



ORIGINAL

## Infecciones en la primera infancia como factor de riesgo de enfermedad celiaca<sup>☆</sup>



Sandra Llorente Pelayo<sup>a,\*</sup>, Mirian Palacios Sánchez<sup>b</sup>, Pablo Docio Pérez<sup>a</sup>,  
Diana Gutiérrez Buendía<sup>a</sup>, Eva Peña Sainz-Pardo<sup>c</sup>, Beatriz Vega Santa-Cruz<sup>d</sup>  
y Salvador García Calatayud<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup> Unidad de Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Pediatría. Hospital De Laredo, Laredo, España

Recibido el 30 de abril de 2020; aceptado el 25 de junio de 2020

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2020

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;  
Infecciones

### Resumen

**Introducción:** Dentro de los factores ambientales que favorecen la respuesta patológica al gluten en la enfermedad celiaca (EC), se proponen aquellos que modulan el tipo de respuesta inmune, como las infecciones y el uso de antibioterapia. El objetivo de este estudio es determinar la relación entre las infecciones en los primeros meses de vida y el riesgo de EC.

**Pacientes y métodos:** Estudio de casos y controles retrospectivo que incluye pacientes menores de 16 años con diagnóstico de EC entre los años 2014-2018. Se registran las infecciones documentadas en los primeros seis meses de vida clasificadas según el tipo de infección (respiratoria, gastrointestinal, urinaria, otras), microorganismo implicado y antibioterapia utilizada.

**Resultados:** Se analizaron 93 pacientes celiacos frente a 93 controles con 237 episodios infecciosos que afectaron al 67,7% de los pacientes celiacos y al 50,5% de controles ( $p = 0,017$ ), con una media de  $1,49 \pm 1,53$  episodios en los celiacos y  $1,05 \pm 1,5$  en los controles ( $p = 0,016$ ). La presencia de infección documentada en los primeros seis meses de vida duplica el riesgo de desarrollar EC (OR 2,05; IC95% 1,13-3,73), siendo este riesgo mayor para las infecciones respiratorias, que multiplican por 2,3 el riesgo (OR 2,30; IC95% 1,28-4,14). Además, tener tres o más infecciones respiratorias en los primeros seis meses de vida multiplica por 2,8 el riesgo (OR 2,79; IC95% 1,03-7,54). No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos respecto al tipo de microorganismo implicado, ni al uso de antibioterapia.

<sup>☆</sup> Presentación previa en XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, celebrado los días 16, 17 y 18 de Mayo de 2019 en Santander.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sandrallorentepelayo@gmail.com](mailto:sandrallorentepelayo@gmail.com) (S. Llorente Pelayo).

**Conclusiones:** La presencia de infecciones en los primeros seis meses de vida aumenta el riesgo de desarrollar EC, siendo este riesgo superior para las infecciones respiratorias y, en mayor medida si se producen tres o más episodios. No se ha demostrado que el uso de antibioterapia en dicho periodo se asocie a un aumento del riesgo de EC.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Coeliac disease;  
Infections

## Infections in early life as risk factor for coeliac disease

### Abstract

**Introduction:** Among the environmental factors that can affect the pathological response to gluten in coeliac disease (CD), the factors that influence the immune response, such as infections and use of antibiotics, are proposed. Our objective is to determine the relationship between infections in early life and the risk of CD.

**Patients and methods:** A retrospective case-control study, including patients aged 0-16 years with a diagnosis of CD was performed between the years 2014-2018. An analysis was made of documented infections in the first 6 months of life, types of infection (respiratory, gastrointestinal, urinary, others), microorganisms involved, and antibiotic therapy used.

**Results:** A total of 93 coeliac patients, 93 controls, and 237 infectious episodes were registered. Documented infections affected 67.7% of coeliac patients and 50.5% of controls ( $P = .017$ ), with a mean of  $1.49 \pm 1.53$  episodes in the coeliac group and  $1.05 \pm 1.5$  in the controls ( $P = .016$ ). Documented infections in the first 6 months of life doubles the risk of developing CD (OR 2.05; 95% CI; 1.13-3.73), with this risk being higher for respiratory infections, which multiply the risk by 2.3 (OR 2.30, 95% CI; 1.28-4.14). Also, having 3 or more respiratory infections in the first 6 months of life multiplied the risk by 2.8 (OR 2.79, 95% CI; 1.03-7.54). No differences were found related to the types of involved microorganism or regarding the use of antibiotics.

