estado de nutrición fue catalogado como malo o regular. Las diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

	No anomalías	Anomalías	Total
Bueno	13(32 %)	7(14.07%)	20
Malo/Regular	27(67.%)	41(85%)	68
Total	40	48	88

Tabla XXII. Estado de nutrición en el momento de diagnóstico

1.6. ANOMALIAS DEL ESMALTE Y PRUEBA DE PROVOCACIÓN CON GLUTEN

La reintroducción del gluten en la dieta es una prueba que se utiliza en casos seleccionados para confirmar el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Esta prueba se realizó en 112 pacientes. Estudiamos la frecuencia de anomalías del esmalte y su posible relación con la prueba de provocación, la edad a la que se realizó dicha prueba, así como la duración de la misma.

1.6.1 FRECUENCIA DE ANOMALIAS Y PRUEBA DE PROVOCACION

De los 112 pacientes a los que se había realizado la prueba de provocación seleccionamos solo aquellos que se encontraban en dentición permanente (N=95).

Esto fue así, porque de acuerdo con la cronología del desarrollo dentario, los dientes que se pueden afectar serían los que se forman más tarde, dientes del sector lateral, caninos, premolares y 2° molares permanentes.

	Anomalías del esmalte		
Provocación	Si	No	Total
Si	45 (43.2%)	31(32.8%)	76
No	9(10.8%)	10(8.2%)	19
Total	54	41	95

Tabla.XXIII. Frecuencia de anomalías del esmalte en pacientes provocados.

Aunque la frecuencia de anomalías del esmalte es superior en los casos provocados, las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.1$)

1.6.2. EDAD DE LA PROVOCACION (reintroducción del gluten en la dieta)

Estudiamos la relación entre las anomalías del esmalte y la edad en años, de la reintroducción del gluten en la dieta para confirmar el diagnóstico de la celiacua.

Los análisis los realizamos para la muestra total y también seleccionando solo los pacientes que se encontraban en dentición permanente, ya que por la edad a que se realiza la provocación con gluten se supone que todas las coronas de los dientes permanentes están calcificadas.

	Años	D.S	N
No anomalías	4.77	1.4	53
Anomalías	4.74	2.3	61

Tabla XXIV. Edad (años) de la provocación y anomalías. DS= Desviación típica.

Aunque la edad media a la que se reintroduce el gluten es inferior es los casos con anomalías del esmalte las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.1$).

La edad a la que se realiza la prueba de provocación fue significativamente superior ($P<0.001$) en los pacientes que estaban en dentición mixta primera fase (6.03 ± 0.7 años), que en los que se estaban en dentición permanente (4.3 ± 2.15 años)

En pacientes celíacos que estaban en dentición permanente, la edad a la que se introdujo el gluten en los casos que presentaban anomalías fue de 4.49 ± 2.5 años y en los que no tenían anomalías de 4.03 ± 1.32 años y las diferencias no son significativas ($P>0.1$)

Cuando seleccionamos solo los dientes del sector lateral (caninos y premolares) y segundos molares permanentes, en los pacientes que fueron provocados antes y después de los seis años, y en los que no se realizó esta prueba (Tabla XXVI), podemos observar que hay un menor número de dientes afectados, cuando la prueba de provocación se realizó después de los seis años de edad o cuando esta no se realizó.

Las diferencias son estadísticamente significativas entre los casos provocados y los que no habían sido provocados. Sin embargo no son significativas, cuando comparamos la frecuencia total de los dientes afectados en el sector lateral, entre los casos no provocados y en los provocados cuando el paciente tenía más de seis años.

	Provocación		
	>6 años N=8	<6 años N=37	NO N=36
17	0	3	1
15	0	2	2
14	1	6	2
13	1	6	3
23	0	2	3
24	1	6	1
25	0	2	1
27	0	2	0
37	0	3	0
35	0	3	1
34	1	3	1
33	2	0	1
43	1	1	1
44	0	5	1
45	0	3	1
47	0	2	0

Tabla XXVI. Frecuencia de dientes afectados y prueba de provocación

1.6.3. DURACION DE LA PROVOCACION CON GLUTEN

El tiempo medio de la provocación con gluten en los 102 pacientes a los que se les realizó esta prueba fue de 7.64 meses (rango 1-48).

Comparamos el tiempo de provocación en los casos con y sin anomalías del esmalte, y obtuvimos que la duración fue mayor en los casos con anomalías, pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.1$).

	Meses	Desv Típica	N
No anomalías	7.16	6.81	48
Anomalías	7.89	7.39	58

Tabla XXVII. Duración (meses) de la provocación

1.7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PARAMETROS BIOQUÍMICOS OBTENIDOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN LOS CASOS CON O SIN ANOMALIAS EN EL ESMALTE DENTARIO.

Comparamos los valores bioquímicos obtenidos en el momento de diagnóstico, de aquellos parámetros que se pueden alterar como consecuencia de las alteraciones digestivas que se producen en los pacientes con enfermedad celiaca.

	Media	SD	N	p
Calcio (mg/dl)	9.46	0.61	79	0.31761
	9.36	0.66	57	
Fósforo(mg/dl)	4.90	0.71	74	0.36155
	4.79	0.83	56	
Transferrina(mg/dl)	286.96	56.17	52	0.3091
	268.12	68.14	39	
Ferritina(ng/ml)	14.32	12.47	63	0.6087
	15.61	11.84	38	
Hemoglobina(g/dl)	11.85	1.21	94	0.25899
	11.56	1.67	72	
Colesterol(mg/dl)	122.23	27.93	42	0.10824
	132	30.4	27	
Triglicéridos(mg/dl)	109.12	48.15	32	0.21274
	134.05	71.45	17	
Proteínas(g/dl)	6.12	0.79	42	0.0342*
	6.4	0.65	28	
Fosfatasa alc.(U/l)	404.57	277	68	0.00077* *
	258	153	51	
Vitamina B12 (pg/ml)	714.5	409	53	0.72821
	698	279	33	
Ac. Fólico(ng/ml)	5.11	3.6	54	0.44368
	6.56	6.61	32	
Hierro(µg/dl)	46.99	25.677	77	0.95404
	47.24	25.00	61	

Tabla XXIX. Valores analíticos obtenidos en el momento del diagnóstico.*
P<0.05; **P<0.001. **Anomalías**. No anomalías

Aunque existen diferencias analíticas, los valores obtenidos no son estadísticamente significativos excepto para la fosfatasa alcalina ($p < 0.001$) y para las proteínas totales ($p < 0.05$).

En el grupo de pacientes con dentición mixta primera fase, las diferencias entre los parámetros bioquímicos no fueron significativas.

En los pacientes se encontraban en dentición permanente, las diferencias son significativas para la transferrina ($p < 0.01$); y para la hemoglobina ($p < 0.05$) y no para la fosfatasa alcalina.

Comparamos los valores medios de fosfatasa alcalina, entre los pacientes que se encontraban en dentición mixta primera fase y los que se encontraban en dentición permanente y las diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0.001$)

1.8. ANTECEDENTES PERINATALES Y ANOMALÍAS DEL ESMALTE

Estudiamos aquellos antecedentes perinatales conocidos que pueden estar relacionados con la aparición de anomalías en esmalte dentario.

Los embarazos en el 88% transcurrieron sin ninguna incidencia, y en los casos que presentaron algún síntoma, el más frecuente fue la hiperemesis. La escasa frecuencia de patología no hace posible establecer comparaciones.

1.8.1. TIPO DE PARTO

La mayoría de los niños habían nacido de parto normal (85.8%), siendo el 11.2% cesáreas y 3% parto instrumental.

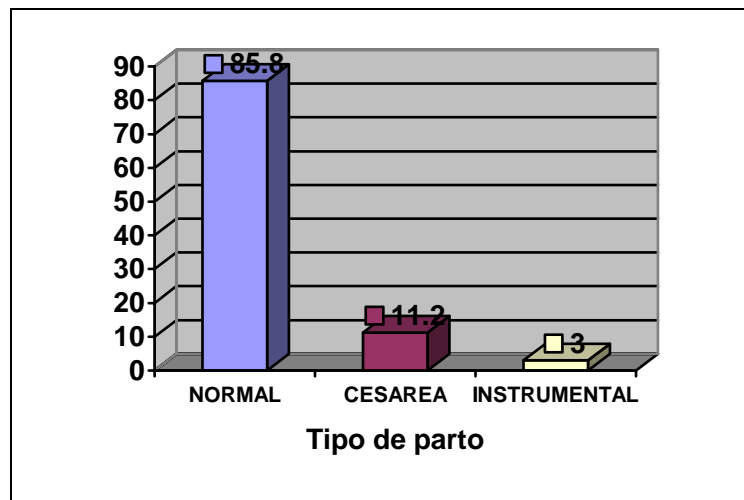


Figura 5 . Tipo de parto en los pacientes celíacos

1.8.2. ANOMALIAS DEL ESMALTE EN RELACION CON EL PESO AL NACER

Comparamos el peso que tuvieron al nacer los niños celíacos en los casos con anomalías en el esmalte o sin ellas, en el grupo de pacientes que se encontraban en dentición temporal.

	Peso (grs)	Des.típica	N
No anomalías	3.232	463	30
Anomalías	2.940	350	15

Tabla XXX. Anomalías en esmalte y peso al nacer

El peso en el nacimiento fue inferior en los casos con anomalías y las diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0.05$). Solo hubo 4 casos de los que se encontraban en dentición temporal que hubieran tenido un peso al nacer inferior a los 2500 grs.

En los demás estadios de recambio no se obtuvieron diferencias significativas, así como cuando las comparaciones las realizamos en el total de la muestra.

1.8.3. LACTANCIA MATERNA

Estudiamos el periodo de tiempo (meses) que duró la lactancia materna y su relación con la aparición de hipoplasias/hipocalcificaciones del esmalte dentario, en la muestra total de pacientes celíacos, y como podemos comprobar en la figura 6, la duración de la lactancia materna fue superior en los casos sin anomalías y las diferencias son significativas). ($P < 0.05$).

Sin embargo cuando las comparaciones las realizamos para cada grupo de recambio, las diferencias no son significativas. La duración media en dentición temporal fue de 3.9 meses, en dentición mixta 3.7 meses, y en dentición permanente fue de 2.2 meses.

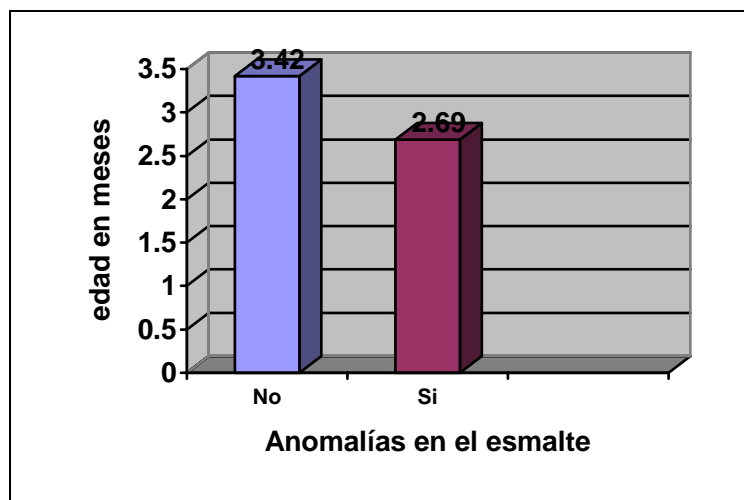


Figura 6. Duración (meses) de la lactancia materna en los casos con/sin anomalías

1.9. ANTECEDENTES DE OTRAS PATOLOGIAS RELACIONADAS CON LA ETIOLOGÍA DE ANOMALIAS EN ESMALTE.

Relacionamos otros agentes etiológicos que pueden provocar anomalías en el esmalte con la presencia de estas anomalías.

Este estudio lo hemos dividido en aquellos agentes que actúan de forma local (traumatismos dentarios) y los que actúan de forma sistémica, la mayoría de ellos eran patologías en las que estaba involucrado un agente infeccioso vírico o bacteriano.

1.9.1. TRAUMATISMOS DENTARIOS

Comparamos la frecuencia de anomalías del esmalte en los pacientes que se encontraban en dentición mixta y permanente y que tenían antecedentes de traumatismos en dentición temporal.

	Traumatismo	No trauma	Total
No anomalías	12	55	67
Anomalías	10	53	63
Total	22	108	130

Tabla XXXII. Antecedentes de traumatismo dentario y anomalías

No hay diferencias significativas ($P>0.1$) en los casos con anomalías del esmalte que tienen antecedentes de traumatismo dentario y los que no tienen antecedentes de traumatismo.

1.9.2. OTRAS PATOLOGÍAS

Los pacientes celíacos presentaron otras patologías que también pudieron ser responsables de las anomalías del esmalte. Las diferencias se aproximan a la significación estadística ($p=0.05$)

Antecedentes	No anomalías	Anomalías	Total
Si	66(17.32%)	68(60.7%)	134
No	51(43.7%)	29(36.26%)	80
Total	117	97	214

Tabla XXXIII..Antecedentes de otras patologías y anomalías del esmalte

Las patologías mas frecuentes fueron gastroenteritis aguda (16%), Infección urinaria (14.4%), focos ORL (14.4%), Bronquitis (14.4%), Otitis (11.2%), varicela (11.2%), neumonía (7.2%).

La media de edad a la que se produjeron estas patologías fue de 16.86 meses.

2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CELIACOS Y LOS CONTROLES

2.1. ANOMALIAS DEL ESMALTE DENTARIO

Estudiamos la frecuencia de anomalías en el esmalte dentario en los pacientes celíacos y en los controles. Este estudio comparativo lo realizamos en la muestra total y agrupados en estadios de recambio dentario.

Comparamos los dientes más afectados y el grado de afectación en las dos muestras.

