

22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

63

ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO Y EL EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LOS NIVELES SERICOS. ESTUDIO RETROSPECTIVO

TESIS QUE PRESENTA
MARIO CESAR PELAEZ LUNA
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA



INCMN
SZ

ASESOR: DR. GUILLERMO B. ROBLES DIAZ

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

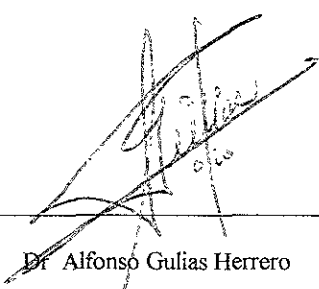
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUSIRAN"
RECTORADO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA



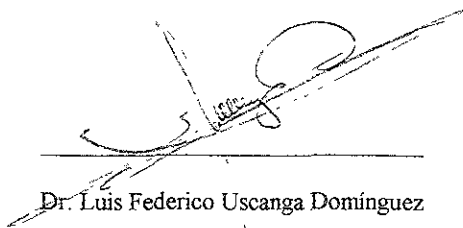
Dr. Guillermo Robles Díaz

ASESOR DE TESIS



Dr. Alfonso Gulías Herrero

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUSIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

A mi familia, amigos y enfermos

INDICE

INTRODUCCION.	1
OBJETIVO	7
HIPOTESIS	8
VARIABLES	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
Tabla 1	13
Tabla 2	13
Tabla 3	14
Tabla 4	14
Figura 1	15
Figura 2	15
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad celiaca (EC) o enteropatía sensible al gluten es un trastorno crónico de malabsorción del intestino delgado causado por exposición al gluten de la dieta que afecta a individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por atrofia de las vellosidades intestinales, incremento en linfocitos intraepiteliales y daño extenso de la superficie celular e infiltración de la lamina propia por células inflamatorias (1-3) Se ha reportado una relación mujer hombre de 2:1

El gluten es una fracción proteica del trigo. Está conformado por cuatro componentes proteicos prolaminas (gliadina), gluteinas, albúmina y globulinas. Las prolaminas, mediante electroforesis, se subdividen en gliadinas alpha, beta, gamma y omega, responsables del daño característico de la mucosa observado en la EC (4,5)

Aunque sabemos que el gluten es responsable de la EC , el mecanismo por el que un individuo la desarrolla aún se desconoce. Existen varios factores que intentan explicar la susceptibilidad al daño asociado al gluten.

1 Factores genéticos Se sugiere la existencia de factores hereditarios con base en la asociación de la EC con haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (HLA-DR4, DQw2, DQA1 0501, DQB0201, DR5DQw7, DR7DQw2) que ocurre en 98% de los casos y en el hallazgo de EC en 10 a 20% de familiares de primera línea de enfermos que la padecen, sin embargo, la concordancia de la enfermedad de 30-50% en hermanos HLA idénticos y de 70-100% en gemelos idénticos, encontrada en otros estudios no apoya por completo esta teoría.(1,2,5,6)

2 Factores inmunológicos Se ha propuesto que existan factores adicionales, como la exposición al adenovirus 12, en individuos susceptibles a desarrollar EC, puesto que la proteína “E1b” del virus, presenta similitud con una secuencia de aminoácidos de la gliadina alfa, desarrollando inmunidad cruzada (2,4). Así, la gliadina alfa sola, o bien en conjunto con el adenovirus, activan la formación de anticuerpos antigliadina, que desencadenan una reacción citotóxica en contra de las células absorbivas, además de activar la vía del complemento. Estos sucesos, asociados a alteraciones en la respuesta inmune celular descritas en pacientes con EC, producen la lesión de la mucosa intestinal.(2) Aunque esta teoría cumple con los criterios de una enfermedad autoinmune, los resultados y reportes contradictorios en diversos estudios han provocado que cada vez sea menos aceptada

