

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

ENFERMEDAD CELIACA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA PRESENTA JORGE HERNANDEZ CALLEROS

TUTOR: DR. JOSE LUIS LOPEZ ZARAGOZA



MÉXICO, D. F.

OCTUBRE, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jorge Hernández Calleros

FECHA: 13/10/04

FIRMA: J. Hernández

TUTOR

**Dr. José Luis López Zaragoza
Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ



DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRÁN



DR. ALFONSO GULIAS HÉRRERO



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRÁN

DR. JOSE LUIS LOPEZ ZARAGOZA



ASESOR DE TESIS
ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRÁN



DEDICATORIA

...Arlette por el impulso y el infinito.

...Padres por la vida y el consejo.

...Lu y Thomás por caminar juntos.

...Edy por los lunes.

...Ne por ser mi maestra.

...Nutrición por la enseñanza.

...Los Hernández por Lagos.

...Los Calleros por Guadalajara.

...Los Kuri por el apoyo.

INDICE

| | |
|-------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| OBJETIVOS..... | 19 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 20 |
| RESULTADOS..... | 21 |
| DISCUSIÓN..... | 24 |
| TABLAS..... | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 28 |

INTRODUCCION

La enfermedad celiaca se define como aquella condición en la que existe daño en la mucosa del intestino delgado proximal que mejora sensiblemente con el tratamiento en base a una dieta libre de gluten y que puede recaer cuando se tiene exposición a estas proteínas nuevamente. También se le conoce como sprue celiaco, enteropatía por gluten, sprue no tropical, síndrome celiaco, esteatorrea idiopática o mal absorción primaria **(1)**. Es una enfermedad inflamatoria auto inmune del intestino delgado causada por la ingestión de proteínas del gluten que se encuentran en alimentos como el trigo, la cebada y el centeno **(2)**. Uno de los aspectos de relevancia para el desarrollo de esta enfermedad es que requiere un fondo genético específico para la presentación de los antígenos, que es la expresión de las moléculas DQ2 o DQ8 del antígeno leucocitario humano clase II (HLA). Así mismo los pacientes tienen auto anticuerpos circulantes del tipo de la inmunoglobulina A (IgA) en contra de la enzima tisular transglutaminasa **(3)**.

La historia refiere a Areteo el Capadocio como el primero en describir la condición patológica de la enfermedad celiaca alrededor del siglo II d. C. **(1)**. Sin embargo fue Dicke, un pediatra holandés, quien observó que la enfermedad mejoraba durante la escasez alimentaria de la segunda guerra mundial y empeoraba cuando se tenía acceso nuevamente a los cereales **(4)**. Esta observación corroboró las hechas por Samuel Gee en 1887 y por Haas en 1924, quienes notaron que la cura de esta enfermedad estaba en mantener una dieta estricta que no tuviera cereales **(1)**. Dicke y van Der Kamer identificaron a los residuos de gliadina en el trigo y los residuos similares en la cebada y la avena como los agentes dañinos en la enfermedad celiaca **(7)**. El término "sprue" se acuñó en el siglo XVIII y proviene del holandés "spruw" que significa enfermedad aftosa, por las múltiples ocasiones en que la enfermedad se presenta con úlceras aftosas en estos pacientes **(7)**.

La enfermedad celiaca es probablemente la patología genética que más comúnmente afecta al hombre **(2)**. La patología que caracteriza al daño intestinal

causado por las proteínas del gluten es la atrofia de los *villi*, la disminución en la proporción de la altura de los *villi* con respecto a la profundidad de las criptas, un incremento en la cantidad de linfocitos intraepiteliales, daño celular extenso e infiltración de la lamina propria por células inflamatorias (5).

La presentación clínica de la enfermedad es muy variada y se basa a la clasificación de la misma tomando en cuenta la sintomatología gastrointestinal. La enfermedad celiaca clásica, también llamada activa o sintomática, se refiere a la presentación de la misma con diarrea como síntoma principal, con o sin mal absorción. En la enfermedad celiaca silente o asintomática, los síntomas intestinales no están presentes o son inespecíficos, pero el paciente puede referir otras molestias extraintestinales. La enfermedad celiaca latente puede encontrarse en una persona que desarrollará síntomas en el futuro, o que tuvo la enfermedad en el pasado y en la actualidad no tiene datos clínicos de la misma, aun con una dieta que incluya gluten (6). Existe un pequeño grupo de pacientes que tienen enfermedad celiaca refractaria o no clasificable que se define como una falla primaria o secundaria para restablecer la arquitectura y función normal de la mucosa intestinal, teniendo un apego estricto a una dieta libre de gluten en pacientes que tienen una enteropatía similar a la enfermedad celiaca (7). Se ha relacionado a la enfermedad celiaca refractaria con complicaciones poco frecuentes como yeyunoileitis ulcerativa, sprue colagenoso, cavitación de los nódulos linfáticos del mesenterio y linfoma intestinal (8).