2.1.1. FRECUENCIA EN LA MUESTRA TOTAL DE CELIACOS Y CONTROLES

Comparamos la frecuencia de anomalías del esmalte en pacientes celíacos con las frecuencias obtenidas en los controles, la frecuencia en celíacos fue ligeramente superior pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($P > 0.05$).

	Celíacos	Controles	Total
Anomalías	93(43.45%)	29(37%)	122
No anomalías	120(56.5%)	51(62.9)	171
Total	213	80	293

Tabla XXIV. Frecuencia de anomalías del esmalte en celíacos y controles

2.1.2. CELIACOS VS CONTROLES EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE RECAMBIO DENTARIO

Comparamos la frecuencia de anomalías dentarias en los pacientes celiacos y en los controles en los distintos estadios de recambio dentario.

En **dentición temporal**, los resultados fueron los siguientes:

	Celiacos	Controles	Total
No Anomalías	36(72%)	1(25%)	37
Anomalías	14(28%)	3 (75%)	17
Total	50	4	54

Tabla XXV. Anomalías en celiacos y controles en dentición temporal

Las diferencias entre las anomalías del esmalte dentario en pacientes celiacos y en los controles, en el estadio de dentición temporal no son estadísticamente significativas, aunque estos resultados no son muy valorables debido al reducido número de casos en los controles ($P>0.05$).

En el estadio de **dentición mixta**, los resultados son los siguientes:

	Celiacos	Controles	Total
No Anomalías	45(65.2%)	38(73.07%)	83
Anomalías	24(34.7%)	14(26.9%)	38
Total	69	52	121

Tabla XXXVI. Frecuencia de anomalías en celiacos y controles en el estadio de dentición mixta.

Los resultados son prácticamente los mismos tanto en los celíacos como en los controles ($P > 0.05$).

Cuando comparamos los resultados en la etapa de **dentición permanente** encontramos lo siguiente:

	Celíacos	Controles	Total
No Anomalías	35(40.2%)	12(50%)	47
Anomalías	52(59.7%)	12(50%)	64
Total	87	24	111

Tabla XXXVII. Frecuencia de anomalías del esmalte en celíacos y controles en dentición permanente

En dentición permanente aumenta la frecuencia de casos con anomalías del esmalte tanto en los celíacos como en los controles.

Aunque en los celíacos la frecuencia de anomalías del esmalte llega casi al 60% las diferencias con los controles no son estadísticamente significativas ($P > 0.05$)

2.1.3. DIENTES MAS AFECTADOS Y GRADO DE AFECTACION

Comparamos la frecuencia de anomalías del esmalte de **grado I (hipocalcificaciones)** en los pacientes celiacos y en los controles, y los dientes que con más frecuencia presentan este tipo de lesiones.

De los 93 pacientes celiacos que presentaban lesiones en el esmalte dentario 72 presentaban lesiones de grado I (77%).

En los controles de 30 casos que presentaban anomalías en el esmalte 25 tenían alteraciones de grado I (83%).

Las lesiones de hipocalcificación que se observaron en ambos grupos, eran clínicamente similares, como podemos observar en las figuras 6 y 7

Diente	% Casos	FA
16	15.27/20	11/5
12	8.3/16	6/4
11	23.61/24	17/6
21	27.77/40	20/10
22	15.27/16	11/4
26	15.27/16	11/4

- Celiacos
- Controles

Tabla XXXVIII. Frecuencia de anomalías en pacientes celiacos y controles por diente.

Los dientes más afectados eran los primeros molares superiores y los incisivos centrales y laterales superiores(solo se presentan los resultados de lo dientes cuya frecuencia en los controles era mayor o igual a 4)



Fig 7. Hipocalcificaciones en celiacos



Fig 8. Hipocalcificaciones en controles

En cuanto a las anomalías del esmalte de **grado II (Hipoplasias leves)**, en los pacientes celiacos, el total que presentaban algún diente con esta anomalía eran 34(36%) y en los controles la frecuencia fue de 5(16%). El aspecto clínico de las lesiones era similar en ambos grupos (Figuras 9 y 10)



Figura 9. Lesiones de grado II en celiacos



Figura 10. Lesiones de grado II en controles

En cuanto a las lesiones de **grado III hipoplasias moderadas**, solo encontramos 6 casos en pacientes celiacos (6.4%) y 6 casos (20%) en los controles. Como podemos ver en las figuras 11 y 12, igual que ocurría para los otros grados de lesiones, el aspecto clínico era semejante

En este estudio no encontramos ningún paciente con lesiones de grado IV, ni en controles ni en celiacos.



Figura 11. Lesiones de grado III en celíacos
controles



Figura 12. Lesiones de grado III en

2.2 INDICE DE CARIES

2.2.1. EN PACIENTES CELIACOS (CAOD)

En cuanto al índice de caries en dientes permanentes (CAOD) en pacientes celíacos fue de 2.69 (rango 0-18).

Comparamos el CAOD en los casos con y sin anomalías del esmalte

	CAOD	Des típica	N
No anomalías	2.37	3.37	81
Anomalías	3.06	3.98	78

Tabla IXL. CAOD en celíacos en los casos con y sin anomalías del esmalte

El CAOD en los casos con anomalías del esmalte fue superior al índice de caries en los casos sin anomalías, pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.05$).

2.2.2. INDICE DE RESTAURACION (IR) EN DIENTES PERMANENTES EN PACIENTES CELIACOS

El índice de restauración en pacientes celíacos fue de 54.81%, siendo en los casos con anomalías del esmalte de 62.25% y de 47.54% en los casos sin anomalías.

2.2.3. INDICE DE CARIES EN DIENTES TEMPORALES (cod)

El cod en niños celíacos fue de 0.53 (rango 0-14). Cuando comparamos el índice de caries en los casos con o sin anomalías del esmalte, obtuvimos que este índice era mayor en los casos sin anomalías, pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.05$)

	Cod	Des típica	N
No anomalías	0.58	1.91	73
Anomalías	0.34	0.99	38

TablaXL. cod en pacientes celíacos

2.2.4. INDICE DE RESTAURACION (ir) EN PACIENTES CELIACOS

El índice de restauración(ir) de dientes temporales en niños celíacos fue de 20.30% (rango 0-100). El índice de restauración fue mayor en los casos sin anomalías del esmalte (22.85% vs 16.66%)

2.2.5. COMPARACION ENTRE EL CAOD EN CELIACOS Y CONTROLES

Realizamos el estudio comparativo entre el índice de caries en los pacientes celiacos y los controles totales.

	CAOD	Desv Típica	Tamaño
Celiacos	2.69	3.68	160
No celiacos	3.27	3.96	80

Tabla XLI. CAOD en celiacos y controles

El CAOD en pacientes celiacos fue de 2.69 mientras que el CAOD en niños no celiacos fue de 3.27. Aunque el CAOD en celiacos es superior las diferencias no son estadísticamente significativas ($P>0.05$).

Cuando comparamos el CAOD en los pacientes que estaban en **dentición mixta primera fase** las diferencias si son estadísticamente significativas ($p<0.001$)

	CAOD	Desv Típica	Tamaño
Celiacos	0.13	0.63	51
Controles	1.23	1.22	51

Tabla XLII . Índice de caries en pacientes celiacos y en controles en dentición mixta 1ª fase

En el estadio de **dentición mixta segunda fase** no se pueden establecer comparaciones estadísticas por el pequeño tamaño de la muestra.

En el estudio comparativo del índice de caries de los pacientes que se encontraban en dentición permanente, las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.001$)

	CAOD	Desv Típica	Tamaño
Celíacos	4.66	3.9	87
Controles	7.91	4.2	24

Tabla XLIII . Índice de caries en pacientes celíacos y en controles en dentición permanente

2.2.6. COMPARACION ENTRE EL IR EN CELIACOS Y CONTROLES

El IR en celíacos fue de 54.81%, mientras que en los no celíacos fue de 71.39%, las diferencias se aproximan a la significación estadística ($P=0.07$).

2.2.7.COMPARACIÓN ENTRE EL INDICE DE CARIES EN DIENTES TEMPORALES ENTRE CELIACOS Y CONTROLES

(cod)

Comparamos el índice de caries de los dientes temporales en los pacientes que estaban en dentición temporal y mixta entre los pacientes celíacos y los controles.

	cod	Desv. Típica	Tamaño
Celíacos	0.53	1.68	112
Controles	1.05	1.58	53

Tabla XLIV. cod en pacientes celíacos y controles

Las diferencias se aproximan a la significación estadística ($P=0.05$). En la prueba de Mann-Whitney las diferencias son estadísticamente significativas ($P<0.001$)

Si comparamos separadamente el cod en los pacientes que se encuentran en dentición temporal y en dentición mixta primera fase las diferencias no son estadísticamente significativas.

V. DISCUSSION

DISCUSION

En primer lugar analizaremos el *tamaño de la muestra* utilizada para nuestro estudio.

Compone un número pacientes elevado para el total de los antecedentes bibliográficos hasta la actualidad, constituyendo la presente investigación, una de las mayores muestras para el estudio de las anomalías dentarias en la enfermedad celiaca.

Del total de los precedentes, el más numeroso fue el realizado por Ventura (184) en un estudio multicéntrico realizado en Italia en 603 niños. En este estudio no hubo un solo explorador y la exploración dentaria fue realizada por gastroenterólogos.

En España encontramos que el número de pacientes más elevado hasta la presente investigación, lo constituyen los estudios de Ortega (82) en 100 niños celíacos granadinos y el de Aguirre (5) en 137 enfermos celíacos de procedencia vasca.

En el resto de los trabajos analizados la población de estudio fue menor (4,9,182)

En nuestro estudio la mayoría de la población estudiada pertenece a la Comunidad de Madrid, pero también se incluyeron de otras comunidades como la Valenciana y la Extremeña.

En lo referente al *rango de edad*, nuestra muestra no era homogénea, pues el rango de edades se encontraba entre 2 y 34 años, con una edad media de 12.5 años

Unos rangos de edad similares encontramos en el estudio de Andersson-Wenckert (175), con unos rangos entre 6-20 años y en el de Rasmusson (9), donde la edad de los niños de la muestra se encontraba entre los 7 y los 25 años.

En el estudio de Aine el rango de edad estaba entre los 3 y los 22 años, y la mayoría tenían entre 11 y 16 años.

En el estudio de Aguirre la edad media en los pacientes celíacos fue de 16.18 años (rango 6-68 años).

Sin embargo en el estudio de Ortega la edad media era de 7.1 años (DE=3.9).

El *diseño del estudio* fue un transversal prospectivo, diseño que han utilizado la mayoría de los autores (4,5,9,82),

En cuanto a la proporción de individuos *afectados por sexo*, la relación fue de 1.54 mujeres por cada varón. Esta mayor proporción de afectadas en el sexo femenino ya había sido observada por otros autores en la enfermedad celiaca (4,5, 76,82).

La frecuencia de *anomalías del esmalte* en pacientes celiacos ha sido objeto de estudio en numerosos trabajos(4,5,6,9,69,70,81,181,184), en la mayoría de ellos los resultados obtenidos en los pacientes celiacos se han comparado con los obtenidos en una población control sana.

En aras a una mayor claridad en la discusión de los resultados obtenidos sobre la frecuencia de anomalías en el esmalte dentario, estos quedarán formulados tanto sobre los resultados obtenidos en los pacientes celiacos como los obtenidos en los casos controles y su estudio comparativo.

Los resultados en cuanto a la frecuencia global de anomalías en el esmalte dentario en pacientes celiacos se aproximan a los obtenidos por Aguirre (5) (52.5%), o por Rasmussen (9) (43%) o Bertoldi (38%)(181). Sin embargo se encuentran por debajo de las frecuencias observadas por Aine (4) y Ortega(82) entre otros.

En nuestro estudio no obtuvimos diferencias significativas entre las anomalías del esmalte observadas en los pacientes celiacos y las observadas en los controles (43% celiacos vs 40% controles). Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Rasmussen (9), que igual que nosotros obtuvo una mayor frecuencia de anomalías del esmalte en pacientes celiacos, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas.

En el estudio realizado por Mäki (6) en adultos celiacos, el 100% presentaban defectos en el esmalte dental, de ellos el 83% presentaban defectos sistémicos y el 18% defectos inespecíficos; en los controles adultos sanos el 89% presentaban defectos inespecíficos y el 4% defectos sistemáticos. Cuando compara los resultados con los obtenidos en la población infantil por Aine, donde el 96% de los niños presentaban defectos sistemáticos, podemos comprobar que nuestros resultados se

alejan mucho de los obtenidos para la población finlandesa, pero tanto en lo que se refiere a la población celiaca como a los controles.

En el estudio multicéntrico de Ventura y Martelossi (184) un 32% de los pacientes celiacos examinados presentaban defectos sistémicos de esmalte, mientras que en los controles la frecuencia era de 0.59% y las diferencias eran estadísticamente significativas. Estos autores hablan de que los defectos del esmalte son considerados característicos de la enfermedad celiaca, cuando están distribuidos de forma simétrica y cronológica y afectan a los cuatro sectores de la dentición. Quizás este sea el motivo por el que encuentran una frecuencia más baja, tanto en los controles como en los celiacos.

También diferencias significativas entre casos y controles, la encontró Aine (180) cuando estudió la presencia de anomalías del esmalte en pacientes con dermatitis herpetiforme, patología que aunque se manifiesta clínicamente con vesículas en la piel, en su etiología está involucrada una intolerancia al gluten y proteínas afines y en la biopsia del intestino delgado también presenta lesiones similares a las encontradas en la enfermedad celiaca y en la mayoría de los casos para el tratamiento, solo se necesita la retirada del gluten de la dieta.

En este estudio la frecuencia de defectos sistémicos fue de 80%, significativamente superior a la obtenida en los controles 13%.