3 Desaminación parcial: La glutamina comprende el 35% de los aminoácidos en la gliadina y puede tener un papel importante en la toxicidad intestinal. Este hecho se basa en que la desaminación completa de la glutamina inhibe las propiedades tóxicas de la gliadina, sin embargo, una desaminación parcial se asocia a incremento en la sensibilidad a estas sustancias, por parte de los linfocitos T sensibles al gluten. Esto se explica con los hallazgos recientes de que la transglutaminasa tisular (tTG) intestinal, produce desaminación selectiva y parcial de las proteínas del gluten, lo que incrementa su efecto estimulante sobre los linfocitos T sensibles al gluten. Esto ha permitido postular la generación de neoepítopes en las proteínas del trigo que se involucran en la patogénesis de la enfermedad (7)

Otras hipótesis proponen una deficiencia enzimática, alteraciones en la glucosilación de las glicoproteínas del borde en cepillo, así como un incremento en la expresión de agentes proinflamatorios como IL-2, 4, 5 e INF gamma, sin embargo estas, al igual que las relacionadas con los factores antes mencionados, no han podido ser completamente comprobadas hasta el momento.(2,4,5)

Las manifestaciones clínicas clásicas de EC, tales como diarrea, pérdida de peso, debilidad, asociados a deficiencias nutricionales graves, son cada vez con menos frecuencia el origen de los casos diagnosticados ya que actualmente, la sospecha diagnóstica se establece en presencia de signos y síntomas de otras patologías a las que la EC se ha asociado fuertemente como. dermatitis herpetiforme, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, deficiencia de IgA, entre otras. (1,2,8)

Además, un elevado porcentaje de pacientes se presentan con manifestaciones que no pueden relacionarse tan obviamente con la EC como p. ej. anemia ferropénica de causa inexplicable, trastornos neurológicos inespecíficos, abortos recurrentes, infertilidad, osteoporosis, fatiga crónica, úlceras orales, artralgias o incluso alteraciones de laboratorio como hipertransaminasemia crónica inexplicable (1,9) La identificación de estos casos subclínicos, es la responsable del aparente incremento en la prevalencia de la EC, ya que en la actualidad es de hasta 1:200 en la población general, según reportes de estudios europeos (1,2), norteamericanos (10) y en algunos países latinoamericanos (11) en los que se concluye que la baja prevalencia de la EC en el pasado fue a causa de un subdiagnóstico de la misma. Problema que se trata de explicar por el modelo del "iceberg" propuesto por Logan et al en 1991 (6) que postula que la prevalencia de la EC puede concebirse como el tamaño real del iceberg, el cual está influenciado por la frecuencia de genotipos predisponentes en la población además de que la parte visible de este está determinada por los casos con manifestaciones clínicas típicas (EC típica) pero, la parte sumergida corresponde a casos con manifestaciones distintas o muy sutiles, lo cual ha dado origen a los conceptos de 1) EC no diagnosticada (individuos con lesiones mucosas clásicas y con síntomas pero aún sin diagnóstico), 2) EC silente (pacientes con cambios morfológicos característicos observados en la biopsia de intestino delgado, pero con ausencia de

manifestaciones clínicas), 3) EC latente (pacientes con susceptibilidad genética, pero sin manifestaciones clínicas o histológicas de la misma). (7)

Esto explica la necesidad de descartar la presencia de EC, una vez que se hayan agotado las posibilidades diagnósticas más comunes para los trastornos antes mencionados (12). La importancia radica en evitar la progresión de la EC a la desnutrición y sus complicaciones así como el desarrollo de otras complicaciones asociadas como linfoma intestinal (1,4), caracterizado por su gran agresividad, pobre pronóstico y sobrevida, yeyunitis ulcerativa, trastornos psicológicos y neurológicos así como otras situaciones comorbidas aún no bien precisadas como el desarrollo de cirrosis o alguna otra forma de daño hepatocelular (8,13)