**Conclusions:** Infections in the first 6 months of life increase the risk of developing CD, especially for respiratory infections and, to a greater extent, if 3 or more episodes occur. The use of antibiotics in this period of life has not been related to an increased risk of CD.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad sistémica de carácter inmune, desencadenada necesariamente tras el consumo de gluten en sujetos genéticamente predispuestos, que cursa con una combinación variable de síntomas y signos clínicos, anticuerpos específicos, haplotipo HLA de susceptibilidad DQ2-DQ8 y enteropatía característica<sup>1</sup>.

La gran diferencia existente entre la prevalencia de población con haplotipos de riesgo, cercana al 30% en caucásicos, y la prevalencia de enfermedad celiaca, en torno al 1% en Europa y España<sup>2,3</sup>, implica necesariamente la participación de factores ambientales en la fisiopatología de la enfermedad.

En las últimas décadas se ha producido en los países occidentales un aumento constatado de la prevalencia de la EC que se ha relacionado con un mejor conocimiento de la misma y con la aplicación de nuevos criterios diagnósticos basados en la presencia de anticuerpos específicos<sup>1,4</sup>; pero también con la influencia de diferentes factores ambientales entre los que se han propuesto el tipo de parto, la duración de la lactancia materna, el nivel socioeconómico, el patrón de ingesta de gluten, la vacunación,

las infecciones padecidas y la antibioterapia utilizada en la primera infancia, entre otros<sup>2</sup>.

Dentro de los factores ambientales, existen diversos estudios que relacionan las infecciones en la primera infancia con el desarrollo de EC, aunque en su mayoría son estudios poblacionales basados en cuestionarios realizados a las familias<sup>5-8</sup> sin la necesaria confirmación diagnóstica por parte de profesionales, ni la realización de un diagnóstico etiológico o microbiológico. Existe además evidencia de la participación de la microbiota en el desarrollo de enfermedades digestivas y autoinmunes, incluida la EC<sup>9,10</sup> y también se han estudiado las alteraciones de la microbiota derivadas del uso de antibióticos en el desarrollo de esta enfermedad<sup>11-13</sup>.

El objetivo del presente estudio es determinar la relación entre las infecciones y el uso de antibioterapia durante los primeros seis meses de vida y el desarrollo de enfermedad celiaca.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluye una muestra de casos diagnosticados

de EC entre los años 2014 y 2018 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, hospital terciario cuya Unidad de Gastroenterología Pediátrica recoge todas las derivaciones de la comunidad autónoma de Cantabria.

Para la identificación de casos se ha utilizado el registro de pacientes celiacos de la consulta de Gastroenterología Pediátrica. Para la selección de casos se han recogido los pacientes menores de 16 años diagnosticados de enfermedad celiaca entre los años 2014-2018 pertenecientes a una agenda médica de la unidad, seleccionada al azar. Se han incluido los casos confirmados siguiendo los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) vigentes en el momento del diagnóstico<sup>1</sup> y se han excluido los pacientes con enfermedades crónicas e inmunodeficiencias, incluido el déficit aislado de IgA. Por cada caso se ha seleccionado un control aleatorio emparejado por edad y sexo, mediante búsqueda en el registro de pacientes del Sistema Cántabro de Salud. El criterio de búsqueda utilizado ha sido la fecha de nacimiento y el sexo de los casos, seleccionando el primero por orden alfabético y teniendo en cuenta los criterios de exclusión.

Se han analizado diferentes variables demográficas, así como el tipo de alimentación en los primeros meses de vida y la asistencia a guardería. En el caso de los pacientes celiacos se ha recogido la edad al diagnóstico, el tipo de diagnóstico y el haplotipo HLA de clase II. No se ha realizado estudio HLA en los controles debido al diseño del estudio y por motivos éticos. Para la identificación de episodios infecciosos se ha realizado una revisión de la historia clínica electrónica de Atención Primaria y Especializada. Se ha catalogado como infección cualquier diagnóstico susceptible de dicha causa, realizado en los primeros seis meses de vida por un profesional médico (pediatra o médico de familia) con base en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10 ES), tanto en el ámbito de la Atención Primaria como en Urgencias de los hospitales de la comunidad. De cada episodio infeccioso se ha recogido el tipo de infección, la edad del paciente en el momento de la infección, el número de infecciones, los microorganismos implicados y el uso de antibioterapia.

