



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad celiaca en adultos chilenos

C. von Mühlenbrock-Pinto^{a,b} y A.M. Madrid-Silva^{b,c,*}



^a Internista, Gastroenterólogo, Clínica Universidad de los Andes. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Universidad de los Andes, Chile

^b Sección Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Chile

^c Internista, Gastroenterólogo, Laboratorio Neuroinmunogastroenterología. Profesor Titular, Departamento Medicina, Universidad de Chile, Chile

Recibido el 28 de septiembre de 2020; aceptado el 24 de abril de 2021

Disponible en Internet el 17 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;
Gluten;
Chile;
Adultos

Resumen

Introducción y objetivo: Caracterizar una población chilena de enfermos celíacos adultos de un centro universitario.

Pacientes y método: Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de pacientes en control con diagnóstico de enfermedad celiaca (EC) por clínica, serología e histología.

Resultados: Se incluyeron 149 pacientes, de los que 119 eran mujeres (79.9%), con una edad promedio de 42 años al momento del diagnóstico. El 13.4% de los pacientes tenían antecedentes familiares de EC. Índice de masa corporal promedio de 24.3 kg/m²: peso normal el 55.3%, sobrepeso y obesidad el 37.9% y bajo peso el 6.8%. Los principales motivos de consulta fueron: diarrea (47%), baja de peso (31%), dispepsia (43%) y fatiga (26.1%). En el laboratorio inicial destacaron anemia (26.1%), transaminasas elevadas (17.4%), ferritina baja (11.4%) e hipovitaminosis D (9.3%), entre otros. Las patologías asociadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (15.4%) y trastorno depresivo (11.4%). Se encontró sobrecrecimiento bacteriano en el 10.1% y malabsorción de lactosa en el 15.4%. El principal diagnóstico histológico fue de EC con atrofia de vellosidades estadio 3a de Marsh (34.9%).

Conclusión: Nuestros resultados son similares a los de otras series en adultos, que reportan que la EC es más frecuente en mujeres, con inicio en la cuarta década de la vida, con predominio de síntomas extraintestinales y asociado con otras enfermedades autoinmunes. Existe un porcentaje importante en pacientes con sobrepeso y obesos.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Santos Dumont N.º 999, 3.º piso sector D. Independencia, Santiago de Chile. Teléfono: 29788350.
Correo electrónico: anamariamadrid@gmail.com (A.M. Madrid-Silva).

KEYWORDS

Celiac disease;
Gluten;
Chile;
Adults

Celiac disease in Chilean adults**Abstract**

Introduction and aim: To characterize a university hospital population of Chilean adult patients with celiac disease.

Patients and method: We retrospectively reviewed the records of patients under control that were diagnosed with celiac disease through clinical characteristics, serology, and histology.

Results: A total of 149 patients were included, 119 (79.9%) of whom were women. Mean patient age was 42 years at diagnosis and 13.4% of patients had a family history of celiac disease. Mean body mass index was 24.3 kg/m², 55.3% presented with normal weight, 37.9% with overweight and obesity, and 6.8% with underweight. The main reasons for consultation were diarrhea (47%), weight loss (31%), dyspepsia (43%), and fatigue (26.1%). Anemia (26.1%), elevated transaminases (17.4%), low ferritin (11.4%), and hypovitaminosis D (9.3%) stood out, among others, in the initial laboratory work-up. The more frequent associated diseases were hypothyroidism (15.4%) and depressive disorder (11.4%). Small intestinal bacterial overgrowth was found in 10.1% and lactose malabsorption in 15.4%. The primary histologic diagnosis was celiac disease, with Marsh stage 3a villous atrophy (34.9%).