Recientemente se han publicado varios estudios en los que la hipertransaminasemia sin causa evidente orientó al diagnóstico de EC, además de que el tratamiento adecuado de ésta, llevó a la desaparición o mejoría de estas alteraciones enzimáticas del hígado (14-19)

La asociación de la EC con esteatosis hepática, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, daño hepático crónico y alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH) datan desde 1977 según lo reportado por Hagandaer y cols. (8). En 1995, Bardella y cols después de estudiar 158 pacientes con EC, informaron una prevalencia de 42% de alteraciones en PFH al momento del diagnóstico (14). A este reporte se agregaron otros, en los que, después de descartar las causas más comunes de elevación de transaminasas, llegaron al diagnóstico de EC, y en todos ellos, las alteraciones enzimáticas volvieron a la normalidad, después de un tratamiento adecuado de la EC, teniendo así, prevalencias de alteraciones en las PFH asociadas a EC del 19 al 55% (14-17)

Bardella y cols informaron la mayor prevalencia de EC subclínica en pacientes con hipertransaminasemia crónica inexplicable en comparación con la población general (0.5%) En 140 pacientes con elevación crónica de las transaminasas sin causa aparente, un riesgo relativo de 18.6 (IC 11.1-31.2 95%) ($p < 0.001$) comparado con la población general, por lo que el escrutinio de EC se justifica en estos pacientes con hipertransaminasemia crónica inexplicable (15) Además que Volta y cols., correlacionaron estas alteraciones enzimáticas con daño hepático evidenciado en biopsias con reportes histológicos de hepatitis reactiva e inflamación periportal, mismas que desaparecieron junto con la elevación enzimática después de un tratamiento adecuado de la EC

Las teorías hasta hoy propuestas para explicar estas alteraciones son

- a) Daño hepático asociado a desnutrición, sin embargo en ningún estudio se ha podido documentar una correlación entre estas 2 entidades (14-15)
- b) Incremento en la permeabilidad intestinal secundaria al daño en la mucosa, lo que permite el paso de toxinas y antígenos desde la luz intestinal hasta el hígado a través de la vena porta (14)
- c) Inflamación crónica del intestino que se ha asociado a incremento en la expresión de varias interleucinas e interferón (IFN) gamma pudiendo provocar además de daño local a nivel de la mucosa, toxicidad hepática, como lo propone una reporte experimental en animales donde se encontró que la aplicación o incremento en la concentración hepática de INF gamma provocaba hepatitis inespecífica.(20-24)

Lamentablemente, hasta el día de hoy ninguna de estas teorías ha podido comprobarse por completo y mucho menos aceptarse plenamente

Considerando esto, además de no contar con reportes de la prevalencia de estos hallazgos en nuestro instituto ni en nuestro país, decidimos realizar un estudio retrospectivo, tratando de obtener la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con EC al momento de su diagnóstico y su evolución durante el tratamiento de la enfermedad

OBJETIVO.

PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de alteraciones en las PFH en pacientes con EC, al momento de su diagnóstico y compararlos con pacientes con esprue tropical (ET)

SECUNDARIOS

- 1 Establecer diferencias entre los pacientes con EC y PFH alteradas y pacientes con EC y PFH normales.
2. Evaluar el comportamiento de dichas alteraciones en relación con la respuesta al tratamiento para la EC

HIPOTESIS

1 La EC se asocia a alteraciones en las pruebas de función hepática

2 Las alteraciones en pruebas de función hepática desaparecen o mejoran con el tratamiento para la EC.

VARIABLES

A. Alteraciones en las pruebas de función hepática

1 **Hipertransaminasemia** se consideraron niveles de alanino amino transferasa (ALT) y/o aspartato amino transferasa (AST) 0.5 veces por arriba de sus valores de referencia

2 **Hiperbilirrubinemia:** se considerara, cuando la bilirrubina dierecta (BD) y/o bilirrubina indirecta (BI) se encuentren 0 5 veces por arriba de sus valores de referencia.

