

## ¿Está justificada la búsqueda de enfermedad celíaca en pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable?

### Pros

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo muy frecuente, y se estima que afecta al 18% de la población general.<sup>1</sup> Múltiples guías han propuesto que en pacientes con síntomas típicos y en ausencia de datos de alarma, no es necesario la realización de pruebas diagnósticas adicionales, ya que la probabilidad de tener una patología orgánica es baja.<sup>1,2</sup> Sin embargo, la enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten, es una entidad clínica que frecuentemente en su presentación inicial puede manifestarse con síntomas similares al SII, como la inflamación y el dolor abdominal que se acompaña de alteraciones en la frecuencia y/o consistencia de las evacuaciones, predominantemente diarrea.<sup>3</sup>

Recientemente, múltiples estudios han propuesto que la realización de pruebas de escrutinio para EC en pacientes con SII puede ser una estrategia costo-benéfica, ya que demuestran que la prevalencia de EC en sujetos con diagnóstico de SII es más elevada que la población general.<sup>4-10</sup> En una revisión sistemática de 7 estudios de casos y controles, donde se analizaron 2978 individuos (1052 con diagnóstico de SII), se demostró que 3% de los pacientes con SII tuvieron pruebas serológicas positivas (anticuerpos antiendomisiales (anti-EMA) y/o anticuerpos antitransglutaminasa tisular (antiTG) para diagnosticar EC comparado con 0.7% de los controles (OR = 2.94, 95% IC = 1.36-6.35).<sup>11</sup> Si bien se pudiera cuestionar este resultado con el hecho de que solamente se basó en pruebas serológicas, en un análisis por separado de 5 estudios,<sup>4,6,8-10</sup> 34 de 1052 sujetos con SII comparado con 12 de 1798 controles, tuvieron alteraciones histológicas compatibles con EC (3.6% vs. 0.7%, OR 4.34, 95% IC = 1.78-10.6). Aún más, dos modelos analíticos de decisiones han evaluado la costo-efectividad, concluyendo

que esta estrategia es benéfica si la prevalencia de la enfermedad es mayor al 1%.<sup>12,13</sup> Con base en lo anterior, el Colegio Americano de Gastroenterología en la revisión sistemática más actualizada (2009), recomienda la realización rutinaria de pruebas de escrutinio para EC en sujetos con SII con diarrea (SII-D) y SII mixto (SII-M) (recomendación grado 1B).<sup>14</sup>

Si bien la alta seroprevalencia de anticuerpos para EC en pacientes con el supuesto diagnóstico de SII es un hecho, es cuestionable si estos sujetos realmente pertenecen a alguna variante del espectro de la EC, o solamente es un epifenómeno en una población con una mayor sensibilidad a antígenos alimentarios. En un estudio pionero, Wahnschaffe y cols.,<sup>15</sup> analizaron la precisión diagnóstica de la positividad de anticuerpos asociados a EC en combinación con la expresión de antígenos HLA-DQ2 en 145 sujetos con SII-D. En este estudio, se demostró que en los sujetos con SII-D, la positividad para IgG antiTG y/o antigliadina fueron significativamente más frecuentes que en controles (37% vs. 18%,  $p < 0.05$ ). Más importante fue el hecho de que 39% de los SII-D tuvieron la expresión de antígenos HLA-DQ2, y que 60% de estos pacientes tuvo una significativa mejoría sintomática después de 6 meses de dieta sin gluten. Así pues, la combinación del HLA y los antígenos de EC tienen valores predictivos positivos y negativos de 56% (IC 95%, 30-80%) y 88% (IC 95%, 69-97%), respectivamente. De acuerdo a estos resultados, se sugiere que hasta un tercio de los pacientes con SII-D realmente representan sujetos con EC latente o potencial.