Respecto al tipo de infección, se ha catalogado según CIE-10 ES, como infección respiratoria la infección aguda del tracto respiratorio superior, la gripe, la neumonía, la bronquitis aguda, la bronquiolitis y la infección aguda del tracto respiratorio inferior no especificada. Con igual criterio, se ha catalogado como otitis media la otitis media no supurativa, la supurativa y no especificada; como gastroenteritis, las enfermedades infecciosas intestinales; como infección urinaria, la pielonefritis aguda y finalmente; como síndrome febril, los diagnósticos codificados como otras enfermedades infecciosas y las no especificadas.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS versión 20.0, utilizando para el estudio comparativo, los test de  $\chi^2$  y de Fisher para variables categóricas y U de Mann-Whitney para cuantitativas. También se ha realizado un análisis de regresión logística binaria. En todos los casos, el nivel de significación estadística se ha establecido en  $p < 0,05$ .

**Tabla 1** Características de la muestra de pacientes celiacos. La clasificación de Haplotipo HLA se ha realizado con base en el estudio en población española de Martínez-Ojinaga<sup>3</sup>

Característica	n (%)
<i>Edad al diagnóstico</i>	
0-2 años	30 (32,3)
3-4 años	25 (26,9)
5-6 años	8 (8,6)
7-12 años	23 (24,7)
>12 años	7 (7,5)
<i>Tipo de diagnóstico</i>	
Serológico	79 (84,9)
Anatomopatológico	14 (15,1)
<i>Clasificación haplotipo HLA</i>	
Muy alto riesgo	33 (35,5)
DQ2.5/DQ2.5	11 (11,8)
DQ2.5/DQ2.2	22 (23,7)
Alto riesgo	37 (39,8)
DQ2.2/DQ7.5	1 (1,1)
DQ2.5/DQ8	4 (4,3)
DQ2.5/DQ7.5	0 (0)
DQ2.5/DQX	32 (34,4)
DQ8/DQ8	0 (0)
Riesgo moderado	21 (22,6)
DQ8/DQ7.5	0 (0)
DQ8/DQ2.2	6 (6,5)
DQ8/DQX	1 (1,1)
DQ2.2/DQ2.2	1 (1,1)
DQ2.2/DQX	13 (13,9)
Bajo riesgo	0 (0)
DQ7.5/DQ7.5	0 (0)
DQ7.5/DQX	0 (0)
No HLA de riesgo	1 (1,1)
DQX/DQX	1 (1)

DQX indica haplotipo sin riesgo.

## Resultados

Se han analizado 93 pacientes pediátricos diagnosticados de enfermedad celiaca en nuestro servicio entre los años 2014 y 2018 y se han comparado con 93 controles sanos emparejados por edad y sexo con los casos, lo que supone una muestra total de 186 individuos, con un predominio del sexo femenino (66,7%). Respecto a los pacientes celiacos, la mediana de edad al diagnóstico de EC fue de 36 meses (RIQ 23-105,5) y en su mayoría (84,9%) se diagnosticaron sin realizar biopsia. Las principales características de la muestra de pacientes celiacos se recogen en la [tabla 1](#), incluyendo la clasificación según el haplotipo HLA<sup>3,14</sup>.

El tipo de alimentación y la asistencia a guardería tanto en el grupo de celiacos como en el grupo control son comparables. Recibieron lactancia materna exclusiva o predominante durante más de tres meses un 55,6% de los pacientes celiacos y un 55,1% de los controles y esta se prolongó durante más de seis meses en un 29,6% de los celiacos y en un 38,5% de los controles; sin observarse diferencias

significativas ( $p = 1,0$  y  $p = 0,25$ , respectivamente). Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la asistencia a guardería en los primeros seis meses de vida (casos 6,5%, controles 5,4%;  $p = 0,86$ ).

En los primeros seis meses de vida se ha registrado un total de 237 episodios infecciosos, que afectaron a 110 de los 186 pacientes estudiados (59,1%). La infección constatada más frecuente ha sido la infección respiratoria (76,8%), seguida de la fiebre sin foco (8,4%), la gastroenteritis aguda (7,2%), la infección urinaria (2,5%) y otros tipos de infecciones (5%). En el 95,3% de los procesos infecciosos no se ha documentado el microorganismo implicado por tratarse de procesos banales y autolimitados, y en el 16% se han utilizado antibióticos.