3. **Fosfatasa Alcalina.** se considerara alterada con valores dos veces por arriba de sus valores de referencia.

4 **Gammaglutamiltranspeptidasa:** se considerara alterada con valores 0.5s veces por arriba de sus valores de referencia

HIPOTESIS

1 La EC se asocia a alteraciones en las pruebas de función hepática

2 Las alteraciones en pruebas de función hepática desaparecen o mejoran con el tratamiento para la EC

VARIABLES

A. Alteraciones en las pruebas de función hepática.

1 **Hipertransaminasemia:** se consideraron niveles de alanino amino transferasa (ALT) y/o aspartato amino transferasa (AST) 0 5 veces por arriba de sus valores de referencia.

2 **Hiperbilirrubinemia** se considerara, cuando la bilirrubina dierecta (BD) y/o bilirrubina indirecta (BI) se encuentren 0 5 veces por arriba de sus valores de referencia.

3 **Fosfatasa Alcalina:** se considerara alterada con valores dos veces por arriba de sus valores de referencia.

4 **Gammaglutamiltranspeptidasa:** se considerara alterada con valores 0.5s veces por arriba de sus valores de referencia

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes a quienes diagnosticó EC y ET (grupo control) entre 1987-2000 y se recabaron datos al diagnóstico, a los 3 y 6 meses de llevar un tratamiento específico para la enfermedad intestinal, tales como edad, sexo, antecedentes de importancia (alcoholismo, serología de virus de hepatitis, transfusiones), síntomas (diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, flatulencia, fatiga), índice de masa corporal (IMC) (peso en kilogramos/ talla en metros²), enfermedades asociadas o agregadas, alteraciones en pruebas de laboratorio (biometría hemática, densitometría ósea cuando este disponible, niveles séricos de vitaminas, perfil de hierro, PFH, serología para virus hepatotróficos), tiempo de evolución. El diagnóstico de EC se estableció en base a: a) cuadro clínico compatible, b) serología positiva (anticuerpos anti gliadina y/o anti endomisio positivos) cuando se cuente con estos, c) biopsia intestinal compatible con EC según la descripción realizada por Marshall (4) y/o d) respuesta al tratamiento con dieta sin gluten.

El diagnóstico de ET se sustentó en base a: a) cuadro clínico compatible y ausencia de otro factor causal, b) biopsia intestinal compatible con ET y/o c) respuesta al tratamiento con tetraciclinas y ácido fólico. La respuesta terapéutica se definió como aquellos casos en que a) desaparecieron los síntomas por los que se realizó el diagnóstico, b) recuperación de peso o incremento del IMC, c) mejoría en relación al daño intestinal visto en biopsias de control cuando estén disponibles. d) normalización o mejoría en los valores de marcadores de mal absorción intestinal cuando estuvieron disponibles y e) en el grupo de EC cuando existiera negativización o disminución en los títulos de anticuerpos específicos.

Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos, que no tenían determinaciones de laboratorio, peso y/o talla a su ingreso a los 3 o 6 meses de tratamiento.

Se calculó el riesgo de hipertransaminasemia en pacientes con SC comparados con el grupo de ET mediante razón de momios (RM), además de comparar los cambios en peso, IMC y niveles de ALT y AST al diagnóstico con los obtenidos a los 3 y 6 meses de tratamiento, mediante análisis pareado por t de student.

RESULTADOS.

Se estudiaron 18 pacientes con EC (13 mujeres) y 32 pacientes con ET (20 mujeres), sin que se encontraran diferencias significativas en relación a género, peso, tiempo de evolución de la enfermedad, ni en exámenes de laboratorio marcadores de síndrome de absorción intestinal deficiente (grasa en heces, carotenos, albúmina, D-xylosa) en ambos grupos. Los casos con EC fueron significativamente más jóvenes y con menor IMC. Tabla 1.

Sólo en 5 pacientes del grupo de EC se contó con determinación de anticuerpos antigliadina y antiendomiso, en el resto, el diagnóstico se sustentó y corroboró mediante respuesta clínica y bioquímica al tratamiento.