Aunque la evidencia parece ser contundente, la mayoría de los estudios que demuestran la asociación entre EC y SII han recibido críticas, pues no todos los casos cuentan con biopsia intestinal. Sin embargo, actualmente se sabe que la biopsia intestinal es un estándar de oro "imperfecto"

pues existen errores en el muestreo, falta de estandarización respecto al sitio y número de biopsias, además de que los hallazgos histológicos atribuibles a EC (linfocitosis intraepitelial y atrofia de vellosidades) pueden observarse en otras enfermedades como sobrepoblación bacteriana, parasitosis y esprue tropical.<sup>16,17</sup>

Asimismo, el razonamiento de la búsqueda de EC en sujetos con SII parece razonable. Sin embargo, el panorama de esta recomendación en nuestro país, es un medio donde se considera a la EC como una patología poco frecuente. La población mexicana debe considerarse como “especial”, ya que está compuesta en su mayoría de mestizos que tienen una proporción de genes en 56% de indígenas nativos de América, 40% caucásicos y 4% afroamericanos.<sup>18</sup> En el 2006, en México se reportó el primer estudio de detección serológica de EC en donadores de sangre sanos ( $n = 1009$ ), demostrando una inesperada alta seroprevalencia de antiTGA (2.6%).<sup>19</sup> Dos estudios posteriores demostraron que la prevalencia real fluctúa entre 0.7 a 1.1% (IC 95%, 1.6-3.2%).<sup>20,21</sup> Aunque, nuestro grupo demostró que utilizando los mismos marcadores serológicos que en el estudio de donadores de sangre, junto con el análisis histológico de la mucosa duodenal, la prevalencia de EC en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (una población considerada de alto riesgo) es de 5.9%, cifras similares a lo reportado en la literatura mundial.<sup>22</sup>

En conclusión, en los pacientes con presunto diagnóstico de SII-D, la estrategia de descartar EC parece ser razonable. No obstante, se requieren de más estudios para determinar el costo-efectividad de esta medida en nuestro medio.

*Dr. José María Remes-Troche*

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal.

Instituto de Investigaciones Médico Biológicas.  
Universidad Veracruzana, Veracruz

## Contras

El síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad celíaca (EC) son dos padecimientos relevantes en la práctica clínica actual. El primero por su alta prevalencia, el deterioro en la calidad

de vida y los altos costos que genera su atención. El segundo por el creciente interés que ha despertado al reconocerse como una enfermedad global, subdiagnosticada y con múltiples variantes en su presentación clínica.

Existe una razonable preocupación ante la posibilidad de que algunos pacientes con SII en realidad padezcan EC. Las implicaciones de establecer un diagnóstico correcto van más allá de indicar el tratamiento adecuado, ya que el reconocimiento de la EC lleva implícito una modificación permanente del estilo de vida, el potencial desarrollo de enfermedades malignas, una posible disminución de la expectativa de vida y la transmisión del padecimiento a los descendientes.<sup>23</sup> A pesar de todo lo anterior, la búsqueda sistemática de EC en todos los enfermos con SII hasta el momento no se justifica, ya que no conocemos la verdadera prevalencia de EC en México y porque ambos padecimientos pueden coexistir sin que necesariamente exista una relación causal con los síntomas.

La búsqueda sistemática de una enfermedad se justifica si su prevalencia es elevada en la población que se desea estudiar.<sup>2</sup> En la última década se han publicado estudios seroepidemiológicos que demuestran que la presencia de anticuerpos para EC en México varía entre 0.5 y 2.6% en diferentes poblaciones estudiadas,<sup>19-21</sup> cifras muy similares a las informadas en zonas endémicas de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de EC se sigue basando en la presencia de los cambios histológicos de la mucosa intestinal y se recomienda siempre obtener una biopsia en todos aquellos casos con serología positiva o discordante.<sup>24</sup> En un estudio publicado recientemente, 60 pacientes con SII (Roma II) y 40 controles sanos fueron sometidos a una evaluación diagnóstica exhaustiva que incluyó anticuerpos antigliadina, antiEMA y endoscopia con toma de biopsias duodenales sin encontrar un solo caso de EC.<sup>10</sup> En un estricto sentido, los estudios seroepidemiológicos hechos hasta ahora, sólo permiten conocer la prevalencia de la EC potencial, que es la categoría que se le da a aquellos sujetos con anormalidades inmunológicas compatibles, pero en quienes nunca se ha tomado biopsia intestinal. No existe hasta la fecha un estudio publicado que determine la frecuencia de anticuerpos positivos en pacientes mexicanos con SII. Tampoco contamos con un estudio clínico en