Conclusion: Our results were similar to those of other case series on adults, finding that celiac disease was more frequent in women, disease began in the fourth decade of life, extraintestinal symptoms predominated, and there was an association with other autoimmune diseases. An important percentage of patients were also overweight and obese.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad celiaca (EC) se define como una enteropatía crónica inmunomediada que ocurre frente a la exposición de la mucosa al gluten en pacientes genéticamente susceptibles¹. El término latín *gluten* —del que deriva la palabra inglesa «*glue*», que significa «pegamento» en nuestra lengua— es un conjunto de prolaminas solubles en etanol que otorgan propiedades de elasticidad y permiten la fermentación de la harina. El gluten es resistente a la actividad proteolítica de proteasas gástricas, pancreáticas e intestinales por sus altos niveles de prolina. Estos polipéptidos ingresan a la submucosa del intestino delgado por mecanismos no completamente comprendidos vía transcelular y paracelular, iniciando una cascada inflamatoria en pacientes susceptibles. Si bien la enfermedad afecta primariamente el intestino delgado, sus manifestaciones son sistémicas, con síntomas tanto intestinales como extraintestinales². A diferencia de la EC de los niños, donde se describe el cuadro clásico de diarrea crónica, malabsorción y desnutrición, en los adultos se puede presentar de variadas formas, tomando relevancia las extraintestinales, e incluso pacientes asintomáticos. Esto afecta considerablemente la calidad de vida en aquellos que permanecen sin diagnóstico en comparación con aquellos tratados³.

A principios de los años 1950 se estimaba que 1 de cada 8000 europeos tenía EC, basándose en el cuadro clínico clásico; sin embargo, con la aparición de la serología y los hallazgos histológicos se estima que la prevalencia es actualmente de 1:70 a 1:300 en la mayoría de los países⁴. Dado que su presentación clínica es a veces leve y poco específica, se estima que por cada niño diagnosticado habría 7

subdiagnosticados⁵. Los estudios muestran una prevalencia en aumento con la edad, y hasta el 15% se diagnostican en mayores de 65 años⁶. Si bien se estima que el 1% de la población mundial sería celiaca, estudios en diversos países muestran distinta prevalencia.

Actualmente resulta complicado poder establecer una comparación entre la prevalencia de EC en los distintos países latinoamericanos, ya que hay una importante variabilidad en los métodos utilizados para establecer el diagnóstico. Algunos estudios indican la frecuencia de serología celiaca positiva evaluando la inmunidad celiaca pero no constituyen una confirmación del diagnóstico de EC. Por ello, al hacer comparaciones, resulta importante considerar qué métodos se utilizaron para determinar la prevalencia. En América del Sur se han visto prevalencias que fluctúan entre el 0.46 y el 0.64%, siendo mayor en Argentina, Brasil, Uruguay y Chile con estudios basados en positividad de autoanticuerpos y haplotipos HLA-DQ⁷. Gandolfi et al.⁸ describieron en Brasilia, en donantes de sangre, una prevalencia del 0.54% de EC. Por otra parte en México, en donantes de sangre, en cambio, se reportó una prevalencia hasta del 2.7% basándose en la seroprevalencia de antitransglutaminasa IgA⁹. En Chile¹⁰, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 estimó una prevalencia del 0.76% basándose en niveles de anticuerpos antitransglutaminasa, siendo mayor en mujeres que en hombres (1.1 vs 0.4%, respectivamente)¹¹.

En 2005, nuestro grupo, junto con un centro médico privado, informó las características clínicas de 37 personas adultas con diagnóstico de EC¹². El objetivo de este trabajo es dar a conocer las características clínicas de un grupo de adultos con EC atendidos en un hospital universitario.

Tabla 1 Características del grupo estudiado

	Total	Hombres	Mujeres
Pacientes	149 (100%)	30 (20.1%)	119 (79.9%)
Edad de diagnóstico	42.4 (± 13.8) años	44 (± 15.4) años	42.4 (± 13.4) años
Edad actual	47.4 (± 13.7) años	47.1 (± 15.6) años	47.3 (± 13.3) años
Seguimiento	4.8 (± 5.6) años	3.9 (± 5) años	5 (± 5.7) años
Antecedente familiar de EC	20 (13.4%)	7 (23.3%)	13 (10.9%)
IMC promedio	24.3 (± 5) kg/m ²	25.1 (± 5.4) kg/m ²	24.6 (± 5.4) kg/m ²
Peso normal	82 (55%)	17 (58.8%)	65 (54.7%)
Bajo peso	18 (12%)	2 (6.6%)	16 (13.4%)
Sobrepeso	41 (27.5%)	11 (35.3%)	30 (25.2%)
Obeso	16 (10.7%)	2 (6.6%)	14 (11.7%)

EC: enfermedad celiaca; IMC: índice de masa corporal.