El análisis comparativo muestra que las infecciones son significativamente más frecuentes en el grupo de celíacos, de forma que el 67,7% de pacientes celíacos presenta infecciones constatadas los primeros seis meses de vida, frente al 50,5% del grupo de controles ( $p = 0,017$ ). La media de infecciones ha sido superior en los pacientes celíacos que en los controles ( $1,49 \pm 1,53$  vs.  $1,05 \pm 1,5$ ,  $p = 0,016$ ), sin embargo, no se han encontrado diferencias entre los grupos en cuanto a la edad de la primera infección con una mediana dos meses (RIQ 1-4) en ambos subgrupos,  $p = 0,782$ . Según el tipo de infección, se ha objetivado un mayor número de infecciones respiratorias en el grupo de los casos respecto al grupo control (63,4% vs. 43%,  $p = 0,038$ ), con una mayor incidencia de infecciones respiratorias de vía aérea superior (50,5% vs. 35,5%,  $p = 0,038$ ). La gastroenteritis aguda se presenta de forma más frecuente en el grupo de casos que en grupo control, sin alcanzar la significación estadística (11,8% vs. 4,3%,  $p = 0,19$ ). Tampoco se encuentran diferencias significativas para el resto de los subtipos de infección (tabla 2).

El análisis de regresión logística muestra que la presencia de infección documentada en los primeros seis meses de vida duplica el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca (OR 2,05; IC 95% 1,13-3,73), siendo este riesgo mayor para las infecciones respiratorias, que multiplican por 2,3 el riesgo (OR 2,30; IC 95% 1,28-4,14). Además, se evidencia que tener tres o más infecciones respiratorias en los primeros seis meses de vida multiplica por 2,8 el riesgo de desarrollo de EC (OR 2,79; IC 95% 1,03-7,54).

Se han podido documentar los microorganismos implicados en un 6,4% de casos y en un 5,4% de controles. Dentro de los pacientes celíacos se ha constatado infección por adenovirus, enterovirus, *E. coli*, *M. catarrhalis* y neumococo (dos pacientes). En el grupo de controles los microorganismos encontrados han sido VRS, influenza A, *Haemophilus influenzae* y *E. coli* (dos pacientes). Respecto a los microorganismos implicados no se han podido encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p = 0,379$ ).

En cuanto al uso de antibioterapia, no se han podido encontrar diferencias significativas entre los grupos, habiéndose utilizado al menos un antibiótico en el 16,1% de los casos y el 17,2% de los controles ( $p = 1,0$ ). Del total de individuos analizados, siete de ellos (3,8%) han recibido dos o más ciclos de antibiótico, cinco casos (5,4%) y dos controles (2,2%), si bien no se encuentra significación estadística. Tampoco hallamos diferencias en cuanto al tipo de antibiótico empleado (tabla 3), destacando como antibiótico más

utilizado la amoxicilina, prescrita al 9,7% tanto de los casos como de los controles.

Finalmente, dentro del grupo de pacientes celíacos, se ha analizado la influencia del haplotipo HLA en la susceptibilidad a infecciones, comparando la presencia de infecciones en los pacientes con HLA de muy alto riesgo, alto riesgo, riesgo moderado y sin riesgo, sin encontrar diferencias significativas entre los distintos grupos (tabla 4). Tampoco se han encontrado diferencias comparando a los homocigotos DQ2.5 frente al resto de haplotipos. No se han podido incluir los haplotipos de los controles al no disponer de la información, por las características del estudio.

## Discusión

El presente estudio aporta una información apreciable a la discusión actual sobre los factores ambientales asociados a la patogenia de la enfermedad celíaca. Las infecciones constatadas en los primeros seis meses de vida son un factor de riesgo para el desarrollo posterior de EC y esta asociación es más importante en el caso de las infecciones respiratorias. Con nuestros datos, la gastroenteritis aguda y el uso de antibioterapia no se han podido demostrar como factores implicados.

La EC es una enfermedad de base genética sobre la que influyen factores ambientales. Desde hace décadas, y especialmente tras la denominada «Epidemia Sueca» en 1980, en la que se triplicó la incidencia de EC en menores de dos años, se ha podido confirmar la relevancia de los factores ambientales en la etiopatogenia de la enfermedad<sup>15,16</sup>. En esta epidemia se describió una incidencia estacional, de manera que los niños nacidos en verano, en los que la introducción del gluten se producía en los meses de invierno, presentaban un aumento significativo de EC<sup>17</sup>. Desde entonces diversos estudios de base poblacional han relacionado las infecciones en la primera infancia con el desarrollo de EC<sup>5-8,11,18</sup>.