La enzima que con más frecuencia se encontró elevada en ambos grupos fue la AST, seguida de ALT y nunca se encontró alteración en el resto de pruebas de función hepática como FA, GGT, DHL, BT, BD, BI. Del grupo con EC 6 pacientes presentaron elevación de AST y 3 de ALT, y en el grupo de ET, 1 elevación de ALT y 4 de AST. Tabla 2.

Los pacientes con EC tienen un riesgo 4.5 veces mayor de presentar hipertransaminasemia (ALT y/o AST) en comparación con los pacientes con ET. IC 95%(1.2-17.2) $p=0.06$ (Fisher)

Tabla 2

Seguimiento de transaminasas, peso e IMC a los 3 y 6 meses de tratamiento.

En la tabla 3 se muestran los valores promedio de IMC, peso y transaminasas obtenidos al diagnóstico de cada una de las enfermedades intestinales.

Durante el seguimiento a los 3 y 6 meses de tratamiento específico, el número de pacientes disminuyó progresivamente debido a la ausencia de exámenes, quedando 12 y 13 para EC y ET a los 3 meses y 5 y 9 a los 6 meses de tratamiento respectivamente

Durante este tiempo, se observó incremento progresivo en peso e IMC en ambos grupos además de normalización en los niveles de transaminasas en los casos en que se encontraron elevadas así como disminución progresiva en los casos en que los niveles iniciales se encontraron en los límites superiores altos en relación a los valores normales indicados por el laboratorio

La Tabla 4 muestra los promedios de incremento en peso e IMC posterior a 3 y 6 meses de tratamiento, así como los promedios de disminución en los valores de transaminasas durante los mismos periodos.

El comportamiento de los niveles de transaminasas en cada grupo de pacientes, desde el momento del diagnóstico y durante el tratamiento se muestra en las figuras 1 y 2

No se encontró relación en cuanto al grado de desnutrición (IMC menor o igual 25 kg/cm²) y presencia de hipertransaminasemia en ninguno de los 2 grupos.

Tabla 1

Datos demográficos

	EC	ET	DS	p
N	18	32		
Hombres	5	12		0.3
Mujeres	13	20		0.3
Edad	45.7 (18-71)	57 (23-79)	17.5/13.6	0.006
Peso	50.2 (33-78)	53.7 (31-89)	13.1/11.5	0.22
IMC	19.5 (14-25)	24.4 (14.5-29)	3.04/3.4	0.03
Evolución	27.9 (2-96)	24.9 (2-168)	28.3/33.2	0.68
D-xylosa	2.4 (0.10 - 5)	2.3 (0 - 6.1)	1.4/1.2	0.71
Grasa heces	11.9 (2.8-30.7)	25.8 (58-190)	9.4/40.8	0.6
Carotenos	55.7 (5.8-111)	55.4 (2.9-229)	34.8/45.1	0.2
Albúmina	3.5 (1.5-4.5)	3.6 (1.2-4.8)	0.87/0.71	0.4

Tabla 2.

Prevalencia de alteraciones en PFHs en pacientes con EC y ET al momento del diagnóstico.

	EC	ET	RM (IC 95%)	p
ALT	3	1	6.2 (.75 - 51.1)	0.2
AST	6	4	3.5 (.87 - 14)	0.13
ALT/AST	7	4	4.5 (1.2 - 17.2)	0.06

Tabla 3.

Valores promedio de IMC, peso y transaminasas en pacientes con EC y ET al momento del diagnóstico.

	IMC	Peso	ALT	AST
EC n= 18	19.5 (14.3-25) +/- 3.04	50.2 (33-78) +/- 13.1	43.1 (13-88) +/- 21.1	45.9 (21-96) +/- 20.7
ET n= 32	21.45 (14.5-29) +/- 3.4	53.7 (31-89) +/- 11.5	33.1 (13-77) +/- 16.4	40.29 (18-103) +/- 23.3

*media (rango) +/- 1DS

Tabla 4.