el que se hayan realizado biopsias sistemáticas en sujetos con serología positiva que nos permita conocer la verdadera prevalencia de EC en México.

Lo que sí es un hecho, es que el SII es un padecimiento de alta prevalencia en todo el mundo y estudios en México las tasas van desde 16 al 35%.<sup>25</sup> La probabilidad de que el SII coexista con otro padecimiento en un mismo enfermo es alta, pero esto no establece una relación causal. En todo caso, la mejor prueba de que una enfermedad orgánica pudiera ser causante de los síntomas de SII, sería la resolución de las manifestaciones digestivas después de tratar y controlar dicha enfermedad.<sup>2</sup> Sin embargo, esto no siempre se ha demostrado en el SII. En un seguimiento a largo plazo, la detección y el tratamiento de hipotiroidismo no modificó el uso de recursos en pacientes con SII.<sup>26</sup> De la misma forma, no existen estudios que demuestren que la detección y tratamiento de EC en pacientes con SII modifique el comportamiento clínico, el empleo de recursos o la calidad de vida.

Debido a que los síntomas pueden ser comunes en ambas enfermedades, es posible que algunos pacientes con SII en realidad padezcan EC, pero también se ha demostrado que algunos pacientes con EC cumplen criterios diagnósticos de SII. O'Leary y cols.,<sup>27</sup> encontraron que 30 de 150 pacientes con EC comprobada completaban criterios de Roma para SII en comparación con sólo 8 de 162 controles (20% vs. 5%). Häuser y cols.,<sup>28</sup> encontraron que 96 de 412 pacientes (23.3%) con EC comprobada, completaban criterios de Roma I para SII.

A la luz de la evidencia disponible hasta ahora no es posible recomendar la realización de exámenes serológicos en forma sistemática para detectar EC en todos los pacientes con SII y esta investigación debe individualizarse. El consenso Latinoamericano del SII recomendó que se debe buscar EC de acuerdo a la epidemiología local de esta enfermedad<sup>1</sup> y aunque los estudios epidemiológicos publicados muestran que el padecimiento puede ser frecuente en México, aún no contamos con elementos para saber su costo-efectividad.

Sin embargo, se sabe que aquellos con predominio de diarrea han mostrado ser los de mayor riesgo de tener enfermedades orgánicas subyacentes.<sup>29,30</sup> En opinión de algunos expertos la evaluación de EC es razonable en pacientes con

predominio de diarrea en quienes, además, ha demostrado ser una estrategia costo-efectiva.<sup>13</sup>

El SII es un padecimiento frecuente que se diagnostica mediante sus manifestaciones clínicas y la EC puede presentarse con síntomas similares al SII. Solamente realizando más estudios en México podremos resolver nuestras dudas, pero por el momento, la decisión de investigar EC en pacientes con SII debe hacerse en forma individual.

*Dr. Ramón Carmona-Sánchez*

Servicio de Gastroenterología

Departamento de Medicina interna

Hospital Ángeles-Centro Médico del Potosí

San Luis Potosí, S.L.P.