Según nuestros datos la presencia de infección documentada en los primeros seis meses de vida duplica el riesgo de desarrollar EC, siendo este riesgo mayor para las infecciones respiratorias, que multiplican por 2,3 el riesgo y especialmente cuando se producen tres o más episodios, que multiplican el riesgo por 2,79. No encontramos, sin embargo, relación entre el desarrollo de la EC y las infecciones gastrointestinales, posiblemente por la escasa prevalencia de estas infecciones en nuestra muestra.

Las infecciones pueden contribuir en la patogenia de la EC a través de diversos mecanismos. El aumento en la permeabilidad intestinal causado por las infecciones gastrointestinales puede favorecer la traslocación epitelial de gluten que desencadena la respuesta inflamatoria<sup>19</sup>. Además, en la infancia muchas infecciones respiratorias de tipo vírico cursan con síntomas gastrointestinales<sup>20</sup> lo que sugiere cierto grado de afectación intestinal que puede traducirse en aumento de la permeabilidad. También, los virus pueden actuar a través de la activación de mecanismos proinflamatorios y producción de interferón<sup>21</sup> y mediante la activación de la enzima antitransglutaminasa tisular<sup>22</sup>, como indica también el aumento transitorio de anticuerpos antitransglutaminasa que se puede observar en pacientes no celíacos con infecciones víricas<sup>23,24</sup>.

**Tabla 2** Análisis comparativo de las infecciones constatadas en los primeros seis meses de vida. Se muestra el número total y el análisis por tipo de infección. Dentro de las infecciones respiratorias se analizan de forma independiente la infección aguda de las vías aéreas superiores (IAVAS) y la bronquiolitis

	Casos, n (%)	Controles, n (%)	Total, n (%)	p
Infección	63 (67,7)	47 (50,5)	110 (59,1)	0,017 <sup>1</sup>
Infección respiratoria	59 (63,4)	40 (43)	99 (53,2)	0,005 <sup>1</sup>
IAVAS	47 (50,5)	33 (35,5)	80 (43,0)	0,038 <sup>1</sup>
Bronquiolitis	9 (9,7)	7 (7,5)	16 (8,6)	0,601 <sup>1</sup>
Otitis media	4 (4,3)	3 (3,2)	7 (3,8)	0,7 <sup>1</sup>
Gastroenteritis	11 (11,8)	5 (5,4)	16 (8,6)	0,190 <sup>1</sup>
Infección urinaria	2 (2,2)	4 (4,3)	6 (3,2)	0,682 <sup>2</sup>
Síndrome febril	9 (9,7)	9 (9,7)	18 (9,7)	1,0 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Test de  $\chi^2$ .<sup>2</sup> Prueba exacta de Fisher.**Tabla 3** Análisis comparativo del uso de antibioterapia en los primeros seis meses de vida. Se muestra el uso total de antibioterapia y los principales antibióticos utilizados

	Casos, n (%)	Controles, n (%)	Total, n (%)	p
Antibioterapia	15 (16,1)	16 (17,2)	31 (16,7)	1,0 <sup>1</sup>
Amoxicilina	9 (9,7)	9 (9,7)	18 (9,7)	1,0 <sup>1</sup>
Amoxicilina-clavulánico	6 (6,5)	2 (2,2)	8 (4,3)	0,278 <sup>2</sup>
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,5)	1,0 <sup>2</sup>
Macrólidos	4 (4,3)	2 (2,2)	6 (3,2)	0,682 <sup>2</sup>
Otros	0 (0)	2 (2,2)	2 (1,1)	0,497 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Test de  $\chi^2$ .<sup>2</sup> Prueba exacta de Fisher.**Tabla 4** Análisis comparativo de las infecciones constatadas en los primeros seis meses de vida en el grupo de pacientes celíacos en los que se conoce el HLA (n = 92)