Nos llama también la atención los resultados de Petrecca (181) que obtuvo que el 76% de los celiacos presentaban defectos del esmalte (34.5% inespecíficas y específicas el 41%) frente a ninguno en el grupo control. En nuestro estudio encontramos que el 40% de los controles presentan lesiones del esmalte. Lo más llamativo es que no encontrara anomalías del esmalte en los controles, cuando sabemos que hay más de noventa patologías que pueden afectar al desarrollo dentario.

Mariani (81) refiere un 28% en pacientes celiacos frente a un 14% en los controles con diferencias significativas, y otro autor italiano como Rea (182) obtuvo un 24% de hipoplasias de esmalte.

Nuestros resultados se aproximan parcialmente a los obtenidos por Aguirre(5); en pacientes celiacos observó defectos del esmalte en 52% y en los controles la

frecuencia fue de 42%, sin embargo, cuando diferencia los defectos sistémicos de los inespecíficos es cuando las diferencias fueron estadísticamente significativas. En los pacientes celíacos el 72% eran defectos sistémicos frente al 40% en los controles.

En el estudio de Ortega (82) el 81.3% de los celíacos presentaba alguna alteración en la mineralización, tanto en dientes temporales como permanentes, frente a un 39% de los controles de su mismo grupo etario, sin embargo la frecuencia en los controles familiares fue del 61% (en este grupo incluyó padres y hermanos de niños celíacos). Esta frecuencia elevada en familiares podría estar justificada, por ser la enfermedad celíaca una patología en la que existe una predisposición genética.

En el estudio de Ortega (82) se observó una alta frecuencia de anomalías del esmalte en dientes temporales (59%), en nuestro estudio la frecuencia de anomalías en los pacientes celíacos que se encuentran en dentición temporal es del 29%, cifra semejante a la que obtuvo Ortega para los controles en su estudio.

En el estudio de Aine(4), en cuatro de los diez pacientes que se encontraban en dentición temporal observó anomalías en el esmalte, sin embargo según esta autora la distribución de las lesiones, no mostraba la simetría que encontró para los dientes permanentes.

En cuanto a la valoración de las anomalías del esmalte en dientes temporales en relación con la enfermedad celíaca, si tenemos en cuenta el gráfico de calcificación dentaria de Kitamura (200), no estamos de acuerdo con la opinión de Bertoldi (182) cuando afirma que los dientes temporales no se verían afectados y sí con la opinión de Ortega (82) que obtuvo también una alta prevalencia de defectos de esmalte de esmalte en dentición temporal. Pero para un cribado de enfermedad celíaca tenemos que tener en cuenta que, conociendo que la edad de introducción del gluten son los seis meses y la edad media de aparición de los síntomas que en nuestro estudio son los diez meses, los dientes que deberíamos seleccionar para el estudio, serían el tercio gingival de primer molar temporal y canino y los 2/3 gingivales del segundo molar temporal. La detección de anomalías en estos dientes permitiría realizar el diagnóstico de sospecha alrededor de los 36 meses.

En el estudio de Ortega (82) la zona del diente más afectada tanto para la dentición temporal como para permanente era el tercio incisal. Esto sería así para la dentición permanente en relación a la enfermedad celiaca, sin embargo la calcificación del borde incisal de los dientes temporales se llevaría a cabo durante la vida prenatal, por lo tanto las anomalías en estos dientes no estarían relacionadas con la enfermedad celiaca.

En lo que se refiere a los dientes que con más frecuencia presentan anomalías en el esmalte, coincidimos con otros autores (4,5, 82) en que estos son los incisivos superiores y primeros molares permanentes, y esto es así tanto en los pacientes celiacos como en los controles.

Los primeros molares permanentes y los incisivos son dientes que presentan una elevada frecuencia de anomalías en la población general (18%) (195,236). Este hecho ha llevado a algunos autores (236) a hablar del “MIH”, que es definido como una hipomineralización de origen sistémico que puede afectar a uno o más primeros molares permanentes, asociados a incisivos afectados y que se relacionan con problemas clínicos importantes en los primeros años de vida. (236)

En cuanto a la severidad de las lesiones de esmalte, la mayoría de los pacientes celiacos (77%) presentaban lesiones de grado I, y lo mismo ocurría en los controles donde la frecuencia era del 82%.

Estos resultados se aproximan a los obtenidos por Ortega(82), Rasmusson (9), Andersson-Wenckert (175) entre otros, que encuentran una mayor frecuencia de hipocalcificaciones, sin embargo en el estudio de Aine (4) la mayor frecuencia de anomalías eran de grado II (53%).

En nuestro estudio, las lesiones de grado II, es decir hipoplasias leves se observaron en el 36% pacientes celiacos y en el 17% de los controles. Los dientes que con más frecuencia presentaron estas anomalías eran los primeros molares permanentes y los incisivos centrales superiores.

La frecuencia de anomalías de esmalte de grado IV, que en nuestro estudio fue de 0, coincide con la baja frecuencia observada por Aguirre (5) (solo un paciente de su muestra presentaba este grado de afectación) y la nula frecuencia observada por Ortega (82).

En nuestro interés por ofrecer una luz en el conocimiento de los factores que podían alterar el desarrollo dentario estudiamos la *relación con los antecedentes personales del paciente* afectado por esta enfermedad.

La enfermedad celiaca es una patología con una etiopatogenia múltiple, sabemos que además de una predisposición genética a padecer la enfermedad, es necesaria la presencia del gluten en la dieta, por lo tanto no cabría esperar que existieran signos o síntomas prenatales como así fue. La mayoría de los embarazos transcurrieron con normalidad y solo en el 12,2% de los casos las madres presentaron alguna patología durante el embarazo y en la mayoría de los casos fue la hiperémesis.

En la mayoría de los casos el parto fue eutócico y el peso al nacer se encontraba dentro de los límites de normalidad.

No encontramos una mayor frecuencia de anomalías del esmalte en los casos de antecedentes de patología durante el embarazo, ni en relación con el tipo de parto o con el peso al nacimiento, cuando la comparación la realizamos para toda la población de celíacos. Sin embargo, sí encontramos diferencias significativas ($p < 0.05$) en el peso al nacimiento, cuando comparamos los pacientes con anomalías en dientes temporales en los cuales el peso medio fue de 2940 grs y los pacientes sin anomalías de esmalte, en los cuales el peso medio era superior (Peso 3232 grs)

La relación entre las anomalías del esmalte y el bajo peso al nacer ha sido objeto de numerosos estudios, relacionando las anomalías del esmalte en dientes temporales, con problemas metabólicos derivados de la prematuridad, así como causas locales como el efecto traumático de la intubación que ha de realizarse en los pacientes prematuros debido a la inmadurez pulmonar.

En el apartado de antecedentes bucodentales interrogamos sobre la presencia de traumatismos en dentición temporal que pudieran haber provocado anomalías en el esmalte en los dientes permanentes. En 43 niños había antecedentes de traumatismo y en más de la mitad de ellos no se observaron anomalías en el esmalte. No había diferencias estadísticamente significativas en las anomalías del esmalte en los casos con antecedentes de traumatismo.

Nosotros no excluimos del estudio los casos con antecedentes de traumatismos, e incluimos las anomalías del esmalte dentario aunque afectaran a un diente o a unos pocos dientes. Este patrón de afectación creemos que puede

producirse también en los casos de agentes que actúan de forma sistémica. Así hemos podido comprobar como pueden aparecer afectados tres o dos de los cuatro molares permanentes o algún molar permanente y algún incisivo.

En el estudio de Aine (4) hablaba de afectación simultánea y simétrica de los cuatro sectores de la dentición en los casos de enfermedad celiaca, sin embargo en nuestro estudio son escasos los pacientes en los que hemos encontrado afectación de los cuatro sectores.

Dentro del apartado de los antecedentes personales, estudiamos la relación entre la duración de la lactancia materna y la aparición de anomalías en el esmalte.

La aparición de defectos en el esmalte, en relación con el periodo en el que finaliza la lactancia materna, es un hecho que se utiliza en los estudios antropológicos para conocer los hábitos y las costumbres de civilizaciones antiguas. La aparición de estas lesiones estaría relacionada, según algunos autores, con una mayor susceptibilidad a las infecciones, debido a un cese en el paso de anticuerpos a través de la leche materna y a la presencia de un sistema inmunitario todavía inmaduro. Los estudios antropológicos señalan que la supresión paulatina de la lactancia materna sería responsable de la aparición de líneas de hipocalcificación y el cese brusco provocaría bandas de hipoplasia o hipocalcificación (207,208).

Sin embargo otros estudios hablan que la prolongación de la lactancia materna es la que provocaría lesiones en el esmalte por el paso de dioxinas por la leche materna(223).

En nuestro estudio, pudimos observar que, la duración de la lactancia materna fue significativamente mayor en los casos en los que no observamos anomalías en el esmalte (3.42 meses vs 2.7 meses). También comprobamos como la duración de la lactancia materna se ha prolongado con los años, siendo menor en los pacientes de mayor edad.

La duración de la lactancia materna también se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad celiaca (57-60). Los estudios parecen indicar que cuanto más tiempo se mantiene la lactancia materna menor incidencia de enfermedad, que según Juto y cols (60) esto podría estar producido por el efecto protector de la IgA materna y por el efecto supresor de células T.

La introducción del gluten en la dieta del niño, es el hecho que marca el inicio de esta patología. La *edad de introducción del gluten* se ha relacionado con la gravedad de los síntomas de la enfermedad celiaca, se ha comprobado que cuanto más precoz es la introducción, más graves son los síntomas.

En cuanto a la afectación del esmalte dentario, en nuestro estudio observamos que en los pacientes que presentaban lesiones de grado III, la edad media de introducción del gluten fue de 4 meses, en los pacientes que presentaban lesiones de grado II era de 5.5 meses y en las de grado I de 6.4 meses. Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, comprobamos que igual que ocurre con otros signos clínicos, la gravedad de las lesiones está relacionada con la edad de introducción del gluten en la dieta.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la edad de introducción del gluten en los casos con o sin anomalías del esmalte y en esto coincidimos con otros autores (81, 82) sin embargo, en los casos que presentaron anomalías, la edad de introducción del gluten era menor (6.22 meses vs 6.57). Estableciendo el corte en los seis meses, cuando el gluten se introduce antes de esta edad casi el 50% de los pacientes presentaron defectos, mientras que cuando se introduce después de esta edad los casos sin anomalías disminuyeron al 40%.

La edad de introducción del gluten en la dieta, de acuerdo con los datos obtenidos en nuestro estudio, se está retrasando y obtuvimos diferencias significativas entre la edad de introducción en los pacientes que se encontraban en dentición temporal (8.2 meses), los que se encontraban en dentición mixta (7.4 años) y los que se encontraban en dentición permanente (4.6 meses). Tendremos que esperar para conocer si este retraso en la introducción del gluten afecta de modo significativo a la frecuencia de anomalías y a la severidad de las mismas. Con los datos de este estudio, si hemos podido comprobar que cuando comparamos el número de dientes permanentes (solo incisivos y primeros molares permanentes) con anomalías, de los pacientes que se encuentran en dentición mixta primera fase con la frecuencia de los pacientes que se encuentran en dentición permanente, las diferencias son estadísticamente significativas. Hay un número mayor de dientes afectados y las lesiones son más importantes cuando la primera introducción del gluten en la dieta es más precoz.

Obtuvimos igual que otros autores (4, 82) un predominio de la forma clásica de presentación de la enfermedad, con síntomas derivados de la malabsorción intestinal como diarrea, distensión abdominal y el retraso ponderal.

La forma de *presentación clínica* se ha relacionado con el grado de afectación dentaria (4, 73) sin embargo, nosotros no encontramos diferencias significativas en cuanto a la forma de presentación igual que en el estudio de Ortega (82). En el único signo en el que las diferencias son casi estadísticamente significativas es en la irritabilidad, síntoma que aparece con mayor frecuencia en los casos con anomalías. Este síntoma parece estar relacionado con la disminución del efecto barrera del intestino y el paso de ciertas sustancias que podría actuar a nivel cerebral(36). Estas mismas sustancias podrían ser las causantes del daño dental.

En lo que hace referencia a las posibles *causas que provocan las anomalías en el esmalte*, se ha hablado que estas podían estar relacionadas por los déficits nutricionales producidos por los fallos en la absorción en el intestino. A este respecto, Rasmusson (9) señalaba que uno de los parámetros que antes se altera cuando el estado de nutrición no es bueno, es la velocidad de crecimiento, este autor sin embargo no obtuvo diferencias significativas en la velocidad de crecimiento en los casos con o sin anomalías en el esmalte dentario. En nuestro estudio, en el 85% de los casos que presentaban anomalías en el esmalte dentario el estado de nutrición era malo o regular en el momento del diagnóstico, y las diferencias fueron estadísticamente significativas, por lo que nuestros resultados estarían a favor de relacionar las anomalías en el esmalte dentario con los déficits nutricionales que presentan los pacientes celíacos.

La edad en la que aparecen los síntomas relacionados con la enfermedad celíaca fue menor en los casos con anomalías, y las diferencias eran estadísticamente significativas cuando excluíamos de la muestra los casos en los cuales el diagnóstico se demoró más allá de los seis años (12.5 meses vs 14.75 meses). En ambos casos son muy superiores a las observadas por Andersson-Wenckert (176), en su estudio la edad media de aparición de los síntomas de enfermedad celíaca fue de siete meses. Lo que no conocemos de este estudio es la edad de introducción del gluten en la dieta.

La edad de aparición de los síntomas de enfermedad celíaca, estaba relacionada de forma significativa con la edad de introducción del gluten en la dieta.