## El balance

*"Buscar o no buscar, esa es la pregunta..."*

Existe suficiente evidencia de que la prevalencia de EC confirmada con biopsia de intestino en enfermos que cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de SII es mayor que la observada en la población general.<sup>4,6,8</sup> Sin embargo, estos resultados pueden estar influidos por sesgos de selección o referencia y no ser del todo reproducibles en estudios poblacionales,<sup>5</sup> por lo que es muy probable que los síntomas en la mayoría de los enfermos con SII atendidos en la comunidad, no tengan relación con una EC no diagnosticada. No obstante, en algunos casos, la EC puede ser detectada (si se busca activamente) en enfermos con síntomas gastrointestinales, compatibles con el diagnóstico de SII, que acuden a centros de primer nivel de atención.<sup>31</sup>

En dos estudios recientes que incluyen en su conjunto 212 enfermos que cumplieron criterios de Roma II para SII, no se encontraron casos de EC después de una evaluación que incluyó la determinación de anticuerpos antigliadina y antiEMA<sup>10</sup> o sólo antiEMA<sup>32</sup> y biopsia de intestino en algunos casos. Por desgracia, los resultados de estos estudios se ven limitados por algunas deficiencias metodológicas: utilizar anticuerpos antiEMA como método único de escrutinio y la falta de poder estadístico debido a lo pequeño de la muestra.

La búsqueda activa de EC oculta en enfermos con SII que cumplen criterios de Roma

(especialmente, con diarrea) parece ser costo-efectiva y benéfica en términos de buena calidad de vida, incluso reconociendo que sólo una minoría de los enfermos con SII tendrán EC no diagnosticada.<sup>2,13</sup> Además, al menos tres estudios observacionales han demostrado un claro beneficio clínico después del inicio de la dieta libre de gluten en enfermos que cumplen criterios de Roma II para SII en los que se detecta EC previamente no diagnosticada.<sup>4,6,8</sup> El efecto de la dieta libre de gluten en estos sujetos es un área de activa investigación a nivel mundial y por el momento no existen estudios prospectivos que tomen en cuenta el considerable efecto placebo observado en enfermos con SII.<sup>15</sup> Por lo tanto, no es posible pronosticar en todos los pacientes, el grado de respuesta que tendrán los síntomas gastrointestinales después de la exclusión del gluten en la dieta. Además, la relación entre el SII y la EC parece ser bidireccional, ya que el SII puede ser causa de síntomas persistentes o recurrentes en enfermos con EC confirmada con biopsia de intestino a pesar de buena adherencia a la dieta libre de gluten.<sup>33</sup> Sin embargo, una vez establecido el diagnóstico de EC resultaría poco ético no iniciar el tratamiento adecuado dado el mayor riesgo de complicaciones graves y la mayor mortalidad observados en enfermos con EC no tratada.<sup>23</sup>

Por otro lado, está claramente justificada la búsqueda de EC en poblaciones de alto riesgo para la enfermedad, tales como familiares de primer grado de casos con EC, incluyendo aquellos con un diagnóstico previo de SII, especialmente si tienen un genotipo compatible con EC (HLA-DQ2 o -DQ8).<sup>34</sup> La búsqueda de EC está justificada también en aquellos enfermos que cumplen criterios de Roma para SII, pero que presentan algún signo de alarma, especialmente anemia o pérdida de peso.<sup>3,14</sup>

El mejor método de escrutinio para identificar EC no diagnosticada en enfermos con SII no está definido. El uso de pruebas serológicas seriadas, es una estrategia ampliamente usada en estudios de investigación.<sup>6,8,31</sup> La finalidad de las pruebas seriadas es disminuir el número de falsos positivos asociados con la prueba antiTG y los costos asociados con endoscopias innecesarias. El diagnóstico de EC requiere de además de la biopsia intestinal, una respuesta clínica aparente después de la exclusión de gluten en la dieta.<sup>23</sup> Por lo tanto, cabe destacar que así como la presencia de un

anticuerpo antiTG por sí solo no asegura el diagnóstico de EC, la ausencia de autoanticuerpos no descarta la presencia de EC como causa del síntoma gastrointestinal, y sólo la ausencia de los genes necesarios para la enfermedad HLA-DQ2 y -DQ8 puede excluir el diagnóstico de forma definitiva.<sup>23</sup> Sin embargo, el estudio del genotipo en la actualidad está limitado por su disponibilidad, costo y aspectos éticos relacionados al consejo genético.<sup>23</sup>