En el pasado se consideraba que la enfermedad celiaca era rara y se calculaba su ocurrencia en 1 de cada 3345 personas a nivel mundial (6). Sin embargo Hin y colaboradores realizaron un escrutinio serológico acompañado de biopsias de mucosa del intestino delgado en el Reino Unido y demostraron que la prevalencia real en ese país puede ser tan alta como 1:300 (9). La mayor prevalencia ocurre en países de Europa occidental y en lugares a los que los habitantes de estos países han emigrado como Estados Unidos y Australia. Se considera que el diagnóstico de esta enfermedad en países de Sudamérica, Asia y el norte de

África se hace poco y por lo tanto la prevalencia puede ser mayor de la reportada. La enfermedad es rara en personas de ascendencia china, japonesa o afrocaribeña (4). En México no se conoce la prevalencia real de la enfermedad, sin embargo en otros países en donde la comunidad mexicana se ha estudiado se ha encontrado una prevalencia más baja que la reportada para las personas de origen europeo y es similar a la reportada en personas de origen árabe, judíos israelitas y chinos (1). La proporción de acuerdo al género se calcula en 2:1 siendo ligeramente más frecuente la enfermedad en las mujeres (1,4).

La enfermedad celiaca se puede presentar en cualquier edad aunque el diagnóstico es más frecuentemente hecho en adultos (10). La enfermedad celiaca en los niños se puede presentar entre los 4 y los 24 meses de edad y se manifiesta con retraso en el crecimiento, bajo peso, diarrea y distensión abdominal (4).

En cuanto a la fisiopatogenia de la enfermedad celiaca se han hecho avances importantes recientemente y se cree que las lesiones en la *lámina propia* de la mucosa intestinal son causadas por linfocitos CD4+ dirigidos en contra del gluten en individuos con los haplotipos HLA-DQ2/DQ8. Últimamente se ha demostrado que la interleucina 15 (IL-15) se sobre expresa de forma masiva en la *lámina propia* y en el epitelio intestinal de los pacientes con enfermedad celiaca activa o refractaria. La IL-15 induce la expansión y la sobrevivencia de las clonas de linfocitos intraepiteliales anormales que caracterizan a la enfermedad celiaca y promueven la toxicidad celular y la secreción de interferón gamma en contra de las células epiteliales (11). Así mismo se demostró que los pacientes con enfermedad celiaca refractaria tienen una aberración cromosómica que lleva a la trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 1 (1q22-q44) en las clonas de linfocitos intraepiteliales y también en un paciente se demostró dicha aberración en células de sangre periférica y de la médula ósea (12).

Los pacientes que tiene enfermedad celiaca pueden al mismo tiempo tener otras enfermedades o manifestaciones auto inmunes con mayor frecuencia que la población general. En algunos estudios se han descrito cerca de 100 enfermedades que se presentan de forma concomitante con la enfermedad celiaca **(13)**. Es posible que varias de las enfermedades que se describen en ese estudio tengan una relación coincidental con la enfermedad celiaca, pero existen varias asociaciones que se han logrado establecer de manera contundente. Se sabe que la prevalencia de la enfermedad celiaca en niños y adultos con diabetes mellitus tipo 1 es mucho más grande que la de la población general (4.1% vs 0.3%). Este hecho ha llevado a varios investigadores a proponer que se realice un escrutinio para enfermedad celiaca en todos aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 **(13,14)**. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es frecuente que existan periodos repetidos de hipoglucemia asociada a la mal absorción de nutrientes y no al descontrol o mal control de la enfermedad **(14)**. Muchas de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad son más evidentes en los pacientes pediátricos y esto es probablemente porque la enfermedad celiaca en este grupo de edad es más frecuentemente silente **(1,4,6,10,14)**.

La dermatitis herpetiforme se puede considerar como una manifestación extraintestinal de la enfermedad celiaca. Se presenta como un eritema pruriginoso y que puede tener relación o no con síntomas gastrointestinales **(5)**. Se ha reportado que hasta el 5% de los pacientes con enfermedad celiaca tienen dermatitis herpetiforme, la cual remite con la instalación de una dieta estrictamente libre de gluten **(13)**.

La prevalencia de otras enfermedades auto inmunes en pacientes con enfermedad celiaca se incrementa conforme aumenta la edad en el momento del diagnóstico. Este hecho sugiere fuertemente que la prevalencia del resto de las enfermedades auto inmunes relacionadas con la enfermedad celiaca depende del tiempo de exposición al gluten **(15)**.

Las complicaciones neurológicas ocurren en el 8%-10% de los pacientes con enfermedad celiaca (16). Recientemente se ha reportado una alta frecuencia de sensibilidad al gluten en pacientes con afección al sistema nervioso, sin manifestaciones gastrointestinales y sin diagnóstico claro (17). Las manifestaciones neurológicas más comúnmente encontradas en los pacientes con enfermedad celiaca son ataxia y neuropatía periférica, sin embargo se han informado pacientes con epilepsia, calcificaciones cerebrales, demencia, enfermedad psiquiátrica, miopatía y leucoencefalopatía multifocal progresiva (16). Un informe de pacientes con ataxia idiopática demostró que la prevalencia de anticuerpos anti gliadina y anticuerpos anti endomisio es significativamente más alta en estos pacientes que en el grupo control. El grupo de pacientes estudiado no tenía manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, pero no tenían algún signo neurológico diferente a los del grupo control. Por este motivo los autores sugieren que se debe buscar de manera intencionada la enfermedad celiaca en los pacientes con síndromes atáxicos de etiología indeterminada (18). Por otro lado se ha descrito que en el 35% de los pacientes con manifestaciones neurológicas relacionadas con la enfermedad celiaca, este diagnóstico se hace desde un año hasta 60 años después de la aparición de los síntomas neurológicos y en más de la mitad de los casos, el diagnóstico se hace al mismo tiempo por la existencia de sintomatología gastrointestinal (16).