En el estudio de Andersson-Wenckert (176) el tiempo promedio que transcurre entre la aparición de los síntomas y la retirada del gluten fue de 3 meses,

En la edad de *retirada del gluten*, sí encontramos diferencias con otros autores. En el estudio de Aine alrededor del 50% de los pacientes se diagnosticaron antes de los dos años y el segundo grupo de edad más numeroso estaba entre los 8 y los 16 años. Es importante señalar que en este estudio, en el que el 98% de los pacientes presentaban anomalías del esmalte, los dos casos que no presentaron anomalías el diagnóstico se realizó antes de los dos años de edad.

En nuestro estudio, el 88% de los pacientes habían sido diagnosticados antes de los treinta y seis meses.

En el estudio de Petrecca (181) en el que el 78% de los pacientes que tenían anomalías en el esmalte dentario el diagnóstico se había realizado alrededor de los 3,5 años.

Diferencias entre la edad de diagnóstico de la enfermedad y la aparición de anomalías fueron también observadas por Ventura y Martelossi (184) las diferencias eran estadísticamente significativas (8.1 vs 4.1 años $p < 0.01$).

En nuestro estudio la edad media de retirada del gluten se sitúa alrededor de los dos años de edad con unos rangos de 6 -178 meses en los casos sin anomalías y 4-202 meses, en los casos con anomalías) y ello podría explicar que no encontremos diferencias significativas.

Pensamos que es importante señalar, que cuando excluimos del estudio los nueve casos de diagnóstico tardío, la edad media de diagnóstico de enfermedad celiaca fue de 20 meses, cifra que se encuentra muy por debajo de las que aparecen en otros estudios.

En estudio realizado por Ortega (82) no encuentra ninguna correlación entre la edad del diagnóstico y las alteraciones en la mineralización tanto en cuanto al número y localización de los dientes afectados, como a que los dientes fueran temporales o permanentes.

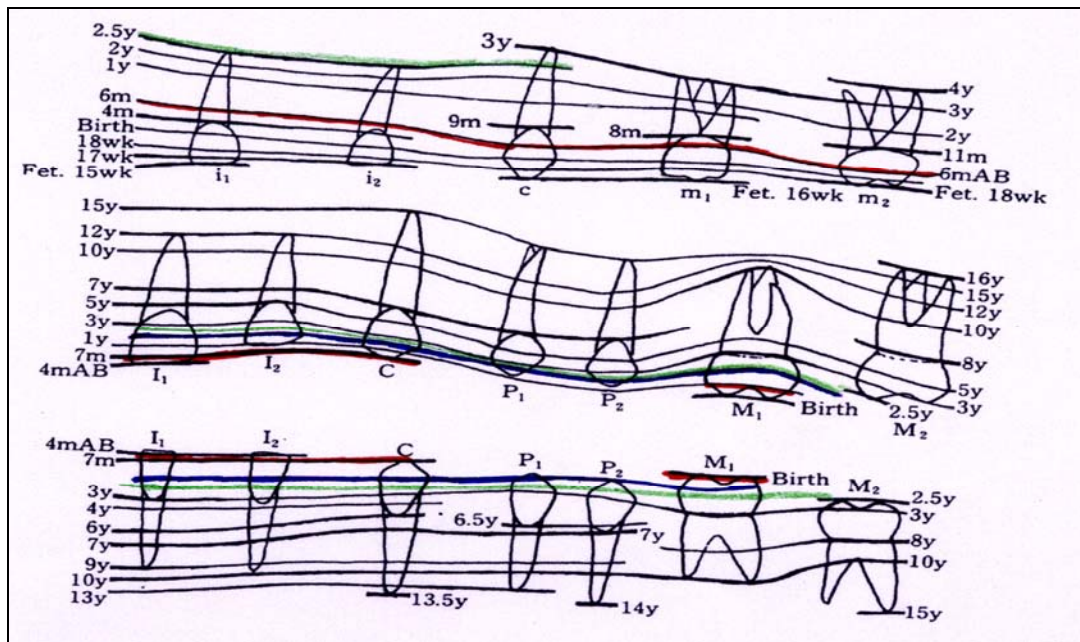


Fig 13. Calcificación dentaria y gluten

Si trasladamos nuestros datos al gráfico de calcificación dentaria vemos el rojo la edad a la que se introduce el gluten alrededor de los seis meses, en azul la edad a la que aparecen los síntomas (19 - 20 meses) y en verde la edad de retirada del gluten (24-27 meses) quedaría marcada la zona dentaria que tendría que verse afectada por esta enfermedad.

Pensamos que las anomalías dentarias estarían provocadas por los déficit que provoca la malabsorción intestinal, por lo tanto, tendría que existir un periodo de latencia desde que el gluten se introduce en la dieta hasta que se producen las lesiones dentarias.

Además teniendo en cuenta las similitudes entre el tejido óseo y el tejido dentario, las lesiones dentarias estarían provocadas por un déficit de calcio y esta deficiencia se mantiene hasta que se ponen en marcha los mecanismos de compensación de la hipocalcemia con incremento en los niveles de paratohormona.

Esta teoría etiopatogénica de la anomalías del esmalte, estaría avalada por el hecho de que en los casos de diagnóstico tardío, en los que se supone que deberían estar afectados todos los dientes y toda la superficie dentaria esto no ocurre así, porque entran en marcha mecanismos compensadores de los déficit.

A favor de esta teoría, también estaría el hecho de que cuanto más tarde se introduce el gluten en la dieta, menos graves son los síntomas clínicos, incluyendo los signos dentarios. A mayor edad del niño, menor labilidad metabólica y mejor

compensación de las anomalías y por otro lado se produce un incremento de la superficie de absorción del intestino, por lo que las pérdidas serían menores.

Las importantes diferencias en la frecuencia de anomalías del esmalte que obtuvimos con el estudio de Aine (4), podrían estar justificadas por el mayor déficit de vitamina D que podrían haber sufrido estos pacientes.

Es de sobra conocida la importancia de la vitamina D en el control de la calcemia y la relación entre los déficit de vitamina D y las anomalías del esmalte.

La deficiencia de vitamina D es usualmente el resultado de una inadecuada exposición a la luz solar así como a una ingesta inadecuada en la dieta o a una deficiente absorción. La deficiencia estacional de esta vitamina ha sido descrita en niños españoles (242). En este estudio, 51 niños normales fueron incluidos estudiándose los niveles de vitamina D durante los meses de invierno encontrándose estos por debajo de rangos normales en el 80% con el consiguiente aumento de PTH.

Por lo tanto en niños finlandeses, estudiados por Aine(4) al déficit en la absorción se le podría sumar la menor exposición a la luz solar.

En la mayoría de los estudios los niveles séricos de calcio, se mantienen dentro de los límites de normalidad. En nuestro estudio en solo 11 niños los niveles de calcio sérico se encontraban por de bajo de 8.5mg/dl (hipocalcemia) y de ellos en seis casos presentaban anomalías del esmalte.

En el estudio de Kavak (167) se detectó hipocalcemia en el 17.6% de los casos de pacientes celíacos recientemente diagnosticados, sin embargo encontró diferencias significativas en los niveles de calcio en los pacientes tratados y no tratados.

En los estudios sobre prevalencia de anomalías en la mineralización ósea en la enfermedad celíaca, se ha visto que la densidad ósea esta disminuida en el momento del diagnóstico, pero que esta se recupera después de un año de dieta sin gluten en los pacientes infantiles. Estos hallazgos en las densitometrías, se asocian con unos niveles de calcio dentro de la normalidad, unos niveles de fósforo dentro de la normalidad, en el estudio de Kavak(167) obtienen unos niveles de fosfatasa alcalina inferiores en pacientes celíacos que en controles y unos niveles de PTH aumentados. Estos parámetros se normalizan después de un año de dieta sin gluten.

En el esmalte dentario los niveles bajos de calcio pueden alterar la mineralización del esmalte y provocar lesiones en forma de hipoplasias o

hipocalcificaciones, en el diente, a diferencia del hueso estas lesiones no son reparables. Por ello aunque encontremos unos niveles plasmáticos de calcio dentro de la norma, estos puede haber estado disminuidos, hasta que entran en funcionamiento los mecanismos compensadores. Además ya hemos visto como a nivel del germen dentario, existen sensores de calcio que podrían alterar el funcionamiento de los ameloblastos, si los niveles de iones disminuyen de forma importante.

Seow (192) también apuntó que la medida de calcio sérico como indicador de la pérdida de minerales no era una medida fiable, ya que en su estudio donde relacionaba la mineralización ósea y dentaria en recién nacidos con bajo peso y prematuros encontró que los niveles de calcio sérico permanecían constantes incluso en los casos con déficit extremo.

En cuanto a la realización de la *prueba de provocación* y la aparición de lesiones dentarias Aine (4) en su estudio obtuvo unas diferencias significativas en las anomalías del esmalte en los incisivos permanentes. En los casos en los que el diagnóstico se realizó antes de los dos años y la dieta se había seguido de forma estricta, esta autora observó que el tercio gingival de estos dientes no estaba afectado. Sin embargo cuando la reintroducción del gluten se realizó antes de los tres años se encontraba afectación del tercio gingival. En su estudio pudo observar, que las anomalías dentarias relacionadas con la provocación eran de menor intensidad que las que se habían producido antes del diagnóstico de la enfermedad celiaca.

En cuanto al *grupo dentario afectado* en el grupo de pacientes a los que se les realizó la provocación antes de los cuatro años, en el estudio de Aine (4) los incisivos permanentes estaban siempre afectados. Si embargo en nuestro estudio, en solo en el 23% de los casos estaban afectados los incisivos centrales de forma simétrica.

En la muestra estudiada, cuando comparamos la frecuencia de anomalías del esmalte, seleccionando los dientes del sector lateral, que serían los que se verían afectados durante la prueba de provocación, observamos que hay una menor frecuencia de afectación de estos dientes cuando no se realizan pruebas de provocación, o cuando estas se realizan después de los seis años.

La prueba de provocación, cuando esta fuera necesaria, pensamos que a diferencia de lo que opinan otros autores (4) se debería realizar alrededor de los siete años, cuando las coronas de todos los dientes permanentes están calcificadas,

Si tenemos en cuenta el desarrollo de la clasificación propuesto por Hiromori (200) y la observación realizada por Aine (4) de que el desarrollo dentario se encontraba retrasado respecto a la población sana, creemos que la edad para la provocación con gluten se debería retrasar hasta los ocho años. También sería recomendable realizar una radiografía panorámica antes de comenzar la prueba de provocación, para conocer en cada caso el grado de calcificación dentaria y adecuar para cada paciente la edad a la que se debería realizar la provocación .

En el estudio comparativo de los *valores analíticos* obtenidos en el momento del diagnóstico, cuando incluíamos a todos los celíacos, las diferencias fueron solo estadísticamente significativas para la fosfatasa alcalina. Estos datos coinciden con los obtenidos por Kavak y cols (166). La actividad de la fosfatasa alcalina ósea está relacionada con la formación de tejido óseo nuevo, es un indicador de actividad osteoblástica y de depósito de calcio en el hueso. Ya hemos visto como las alteraciones del intestino delgado en pacientes celíacos provocan una disminución de la absorción de calcio y por tanto un descenso en los niveles séricos de este ión, sin embargo, como hemos visto anteriormente la acción de la PTH mantiene los niveles plasmáticos dentro de la normalidad por un aumento de la actividad osteoclástica, por lo tanto la formación de hueso está disminuida en el paciente celíaco sin tratamiento.

Por lo tanto estos resultados estarían a favor de que las anomalías del esmalte estarían provocadas por un descenso en los niveles de calcio.

Otro dato que apoyaría esta teoría está en el hecho de que en hijos de madres diabéticas se ha observado una línea neonatal en el esmalte dentario más acusada que estaría relacionada con las hipocalcemias agudas que se presentan en estos niños en el momento del nacimiento(220).

Realizamos las mismas comparaciones de los resultados analíticos pero eliminado a los pacientes que se encontraban en dentición temporal. En esta nueva muestra además de la significación estadística para la fosfatasa alcalina, también obtuvimos diferencias significativas para las proteínas totales que estaban más bajas en los casos sin anomalías, y los valores de transferrina y hemoglobina que estaban más bajos en los casos con anomalías.

Los niveles de fosfatasa alcalina en el desarrollo del esmalte dentario muestran un incremento durante la fase de maduración (189), estas diferencias en los niveles de fosfatasa alcalina podrían indicar una afectación de esta etapa de desarrollo lo que daría lugar a lesiones de hipocalcificación o mancha blanca, lesiones que con más frecuencia presentaban los pacientes celíacos.

Los valores más bajos de proteínas en los casos sin anomalías se podrían relacionar con unos niveles más elevados de calcio libre, no unido a proteínas que podría producirse en estos casos.

Por otro lado la presencia de albúmina en la matriz del esmalte, es un inhibidor de la hidroxiapatita y del crecimiento de los cristales(196)

Los valores disminuidos de hemoglobina, podrían relacionarse con una disminución en la oxigenación, que puede alterar la función de los ameloblastos. Algunos autores atribuyen las anomalías en el esmalte dentario a un fallo en la oxigenación y esto explicaría las anomalías del esmalte que se observan en los casos de patología pulmonares.

Otra posible relación sería que el descenso en los niveles de hierro, provocaría un descenso en los niveles de este ión también en el germen dentario, como pudieron comprobar en experimentación animal Morohashi y cols(194).

Sin embargo parece más factible pensar que las anomalías están relacionadas con un descenso en los niveles de calcio, porque así también los demuestran los estudios histológicos, no solo en las anomalías del esmalte en paciente celíacos, sino en las anomalías del esmalte relacionadas con otras patologías (195).

Estudiamos también la existencia de *otras patologías sistémicas* que pudieran haber provocado las anomalías de esmalte. En los pacientes que presentaban anomalías de esmalte, un 60% de ellos habían padecido otra enfermedad que podía ser la responsable de las anomalías encontradas.