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de EC atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante el periodo de marzo de 2018 a marzo de 2019, con diagnóstico de EC o por un cuadro clínico sospechoso de EC (dolor abdominal, distensión abdominal, cambio en las características de evacuaciones, anemia, elevación de transaminasas, baja de peso o síntomas dispépticos) con confirmación serológica (determinación de anticuerpos antitransglutaminasa por ELISA con valor mayor a 30 UI o anticuerpo antiendomiso positivo por técnica de IFI), en presencia de histología compatible con atrofia de vellosidades tipo 2, 3a, 3b y 3c de la clasificación de Marsh¹³. Se excluyeron los pacientes que tenían datos incompletos, que no tenían seguimiento de la enfermedad después del diagnóstico y aquellos con estudio histológico Marsh 1.

Se recolectaron variables demográficas (sexo, edad al diagnóstico, edad actual, años de evolución de los síntomas al momento del diagnóstico) y variables clínicas (índice de masa corporal [IMC], presentación clínica al momento del diagnóstico, presencia de anemia, hipertransaminasemia, niveles de vitamina D, albúmina, ferritina, cianocobalamina y ácido fólico). También se registraron el antecedente de infertilidad y la presencia de comorbilidades tales como diabetes mellitus, hipotiroidismo, pelvispondilopatía (corroborada por resonancia magnética), lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune (con diagnóstico demostrado por serología autoinmune y biopsia hepática), fatiga, depresión, hígado graso (diagnóstico realizado por ecografía o tomografía abdominal y exclusión de otras causas), así como la presencia de manifestaciones mucocutáneas (úlceras orales y lesiones concordantes con dermatitis herpetiforme).

Se evaluó la presencia de osteopenia con una densitometría ósea y se indagó sobre la coexistencia de sobrecrecimiento bacteriano (SBI) y/o malabsorción de lactosa a través del test de hidrógeno en aire espirado con lactulosa y/o lactosa, analizando las muestras en cromatógrafo de gases (QuinTron MicroLyzer, EE.UU.) y expresando los resultados en partes por millón (ppm). Se consideró SBI cuando hubo presencia de hidrógeno con 2 o más cifras

superiores a 20 ppm sobre el basal en los primeros 60 min y malabsorción de lactasa por la presencia de cifras mayores a 20 ppm sobre el basal. Se determinaron las características endoscópicas de la mucosa duodenal, registrando si la misma era de aspecto normal, o bien si se observó pérdida o disminución de pliegues, aspecto festoneado, aspecto nodular, patrón en mosaico y presencia de vasos submucosos. Por último, respecto a las biopsias duodenales (2 muestras tomadas del bulbo y mínimo 6 biopsias de la segunda porción de duodeno), fueron evaluadas por una anatomopatóloga especialista en Gastroenterología utilizando la clasificación de Marsh.

Análisis estadístico

Los valores son expresados como valor absoluto y/o porcentaje para las variables categóricas, mientras que las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar. Los análisis fueron realizados con programa IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Consideraciones éticas

Se incluyeron pacientes mayores de edad quienes asintieron y firmaron un consentimiento informado para participar de este estudio. Los datos obtenidos durante los controles fueron recolectados en Excel sin incluir los nombres de los pacientes para resguardar la confidencialidad de estos. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes. Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética Científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Resultados

De los 165 pacientes atendidos por EC durante el periodo de estudio, 149 cumplían con cuadro clínico sugerente de EC, así como anticuerpos positivos y biopsia compatible con EC con atrofia de vellosidades igual o mayor a Marsh 2. Del grupo estudiado, 119 fueron mujeres (79.9%) y 30 hombres (20.1%), con diagnóstico a una edad promedio de 42 años (rango 16-86), con el 10% de pacientes con edad mayor de 60 años al

Tabla 2 Comorbilidades encontradas en el grupo de pacientes estudiados

	Totaln = 149	Hombresn = 30	Mujeresn = 119
Hipotiroidismo	23 (15.4%)	1 (3.3%)	22 (18.4%)
Depresión	17 (11.4%)	3 (10%)	14 (11.7%)
Esteatosis hepática	7 (4.7%)	3 (10%)	4 (3.3%)
Hepatitis autoinmune	4 (2.6%)	0	4 (3.3%)
Lupus eritematoso	3 (2%)	0	3 (2.5%)
Diabetes mellitus tipo 1	3 (2%)	0	3 (2.5%)
Colangitis biliar primaria	1 (0.6%)	0	1 (0.8%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (0.6%)	1 (3.3%)	0