	HLA riesgo muy alto (%)	HLA riesgo alto (%)	HLA riesgo moderado (%)	Otros HLA (%)	p
Infección	22/33 (66,7)	26/37 (70,3)	14/21 (66,7)	1/1 (100)	0,897 <sup>1</sup>
Infección respiratoria	19/33 (57,6)	25/37 (67,6)	14/21 (66,7)	1/1 (100)	0,700 <sup>1</sup>
IAVAS	13/33 (39,4)	21/37 (56,8)	12/21 (57,1)	1/1 (100)	0,315 <sup>1</sup>
Bronquiolitis	4/33 (12,1)	3/37 (8,1)	2/21 (9,5)	0/1 (0)	0,934 <sup>1</sup>
Otitis media	2/33 (6,1)	1/37 (2,7)	1/21 (4,8)	0/1 (0)	0,913 <sup>1</sup>
Gastroenteritis	5/33 (15,2)	4/37 (10,8)	2/21 (9,5)	0/1 (0)	0,892 <sup>1</sup>
Infección urinaria	1/33 (3)	1/37 (2,7)	0/21 (0)	0/1 (0)	0,885 <sup>1</sup>
Síndrome febril	3/33 (9,1)	5/37 (13,5)	1/21 (4,8)	0/1 (0)	0,727 <sup>1</sup>
Infección vírica	1/33 (3)	0/37 (0)	1/21 (4,8)	0/1 (0)	0,655 <sup>1</sup>
Infección bacteriana	5/33 (15,2)	1/37 (2,7)	1/21 (4,8)	0/1 (0)	0,235 <sup>1</sup>

IAVAS: infección aguda de las vías aéreas superiores.

<sup>1</sup> Test de  $\chi^2$ .

En concordancia con nuestros datos, otros autores también han señalado la asociación entre distintos tipos de infecciones en la primera infancia y el desarrollo posterior de EC. Beyerlein et al.<sup>18</sup> encuentran mediante revisión de registros médicos en Alemania en su muestra de 853 pacientes celíacos, que el riesgo de EC es mayor en los pacientes que han tenido una infección gastrointestinal (HR 1,32) o respiratoria (HR 1,22) constatada en el primer año de vida y además que las infecciones repetidas de tipo respiratorio y gastrointestinales generan un riesgo acumulativo. En la misma línea, Myléus et al.<sup>6</sup> encuentran en su estudio sobre

373 pacientes suecos celíacos que tener tres o más infecciones referidas por las familias en los primeros seis meses de vida aumenta el riesgo de EC (OR 1,5) y datos similares arroja el estudio de Marild et al.<sup>7</sup> sobre 581 pacientes celíacos noruegos en los que tener más de diez infecciones referidas por los familiares en los primeros 18 meses de vida aumenta el riesgo de EC frente a tener menos de cuatro (OR 1,32), destacando las infecciones de tipo respiratorio, al igual que en nuestra muestra. Otros grupos como Kempainen et al.<sup>8</sup> en su estudio basado en cuestionarios familiares sobre 732 pacientes celíacos de Europa y Estados Unidos

encuentran que son las infecciones de tipo gastrointestinal las que aumentan el riesgo de EC en niños genéticamente predispuestos (HR 1,33) y lo mismo describen Canova et al.<sup>11</sup> en su estudio en Italia sobre 1.227 pacientes celíacos en el que las infecciones gastrointestinales constatadas que requieren hospitalización se asocian con un diagnóstico subsecuente de EC (IRR 2,04). De forma contraria a nuestros resultados y a los estudios previamente descritos, Welander et al.<sup>5</sup> en su estudio sobre población sueca con 44 pacientes celíacos, ajustando por edad de introducción del gluten y duración de lactancia materna, no encuentran diferencias significativas para las infecciones gastrointestinales ni para ningún tipo de infección.