Otro grupo de enfermedades que tiene relación con la enfermedad celiaca son las enfermedades de la colágena. De este grupo la más frecuentemente encontrada es el síndrome de Sjögren, que puede pasar desapercibido ya que las manifestaciones de *sicca* suelen ser poco evidentes (5). En pacientes adolescentes la artritis reumatoide juvenil puede coexistir con la enfermedad celiaca pero, a diferencia de aquellos pacientes que únicamente tienen artritis reumatoide, los que tienen asociada la enfermedad celiaca mejoran sensiblemente con la dieta libre de gluten. Este hecho no se ha reportado con patologías como diabetes mellitus tipo 1 o patologías auto inmunes de la tiroides (15).

La tiroiditis auto inmune se ha visto relacionada con la enfermedad celiaca, sin embargo no existe una asociación tan fuerte de esta patología como para sugerir que se deba buscar de manera intencionada en estos enfermos. En aquellos pacientes que tienen diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis auto inmune, la asociación parece tomar más fuerza **(15)**.

La osteomalacia, la osteopenia y la osteoporosis son afecciones que frecuentemente se encuentran en personas con enfermedad celiaca. La densidad mineral ósea se encuentra generalmente disminuida, lo cual conlleva un elevado riesgo de fracturas o deformidad si el paciente se encuentra en la etapa de crecimiento. En pacientes jóvenes con osteoporosis o fracturas patológicas que no encuentran explicación se debe buscar intencionadamente la enfermedad celiaca. En aquellos que tienen este diagnóstico y no mejoran en cuanto a la densidad ósea con la dieta libre de gluten se debe realizar una nueva biopsia e investigar el apego a la dieta **(1,4,5,6)**.

Algunos autores han recomendado la vacunación en contra de *Streptococcus pneumoniae* en los pacientes con enfermedad celiaca ya que se ha demostrado que puede ocurrir la atrofia esplénica en este grupo **(5)**.

Además de las patologías mencionadas previamente se ha relacionado a la enfermedad celiaca con varias otras manifestaciones auto inmunes, entre las que se cuentan, con diferentes prevalencias de acuerdo a la serie que se revise, la alopecia, la hepatitis auto inmune, las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, la gastritis atrófica, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la anemia, neutropenia y trombocitopenia autoinmunes y la insuficiencia suprarrenal. Existen además, informes de pacientes con enfermedad celiaca que tienen más de una enfermedad auto inmune relacionada **(1,4,5,6,9,10,15,16)**.

Se ha demostrado que la enfermedad celiaca puede manifestarse de otras formas diferentes a las clásicas y por esta razón se ha buscado en otros grupos de pacientes. En un estudio se tomaron determinaciones de anticuerpos anti gliadina en pacientes con síndrome de intestino irritable diagnosticado de acuerdo a los criterios de Roma II. Una proporción importante de los pacientes estudiados tuvieron serología positiva para enfermedad celiaca y se les practicó una endoscopia con toma de biopsia de la mucosa del duodeno. Se encontró una prevalencia del 8% de enfermedad celiaca en los pacientes con diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable lo cual hace pensar que la sintomatología puede confundirse y los autores recomiendan realizar serología para enfermedad celiaca a los pacientes con síndrome de intestino irritable **(19,20)**. Posteriormente se ha demostrado que en los pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea tiene un alto valor costo-beneficio realizar pruebas para diagnosticar enfermedad celiaca antes de iniciar tratamiento en contra del síndrome de intestino irritable en lugares en los que la prevalencia de la enfermedad celiaca es alta **(21)**.

La enfermedad celiaca se ha relacionado con una mayor incidencia en la presentación de neoplasias hematológicas como el linfoma intestinal de células T. La enfermedad celiaca refractaria se ha considerado por algunos como un linfoma intraepitelial de bajo grado, por lo tanto precursor de linfoma intestinal de células T **(8,12)**. La prevalencia de la enfermedad celiaca refractaria y de las neoplasias hematológicas relacionadas se desconoce sin embargo los estudios más recientes demuestran la asociación entre ambas patologías **(8,11,12)**. Otras neoplasias hematológicas que se han encontrado en pacientes con enfermedad celiaca son el mieloma múltiple y la enfermedad de Hodgkin.

También se ha asociado a la enfermedad celiaca con neoplasias sólidas en una proporción mayor a la de la población general. La frecuencia aumenta en cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de pulmón **(13)**.

El diagnóstico de la enfermedad celiaca no es fácil de realizar. Antes que nada el médico tratante debe sospecharlo y considerarlo probable. La falta de especificidad de la sintomatología de la enfermedad celiaca hace que los diagnósticos diferenciales sean muchos.