Tabla 3 Motivos de consulta y hallazgos al laboratorio inicial

	Totaln = 149	Hombresn = 30	Mujeresn = 119
Diarrea	70 (47%)	18 (60%)	52 (44.1%)
Baja de peso	46 (31%)	13 (43%)	33 (27.7%)
Dispepsia	64 (43%)	8 (26.6%)	56 (47%)
Fatiga	39 (26.1%)	10 (33.3%)	29 (24.3%)
Dolor abdominal	13 (8.7%)	2 (6.6%)	11 (9.2%)
Infertilidad	6 (4%)	2 (6.6%)	4 (3.4%)
Manifestaciones mucocutáneas	7 (4.7%)	2 (6.6%)	5 (4.2%)
Constipación	4 (2.6%)	1 (3.3%)	3 (2.5%)
Anemia	39 (26.1%)	5 (16.7%)	34 (28.9%)
Transaminasas elevadas (como motivo de consulta)	26 (17.4%)	7 (23.3%)	19 (15.9%)
Transaminasas elevadas (hallazgo en el control)	59 (39.5%)	15 (50%)	44 (36.67%)
Ferritina baja	17 (11.4%)	2 (6.6%)	15 (12.6%)
Hipovitaminosis D	14 (9.3%)	3 (10%)	11 (9.2%)
Hipoalbuminemia	8 (5.3%)	3 (10%)	5 (4.2%)
Vitamina B ₁₂ baja	8 (5.3%)	4 (13.3%)	4 (3.3%)
Ácido fólico bajo	6 (4%)	4 (13.3%)	2 (1.7%)

momento del diagnóstico. Veinte pacientes (13.4%) tenían antecedente familiar de EC, siendo este más frecuente en hombres. El IMC promedio fue de 24.3 kg/m² (rango entre 16 y 44.4 kg/m², DE 5.04 kg/m²), con el 55.3% de los pacientes con peso normal, como se observa en la [tabla 1](#). Al correlacionar el IMC con la hemoglobina se pudo observar que 4 de 18 pacientes con IMC < 20 presentaron anemia, mientras que ninguno de los 11 pacientes con IMC < 30 cursó con anemia. Por último, las comorbilidades más frecuentes fueron hipotiroidismo y trastorno depresivo, como se observa en la [tabla 2](#).

Se encontraron los siguientes datos como principales motivos de consulta: diarrea (47%), dispepsia (43%), baja de peso (31%) y fatiga (26.1%) ([tabla 3](#)). De los hallazgos de laboratorio, destaca la presencia de anemia (26.1%), aumento de transaminasas (17.4%) y ferritina baja (11.4%). En el 8.7% se evidenció osteopenia u osteoporosis al estudio con densitometría ósea, pero cabe destacar que no se reportó la presencia de fracturas óseas en nuestros pacientes. Las diferencias por sexo y los principales motivos de consulta se muestran en la [tabla 3](#).

Al realizar estudios con test de hidrógeno (H₂) con lactulosa se encontró SBI en el 10.1% de los pacientes y malabsorción de lactosa en el 15.4%. A la endoscopia digestiva alta, como se observa en la [tabla 4](#), el duodeno se observó macroscópicamente normal en el 40.3% de los

Tabla 4 Hallazgos endoscópicos en pacientes estudiados

Hallazgo endoscópico	Pacientes
Aspecto macroscópico normal	60 (40.3%)
Disminución pliegues	62 (69.8%)
Aspecto festoneado	18 (20.5%)
Aspecto nodular	14 (16.5%)
Patrón en mosaico	6 (7.3%)
Visualización vasos submucosos	5 (5.2%)

pacientes; en los casos en los cuales se reportaron alteraciones, las más frecuentemente descritas fueron pérdida o disminución de pliegues, aspecto festoneado, aspecto nodular y patrón en mosaico. En el estudio histológico, según la clasificación de Marsh, como muestra la [tabla 5](#), el patrón más frecuente fue el 3a (34.9%), destacando que la mayoría se encuentran en etapas más avanzadas: 3b y 3c ([fig. 1](#)).