De estas patologías las más frecuentes fueron la gastroenteritis aguda (16%), ya hemos visto como la gastroenteritis por *Salmonella* puede provocar lesiones en la mucosa intestinal similares a las que se observan en la enfermedad celíaca. Por otro lado las gastroenteritis agudas pueden provocar cuadros de deshidratación con las alteraciones metabólicas que esto conlleva.

En segundo lugar de frecuencia, encontramos los casos que habían presentado infección urinaria (14.4%). Tapias (211) encontró una alta correlación entre anomalías de esmalte en primeros molares permanentes y las ITU (infecciones urinarias), por otro lado entre los 3 y 36 meses de edad en los casos de fiebre sin foco un 7% de los varones y en un 8% de las niñas puede haberse diagnosticado una infección urinaria.

La relación entre la infección urinaria y las anomalías del esmalte podría estar justificada por las alteraciones metabólicas que puede provocar la infección o por la acidosis o la deshidratación que puede provocar el cuadro febril. En la acidosis los niveles de calcio disminuyen y este descenso podría estar en relación con las anomalías en el esmalte.

Otras patologías son las relacionadas con las vías respiratorias altas (focos ORL=14.4%; otitis 11.2%) o vías respiratorias bajas (bronquitis=14.4%; neumonía=7.2%) en estos casos las anomalías que se aparecen en el esmalte dentario, pueden estar relacionadas con cuadros de acidosis por hipoxias o por los cambios relacionados con la fiebre alta.

En cuanto a la relación entre la hipoxia y las anomalías en el esmalte, citaremos por un lado la relación de la línea neonatal con la hipoxia que se produce durante el parto, que según algunos estudios esta línea está aumentada en los casos de sufrimiento fetal que se relacionaría con un cuadro de hipoxia más prolongada.

Los dientes más afectados por las anomalías en esmalte son los incisivos superiores y primeros molares resultados similares a los obtenidos por otros autores (4, 5, 82), estos dientes, sobre todo lo que se refiere a los primeros molares son también los más afectados en la población general. Este hecho según Jalevik (213) podría estar en relación con la mayor incidencia de patologías durante los dos primeros años de vida, y esto podría a su vez relacionarse con un sistema defensivo todavía inmaduro que junto con una incorporación a mundo escolar aumentarían el riesgo de infecciones y sus repercusiones.

En cuanto a la apariencia clínica de estas lesiones, hemos podido observar que son indistinguibles de las que aparecen en otras patologías, por lo que no consideramos que la aparición de estas lesiones se pueda considerar patognomónico de la enfermedad celiaca.

Si pensamos, que la presencia en un niño de lesiones de hipoplasia o hipocalcificación, nos obliga a indagar en las posibles causas que las pudieran haber provocado, y cuando encontremos antecedentes de patología digestiva de origen incierto o no filiada, estaría indicado remitir al paciente al pediatra para que valore la existencia de enfermedad celiaca.

La elevada frecuencia de enfermedad celiaca en nuestro medio (1:150) nos debe hacer que permanezcamos alertas ante cualquier signo clínico, la confirmación del diagnóstico mediante la detención de anticuerpos es un método sencillo, no cruento, que seleccionaría los casos que necesitarían biopsia de confirmación.

Todo esto, en espera que las leyes de política sanitaria, incluyan la detección de anticuerpos como una prueba obligatoria más.

En lo referente a *índices de caries* en los niños estudiados Los defectos en la mineralización del esmalte son un factor que puede afectar al desarrollo de las caries haciendo al diente más poroso y por lo tanto menos resistente al ataque ácido (213,233,245,247), esto fue así en nuestro estudio, donde obtuvimos un mayor índice de caries en los casos con anomalías en el esmalte, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El CAOD en pacientes celiacos fue de 2.69 valor inferior al obtenido por Aguirre en el País Vasco(CAOD=4.8), pero superior al obtenido por Ortega (CAOD=0.92). Esta diferencia con el estudio de Ortega, pensamos que puede estar justificada por la diferencia de edad de la muestra, que en el estudio de Ortega es de 7.1 años con una DE=3.9, mientras que en nuestro estudio la edad media fue de 12.5 años (DE=7.89), lo mismo que con el estudio de Aguirre en el que la edad media era de 16 años.

En el estudio comparativo entre el índice de caries (CAOD) entre los pacientes celiacos y los controles, observamos que en los pacientes celiacos , este era inferior, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas. Estas diferencias en el índice de caries entre celiacos y controles también habían sido observadas por otros autores, atribuyendo este hecho a un mayor control de los alimentos por parte de los padres que tienen los niños celiacos.

Calculamos el índice de caries (CAOD) en el estadio de dentición mixta primera fase tanto en celíacos (CAOD=0.13) como en controles (CAOD=1.23) y las diferencias eran estadísticamente significativas ($p<0.001$). Ortega (82) aunque con unos índices mayores, también obtuvo diferencias significativas.

En el estadio de dentición permanente, la comparación entre el CAOD en celíacos y controles, fue también significativa (CAOD en celíacos 4.66 y en controles 7.91)

En dientes temporales, el índice de caries (cod) en niños celíacos (cod=0.54) fue inferior significativamente ($p<0.001$) al que presentaban los controles (cod=0.89)

En el índice de caries para dientes temporales Ortega (82) obtuvo unos valores superiores tanto para la población control (cod=1.39) como para los celíacos (cod=0.73)

Estamos de acuerdo con otros autores (81,181,183) que uno de los factores que podrían haber ayudado en los bajos índices de caries es un mayor control de los hábitos dietéticos por parte de los padres, desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. - La frecuencia de anomalías en el esmalte dentario, en los pacientes celíacos de la muestra estudiada, fue mayor que la que presentan los controles, sin que estas diferencias tengan significación estadística. El tipo de lesión más frecuente fue la hipocalcificación (grado I de Aine) y los dientes que con más frecuencia presentaban estas lesiones fueron los primeros molares permanentes e incisivos superiores.
2. - La frecuencia de dientes con anomalías en el esmalte en el grupo incisivo y primeros molares permanentes, fue significativamente superior en los pacientes que estaban en *dentición permanente*, que en los que se encontraban en *dentición mixta primera fase* en el momento de la exploración. Entre estos dos grupos se obtuvieron diferencias significativas tanto para la edad de introducción del gluten en la dieta como en la edad de aparición de los síntomas clínicos.
3. - En aquellos pacientes que presentaron anomalías en el esmalte dentario, los signos y síntomas clínicos de la enfermedad celíaca fueron significativamente más precoces, siendo más corto el intervalo libre entre la primera ingestión de gluten y la aparición de los síntomas.
- 4.- Se encontró un aumento significativo de dientes del sector lateral con anomalías del esmalte, en aquellos pacientes en los que se realizó la prueba de provocación antes de los seis años, comparado con aquellos en los que la prueba no se realizó o se llevó a cabo después de los seis años.
5. - De acuerdo a las conclusiones anteriormente expuestas, cuando sea necesario realizar provocación con gluten, para confirmar el diagnóstico, nosotros proponemos que no se iniciará la misma antes de los ocho años, realizando previamente una radiografía panorámica para conocer el grado de desarrollo de los gérmenes dentarios.

6. – Se encontraron valores significativamente más elevados de proteínas totales, e inferiores de fosfatasa alcalina, hemoglobina y transferrina, en los pacientes celíacos que presentaron anomalías.

7. – Únicamente en aquellos niños que se encontraban en dentición temporal se encontró una mayor frecuencia de anomalías del esmalte cuando el peso al nacer fue inferior.

8. - Se encontró una mayor frecuencia de anomalías del esmalte en los pacientes celíacos que habían padecido otras patologías distintas a la celiaquía (gastroenteritis aguda, infecciones respiratorias, infecciones urinarias, etc) durante la infancia.

9. - El índice de caries en dientes temporales (cod) fue significativamente menor en los pacientes celíacos que en los controles.

10. - El índice de caries en dientes permanentes (CAOD) fue significativamente más alto en los controles que en los pacientes celíacos, en los estadios de dentición mixta primera fase y dentición permanente.

11. - Son necesarios estudios prospectivos multidisciplinares, que puedan ofrecer una visión más específica acerca de la etiopatogenia de la afectación dentaria en estos pacientes. Mientras tanto y a la vista de los resultados obtenidos en este el presente trabajo de investigación, debería recomendarse retrasar la primera introducción de gluten en la dieta en la población general a partir de los seis meses.

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Polanco I. Enfermedad celiaca . *Pediatr Integral* 1995;1:124-32
2. Alonso M. ¿Qué es la enfermedad Celiaca? En *Manual del celiaco* , 1ª ed. Madrid : Real Patronato sobre discapacidad;2001
3. Hertz M. Efterundersogelse al patienter med Mb. Coeliacus. *Ugeskr. Laeger.* 1955;117,477-481
4. Aine L. Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with coeliac disease. *Proc Finn Dent Soc* 1986
5. Aguirre JM, Rodriguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 1997;84:646-50)
6. Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet* 1991;337:763-4
7. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D. Effect of gluten free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993.57:224-228
8. Seow WK, Masel JP, Tudehope DI . Mineral deficiency in the pathogenesis of enamel hypoplasia in prematurely born, very low birthweight children. *Pediatr Dent* 1989;11(4):297-302)
9. Rasmusson C, Eriksson M. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *Int J Paediatr Dentistry*, 2001;11:179-183
10. Sierra Perez E. Epidemiología de la enfermedad celiaca. *Pediatrika* 2003;23(4):141-144
11. Polanco Allue I, Martin Esteban M. Diagnóstico de la enfermedad celiaca *Pediatrika* 2003 (4):154-157
12. Calvo C. Tratamiento de la enfermedad celiaca. *Pediatrika* 2003;23:46-49
13. Giornetti GM, Tursi A, Brandimarte G. La malattia celiaca. Un diagnosi ancora trascurata. Disponible en <http://scientifico.gatronet.it/approfondimento/celiachia/cap1>
14. Paveley WF. From Arataeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988;297:24-31
15. Gee SJ. On the coeliac affection. *St Bartholomew's Hospital Report* 1888;24:17-20

16. Gibbons RA. The coeliac affection in children. Edimburg Medical Journal 1889;321-30,420-8
17. Cheadle WB. Acholia. Lancet 1903;1:1497-1500
18. Herter CA. Infantilism from chronic intestinal infection. New York. Mac-Millan 1908
19. Still CF. The Lumleian lectures on coeliac disease. Lancet 1918;2:163-6,193-7,227-9
20. Hass SV. The value of the banana in the treatment of coeliac disease. AM J Dis Child 1924;24:421-37
21. Berge-Henegowwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. Gut 1993;34:1473-5
22. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. Ned Tijdschr Geneesk 1941;85:1715-6
23. Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease(thesis). University of Utrech, The Netherlands, 1950.
24. Van de Kamer JH: Coeliac disease, sprue syndrome and metabolism of fat. A review of papers by Dicke, Frazer, Van de Kamer, Tegelaers, Trap and Veyers. Voeding 1952;13:1-21
25. Van de Kamer JH, Weyers HA, Dicke KW. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta Paediatr 1953;42:223-31
26. Frazer AC, Fletcher RF, Ross CAC, Show B, Sammons HG, Schneider R. Gluten induced enteropathy. The effect of partially digested gluten. Lancet 1959;2:259-355
27. Paulley JW. Observations on the aethiology of idiopatic steathorrea. BMJ 1954;2:1318-21
28. Kenamore B. A biopsy forceps for the flexiblegastroscope. Am J Dig Dis 1940;7:539
29. Wood IJ, Doig RK, Motteram R, Hughes A. Gastric biopsy. Lancet 1949;2:18-21
30. Sakula J, Shiner M. Coeliac Disease with atrophy of the small intestinal mucosa. Lancet 1957;1:876-7
31. Anderson CM. Histological cahnges in the yeyunal mucosa in coleliac disease. Arch Dis Child 1960;35:419-27

32. Rubin CE, Brandborg LL, Flick AL, Phelps P, Parmetier C, Vam Niel S. Studies of celiac sprue 3. the effect of the repeated wheat instillation into the proximal ileum of patients on a glute free diet. *Gastroenterology* 1968;54(4 Supl):793
33. Mc Nicholl B, Egan-Mitchell B, Fotrell PF. Variability of gluten intolerance in treated childhood coeliac disease. *Gut* 1979;20:126-32.
34. Schmitz J, Arnund-Buttandier F, Jos J, Rey L. Long-term follow-up of childhood coeliac disease: Is there a natural recovery?. *Pediatr Res* 1984;18:1052
35. Mayer M, Greco L, Troncone R, Grimaldi M, pansa G. Early prediction of relapse during gluten challenge in childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:479-9
36. Littlewood JM. Coeliac disease in children. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1970;59:461-3
37. Mc Neish AS, Harms HK, Rey J, Schmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of coeliac disease. *Arc Dis Child* 1979;54:783-6
38. Walker-Smith JA, Guanali S, Smitz J. revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:150-8
39. Lindemann G. Forekomsten af emaljhypoplasi hos børn som har lidt af mave-tarmsygdomme. (en odontologiske efterundersogelse) *Odont. T.* 1958;66,101-126
40. Pinborg JJ. Aetiology of the developmental enamel defects<not related to fluorosis. *Int Dent J* 1982;32:123-134
41. Meewisse GW. Diagnosis criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scan* 1970;59:461-3
42. Booth CC, Dowling RH. Concluding discussion. En Booth CC, Dowling RH, directores. *Coeliac disease*. London:Churchill Livingstone;1970.P. 244-5
43. Visakorpi JK. Definition of coeliac disease. En: Hrkens WThJM, Peña AS, directores. *Proceedings of the Second International Coeliac Symposium*; 1974.p.10-6
44. Rolles CJ, Anderson CM, Mac Neish AS. Confirming the persistence of gluten intolerance in children diagnosis as having a coeliac disease in infancy: use-fullness of the one-hour blood xylosa test. *Arch Dis Child* 1975;50:259-63
45. Mc Neish AS, Rolles CJ, Arthur LJH. Criteria for diagnosis of temporary gluten intolerance. *Arch Dis Child* 1976;51:275-8
46. Guandalini S, Ventura A, Ansaldi , Giubta AM, Greco L, Lazzari R et al. Diagnosis for coeliac disease: time for a change?. *Arch Dis Child* 1989;64:1320-5