Las manifestaciones de la enfermedad celiaca son muy variadas y se pueden dividir en gastrointestinales y extraintestinales. En los infantes la sintomatología puede comenzar una vez que se instalan los cereales en la dieta, lo cual puede variar entre los 4 y los 24 meses de edad **(1,3,4)**. El 25% de los infantes con enfermedad celiaca tiene manifestaciones desde el nacimiento y más de la mitad desarrollan manifestaciones en los primeros 6 meses de vida. La diarrea es el síntoma más común en esta edad seguida por la distensión abdominal y el retraso en el crecimiento. Puede existir hipotonía, anorexia, vómito, irritabilidad y constipación alternando con la diarrea y la distensión abdominal. En algunos casos existe dolor abdominal que puede ser de intensidad leve a moderada, sin embargo, si la intensidad es grave se puede confundir con obstrucción intestinal llegando a laparotomía exploradora como parte de su abordaje diagnóstico **(1)**.

Los niños y adolescentes tienen generalmente manifestaciones extraintestinales que pueden o no acompañar a los síntomas gastrointestinales. Es frecuente que los niños tengan estatura y peso bajos, anemia sin causa aparente y sintomatología neurológica **(6)**. La sintomatología puede remitir en la adolescencia de manera espontánea aun sin tratamiento solamente para recidivar en la etapa adulta.

En adultos las manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca se presentan con más frecuencia entre la tercera y quinta décadas pero en algunos pacientes se puede manifestar en edades más avanzadas. La gravedad de los síntomas generalmente es proporcional al grado de mal absorción. La diarrea es la manifestación más frecuente en los pacientes con enfermedad celiaca y puede estar acompañada de flatulencia y distensión abdominal, así como pérdida de

peso incluso con un adecuado aporte calórico **(22)**. En los adultos la forma de presentación y diagnóstico de la enfermedad puede tener muchas variantes. La mayoría de los pacientes acuden al médico por diarrea crónica y mal absorción, sin embargo, una buena parte de los diagnósticos se hace como escrutinio en familiares asintomáticos de los pacientes. En estas personas las manifestaciones pueden ser extraintestinales y no es raro encontrar enfermedad celiaca en mujeres que se estudian por infertilidad o por abortos repetidos, así como en pacientes con dispepsia o síndrome de intestino irritable **(6,22)**. Las personas que deben ser sometidas a escrutinio para enfermedad celiaca son, en primer lugar, los parientes de primera línea de los afectados y aquellos enfermos de diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, **(23)** hepatopatía crónica, o hipertransaminasemia sin causa aparente **(24)** debido a la alta prevalencia de la enfermedad en estos grupos.

El diagnóstico, como se mencionó antes, debe sospecharse, pero para tener una confirmación adecuada de la enfermedad celiaca se debe realizar una biopsia de mucosa de duodeno. Este estudio es el estándar de oro en el diagnóstico de la enfermedad celiaca **(25)**. El procedimiento está indicado en cualquier paciente con una historia clínica sugerente de enfermedad celiaca, particularmente en individuos con poca sintomatología o síntomas inespecíficos pero con historia familiar. La biopsia debe ser tomada de la segunda porción del duodeno y se deben tomar con una pinza grande y en múltiples sitios para evitar dificultades en la interpretación patológica **(1,22)**.

Los marcadores serológicos de la enfermedad celiaca se encuentran elevados en los pacientes que no tienen tratamiento. Una vez que los pacientes llevan una dieta libre de gluten estos anticuerpos desaparecen. Se han estudiado varios anticuerpos como marcadores de la enfermedad celiaca. Los anticuerpos antireticulina fueron los primeros en describirse en 1971. Recientemente se ha descrito que son específicos pero con baja sensibilidad para la enfermedad y en la actualidad su uso ha disminuido por el descubrimiento de nuevos anticuerpos con una sensibilidad mayor. Los anticuerpos antigliadina son inmunoglobulinas A y G

en contra de la gliadina del trigo. La sensibilidad ha encontrado 100% con las inmunoglobulinas G y 89% con las inmunoglobulinas A. Se recomienda solicitar ambos y en conjunto con la medición de la inmunoglobulina A total ya que en los individuos con enfermedad celiaca que tienen deficiencia de esta inmunoglobulina tendrán resultado negativo para IgA y pueden ser positivos para IgG. Otras patologías que tienen anticuerpos antigliadina son el sprue tropical, la enfermedad de Crohn, la enteritis eosinofílica, la nefropatía por IgA y la intolerancia a la lactosa. Los anticuerpos antiyeyuno se han descrito también, sin embargo no se han utilizado tan extensamente y parece tener características similares a los anticuerpos antigliadina y antireticulina. Los anticuerpos antiendomiso se han relacionado fuertemente con la enfermedad celiaca y se ha descrito que tienen una sensibilidad de 97%-100% y una especificidad de 98%-99%. Los anticuerpos antiendomiso parecen ser superiores a los anticuerpos antigliadina como método de escrutinio en poblaciones con alta prevalencia de enfermedad celiaca. La combinación de ambos ha demostrado tener un valor predictivo positivo y negativo cercano al 100%. Por lo tanto, si cualquiera de las dos pruebas es positiva se deberá realizar una biopsia duodenal, pero si ambas son negativas la probabilidad de tener la enfermedad celiaca es muy baja. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular se demostraron al encontrar que esta enzima es el antígeno para los anticuerpos antiendomiso. La sensibilidad y especificidad de los mismos es de 95% y 94% respectivamente en pacientes sin tratamiento y se ha demostrado la efectividad de la prueba para encontrar a los pacientes con enfermedad celiaca y deficiencia total de IgA (1).