En 10 pacientes se encontró alguna neoplasia asociada: 3 pacientes presentaron cáncer de tiroides, 2 cáncer de piel, 1 linfoma de yeyuno (que debutó como paniculitis mesentérica y en el estudio se descubrió una yeyunitis ulcerativa asociada a linfoma), 1 cáncer gástrico (diagnosticado en simultáneo al estudio endoscópico de su EC), 1 neoplasia mucinosa intraductal papilar (IPMN, por sus siglas en inglés)

Tabla 5 Hallazgos a la histología en pacientes estudiados

	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c
Hombres (30)	3 (10%)	9 (30%)	9 (30%)	9 (30%)
Mujeres (119)	16 (13.4%)	42 (35.3%)	37 (31.1%)	24 (20.2%)
Total (149)	19 (12.8%)	51 (34.9%)	46 (29.5%)	33 (22.8%)

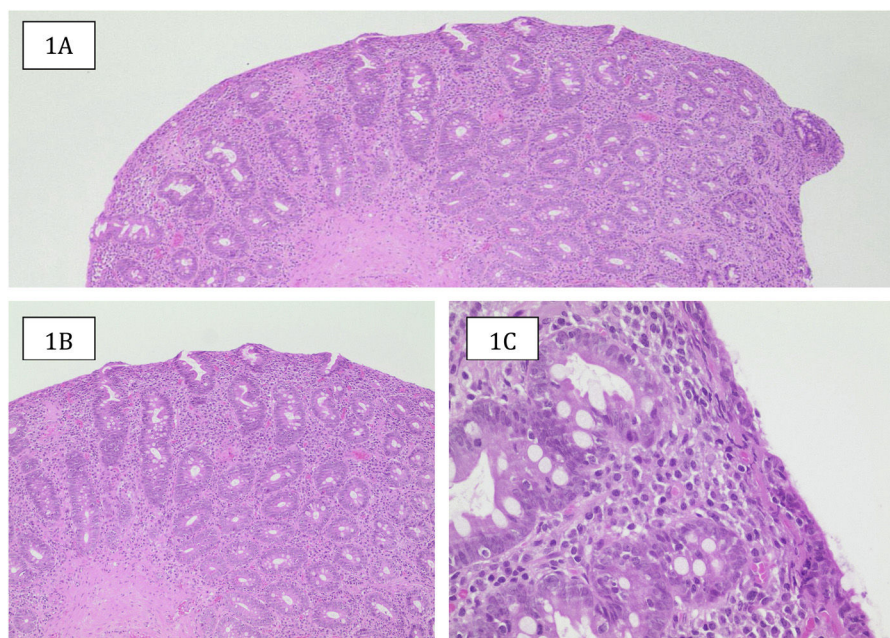


Figura 1 Muestra histológica de una paciente de la serie catalogada como Marsh 3b. A) Hematoxilina/eosina (HE) 4×. Se ve mucosa duodenal de superficie plana (sin vellosidades), con hiperplasia de criptas. B) HE 10×. Hiperplasia de criptas, infiltrado inflamatorio aumentado de lámina propia. C) HE 40×. Infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas de lámina propia, epitelio de superficie disminuido de altura, de contenido mucinoso y con numerosos linfocitos en su interior.

Fuente: Gentileza de la Dra. Laura Carreño T.

múltiple, 1 cáncer de colon (derivada por persistencia de diarrea y anemia post colectomía) y 1 caso de carcinoide del apéndice cecal. En este último caso el diagnóstico se hizo por tomografía 3 meses después del diagnóstico de EC, debido a la persistencia de dolor abdominal y de diarrea a pesar de contar ya con anticuerpos antigliadina normales. La paciente fue operada y actualmente se encuentra asintomática.

Discusión

Nuestra serie del Hospital Clínico Universitario de Chile reportó un número importante de pacientes adultos con EC. Esta entidad se encontró más frecuentemente en mujeres (79.9%), con inicio de la enfermedad alrededor de la cuarta década de la vida; solo el 13.4% de los pacientes reportaron tener algún familiar directo con este diagnóstico, siendo esto más frecuente en hombres que en mujeres. Fasano et al.¹⁴, en un estudio que incluyó a más de 13,000 personas, encontraron una prevalencia de 1:22 en familiares de primer grado, de 1:39 en familiares de segundo grado, de 1:56 en pacientes sintomáticos y de 1:133 en pacientes de bajo riesgo.