47. Littlewood JM, Losowski MS. Modern investigation of gastrointestinal disease. En: Meadow R, director. Recent advances in paediatrics. Edimburgo:Churchill Livingstone; 1984.p.77-101
48. Mäki M, Holm K, Koskimes S, Hällström O, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. Arch Dis Child 1990;65: 1137-41
49. Visakorpi JK. Diagnóstico de la enfermedad celiaca. Anales Nestlé 1993;51:45-52
50. Misra S, Ament ME. Diagnosis of coeliac sprue in 1994. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:133-43
51. Polanco I, Mearin ML, Krasilnikoff P. ¿Cuántas biopsias son necesarias para diagnosticar la enfermedad celiaca? Una, dos, o tres. Pediatrka 1995;15:230-4
52. Goggins M, Kelleher D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 1994;89(8 supl):2-17
53. Sher KS, Frazer RC, Wicks AC, Mayberry JF. High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological study in South Asian and European population of Leicestershire. Digestion 1993;54:178-82
54. Hung JC, Phillips AD, Walker-Smith JA. Coeliac disease in children of West Indian Origin. Arch Dis Child 1995;37:166-7
55. Bodé A, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac disease. Scan J Gastroenterol 1996;31:54-60
56. Mearin ML. Epidemiología. En: Rodes J y Chantar C, directores. Enfermedad celiaca. Actualidades en gastroenterología y pediatría. Vol. 20. Enfermedad celiaca. Barcelona:J R Prous editores;1996. p.25-9
57. Auricchio S, Follo D, De Ritis G, Giunta A, Marzorati D, Prampolini L, et al. Working hypothesis. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of coeliac disease in children?. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983;2:428-33
58. Challacombe DN. The incidence of coeliac disease and the early weaning. Arch Dis Child 1983;58:326
59. Greco L, Mayer M, Grimaldi M, Follo D, De Ritis G, Auricchio S. The effect of early feeding in the onset of symptoms in coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;452:52-5
60. Juto P, Meewise G, Mincheva-Nilsson L. Why has coeliac disease increased in Swedish children? Lancet 1994;343:1372
61. Rawashdeh MO, Khail B, Raweily E. Celiac disease in Arabs. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:415-8

62. George EK, Jansen TLHA, mearin ML, Muldre CJJ. Epidemiology of coeliac disease in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24 Supl:7-9
63. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet* 1994;344:340-1
64. George EK, Mearin ML, Velde EA, Van der Howen RHJ, Bouquet J, Gijsbers CFM, et al. Low incidence of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Pediatr Res* 1995;37:213-8
65. Asher H, Kristiansson B. The highest incidence of coeliac disease in Europe: The Swedish experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24 Supl 1:3-6
66. Lebenthal E, Branski D. Childhood celiac disease a reappraisal. *J Pediatr* 1982; 98:681-90
67. Catasi C, Fabiani E, Rätsh IM, Coppa GV y cols. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta paediatr (suppl.)* 1996;412:29-35
68. Cilleruelo ML, Roman E, Jimenez J, Rivero MJ y cols. Enfermedad celiaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr* 2002;57:321-326
69. Martelossi S, Zanatta E, Del Santo E, Clarich P, Radovich P, Ventura A. Dental enamel defects and screening for coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:47-8
70. Giammaria G, Ciavarelli Macozzi L, Giammaria AF. Hypoplasia of enamel. A useful marker in the diagnosis of coeliac disease in its subclinical form. *Minerva Stomatol* 1996;45:341-4
71. Aine L. Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. *Ann Med* 1996;28(1):9-12
72. Aine L. Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. *Br Dent J* 1994;177(7):253-4
73. Ballinger A, Hughes C, Kumar P, Hutchinson I, Clark M. Dental enamel defects in coeliac disease. *Lancet* 1994;343:230-1
74. Fasano A, Berti I, Gararduzi T, Not T y cols. Prevalence of Celiac Disease in AT-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292
75. Ruiz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celiaca. *Pediatriska* ;22(9):311-319
76. Auricchio S, Greco, Troncone R. Gluten sensitive enteropathy in childhood. *Pediatr Clin N Amer* 1988;35:157-87

77. Gomez de la Concha E. HLA and the immune response in celiac disease. *An R Acad Nac Med Madr* 1993;110:413-22.
78. Stokes PI, Holmes GKT, Asquith P, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet* 1972;2:162-4
79. Falchuck ZM, Rogentine GN, Shober W. Predominance of histocompatibility antigen HLA B8 in patient with gluten sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972;51:1602-5
80. E. Arranz. Enfermedad celiaca: factores geneticos. *Pediatrika* 2003;23:145-148
81. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, Triglione P, Petronzelli F, Ferrante E, Bonamico M. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr* 1994 Dec; 83(12):1272-5.
82. Ortega E. Estudio del polimorfismo HLA genómico y alteraciones orales en pacientes con enfermedad celiaca y familiares de primer grado. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, 2003
83. Halstensen TS, Hvatum M, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Association of subepithelial deposition of activated complement and immunoglobulin G and response to gluten in celiac disease. *Gastroenterology* 1992;102:751-9
84. Doherty M, Barry RE. Gluten induced mucosa changes in subjects without overt small-bowel disease. *Lancet* 1981;1:517-20
85. Griffiths CEM, Barrison IG, Leonard JN, Caun K, Valdimarsson H. Preferential activation of CD4 lymphocytes in the lamina propria of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Exp Immunol* 1988;72:280-3
86. Troncone R, Greco L, Auricchio S. Enteropatía sensible al gluten. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:355-73
87. Kumar V, Jaun N, Lerner A, Beutner E, Chorzelski TP, Lebenthal E. Comparative studies of different gliadin preparations in detecting antigliadin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:730-4
88. Grodzinsky E, Janson G, Skogh T, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Anti-endomysium and antigliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr* 1995;84:294-8
89. Bottaro G, Rotolo N, Spina M, Sciuto C, Castiglione S, Sanfilippo G et al. Valutazione della sensibilità e specificità degli anticorpi antigliadina per la malattia celiaca del bambino. *Minerva Pediatr* 1995;47:505-10

90. Santegna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, Grosso SB. Reliability of immunologic markers of celiac sprue in the assesment of mucosal recovery after gluten withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:169-73
91. Rossi T, Tjota A. Serologic indicators of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:205-10
92. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Voji T, Mäki M. Serum IgA antigliadin antibodies in an adult population sample. High prevalencia without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7
93. Petterson A, Sjöberg K, Lernmark A, Eriksson S. HLA genotypes in celiac disease and healthy individuals carrying gliadin antibodies. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1993;5:445-50
94. Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow EH. Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. *Lancet* 1971;1:834-6
95. Kárpáti S, Burgin-Wolff A, krieg T, Meurer M, Stolz W, Braun-Falco O. Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with coeliac disease. *Lancet* 1990;336:1335-8
96. Unsworth DJ, Brown DI. Serological screening suggest that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994;35:61-4
97. Collin P, Salmi J, Hällström O, Oksa H, Oksala H, Mäki M, Reunala T. High frecueny of coeliac disease in adult patients with type I diabetes. *Scan J Gastroenterol* 1989;24:81-4
98. Collin P, Korpela M, Hällström O, Viander M, Keyrilainen O, Mäki M. Rheumatic complains as a presenting symptom in patients with coeliac disease. *Scan J Rheumatol* 1992;21:20-3
99. Collin P, Salmi J, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:137-40
100. Collin P, Holm , Mäki M, Hällstrom O, Karvonene AL. Follow up of patients positive in reticulín and gliadin antibodies test with normal small bowll biopsy. *Scan J Gastroenterol* 1993;7:595-8
101. Mäki M, Lähdeaho ML, Hällström O, Viander M, Visakorpi JK. Post-puberal gluten challenge in coleiac disease. *Arch Dis Child* 1989;64:1604-7
102. Böner H, Osman AA, Meergans TH, Weiske T, Mothes TH. Isolation of antigens recogniced by coeliac disease antibodies and their use in enzyme inmunoassay of

endomysium and reticulín antibody positive human sera. *Clin Exp Immunol* 1996;106:344-50.

103. Hällström O. Comparison of IgA class reticulín and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1989;30:1225-32

104. Volta U, Lenzi R, Lazzari R, Cassani F, Collina A, Bianchi FB, et al. Antibodies to gluten detected by immunofluorescence and micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut* 1985; 26:667-71

105. Chan KN, Philips AD, Mirakian R, Walker-Smith JSA. Endomysial antibody screening in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:316-20.

106. Cataldo F, Ventura A, Lazzari R, Balli F, Nassimbeni G, Marino V. Antiendomysium antibodies and coeliac disease: solved and unsolved questions. An Italian multicentre study. *Acta Paediatr* 1995;84:1125-31.

107. Fernandez FJ, Diaz JA, Garrido JA, Castro . Utilidad de los anticuerpos antiendomysio en el diagnóstico de la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Clin Esp* 1994;194:1060

108. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MI, Nussle D, et al. Antigliadin and endomysium antibody determination for coeliac disease *Arch Dis Child* 1991;66:941-7

109. Dieterich W, Ehnis T, Baur M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Shuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:713-717

110. Rives-Koninckx C, Llanes S, Calero V et al. ¿ Es la transglutaminasa tisular la solución definitiva?. VI Congreso de la Sociedad española de Gastroenterología y nutrición pediátrica. 1999. Libro de resúmenes pag 55.

111. Polanco Allue I, Martín Esteban M. Diagnóstico de la enfermedad celíaca *Pediatrka* 2003 (4):154-157

112. Lerner A, Lebenthal E. The controversy of the use of antigliadin antibody (AGA) as a diagnostic tool in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:407-7

113. Davidson AGF, Hassall EG. Screening for Celiac disease. *Can Med Assoc* 1997;157:547-8

114. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, Carrao G, Pretolani S, Giulianelli G, et al. The smaller size of the coeliac iceberg in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917-9

115. Johnson SD, Watson RGP, McMillan SA, McMaster D, Evans A. Preliminary results from follow-up of a large scale population survey of antibodies to gliadin, reticulin and endomysium. *Acta Paediatr* 1996;412 Supl:61-4
116. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics, and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin Sci* 1985;68:573-9
117. Ruiz AI, Polanco I. Avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad celiaca. *Pediatr* 2003;23:149-153
118. Greco L. From the neolithic revolution to gluten intolerance. Benefits and problems associated with the cultivation of wheat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:14-17
119. Ellis HJ, Doyle AP, Day P, Wieser H, Ciclitiria PJ. Demonstration of the presence of coeliac-activating gliadin-like epitopes in malted barley. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:308-10.
120. Falth-Magnusson K, Magnusson KE. Elevated levels of serum antibodies to the lectin wheat germ agglutinin in coeliac children lend to support to the gluten theory of coeliac disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:98-112
121. Rocher A, Calero N, Soriano F, Mendez E. Identification of major rye secalins as coeliac immunoreactive proteins. *Biochim Biophys Acta* 1996;1295:13-22
122. Polanco I. Etiopatogenia. En: Rodes J y Chantar C, directores. *Actualidades en gastroenterología y pediatría*. Vol. 20. Enfermedad celiaca. Barcelona: JR Prous editores;1996.p.31-8
123. Lavö B, Nilsson B, Löf L, Nilsson UR, Nilsson K. Fc receptor function and circulating immune complexes in gluten sensitive enteropathy-possible significance of serum IgA. *Gut* 1991;32:876-80
124. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde HG, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of coeliac disease to a given HLA DQ $\alpha\beta$ heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50
125. Kagnoff MF, Hardwood JI, Bugawan LT, Erlich HA. Structural analysis of the HLA DR, DQ and DP alleles on the coeliac disease-associated HLA DR3 (DRw17) haplotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6274-8
126. Tucková L, Tlaskalová-Hogenová H, Farré M, Karska K, Rossmann P, Kolinská J, Kocna P. Molecular mimicry as a possible cause of autoimmune reactions in coeliac

disease?. Antibodies to gliadin cross-react with epitopes on enterocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:170-6

127. Trejdosiewicz LK, Howdle PD. T-cell responses and cellular immunity in coeliac disease. *Baillière's Clin Gastroenterology* 1996;10:251-71

128. Ferguson A. A new perspectives of the pathogenesis of coeliac disease: evolution of a working clinical definition. *J Intern Med* 1996;240:315-8

129. Ferguson A. Coeliac disease research and clinical practice: maintaining momentum into the twenty-first century. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1995;9:395-412.

130. Kontakou M, Przemioslo RT, Sturgess RP, Limb AG, Ciclitira PJ. Expression of tumor necrosis factor α , interleucin 6, and interleucin 2 mRNA in the jejunom of patients with coeliac disease. *Scan J Gastroenterol* 1995;30:456-63

131. Sollid LM, Thorsby L. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-22

132. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston R, Stevens FM, McCarthy CF. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat Gen* 1996;14:329-22

133. Greco L, Corazza G, Brabon MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MN, Percopo S, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998;62:669-75

134. Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1995;9:329-50

135. Picarrelli A, Maiuri L, Frate A, Greco M, Auricchio S, Londei M. Production of antiendomysial antibodies after in vitro gliadin challenge of small intestine biopsy samples from patients with coeliac disease. *Lancet* 1996; 348:1065-7

136. Marttinen A, Mäki M. Purification of fibroblast-derived celiac disease autoantigen molecules. *Pediatr Res* 1993;34:420-3

137. Ruiz del Prado. Sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) en niños celíacos aragoneses, frecuencias fenotípicas y génicas. Haplotipos de dos y tres loci. Desequilibrio de linkaje, frecuencias haplotípicas y distancias genéticas. Estudio comparativo familiar y poblacional. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, 1999.

138. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Raiha I, Syrjanen S. Oral muosa changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106(5):899-906
139. Walker Smith JA. Transient gluten intolerance. *Arch Dis Child* 1970;45:523-6
140. Polanco I. Heterogeneidad clínica. . En. Rodes J y Chantar C, directores. Actualidades en gastroenterología y pediatría. Vol. 20. Enfermedad celiaca. Barcelona: JR Prous editores;1996.p.39-44
141. Polanco I, Vazquez C. The influence of breast feeding in coeliac disease. *Paediatr Res* 1981;75:1193
142. Polanco I. Sintomatología clínica. En. Real Patronato sobre discapacidad. Enfermedad celiaca. Manual del celiaco. 2001:38-44
143. Marsh MN. Gluten, mayor histocompatibility complex and the small intestine . A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensibility (Celiac Sprue). *Gastroenterology* 1992;102:330-35
144. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996;412 Supl:10-4
145. Lecea A, Rives-Koninckx C, Polanco I, Ferrer Calvete J. Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paeditri. Suppl.* 1996;412:54-5
146. Weinstein WM. Latent celiac disease. *Gastroenterology* 1974;66:489-93
147. Troncone R. Latent coeliac disease in Italy. *Acta Paediatr* 1995;84:1252-7
148. Mäki M, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy do not exclude celiac disease. *Pediatr Res* 1988;24:411
149. Mäki M, Holm K, Collin P and Savilahti E (1991a): Increase in gd T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowell mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 21:1412-1414
150. Ferguson A, Arranz E, O'Magibú S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active,silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-151)
151. Marsh MN, Loft DE, Garner VS, Gorden D. Time dose responses mucosae to graded oral challenges with frazer's fraction III (FF 3) of gliadin. *Eur J Gastroentrol Hepatol* 1992;4:667-74
152. O'Mahoney S, Vestey JP, Ferguson A. Similarities in intestinal humoreal immunity in dermatitis herpetiformis without enteropathy an in coeliac disease. *Lancet* 1990;335:1487-90

153. Troncone R. Latent coeliac disease in Italy. *Acta Paediatr* 1995;84:1252-7
154. Hölm K, Mäki M, Savilahti E, Lipsanen V, Laippala P, Koskimies S. Intraepitelial $\gamma\delta$ T cell receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. *Lancet* 1993;339:1500-3
155. Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli MC, Coletta S, Ferrante P, Auricchio S. Non celiac gluten sensitive disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76:74
156. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993;104:1263-72
157. Loft DE, Marsh MN, Crowe PT. Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 1990;335:1293-5
158. Kempainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen M, Matti IU. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patient before and after the institution of celiac disease diet-association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr* 1998;67:482-7
159. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Auchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-6
160. Pittschieler K. Neutropenia, granulocytic hypersegmentation and coeliac disease. *Acta Paediatr* 1995;84:705-6
161. Lazzari R, Collina A, Arena G, Bochicchio A, Carvaglia L, Vallini M, et al. Anemia sideropenica e malattia celiaca. *Med Chir* 1994;16:549-50
162. Bonamico M, vanon A, Morti S, Ballati G, Mariani P, Pitzalis G, et al. Iron deficiency in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:702-6
163. Groll A, Candy DCA, Preece MA, Tanner JM, Harries JT. Short stature as a primary manifestation of coeliac disease. *Lancet* 1980;2:1097-9
164. Verkasalo M, Knitunen P, Linti S. Growth failure from symptomless coeliac disease. *Helv Paediatr Acta* 1987;42:489
165. Lazaro A. Crecimiento recuperador en la enfermedad celiaca. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 1986
166. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F, Özen H. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(4):434-436

167. Pedrera JD, Lopez MJ, Canal ML, Costa C, Mañas P, Hernandez ER, Rico H. Quantitative phalangeal bone ultrasound is normal after long-term gluten-free diet in young coeliac patients. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2001;13(10):1169-1173
168. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:851-856
169. Mora S, Barera G, Beccio S. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroentero* 1999;94:398-402.
170. Szathmári M, Tulassay T, Arató A, Bodánszky H, Szabó A, Tulassay Z. Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:419-424
171. Romankiewicz-Wozniczko G, Erecinska K, Kaczmarczyk . The state of oral cavity in children after coeliac disease. *Wiad Lek* 1973;26:1011
172. Smith D, Miller J. Gastro-enteritis, coeliac disease and enamel hypoplasia. *Br Dent J* 1979;147:91-95
173. Rasmussen P, Espelid I. Coeliac disease and dental malformation. *J Dent Child* 1980;47:90-92
174. Shmerling DH, Sacher M, Widmer B, Ben Zur ED. Incidence of dental caries in coeliac children. Letter. *Arch Dis Child* 1980;55:80-81
175. Andersson-Wenckert , Blomquist H, Fredrikzon B. Oral health in coeliac disease and cow's milk protein intolerance. *Sweden Dent J* 1984;8:9-14
176. Atanassov N, Tãrgova S, Kovaceva J. Enamel hypoplasia in children with coeliac disease. *Stomatol* 1983;65:77:81
177. Demirjian A y Goldstein H. New System of dental maturity based on seven and four teeth. *Ann Hum Biol* 1975;3:411-421
178. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990;19:241-5
179. Aine L, Reunala T, Mäki M. Dental enamel defects in children with dermatitis herpetiforme. *Journal Pediatr* 1991;118(4):572-574
180. Petrecca S, Giammaria G, Giammaria AF. Modificazioni del cavo orale nel bambino affetto da malattia celiaca. *Minerva Stomatol* 1994;43:137-40

181. Bertoldi C, Balli F, Tanza D, Bertolani P, Chiarini L. Spermentazioni ed analisi clinica dei rapporti intercorrenti tra il danno dentale e malattia celiaca. *Minerva Stomatol* 1995;44:95-105
182. Rea F, Serpico R, Pluvio R, Busciolano M, Iovene A, Femiano F, Sessa G, Belnome G. Dental enamel hypoplasia in a group of celiac disease patients. *Minerva Stomatol* 1997;46:517-24.
183. Fulstow ED. Incidence of dental caries in coeliac disease children. *Arch Dis Child* 1979;54:166
184. Ventura A, Martelossi. Dental enamel defects and coeliac disease. *Arch Dis child* 1997;77(1):91
185. Raether D, Klingberg G, Magnusson L. Histology of primary incisor enamel in children with early onset celiac disease. *Pediatr Dentistry* 1998;10:301-303
186. Smith DMH, Miller J. Gastro-enteritis, Coleiac disease and enamel hypoplasia. *Br Dent J* 1979;147:91-95
187. Some aspects of the development of the dentition before birth
188. Magnusson B, Persliden B. El desarrollo y sus alteraciones . En *Odontopediatria: enfoque sistemático*. Ed Salvat 1985
189. Gómez de Ferraris ME y Campos Muñoz A. Esmalte . En *Histología y embriología bucodental* . Ed médica panamericana 1999
190. Ranggard L. Clinical and histologic appearance in enamel of primary teeth in relation to neonatal blood ionized calcium values *Scand J Dent Res* 1994;102:254-9
191. Ranggard L, Ostlund J, Nelson N, Noren JG. Clinical and hitologic apperance in enamel of primary teeth from children with neonatal hypocalcemia induced by blood exchange transfusion” *Acta Odontol Scand* 1995 Apr;53(2):123-8
192. Seow WK, Perham S. Enamel hypoplasia in prematurely-born children: a scanning electron microscopic study. *J Pedod.* 1990 Summer;14(4):235-9
193. Ranggard L Noren JG. Effect of hypocalcemic state on enamel formation in rat maxillary incisors. *Scand J Dent Res* 1994;102:249-53
194. Morohashi T, Hirama Y, Takahara S, Sano T, Saitoh S, Ohta A, Sasa A, Yamada S. Defects in mandibular bone area, enamel iron content and dentine formation following gastrectomy in rats. *Arch Oral Biol* 2002;47(6):499-504)
195. Jalevik B. Enamel hypomineralization in permanent first molars. A clinical, histo-morphological and biochemical study. *Swed Dent J Suppl* 2001;149:1-86.

196. Wrigth JT, Hall K, Yamauchi M. The protein composition of normal and developmentally defective enamel. *Ciba Found Symp* 1997;205:85-99
197. Mathias RS, Mathews CH, Machuele C, Gao D, Li W, Denbesten PK. *J Dent Educ* 2001 Sep;65(9):896-905
198. Via WF y Churchill JA *J Am Dent Assoc* 1959;Oct 59:702-7
199. Massler, Schour and Poncher: *Am J Dis Child* 62:33-37,1941
200. Hiromori Kitamura. Oral embryology and pathohistology. Chapter I early development of teeth) Ishiyaku EuroAmerica Inc Japan 1998
201. Goodman AH, Rose JC. Assessment of systemic physiological perturbations from dental enamel hypoplasias and associated histological structures. *Yearb.Phys Antrop* 1990;33:59-110
202. Hillson SW, Bond S. Relationship of enamel hypoplasia to the pattern of tooth crown growth; a discussion. *Am J Phys Antrop* 1997;104:98-103
203. Goodman AH, Armelagos GJ. Rose JC. Enamel hypoplasia as indicators of stress in three prehistoric populations from Illinois. *Human Biol* 1980;52:515-528
204. Hillson SW. *Teeth*. Cambridge University Press 1986
205. Commission on Oral health, resarh and epidemiology. An epidemiological index of developmental defects of dental enamel. *Int Dent J* 1982;32:159-167
206. Goodman AH, Rose JC. Dental enamel hypoplasias as measures of developmental stress. En notes o populational significance of paleothological conditions. 1996 Pags 77-95. *Fun. Uriach*
207. Winter GB, Brook AB. Enamel hypoplasia and abnormalities of the enamel. *Dent Clin North America* 1975;19:3-24
208. Trancho GJ, Robledo B. *Patologia oral:Hipoplasia del esmalte dentario*
209. Moggi-Cecchi J, Pacciani E, Pinto-Cisternas J. Enamel hypoplasia and age at weaning in 19th-century Florence, Italy. *Am J Phys Anthropol* 1994;93(3):299-306
210. Wood L. Frecuency and chronological distribution of linear hypoplasia in a North American colonial skeletal sample. *Am J Phys Anthropol* 1996;101(1):135
211. Hall RK. Prevalence of developmental defects of tooth enamel (DDE) in a pediatric hospital department of dentistry population. *Adv Dent Res*;3:114-9
212. Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the etiology of hipomineralized first permanent molars. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2002;109:387-90;

213. Jalevik B, Noren JG, Klingberg G, Barregard L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molar in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci* 2001;109(4):230-4
214. Tapias MA, Gil A, Jimenez R, Lamas F. Factors associated with dental enamel defects in the first molar in a population of children. *Aten Primaria* 2001;27(3):166-71
215. Nawrocki L, Libersa P, Lambilliotte A, Pichon F, Turk D, Lafforgue P, Libersa JC. Dental anomalies following anticancer chemotherapy *Arch Pediatr* 2001 Jul;8(7):754-6.
216. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, Ried HL, Sullivan MP, McNeese MD. "Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to head and neck" *Pediatrics* 1984 Jun;73(6):816-23
217. Zheng S, Deng H, Bao Y. The study of the clinical manifestation of developmental enamel defects in primary dentition. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2003;21(3):200-1
218. Aine L, Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Koivisto AM, Ikonen RS, Mäki M. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med* 2000;29:403-9
219. Fearne JM, Bryan EM, Elliman AM, Brook AH, Williams D;. Enamel defects in the primary dentition of children born weighing less than 2000 g. *Br Dent J* 1990;168:433-7
220. Noren JG. Microscopic study of enamel defects in deciduous teeth of infants of diabetic mothers. *Acta Odontol Scand* 1984;42:153-6
221. Ide M, Matsumoto E, Ohmori I. A histological observation of the primary teeth with enamel hypoplasia resulting from perinatal disturbance. *Shoni Shikagaku Zasshi* 1989;27:864-75
222. Korchagina VV, D'iakova SV. Dental enamel hypoplasia in children with congenital and hereditary developmental defects of the central nervous system and the locomotor system" *Stomatologia(Mosk)* 1997;76(4):60-4

223. Martinez A, Cubillos P, Jimenez M, Brethauer U, Catalan P, Gonzalez U. Prevalence of developmental enamel defects in mentally retarded children. *ASDC J Dent Child* 2002;69(2):151-5
224. Narang A, Maguire A, Nunn H, Busn A. Oral Health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Arch Dis Child* 2003;88(8):702-7
225. Koch MJ, Buhner R, Pioch T, Scharer K. Enamel hypoplasia of primary teeth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999 Jan;13(1):68-72
226. Bublitz A, Machat E, Scharer K, Komposch G, Mehls O. Changes in dental development in paediatric patients with chronic kidney disease". *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981;18:517-23
227. Al-Nowaiser A, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral Health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18(1):39-45
228. Zambrano M, Nikitakis NG, Sanchez-Quevedo MC, Sauk JJ, Sedano H, Rivera H. Oral and dental manifestations of vitamin D-dependent rickets type I: report of a pediatric case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(6):705-9
229. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Koskimies M, Pirinen S, Holtta P, Kallio M, Holttinen T, Salmenpera L. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996;104:493-7
230. Brook AH, Fearn JM, Smith JM. Environmental causes of enamel defects". *Ciba Found Symp* 1997;205:212-21;discussion 221-5
231. Brook AH, Smith JM. "The aetiology of developmental enamel defects: a prevalence and family study in East London UK". *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;39(1-3):151-6;discussion 187-94
232. Dummer PM, Kingdon A, Kingdon R. Prevalence of enamel developmental defects in a group of 11-and 12-year-old children in South Wales. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986;14:119-22
233. Pascoe L, Seow WK. Enamel hypoplasia and dental caries in Australian aboriginal children: prevalence and correlation between the two diseases". *Pediatr Dent* 1994 May-Jun;16(3):193-9.