Los estudios de imagen también son útiles para el diagnóstico de la enfermedad celiaca aunque los hallazgos no son específicos de ésta. El estudio que más información puede arrojar es el tránsito intestinal con bario. Los hallazgos más frecuentes son dilatación intestinal, floculación y segmentación de la columna de bario. También se encuentra una pérdida del patrón mucoso en el 85% de los individuos con enfermedad celiaca acompañado de un estrechamiento de las válvulas conniventes con engrosamiento de los pliegues mucosos e incremento en

la separación de los mismos. En algunos pacientes los hallazgos se pueden confundir con los que se ven en la enfermedad de Crohn y en escleroderma. Aunque el 25% de los pacientes no tienen anomalías en los estudios radiológicos, el examen de imagen es importante sobre todo cuando hay dolor abdominal para excluir complicaciones como ulceraciones, perforación o estenosis (1).

La diarrea es el síntoma más frecuente de la enfermedad celiaca, pero ésta debe mejorar cuando se instala el tratamiento con dieta libre de gluten. Hasta el 17% de los pacientes con enfermedad celiaca pueden experimentar diarrea crónica aun después de tener un tratamiento adecuado. En este grupo se han estudiado las causas de dicha persistencia y se ha demostrado que otras enfermedades que ocasionan diarrea pueden coexistir con la enfermedad celiaca. Las causas de diarrea crónica en los pacientes con enfermedad celiaca y tratamiento adecuado son varias, entre las que se cuentan por frecuencia, colitis microscópica, esteatorrea secundaria a insuficiencia pancreática, intolerancia a la lactosa o fructosa, incontinencia fecal por disfunción del esfínter anal y síndrome de intestino irritable. Solamente una proporción muy pequeña de pacientes continúa teniendo anticuerpos positivos o atrofia intestinal a pesar del tratamiento. Por esta razón, aunque la posibilidad de trasgresión dietética existe, se deben investigar otras causas de diarrea crónica en pacientes con enfermedad celiaca y tratamiento adecuado (26, 27).

La anemia por deficiencia de hierro en los pacientes con enfermedad celiaca se ha atribuido en gran medida a la mal absorción de este elemento de la dieta. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con enfermedad celiaca tienen sangrado gastrointestinal oculto hasta en el 50% de los casos, lo cual puede contribuir de manera directa a la anemia por deficiencia de hierro (28).

El tratamiento convencional de la enfermedad celiaca es una dieta libre de gluten lo que incluye eliminar los productos que contengan trigo, cebada y centeno.

Existe controversia acerca de la toxicidad de la avena para estos pacientes y hay quienes recomiendan eliminarla de la dieta también. En muchas ocasiones la harina de avena está contaminada con partículas de trigo lo que la hace estar contraindicada para los pacientes con enfermedad celiaca. Es necesario que la información acerca de la enfermedad sea clara y que se trabaje en conjunto con una persona especializada en el tipo de dieta de estos pacientes. En la actualidad hay muchos países en los que se puede conseguir productos libres de gluten por prescripción médica. No se debe olvidar que los excipientes de muchos medicamentos pueden contener gluten y se debe informar de esto a los pacientes ya que la toma de medicamentos no prescritos puede condicionar a falla en la evolución. Una dieta libre de gluten contiene poco residuo por lo que puede complicar al paciente con constipación. Este problema responde con frecuencia a la administración de fibra de arroz o *Ispagula husk*. Por otro lado, una vez que se inicia el tratamiento dietético en los pacientes con enfermedad celiaca se debe pensar en corregir las deficiencias que pueda tener como son hierro, calcio, ácido fólico y, en raras ocasiones, vitamina B12.

Con el tratamiento dietético se debe observar una importante mejoría en dos a cuatro semanas. La monitorización de dicha mejoría es clínica, con la disminución de la serología (anticuerpos antigliadina, antireticulina y antitransglutaminasa) y con la mejoría de la morfología intestinal en la biopsia después de 3 a 4 meses. Algunos centros no recomiendan repetir la endoscopia y toma de biopsia una vez instalado el tratamiento, sobre todo si la respuesta es adecuada.

En algunos casos seleccionados el tratamiento con esteroides mejora la sintomatología en los pacientes con enfermedad celiaca. La indicación para tratamiento con esteroides es una crisis celiaca que se refiere a la presentación de diarrea aguda, grave, con deshidratación grave, pérdida de peso, acidosis, hipocalcemia e hipoproteinemia. Se utilizan dosis altas de esteroides por un periodo corto. Otro problema que se debe tratar con esteroides es la reacción anafiláctica a la gliadina que algunos pacientes pueden experimentar en el reto

con gluten. Esta complicación se presenta secundaria a una carga alta de gluten posterior al tratamiento con dieta libre de esta proteína para corroborar el diagnóstico. Actualmente esta prueba diagnóstica está en desuso pero se puede observar la complicación de la misma en pacientes con trasgresión dietética importante. El uso de esteroides por periodos largos se utiliza como complemento de la dieta libre de gluten únicamente en pacientes con hipoalbuminemia grave. La utilización de 6-mercaptopurina o azatioprina como medicamentos ahorradores de esteroides se ha reportado como útil en algunos casos. En los pacientes que no mejoran con el tratamiento agresivo se debe sospechar falta de adherencia al tratamiento o la presencia de linfoma o yeyunitis ulcerosa **(1)**.