Un hallazgo interesante en nuestro grupo fue que más de un tercio de los pacientes presentaron sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico. Con la pandemia de la obesidad, cada vez se diagnostican más pacientes celíacos con sobrepeso, describiéndose en un inicio de forma anecdótica. Un estudio italiano de niños celíacos mostró una prevalencia de obesidad del 7.8%, siendo más frecuente en niños mayores y con niveles menores de antitransglutaminasa¹⁵. En cambio, en pacientes adultos, con histología y anticuerpos antitransglutaminasa positivos, se observa una prevalencia de sobrepeso y obesidad que varía según la zona geográfica del 6.2% en un grupo de India¹⁶ hasta el 38.3% en un estudio realizado en Estados Unidos¹⁷, con un IMC promedio de la muestra de 23.7 kg/m², cifra un poco menor a lo observado en nuestro grupo. Un estudio irlandés mostró que el 39% tenían IMC mayor a 25 kg/m² y solo el 5% un IMC menor de 18.5 kg/m². De su población de estudio, el 81% ganaron peso a los 2 años de control con dieta libre de gluten¹⁸. También encontraron que las mujeres que debutaron con diarrea y una hemoglobina baja se correlacionaron con menor IMC, similar con lo observado en nuestra población.

Para establecer el diagnóstico de EC en adultos requerimos un alto nivel de sospecha, dada la mayor frecuencia de presentación atípica. Algunos pacientes se presentan con

síntomas inespecíficos, como dispepsia, náuseas, meteorismo, dolor abdominal recurrente y hasta en el 20% estreñimiento, entre otros¹⁹. En nuestros pacientes predominaron la diarrea y la dispepsia; sin embargo, se reportaron algunos casos con estreñimiento que previamente habían sido diagnosticados como patología funcional. Muchos adultos con EC presentan un cuadro clínico con dolor abdominal, distensión, constipación y diarrea leve que semeja o simula, por sus síntomas, un síndrome de intestino irritable (SII), lo que dificulta el diagnóstico diferencial, sobre todo en pacientes con EC latente, en quienes el estudio de la mucosa puede aparecer normal o mínimamente alterado²⁰. No obstante, tener una EC controlada no invalida presentar como comorbilidad un SII.

En nuestro grupo, el 40.3% de los pacientes tenían una endoscopia con aspecto macroscópico normal, lo que nos debe hacer aumentar la sospecha clínica pre endoscópica. Weitz et al.²¹ describieron en 70 pacientes chilenos con EC no tratada que el estudio histológico mostró en el 78.5% alguna lesión macroscópica en comparación con la sospecha de los endoscopistas, que fue del 72%. Por este motivo consideramos que aun cuando la sensibilidad de la endoscopia de tamizaje para el diagnóstico de EC es baja, tiene un papel relevante cuando se lleva a cabo la toma de biopsias de duodeno en los que exista la sospecha clínica. En nuestra serie, los pacientes en que se describió mucosa duodenal normal a la endoscopia tenían el mismo compromiso histológico que los pacientes con una mucosa duodenal macroscópicamente alterada.

Con respecto a las consecuencias nutricionales derivadas de la EC, la anemia es la manifestación extraintestinal más común en algunas series de casos, encontrándose en el 3 al 9% de los pacientes con ferropenia sin síntomas gastrointestinales, aumentando hasta el 15% en sintomáticos²². Nosotros observamos una cifra algo mayor, ya que más de un cuarto de los pacientes se presentaron con anemia. En relación con esto, un estudio de 80 pacientes de los Países Bajos con EC sin tratamiento observó déficit de distintos nutrientes, como vitamina B₁₂, ácido fólico, fierro y vitamina D, entre otros, teniendo en cuenta que solo el 10% de pacientes tenían bajo peso y el 29%, sobrepeso²³. En nuestra población, los déficits encontrados fueron similares. Además, la malabsorción crónica de calcio y la de vitamina D llevan a osteoporosis, osteopenia u osteomalacia. La enfermedad metabólica ósea es una de las principales causas de morbilidad en la EC, aumentando 2 a 3 veces el riesgo de fracturas²⁴, las cuales no fueron observadas en nuestra población estudiada.