Respecto a los agentes infecciosos concretos implicados, en nuestra muestra no se han encontrado diferencias significativas, probablemente porque se identificaron en pocos casos. Aunque hay poca evidencia al respecto, algunos estudios han relacionado las infecciones por rotavirus<sup>25</sup>, enterovirus<sup>26</sup>, reovirus y norovirus<sup>27,28</sup> con el desarrollo de EC, incluso se ha propuesto la vacunación frente a rotavirus como factor protector, con evidencia poco consistente<sup>8,29</sup>. Simre et al.<sup>30</sup> analizan las infecciones por enterovirus, norovirus, parechovirus, rinovirus, VEB, CMV y adenovirus en muestras serológicas, nasales y fecales, sin encontrar asociación significativa. Los mecanismos mediante los cuales los microorganismos, fundamentalmente los virus, pueden favorecer la respuesta patológica frente al gluten son numerosos y poco conocidos; se han propuesto desde superantígenos<sup>31,32</sup> hasta modificaciones en la respuesta innata del sistema inmune<sup>28,33,34</sup>. En la patogenia de la enfermedad, se ha postulado que las infecciones pueden inducir activación de linfocitos intraepiteliales y alterar la permeabilidad intestinal desencadenando mecanismos proinflamatorios y produciendo alteraciones en la microbiota, que presenta características distintas en los pacientes celíacos<sup>35-41</sup>. En este sentido, otros factores modificadores del microbioma como el HLA<sup>40</sup>, el tipo de parto<sup>42,43</sup>, el uso de inhibidores de la bomba de protones<sup>44</sup> y el uso de antibióticos<sup>12</sup>, entre otros, son un importante campo de estudio por su posible participación en la etiopatogenia de la EC.

El presente estudio no muestra asociación entre el uso de antibioterapia en los primeros seis meses de vida y el riesgo de EC, con uso similar de antibióticos tanto en casos como en controles. Sin embargo y aunque sin llegar a la significación estadística, observamos que los casos de EC recibieron más ciclos repetidos de antibiótico que los controles sanos. En concordancia con nuestros hallazgos, Myléus et al.<sup>6</sup> en el estudio referido previamente sobre población sueca no encuentran asociación entre el uso de antibióticos en los primeros seis meses de vida reportado por los padres y el desarrollo de celiaquía, al igual que Kempainen et al.<sup>8</sup>, que no encuentran asociación entre uso de antibioterapia reportado por los padres y la serología positiva de celiaquía en el seguimiento a cuatro años de pacientes con HLA de riesgo en Estados Unidos y Europa. Por contra, en 2019 el estudio llevado a cabo por Dydensborg et al.<sup>12</sup> en una cohorte de pacientes en Suecia y Dinamarca (3.346 casos) sugiere que el uso de antibióticos sistémicos en el primer año de vida se asocia con enfermedad celíaca (OR 1,26) y la asociación es mayor cuanto mayor es el número de antibióticos prescritos, sin diferencias por tipo de antibiótico. Previamente el

grupo de Marild et al.<sup>13</sup> había reportado en una cohorte de 2.933 niños suecos con EC que el uso de antibióticos sistémicos se asociaba con el desarrollo subsecuente de EC (OR 1,40) y resultados similares encuentran Canova et al.<sup>11</sup> en su cohorte de niños italianos en la que el uso de antibiótico en los 12 primeros meses de vida reportado por los padres se asoció con EC (IRR 1,24), con aumento en función de las tandas de antibiótico utilizadas y con asociación especial con uso de cefalosporinas. Como sugieren Caminero y Verdu<sup>35</sup> es posible que las diferencias en el tipo de antibiótico, la dosis y la frecuencia de uso puedan interferir en los resultados, dificultando su interpretación.

Respecto a la participación del HLA en la susceptibilidad a infecciones, dado que las moléculas HLA de clase II participan en la presentación de antígenos, podría sugerirse que el aumento de las infecciones en el grupo de pacientes celíacos fuese consecuencia de un HLA particular. Para disipar esta duda se compararon los haplotipos HLA-II de los pacientes celíacos, llegando a la conclusión de que no existen diferencias en la presencia de infecciones en base al haplotipo. Por motivos éticos no se analizaron los haplotipos en los controles, lo cual resta potencia al análisis.

Este estudio cuenta con las limitaciones propias de los estudios retrospectivos (limitaciones en la disponibilidad de información y variabilidad interindividual en el criterio diagnóstico de infección), las derivadas del tamaño muestral y que podría existir un fenómeno de causalidad reversa, es decir, que la enfermedad celíaca puede dar clínica sugestiva de infección o incrementar el riesgo de infecciones; sin embargo, este riesgo se ve minimizado por la restricción del análisis a los primeros seis meses de vida en los que la EC aún no se ha desarrollado. Como fortalezas del estudio queremos destacar que se trata del primer estudio de estas características llevado a cabo en la población española, realizado no con base en cuestionarios parentales sino a diagnósticos de infección, constatados por personal médico, con caracterización microbiológica en los casos pertinentes y con análisis de prescripciones antibióticas concretas.