Se ha reportado que fumar puede ser un factor protector en contra de la enfermedad celiaca. No se conoce bien el mecanismo por el cual fumar es benéfico, sin embargo se cree que es la nicotina debido a que su aplicación transdérmica a pacientes con colitis ulcerosa activa parece mejorar la sintomatología. Snook concluyó en un estudio que el hecho de fumar puede tener un efecto protector importante en el desarrollo de la enfermedad celiaca en la etapa adulta. Esta aseveración debe ser confirmada, pero en caso de aceptarse este hecho la terapia con nicotina puede utilizarse en sus varias presentaciones para el tratamiento de la sintomatología de la enfermedad celiaca activa **(29, 30)**.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar las características epidemiológicas de la enfermedad celiaca en los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir los antecedentes hereditarios y personales en los pacientes con enfermedad celiaca del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.
- Describir las características clínicas, serológicas, radiológicas, endoscópicas e histopatológicas en este grupo de pacientes.
- Describir la comorbilidad auto inmune o neoplásica en este grupo de pacientes.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y retrospectivo en el que se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que tuvieran diagnóstico de enfermedad celiaca a su ingreso, durante su internamiento o a su egreso desde 1993 hasta el año 2003. Se buscó intencionadamente como enfermedad celiaca, sprue celiaco o enteropatía por gluten. En el estudio se incluyó únicamente aquellos pacientes que tuvieran el diagnóstico corroborado con serología y biopsia de mucosa duodenal. El estudio de tránsito intestinal no fue indispensable para este estudio, sin embargo en los que tenían este examen se analizaron sus características.

Del expediente clínico se obtuvieron la edad y género de los enfermos y se revisó de la última historia clínica de cada uno los antecedentes heredo-familiares y antecedentes personales. Así mismo se buscó la serología para enfermedad celiaca con los anticuerpos antireticulina, antigliadina, antiendomiso, antiyeyunales o antitransglutaminasa. Se revisaron los estudios de tránsito intestinal y endoscopia para cada paciente y el reporte de la biopsia de mucosa duodenal por el departamento de Patología en caso de existir.

Finalmente se identificó la lista de diagnósticos de cada paciente y, en aquellos que tuvieran el diagnóstico de alguna enfermedad auto inmune o enfermedades asociadas a la enfermedad celiaca se buscó el estudio que la corroborara, desde estudios clínicos hasta estudios de laboratorio, gabinete y especializados.

RESULTADOS

Se revisó un total de 27 expedientes de acuerdo a la base de datos del archivo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que tenían el diagnóstico de enfermedad celiaca. De este total de expedientes se excluyeron 14 por no contar con el diagnóstico de enfermedad celiaca y tres por no contar con los estudios completos de serología y/o biopsia de mucosa duodenal.

La mediana de la edad de los pacientes fue de 58 años con un rango de 33 a 80 años. El 70% (7) fueron mujeres con una mediana de edad de 57 años y un rango de 33 a 67 años y el 30% (3) fueron hombres con una mediana de edad de 63 años y un rango de 56 a 80 años.

Se revisaron los antecedentes heredo-familiares en primer grado de los pacientes con enfermedad celiaca y se encontraron dos familiares con diabetes mellitus tipo 1, un familiar con asma, un familiar con artritis reumatoide, epilepsia en un caso, cáncer de mama y cáncer gástrico en un caso respectivamente. No hubo antecedentes heredo-familiares de enfermedad inflamatoria intestinal ni de enfermedades tiroideas.

Los antecedentes personales reportaron tabaquismo en tres pacientes y la presencia de abortos en dos mujeres. De este grupo una mujer tuvo tres abortos de 6 embarazos, con los otros tres logrados a término y la otra paciente tuvo un aborto de 4 embarazos con el resto logrado a término. Del resto de las mujeres dos no habían tenido embarazos, una por no haber tenido vida sexual activa por su profesión y la otra a pesar de haberlo intentado.

En cuanto a las características clínicas de la enfermedad el 100% de los pacientes acudió con diarrea como síntoma principal. Solamente tres pacientes refirieron dolor abdominal en su abordaje inicial y 8 refirieron pérdida de peso asociada al

inicio de la diarrea. Los diez pacientes refirieron sintomatología general como astenia, adinamia, hiporexia y fatiga.

La serología para enfermedad celiaca se determinó en todos los pacientes. En ocho pacientes se realizó determinación de anticuerpos antireticulina, antigliadina y antiendomiso y en dos pacientes se realizó determinación de anticuerpos antigliadina y antiendomiso únicamente. A ningún paciente se le realizó determinación de anticuerpos antiyeyunales o antitransglutaminasa. Los anticuerpos antireticulina fueron positivos en un paciente y en los otros siete resultaron indeterminados. Los anticuerpos IgG antigliadina fueron positivos en 9 de 10 pacientes y los anticuerpos IgA antigliadina fueron positivos en el total de la población estudiada. Los anticuerpos antiendomiso resultaron positivos solamente en 4 pacientes.

El tránsito intestinal se realizó al 80% pacientes estudiados de los cuales el 25% fue reportado como normales por el departamento de Imagenología. Otro 25% fue reportado como tránsito acelerado pero con mucosa normal y el 50% restante se reportó con datos de mal absorción intestinal.