Otros autores han reportado coexistencia de enfermedades autoinmunes en el 14% de los pacientes con EC, incluyendo diabetes mellitus tipo 1²⁵, enfermedades tiroideas de tipo autoinmune como tiroiditis de Hashimoto y artritis. Se ha considerado que la aparición de ellas dependerá del periodo de exposición al gluten. Estos reportes son concordantes con lo observado en nuestra población, en la cual observamos un número importante de hipotiroideos, algunos diabéticos tipo 1, casos de pelvespondilopatía, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, entre otras patologías autoinmunes. Esto es relevante, dado que, por ejemplo, el hipotiroidismo tiene una prevalencia del 0.1 al 7% en la población

general¹¹, en comparación con el 15.4% encontrado en nuestro grupo.

Desde los primeros reportes de casos de EC se ha descrito asociación con alteraciones hepáticas, siendo más frecuente el aumento de transaminasas, que se presenta hasta en el 20% de los casos. Además de su asociación con enfermedades hepáticas autoinmunes, también se ha descrito su asociación con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, cirrosis e hipertensión portal no cirrótica. Ludvigsson et al.²⁶ muestran un riesgo de hasta 6 veces de presentar una enfermedad hepática en EC versus la población control. En nuestro grupo, el 17.4% de los pacientes fueron derivados para estudio por pruebas hepáticas alteradas, y hasta el 39.5% presentaron hipertransaminasemia durante su evolución. La EHGNA es una de las principales causas de hepatopatía a nivel mundial y tiene mayor prevalencia en pacientes obesos y con EC²⁷. En nuestro grupo, el 4,7% tenían diagnóstico de EHGNA, siendo más frecuente en hombres. Bardella et al.²⁸ mostraron que, en un grupo de EC con EHGNA confirmada por biopsia hepática, el 3% mejoraron solo con la dieta libre de gluten a los 6 meses. Nuestro grupo no estudió esta mejoría con la dieta, pero creemos que debe ser una línea de investigación futura. La relación entre estas dos entidades, si bien no es comprendida, se cree que podría ser por la mayor permeabilidad intestinal o por una alteración de la microbiota. Dado que la EC es más frecuente en pacientes con EHGNA que en la población general, consideramos que se deben realizar pruebas de anticuerpos para descartar EC en aquellos pacientes que presenten hepatopatía sin etiología determinada y sin factor de riesgo metabólico.

En pacientes con hepatitis autoinmune (HAI), la EC es 10 veces más frecuente que en la población general²⁹; nuestra serie encontró 4 pacientes con HAI. Se ha planteado una correlación genética entre ambas entidades a través de la expresión de genes del complejo HLA clase II en el cromosoma 6. El mecanismo no es del todo conocido, pero se postula que este aumento puede deberse a la presencia de autoanticuerpos de la EC que podrían gatillar una enfermedad autoinmune, al igual que la mayor permeabilidad intestinal. Con respecto a la colangitis biliar primaria (CBP), la relación entre ambas entidades es contradictoria. Mientras algunas experiencias no han mostrado hallazgo de anticuerpos antimitocondriales en pacientes celíacos, un estudio poblacional del Reino Unido mostró una prevalencia del 3% en 143 pacientes con EC y una prevalencia del 6% de EC en pacientes con CBP³⁰, siendo esto 10 veces mayor a la prevalencia en la población general. En nuestra serie tuvimos una paciente con CBP, menor a lo reportado por la serie inglesa, aunque por lo pequeño de la muestra no podemos sacar conclusiones de dicha asociación. Muchos de estos pacientes mejoran los niveles de transaminasas tras 6 meses de dieta libre de gluten. Nuestro grupo realizó controles seriados de transaminasas, evidenciando mejoría en aquellos con buen control de la EC; lamentablemente, no todos los pacientes tuvieron seguimiento estricto de transaminasas, lo cual refleja el desconocimiento de la relación entre ambas entidades.