Promedio de incremento y descenso en Peso, IMC, y transaminasas en pacientes con SC y ST a los 3 y 6 meses de tratamiento

Evolución	PESO (Kg)		IMC (Kg/m ²)		ALT (UI/ml)		AST (UI/ml)			
	EC	ET	EC	ET	EC	ET	EC	ET		
3meses	12	13	4±1.0 a	5.4±4 a	1.6±0.4a	2.1±0.4a	-10 ± 6.3	-3 ± 4.3	-13.7±5.8a	-3.5±3.2a
6meses	5	9	6±1.8 a	8.8±1.3a	2.7±0.8a	3.7±0.6a	-26.2±7.7a	-14.7±6a	-19.8±7.8b	-19.5±8.7a

* media ± 1ES de la diferencia en relación con los valores al diagnóstico

a p < 0.05 b p= 0.06

Figura 1.

Niveles promedio de transaminasas en pacientes con EC
al diagnóstico, a los 3 y 6 meses de tratamiento

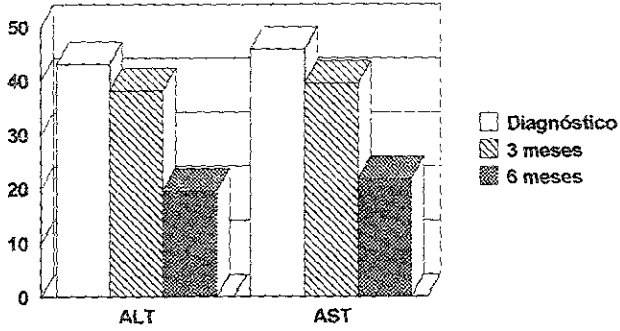
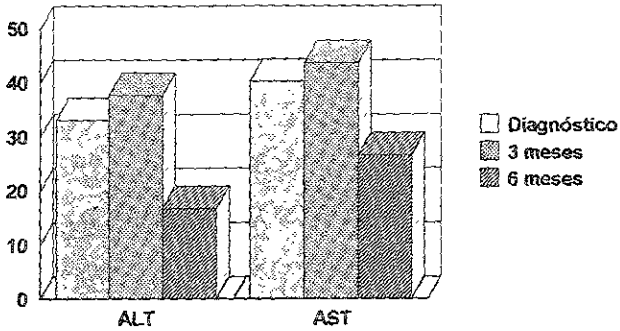


Figura 2.

Niveles promedio de transaminasas en pacientes con ET
al diagnóstico, a los 3 y 6 meses de tratamiento



DISCUSIÓN.

La prevalencia e incidencia de el EC se ha incrementado en los últimos años, no sólo en Europa, también en los Estados Unidos de América y otros países latinoamericanos(1,2,10,11), lo cual se ha tratado de explicar como resultado de un incremento en la sospecha diagnóstica como resultado de un incremento en los reportes de la existencia de EC de tipo subclínico o silente, el cual no presenta manifestaciones gastrointestinales y solo alteraciones inespecíficas en las pruebas de laboratorio o bien manifestaciones clínicas no relacionadas con la enfermedad como anemia ferropénica crónica refractaria de causa inexplicable, trastornos neurológicos inespecíficos, abortos recurrentes, infertilidad, osteoporosis, fatiga crónica, úlceras orales, artralgias o incluso alteraciones de laboratorio como hipertransaminasemia crónica inexplicable(1,6,8,9,13).