Los estudios endoscópicos fueron hechos en todos los pacientes. A los diez pacientes se les practicó endoscopia alta con duodenoscopia y a una paciente se le realizó además, una enteroscopia. El reporte de los estudios endoscópicos fue duodenitis crónica en el 70% de los casos, atrofia intestinal en el 20% de los casos y compatible con enfermedad celiaca en el 10% de los casos. Fueron tomadas varias biopsias de la segunda porción del duodeno en todos los pacientes y los reportes de histopatología fueron compatibles con enfermedad celiaca en el 70% de los casos y en el 30% restante el diagnóstico fue descriptivo: atrofia moderada a intensa de las vellosidades intestinales y aumento de los linfocitos intraepiteliales. En un paciente se reportó linfoma no Hodgkin intestinal en una de las biopsias. Este paciente tenía diagnóstico de enfermedad celiaca previamente.

La patología asociada a la enfermedad celíaca que se encontró en los pacientes fue muy diversa. La condición mórbida que se encontró con más frecuencia fue osteoporosis con una prevalencia del 30% corroborada por densitometría ósea. La esteatosis hepática se reportó en dos pacientes y se estudió con pruebas de funcionamiento hepático que reportaron hipertransaminasemia y con biopsia hepática en un paciente que demostró cirrosis hepática con actividad y esteatosis microvesicular. En estos dos pacientes se descartó etiología viral y se realizaron anticuerpos antimitocondriales y anti músculo liso que fueron negativos por lo que la patología hepática se atribuyó a la enfermedad celíaca. Se encontró enfermedad de Sjögren en un paciente y el factor reumatoide y los anticuerpos anti Ssa y anti SSb se encontraron elevados. Un paciente continuó con diarrea después del tratamiento y al estudiarlo se encontró insuficiencia pancreática por pancreatitis crónica. De las patologías malignas se encontraron dos casos en este grupo de pacientes: un paciente con linfoma no Hodgkin intestinal y un paciente con cáncer de colon. Por último, se encontró un paciente con alergia al yodo manifestada por anafilaxia en una tomografía.

DISCUSIÓN

En este estudio se identificaron y estudiaron de manera retrospectiva 10 pacientes con enfermedad celiaca en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. El 70% de los pacientes fueron mujeres, prevalencia que no coincide con la reportada en la literatura mundial ya que aunque esta enfermedad se presenta más frecuentemente en mujeres, no es con una proporción tan grande hacia este género. La edad promedio de presentación de esta serie fue arriba de 50 años, lo cual tampoco coincide con lo reportado en la literatura mundial, sin embargo debemos remarcar que el hospital en el cual fue realizado el estudio no cuenta con un departamento de Pediatría y la edad mínima para ingresar a dicho instituto es de 18 años.

Como parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y que deben hacer sospecharla se encuentra la carga genética para otro tipo de enfermedades auto inmunes y la presencia de infertilidad y/o abortos. Se revisaron los antecedentes heredo-familiares para poder corroborar lo establecido en la literatura acerca de la carga genética. Por otro lado, una paciente de nuestra serie tenía diagnóstico de infertilidad primaria y dos pacientes más habían tenido abortos en más de una ocasión.

Se sabe, por otro lado, que la enfermedad celiaca se asocia en su presentación o durante su evolución con otras enfermedades auto inmunes. En nuestro estudio este hecho se corroboró, sin embargo debemos hacer notar que la enfermedad con la cual se relaciona en su mayoría es con la diabetes mellitus tipo 1 y en este estudio ninguno de los pacientes con enfermedad celiaca tuvo esta patología. Sin embargo, la relación con otras patologías de corte auto inmune y con neoplasias se pudo demostrar.

La serología y los estudios de gabinete también concordaron con el diagnóstico y con lo establecido a nivel mundial. Es cierto que ninguno de los pacientes estudiados tiene determinación de inmunoglobulina A sérica, pero todos cuentan

con serología positiva ya sea con anticuerpos antireticulina, anticuerpos anti gliadina o anticuerpos antiendomiso. La determinación de anticuerpos antiyeyunales no se realiza en este instituto y está descrito su uso en forma experimental mayormente. Los determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tampoco se realiza en este instituto, pero en ninguno de los casos fue necesario tenerlos. Los estudios de gabinete como tránsito intestinal y endoscopia concuerdan con los hallazgos típicos de la enfermedad celiaca.

A pesar de que solamente el 70% de los reportes de Patología fueron compatibles con la enfermedad celiaca, el 30% restante fue reportado de manera descriptiva y los hallazgos histopatológicos fueron los típicamente descritos en la literatura para la enfermedad celiaca.

Cabe mencionar que la enfermedad celiaca no es muy prevalente en México y la muestra de pacientes de este instituto no es representativa de la población general porque no están incluidos pacientes pediátricos, sin embargo podemos asegurar que las características clínicas, serológicas, de gabinete y patológicas no son diferentes a las de lugares en donde la enfermedad celiaca se presenta con mayor frecuencia. Por otro lado debemos enfatizar que para hacer un diagnóstico fidedigno de esta patología el primer paso es sospecharla y se conoce que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variadas, por tal motivo en pacientes que tengan alguna enfermedad auto inmune como diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades tiroideas o de la colágena, así como en aquellos que tengan enfermedad inflamatoria intestinal o síndrome de intestino irritable se deberá investigar la presencia concomitante de enfermedad celiaca.