La EC no tratada se ha relacionado con linfoma de células T asociado a enteropatía y a otros linfomas no Hodgkin con un riesgo de 15 a 100 veces mayor que la

población general³¹. Un poblacional mostró un aumento modesto de cánceres gastrointestinales, predominando el de cáncer colorrectal a 5 años de seguimiento³². Otro estudio clínico-patológico realizado en Inglaterra mostró que el 39% de los linfomas y el 13% de los adenocarcinomas de intestino delgado tenían como comorbilidad una EC³³. En Chile no se ha encontrado tan frecuentemente linfoma en EC, pero sí se ha visto una asociación con otras neoplasias malignas digestivas y no digestivas, como puede observarse en nuestra población de estudio.

Conclusión

Nuestros resultados son similares a los encontrados en otras poblaciones internacionales descritas previamente con mayor frecuencia en mujeres, iniciándose alrededor de la cuarta década de la vida, con predominio de síntomas extraintestinales y asociación con otras enfermedades autoinmunes. Un porcentaje alto se presenta con sobrepeso y obesidad y el compromiso histológico es severo en la mayoría de los pacientes. En adultos se requiriere un alto nivel de sospecha de EC, dada la mayor frecuencia de presentación atípica y la sobreposición con trastornos funcionales. Si bien nuestro estudio confirma algunos resultados observados en otras partes del mundo, aporta información relevante sobre el comportamiento de la EC en un país latinoamericano donde la información sobre EC es más bien escasa. Finalmente, consideramos que se requieren estudios poblacionales más grandes y que incluyan todas las regiones de nuestro país ante el inminente aumento del diagnóstico de EC en Chile.

Financiación

No existe ningún tipo de financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Laura Carreño Toro, anatomopatóloga del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, por su colaboración y por facilitar imágenes de preparados histológicos.

Bibliografía

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071600>.
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391:70–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8).
- Gray AM, Papanicolaou IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: Results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:105, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-10-105>.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6036–59, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036>.
- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:29–35, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x>.
- Patel D, Kalkat P, Baisch D, et al. Celiac disease in the elderly. *Gerontology*. 2005;51:213–4, <http://dx.doi.org/10.1159/000083996>.
- Parra-Medina R, Molano-González N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: A systematic review and meta-regression. *PLoS One*. 2015;10:e0124040, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124040>.
- Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:214–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01847.x>.
- Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:697–700, <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200609000-00007>.
- Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile*. 2016;144:211–21.
- Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Tomo V. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
- Mancilla C, Madrid AM, Valenzuela EJ, et al. Enfermedad celíaca del adulto: Experiencia clínica. *Rev Med Chile*. 2005;133:1317–21, <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872005001100007>.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185–94, <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286–92, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>.
- Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, et al. The overweight: A rare presentation of celiac disease. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70:282–4, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015169>.
- Singh I, Agnihotri A, Sharma A, et al. Patients with celiac disease may have normal weight or may even be overweight. *Indian J Gastroenterol*. 2016;35:20–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s12664-016-0620-9>.
- Stein AC, Liao C, Paski S, et al. Obesity and cardiovascular risk in adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:545–50, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000422>.
- Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2356–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00750.x>.
- Murray JA, Watson T, Clearman B, et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:669–73, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/79.4.669>.
- Holt R, Darnley SE, Kennedy T, et al. Screening for celiac disease in patients with clinical diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120:1587–94, [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(01\)83771-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(01)83771-9).
- Weitz Vattuone JC, Cabezón Gil R, Sabah Telias S, et al. Enfermedad celíaca del adulto: hallazgos endoscópicos en pacientes con atrofia de mucosa duodenal histológica. Comparación inter-observadores y correlación con histología. *Gastroenterol Latinoam*. 2011;22:91–7.

22. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia — A systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155:374–82, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.016>.
23. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Berkenpas M, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5:3975–92, <http://dx.doi.org/10.3390/nu5103975>.
24. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, et al. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci*. 2008;53:964–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-9976-0>.
25. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40:1034–40, <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2508>.
26. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: A general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:63–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.034>.
27. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, et al. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol*. 2015;62:1405–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.013>.
28. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, et al. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:333–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2004.01.012>.
29. Van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1104–7, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.000000000000172>.
30. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences. *Gut*. 1998;42:120–212, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.1.120>.
31. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123:1428–35, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.36585>.
32. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: A population-based estimate. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1471–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014194>.
33. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM*. 2003;96:345–53, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg058>.