Esto sin duda tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas importantes, pues el EC no tratado se ha asociado al desarrolló de linfoma intestinal, yeyunitis ulcerativa, trastornos psicológicos y neurológicos. Otros estudios recientes, han reportado la presencia de hipertransaminasemia de causa no precisada así como a daño hepatocelular de tipo crónico y en otros casos, a hepatitis aguda inespecífica como manifestación inicial de EC, alteraciones que desaparecen después de un tratamiento adecuado de la enfermedad.(13-15). Las teorías de esta última aseveración son varias, sin que se puede aceptar una por completo. Hasta el día de hoy no existen estudios en que se analice ni se compare la incidencia de alteraciones en PFH entre pacientes con EC y ET ni el comportamiento de estas alteraciones al tratamiento específico de cada enfermedad.

En nuestro estudio, encontramos una prevalencia similar a la reportada en la literatura de alteraciones en PFH (hipertransaminasemia) (14,15), sin embargo nosotros encontramos un mayor

porcentaje o número de casos con elevación de AST que de ALT, lo cual había sido reportado en forma inversas sin que pudiéramos encontrar alguna causa extrahepática que explicará esto.

Las alteraciones en las transaminasas en ambos grupos desaparecieron al mismo tiempo que los pacientes recuperaron peso y mejoraron en cuanto a su sintomatología a lo largo del tratamiento, resultados que coinciden con otros reportes en el caso de EC. En el grupo con ET los niveles promedio de ALT y AST se elevaron a los 3 meses de tratamiento, lo cual puede explicarse en relación a 2 pacientes con elevación existente en los niveles de dichas enzimas que no siguieron adecuadamente el tratamiento en los primeros meses, sin embargo durante su seguimiento, se observó normalización en los valores enzimáticos.

Existen varias teorías que intentan explicar la relación y causa de hipertransaminasemia y probable daño hepático asociado al EC; una de ellas sugiere que la lesión hepática podría estar causada por incremento en la permeabilidad intestinal reportada y documentada en pacientes con EC (25,26), lo cual permite el paso a una mayor cantidad de toxinas a la circulación porta provocando así daño hepático, sin embargo, nuestros hallazgos hacen pensar en la posibilidad de que exista otra explicación, ya que el daño intestinal que presentan los pacientes con ET es muy similar, pudiendo presentar también incremento en la permeabilidad intestinal, sin embargo la prevalencia de alteraciones en PFH en este grupo fue menor. Analizando nuestro grupo de pacientes, podría argumentarse el hecho de que el grupo de EC presentó IMC menor, comparados con el grupo de ET lo cual podría asociarse a daño hepático por depósitos intrahepáticos de grasa, sin embargo no encontramos diferencias ni relación significativa entre el grado de desnutrición determinado por IMC y la presencia de hipertransaminasemia en ninguno de los grupos, similar a lo reportado en otras series (14,15)

Una posible explicación podría sustentarse en los reportes que encontraron mayor expresión de sustancias proinflamatorias en la mucosa intestinal de pacientes con EC, como son interleucinas e IFN gamma que asociados al incremento en la permeabilidad intestinal podrían

inducir un daño hepático intenso o de mayor gravedad al compararlos con otras enfermedades similares. Además que se ha reportado que la infusión de IFN gamma en animales de experimentación se asocia al desarrollo de hepatitis inespecífica, asociados a un daño histológico mayor o más severo, causado directamente por el gluten y su desaminación parcial en EC a diferencia de pacientes con ET.(20-24)

Sin embargo aún faltan más estudios para poder aceptar esta teoría o bien encontrar una explicación válida para los hallazgos ya mencionados. Por otra parte esto abre la puerta para la realización de un número mayor y más profundas investigaciones no solo en pacientes con EC, también en ET tratando de buscar diferencias o similitudes en el comportamiento de estas enfermedades en cuanto a su relación al desarrollo de daño hepático silencioso o bien causa de daño hepático crónico dentro del grupo de pacientes catalogados hasta el momento como de origen criptogénico.

CONCLUSIONES.