El propósito de este estudio no era conocer la respuesta al tratamiento en la enfermedad celiaca, sin embargo la sospecha y diagnóstico de esta patología puede modificar de manera significativa la calidad de vida de pacientes en los que se hacen diagnósticos de exclusión.

TABLAS

| EDAD | MEDIANA | RANGO |
|-------------|----------------|--------------|
| TOTAL | 58 | 33-80 |
| MUJERES | 57 | 33-67 |
| HOMBRES | 63 | 56-80 |

Tabla 1. Distribución de la edad en el grupo de estudio.

| GENERO | n | % |
|---------------|----------|----------|
| FEMENINO | 7 | 70 |
| MASCULINO | 3 | 30 |

Tabla 2. Distribución por género.

| ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES | n |
|--|----------|
| Diabetes mellitus tipo 1 | 2 |
| Artritis reumatoide | 1 |
| Epilepsia | 1 |
| Asma | 1 |
| Cáncer gástrico | 1 |
| Cáncer de mama | 1 |

Tabla 3. Antecedentes heredofamiliares.

| ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS | n | % |
|--|----------|----------|
| Osteoporosis | 3 | 30 |
| Esteatosis hepática | 2 | 20 |
| Enfermedad de Sjögren | 1 | 10 |
| Pancreatitis crónica | 1 | 10 |
| Alergia al yodo | 1 | 10 |
| Linfoma no Hodgkin intestinal | 1 | 10 |
| Cáncer de colon | 1 | 10 |

Tabla 4. Antecedentes personales patológicos.

| OTROS ANTECEDENTES | n | % |
|---------------------------|----------|----------|
| Tabaquismo | 3 | 30 |
| Abortos | 2 | 28* |
| Nuliparidad | 2 | 28* |
| Infertilidad | 1 | 10 |

Tabla 5. Otros antecedentes. (*) El porcentaje se tomó en cuenta para las mujeres únicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGA Technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526-1540.
2. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue, L. Shan et al, *Science* 2002;297:2275-2279.
3. Gluten and the gut-Lessons for immune regulation, D. Schuppan, E. G. Hahn, *Science* 2002;297:2218-2220.
4. Celiac sprue, R. J. Farrell, C. P. Kelly, *N Engl J Med* 2002;346(3):180-188.
5. AGA Medical position statement: Celiac sprue, *Gastroenterology* 2001;120:1522-1525.
6. Coeliac disease, P. Green, B. Jabri, *Lancet* 2003;362:383-391.
7. Refractory celiac disease, B. Ryan, D. Kelleher, *Gastroenterology* 2000;119:243-251.
8. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma, C. Cellier et al, *Lancet* 2000;356:203-208.
9. Coeliac disease in primary care: a case finding study, H. Hin et al, *BMJ* 1999;318:164-167.
10. Prevalence of celiac disease among children in Finland, M. Mäki, et al, *N Engl J Med* 2003;348:2517-2524.
11. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease, J.J. Mention et al, *Gastroenterology* 2003;125:730-745.
12. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue, V. Verkarre et al, *Gastroenterology* 2003;125:40-46.
13. Coeliac disease – associated disorders and survival, P. Collin et al, *Gut* 1994;35:1215-1218.
14. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes, M. Freemark and L. Levitsky, *Diabetes Care* 2003;26(6):1932-1939.
15. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders of patients with celiac disease, A. Ventura et al, *Gastroenterology* 1999;117:297-303.

16. Celiac neuropathy, R. L. Chin et al, *Neurology* 2003;60:1581-1585.
17. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications, G. Gobbi et al, *Lancet* 1992;340:439-443.
18. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features, M. T. Pellechia et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:32-35.
19. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling Rome II criteria referred to secondary care, D. S. Sanders et al, *Lancet* 2001;358:1504-1508.
20. Celiac sprue as a possible cause of symptoms in presumed irritable bowel syndrome, W. L. Hasler, *Gastroenterology* 2002;122:2086-2087.
21. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis, B. Spiegel et al, *Gastroenterology* 2004;126:1721-1732.
22. Diagnosis of celiac sprue, J. Trier, *Gastroenterology* 1998;115:211-216.
23. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease, L. Gale et al, *Gut* 1997;40:482-496.
24. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease, G. Novacek et al, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-288.
25. Biopsy is the gold standard of diagnosis of celiac sprue, J. Murray and P. Green, *Gastroenterology* 1999;116(5):1273.
26. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet, K. Fine et al, *Gastroenterology* 1997;112:1830-1838.
27. Persistence of diarrhea in treated celiac sprue: Refractory disease or another organ's malfunction?, G. Gray, *Gastroenterology* 1997;112:2146-2147.
28. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue, K. Fine, *N Engl J Med* 1996;334:1163-1167.
29. Adult coeliac disease and cigarette smoking, J. A. Snook et al, *Gut* 1996;39:60-62.

30. Smoking benefits celiac sprue and pouchitis: Implications for nicotine therapy?, W. Sandborn, *Gastroenterology* 1997;112(3):1048-1050.