Pese a las limitaciones mencionadas, podemos concluir que las infecciones en los primeros seis meses de vida aumentan el riesgo de desarrollar EC, siendo este riesgo mayor en las infecciones respiratorias y en mayor medida si se producen tres o más episodios. No se ha podido demostrar que el uso de antibioterapia en dicho periodo se asocie con aumento del riesgo de EC. Para mejorar el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad e identificar los factores ambientales de riesgo son necesarios estudios adicionales, multicéntricos, con mayor tamaño muestral y diseños prospectivos, que relacionen tipos de infecciones, agentes causales y antibióticos concretos, así como la relación con otros factores como la genética, la microbiota o la dieta.

## Financiación

Trabajo no sujeto a financiación.

## Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric

- Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
2. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de enfermedad celiaca. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
  3. Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110:421–6.
  4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:141–56.
  5. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious Disease and Risk of Later Celiac Disease in Childhood. *Pediatrics.* 2010;125:e530–6.
  6. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hemmarström ML, Persson LA, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012;12:194.
  7. Marild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1475–84.
  8. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, et al. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:694–702.
  9. McLean MH, Dieguez D Jr, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut.* 2015;64:332–41.
  10. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:497–506.
  11. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, et al. Association of Maternal Education, Early Infections, and Antibiotic Use With Celiac Disease: A Population-Based Birth Cohort Study in Northeastern Italy. *Am J Epidemiol.* 2014;180:76–85.
  12. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Størdal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2019;156:2217–29.
  13. Marild K, Ye W, Lebwahl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:109.
  14. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Jul;110:458–61.
  15. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:914–21.
  16. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2013;18:677–84.
  17. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:36–9.
  18. Beyerlein A, Donnachie E, Ziegler AG. Infections in early life and development of celiac disease. *Am J Epidemiol.* 2017;186:1277–80.
  19. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:416–22.
  20. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:461–9.
  21. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:294–302.
  22. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:858–70.
  23. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito S, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010;159:217–22.
  24. Sarmiento L, Galvan JA, Cabrera-Rode E, Aira L, Correa C, Sariago S, et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol.* 2012;84:1049–53.
  25. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2333–40.
  26. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Marild K, Rasmussen T, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ.* 2019;364:l231.
  27. Bouziat R, Biering SB, Kouame E, Sangani KA, Kang S, Ernest JD, et al. Murine Norovirus Infection Induces TH1 Inflammatory Responses to Dietary Antigens. *Cell Host Microbe.* 2018;24:677–88.
  28. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017;356:44–50.
  29. Vaarala O, Jokinen J, Lahdenkari M, Leino T. Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:674–5.
  30. Simre K, Uibo O, Peet A, Tillmann V, Kool P, Hämäläinen AM, et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: the prospective DIABIMMUNE study. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1296–301.
  31. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, Johnston CW, Bernier SP, Russell AK, et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology.* 2016;151:670–783.
  32. Barbeau WE, Novascone MA, Elgert KD. Is celiac disease due to molecular mimicry between gliadin peptide-HLA class II molecule-T cell interactions and those of some unidentified superantigen? *Mol Immunol.* 1997;34:535–41.
  33. Caminero A, McCarville JL, Galipeau HJ, Deraison C, Bernier SP, Constante M, et al. Duodenal bacterial proteolytic activity determines sensitivity to dietary antigen through protease-activated receptor-2. *Nat Commun.* 2019;10:1198.
  34. Manavalan JS, Hernandez L, Shah JG, Konikara J, Naiyer AJ, Lee AR, et al. Serum cytokine elevations in celiac disease: association with disease presentation. *Hum Immunol.* 2010;71:50–7.
  35. Caminero A, Verdu EF. Celiac Disease: Should we care about microbes? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317:161–70.
  36. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol.* 2015;185:2969–82.
  37. Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol.* 2017;56:1669–74.
  38. Nistal E, Caminero A, Herran AR, Arias L, Vivas S, de Morales JM, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in

- adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:649–56.
39. Olivares M, Benitez-Paez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018;9:551–8.
  40. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* 2015;64:406–17.
  41. Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benitez-Paez A, Palau F, Parkhill J, et al. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome.* 2018;6:36.
  42. Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012;142:39–45.
  43. Koletzko S, Lee HS, Beyerlein A, Aronsson CA, Hummel M, Liu E, et al. Cesarean Section on the Risk of Celiac Disease in the Offspring: The Teddy Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:417–24.
  44. Lebwohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2014;46:36–40.