234. Slayton RL, Warren JJ, Kanellis MJ, Levy SM, Islam M. Prevalence of enamel hypoplasia and isolated opacities in the primary dentition. *Pediatr Dent* 2001;23:32-6
235. Li Y, Navia JM, Bian JY. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in primary dentition of Chinese children 3-5 years old. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995;23:72-9
236. Weerheijm KL, Groen HJ, Beentjes VE, Poorterman JH. Prevalence of cheese molars in eleven-years-old Dutch children. *ASDC J Dent Child* 68:259-62;2001
237. Dietrich G, Sperling S, Hetzer G. Molar incisor hypomineralisation in a group of children and adolescents living in Dresden (Germany). *Eur J Paediatr Dent* 2003;4(3):133-7
238. Jalevik B, Klingberg G, Barregard L, Loren JG. The prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Acta Odontol Scand*,2001;59(5):255-60)
239. Elley y Charlton. Prevalence of dental enamel defects in 6,7 and 8 year-old children resident in West Bromwich; Sandwell,UK” *Community Dent Health* 1993 Mar;10(1):11-21
240. Zagddwon AM, Toumba KJ, Curzon ME. The prevalence of developmental enamel defects in permanent molars in a group of English school children. *Eur paediatr Dent* 2002;3(2):91-6)
241. Skinner MF, Hadaway W, Dickie J. Effects of ethnicity and birth month on localized enamel hypoplasia of the primary canine. *ASDC J Dent Child* 1994;61:161.
242. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potencial target for osteoporosis-preventing strategies?. *J Bone Miner Res* 1998;13(4):544-8
243. Noren JG, Ranggard L, Klingberg G, Persson C, Nilsson K. Intubation and mineralization disturbances in the enamel of primary teeth. *Acta Odontol Scand* 1993;51:271-5
244. Malanczuk T, Opitz C, Retzlaff R. Structural changes of dental enamel in both dentitions of cleft lip and palate patients. *J Orofac Orthop* 1999;60:259-68

245. Montero MJ, Douglass JM, Mathieu GM. Prevalence of dental caries and enamel defects in Connecticut Head Start children. *Pediatr Dent* 2003;25:235-9
246. Zheng S, Deng H, Gao X. Studies of developmental enamel defects in the primary dentition of children with histories of low birth weight and prematurity and their susceptibility to dental caries
247. Kanchanakamol U, Tuongratanaphan S, Tuongratanaphan S, Lertpoonvilaiikul W, Chittaisong C, Pattanaporn K, Navia JM, Davies GN. Prevalence of developmental enamel defects and dental caries in rural preschool Thai Children. *Community Dent Health* 1996;13:204-7.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

ALTERACIONES ORALES EN LA ENFERMEDAD CELIACA

1. FILIACION

1. Nombre y apellidos
2. N° de historia
- 3 Fecha actual
- 4 Sexo 1.Masculino 2. Femenino
5. Procedencia
6. Fecha de nacimiento Día Mes Año
7. Edad Años Meses

2. ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes Familiares

1. Celiaca Padre Madre Hermanos Abuelos tíos primos
2. Vasculitis Padre Madre Hermanos Abuelos tíos primos
3. Alergia polen Padre Madre Hermanos Abuelos tíos primos
4. Alergia medicamentos Padre Madre Hermanos Abuelos tíos primos
5. Hepatitis C Padre Madre Hermanos
6. Hipertensión Padre Madre Hermanos
7. Linfoma gastrico Padre Madre Hermanos
8. Miocardiopatía Padre Madre Hermanos
9. DMID Padre Madre Hermanos
10. TBC Padre Madre Hermanos
11. Carcinoma Colon Padre Madre Hermanos
12. Dermatitis
13. Colestasis
- 14 SD Edward
15. Hernia hiato
16. Hipercolesterinemia
17. A. Reumatoide
- 18 Talasemia
- 19 Bocio
20. Hemofilia
- 21 Colon irritable
- 22 N° de embarazos
- 23 N° de hermanos

2.2. Patología del embarazo

- 1 Diabetes gestacional
2. Exantematicas mes
3. Medicación: Antibioticos antiemeticos gammaglobulina analgesicos
- 4 Otros
5. I. Urinaria
6. Metrorragia
7. Hiperemesis
8. Amenaza de aborto
9. Gripe
10. Colico nefritico
11. Amenaza de parto prematuro

2.3. Antecedentes patológicos / Edad(años/meses)

1. Cardiopatía
2. .Paperas
3. Exantema subitio
4. Escarlatina
5. Fiebre tifoidea
6. Hepatitis A
7. GEA
8. Otitis
9. Sepsis
10. Varicela
11. Rubéola
12. Tos ferina
13. Neumonía
14. Sinusitis
15. Meningitis
16. Fiebre
17. Impetigo
18. Diabetes
19. Bronquitis/bronquiolitis
20. Hidrocefalia
21. Convulsiones
22. Hemorragia subependimaria
23. RGE
24. Fractura de craneo
25. Cirugía ORL

26. Hisprung
27. Hipercolesterinemia
28. Hipotiroidismo
29. Hipopituitarismo
30. Hipoglucemia
31. Laringitis
32. Aumento transaminasas
33. Colestasis intrahepatica
34. Sd Noonan
35. Neurofibromatosis
36. Miocardiopatía hipertrófica
37. Alergia/ intolerancia alimentaria
38. Fisura palatina
39. Charcot-Marie Tooth
40. Hidrocefalia
41. Esofagitis
42. RVU
43. Anemia
44. Sd. Down
45. Sd West
46. Hepatomegalia
47. Sinovitis
48. ITU
49. Otitis
50. Infecciones respiratorias altas
51. Otras
52. Raquitismo
53. Dermatitis herpetiforme

2.4. Antecedentes bucofaciales

- | | | | | |
|----|--------------------|--------------|-----------------------|------------------------------|
| 1 | Traumatismo | Temporal | Permanente | Tratamiento |
| 2 | Caries | | | |
| 3 | Cepillado | 1 2 3 | Desde cuando | |
| 4 | Visita al dentista | | | |
| 5 | Tratamiento dental | Caries | Ortodoncia | Prevencion |
| 6 | Fluor | Desde cuando | | Sistémico Colutorio Consulta |
| 7 | Hábitos | Chupete | Dedo | Otros Edad |
| 8 | Infección apical | | | |
| 9 | Muguet | | | |
| 10 | Aftas | Frecuencia | Tiempo hasta curación | Tratamiento |

2.5. Otros antecedentes

- | | | | | |
|---------|---------------------|---------|---------|---------|
| 1 Parto | Normal | Cesárea | Fórceps | Ventosa |
| 2 | Bajo peso | | | |
| 3 | Ictericia | | | |
| 4 | SF | | | |
| 5 | Pruebas metabólicas | | | |

3. ALIMENTACION

- | | | | |
|-----------------------------------|------------|-------|--|
| 1 Materna | Artificial | | |
| 2 Edad de introducción del gluten | meses | | |
| 3 Edad comienzo síntomas | años | meses | |
| 4 Edad primera consulta | años | meses | |
| 5 Intervalo Gluten-síntomas | años | meses | |
| 6 Intervalo síntomas-consulta | años | meses | |
| 7 Retirada gluten | años | meses | |
| 8 Reintroduccion gluten | años | meses | |
| 9 Tiempo de provocación | años | meses | |

4. CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO

- 1 Diarrea
- 2 Irritabilidad
- 3 Distensión abdominal
- 4 Edemas
- 5 Talla baja
- 6 Pérdida de peso
- 7 Menarquia retrasada
- 8 Anorexia
- 9 Vómitos
- 10 Dolor abdominal
- 11 Astenia
- 12 Rectorragias
- 13 Hepatomegalia
- 14 Eritema del pañal
- 15 Retraso pondoestatural

5. EXPLORACION GENERAL AL DIAGNÓSTICO

Estado nutricional: Bueno malo regular

Palidez

Masas musculares hipotroficas

Pelo ralo

6. EXPLORACIÓN ORAL

Sarro

Estadio de recambio	Temporal	Mixta 1 ^a	Mixta 2 ^a	Permanente
Relacion molar	Dcha (I,II,III/ Mesial, recto,distal)		Izqda (I,II,III/ Mesial, recto,distal)	
Relación canina	Dcha (I,II,III)	Izqda(I,II,III)		
Mordida cruzada	Dcha	Izqda		
Mordida cruzada anterior	Si	No		
Resalte aumentado				
Apiñamiento	Superior	Inferior		

Hipoplasia de esmalte(Diente/grado afectacion):

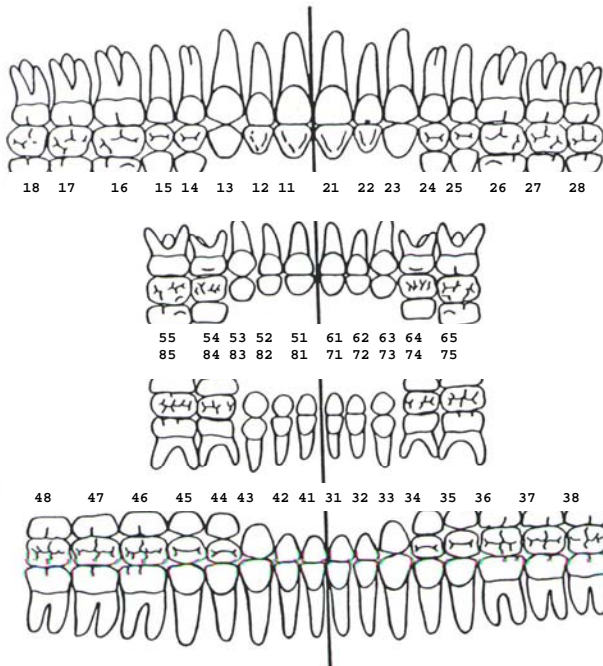
Grado 0 No defecto

Grado I Alteraciones en la coloración

Grado II Defectos estructurales leves

Grado III Defectos estructurales evidentes

Grado IV Defectos estructurales graves



7. ANALÍTICA AL DIAGNÓSTICO

Anemia

Ca

P

Hierro

Transferrina

Ferritina

Hemoglobina

Proteínas totales

Colesterol

Triglicéridos

Fosfatasa alcalina

Niveles de vit B12

Niveles de Fólico

Niveles de Vit D

8. ESTUDIO INMUNOLÓGICO

Deficit de IgA

9. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Ac antigliadina

Ac antirreticulina

Ac antiendomiso

Ac humano yeyunal

10. HISTOLOGÍA MUCOSA YEYUNAL

11. MADURACION ESQUELÉTICA

Rx de muñeca

Otros

12. EVOLUCIÓN DE LA CELIACA

Tipo de recaída

- Clínica	Tiempo de provocación	años	meses
- Funcional	Tiempo de provocación	años	meses
- Anatómica	Tiempo de provocación	años	meses

13. ESTUDIO HLA

DR3

DR7

DR5

DQA 501

DQB 201

14. DENSITOMETRIA ÓSEA

ANEXO 2.

ALTERACIONES ORALES EN LA ENFERMEDAD CELIACA II (CONTROLES)

1. FILIACION

1.1. Nombre y apellidos

1.2. N° de historia

1.3 Fecha actual

1.4 Sexo 1.Masculino 2. Femenino

1.5. Procedencia

1.6. Fecha de nacimiento Día Mes Año

1.7. Edad Años Meses

2. EXPLORACIÓN ORAL

2.1 Estadio de recambio Temporal Mixta 1ª Mixta 2ª Permanente

2.2. Anomalías del esmalte (Diente/grado afectación):

Grado 0 No defecto

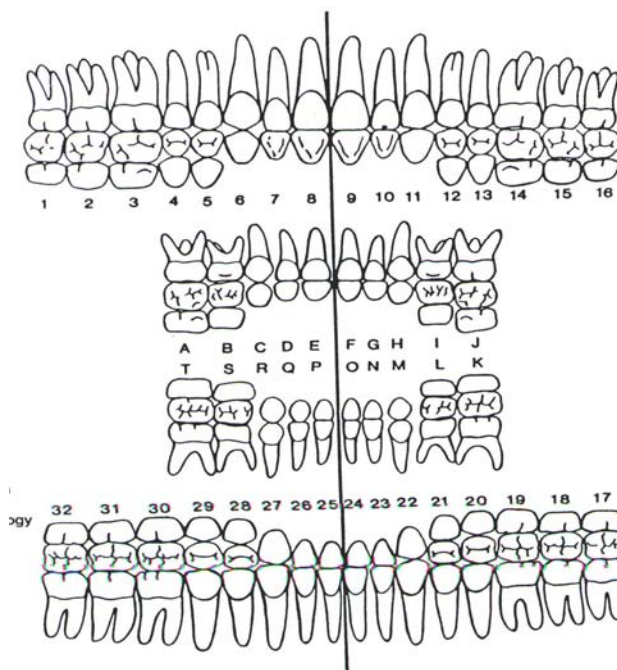
Grado I Alteraciones en la coloración:

Grado II Defectos estructurales leves:

Grado III Defectos estructurales evidentes:

Grado IV Defectos estructurales graves:

INDICE DE CARIES



CAOD..... IR

Cod..... ir