1. El EC se asoció a mayor prevalencia de alteraciones en las transaminasas hepáticas comparado con pacientes con ET
2. El tratamiento adecuado específico para la enfermedad intestinal llevó a un incremento ponderal en todos los pacientes, además de asociarse a normalización de las transaminasas en los casos con elevación de estas y en general, disminución en sus niveles séricos
3. La mayor prevalencia y riesgo de hipertransaminasemia en pacientes con EC comparados con ET, sugiere la presencia de otro factor precipitante de dicho hallazgo, diferente al daño intestinal, que es similar en ambas enfermedades y probablemente se relacione a toxicidad directa del gluten por defectos en su desaminación así como a una mayor expresión de factores proinflamatorios observada en pacientes con EC.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Feighery C. Coeliac Disease Clinical review BMJ 1999;319 236-239
- 2 Trier J Celiac sprue NEJM 1991;325 1709-1719
- 3 American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac Sprue Gastroenterology 2001;120 1522-1525
- 4 Nehra V New clinical issues in celiac disease Gastroenterol Clin of N Am 1998;27:453-465
- 5 Schuppan D Current concepts of celiac disease pathogenesis Gastroenterology 2000;119 234-242
- 6 Maki M, Collin P Coeliac disease The lancet 1997;349 1755-1759
- 7 AGA Technical Review on Celiac Sprue Gastroenterology 2001, 120 1526-1540
- 8 Hagander B, Brandt L, Sjolund K, et.al; Hepatic injury in adult coeliac disease The lancet 1977, august 6 270-272
- 9 Corazza G R., Frisoni M, Treggiari E.A, et al, Subclinical celiac sprue. J Clin Gastroenterol 1993;16:16-21
- 10 Berti I, Horvath K, Green P, et.al, Prevalence of celiac disease among risk groups and the general population in USA Gastroenterology 2000,118 abstract 3817
11. Gómez J, Selvaggio G, Viola M, et.al, Prevalence of celiac disease in Argentina. Screening of an adult population in the Buenos aires area Gastroenterology 2000;118 abstract 3903
12. Hin H, Bird G, Fisher P, et al, Coeliac disease in primary care case finding study. BMJ 1999;318 164-167
- 13 Volta U, De Franceschi L, Lari F, et.al; Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia The lancet 1998;352:26-29
- 14 Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al; Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet Hepatology 1995;22:833-836
- 15 Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et.al, Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999;29:654-657
- 16.González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, et.al, Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease
- 17 Dickey W, McMillan S.A, Collins J.S A , et.al; Liver abnormalities associated with celiac sprue J Clin Gastroenterol 1995;20 290-292

- 18 Altunas B, Kansu A, Girgin N Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy *Acta paediatrica japonica* 1998,40 597-599
- 19 Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, et.al, Adult celiac disease and hepatopathy *Rev Esp Enferm Dig* 1991;79.197-200
- 20 Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease *Gastroenterology* 1998 ,115(3) 551-63
- 21 Mizuhara H, Uno M, Seki N, Yamashita M, et al. Critical involvement of interferon gamma in the pathogenesis of T-cell activation-associated hepatitis and regulatory mechanisms of interleukin-6 for the manifestations of hepatitis *Hepatology*. 1996,23(6) 1608-15.
- 22 Kusters S, Gantner F, Kunstle G, Tiegs G Interferon gamma plays a critical role in T cell-dependent liver injury in mice initiated by concanavalin A *Gastroenterology*. 1996, 111(2) 462-71
- 23 Okamoto T, Yamamura K, Hino O The mouse interferon-gamma transgene chronic hepatitis model (Review) *Int J Mol Med* 1999,3(5) 517-20
- 24 Toyonaga T, Hino O, Sugai S,et.al Chronic active hepatitis in transgenic mice expressing interferon-gamma in the liver.*Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 18;91(2) 614-8
- 25 Vogelsang H, Schwarzenhofer M, Oberhuber G.Changes in gastrointestinal permeability in celiac disease *Dig Dis* 1998 ;16(6).333-6
- 26 Smecuol E, Bai JC, Vazquez H, et.al Gastrointestinal permeability in celiac disease *Gastroenterology*. 1997 Apr;112(4) 1129-36.