En conclusión, reconociendo que existe la necesidad de mayor investigación en México sobre la prevalencia de EC en general y su relación con el SII en particular, si asumimos un valor conservador de prevalencia (1%) en la población mexicana, similar al visto en otras poblaciones de América y Europa, podemos proyectar que el número de individuos que padecen la EC en México puede ser tan alto como 1 millón, desafortunadamente, sólo una pequeña porción de esos casos han sido diagnosticados y tratados correctamente.<sup>19-21</sup> El escrutinio de poblaciones de alto riesgo o la identificación activa de casos en enfermos con síntomas que sugieren el diagnóstico de EC, son estrategias de posible utilidad para incrementar el número de personas con diagnóstico de EC en México que de otra forma permanecerán sin el beneficio del tratamiento con una dieta libre de gluten y expuestas a sus complicaciones.

*Alberto Rubio Tapia, M.D.*

Assistant Professor of Medicine  
Celiac Disease Program  
Division of Gastroenterology and Hepatology  
Department of Medicine  
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

## Bibliografía

1. Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H *et al.* Latin-American consensus document on irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:325-43.
2. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *AM J Gastroenterol* 2002;97:2812-9.
3. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-31.
4. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP *et al.* An association of adult celiac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-8.
5. Locke GR III, Murray AJ, Zinsmeister AR *et al.* Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2004;79:476-82.
6. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S *et al.* Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:231-5.
7. Aregus L, Sardasudd K, Tibblin G *et al.* Endomysium antibodies are superior to gliadin antibodies in screening for coeliac disease in patients presenting supposed functional gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2000;18:105-110.
8. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ *et al.* A primary care cross-sectional study of undiagnosed coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:407-13.

9. Chey WD, Njokov B, Saad RJ *et al.* Screening for celiac sprue in patients with suspected irritable bowel syndrome: results from a prospective US multi-center trial. *Gastroenterology* 2007;132(Suppl 1):A147.
10. Ozdil K, Sokmen M, Ersoy O *et al.* Association of gluten enteropathy and irritable bowel syndrome in adult Turkish population. *Dig Dis Sci* 2008;53:1852-5 (In press).
11. Ford AC, Chey WD, Talley NJ *et al.* Utility of diagnostic tests for celiac diseases in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastro* 2008 (Suppl 1):S463.
12. Mein SM, Ladabaum U. Serological testing for celiac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1199-210.
13. Spiegel BMR, DeRosa VP, Gralnek IM *et al.* Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1721-32.
14. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 1):S14-S17.
15. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2007;5:844-50.
16. Upton MP. Give us this day our daily bread. Evolving concepts in celiac disease. *Arch Patol Lab Med* 2008;132:1594-99.
17. Remes-Troche JM, Adames K, Castillo-Rodal AI, Ramirez T, Barreto-Zuñiga R, Lopez-Vidal Y, Uscanga LF. Intraepithelial gammadelta + lymphocytes: a comparative study between celiac disease, small intestinal bacterial overgrowth, and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(7):671-6.
18. Lisker R, Perez-Briseno R, Granados J, Babinsky V: Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990;62:791.
19. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. 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.
20. Valcarce-Leon JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M *et al.* Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 7):S96.
21. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F *et al.* Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl 2):A-668.
22. Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodriguez-Vallejo F, Lopez-Maldonado F, Gomez-Perez FJ, Uscanga LF. High prevalence of celiac disease in Mexican Mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):460-5.
23. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. The American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
24. Leffler DA, Nelly CP. Celiac disease-what the last few years have taught us. In: Howden CW, editor. *Advances in digestive disease*. 1<sup>st</sup> ed. USA: AGA Institute Press; 2007:49-58.
25. López-Colombo A, Rivera-Ramos JF, Sobrino-Cossío S, Suárez-Morán E. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2009 (en prensa).
26. Carmona-Sánchez R. La detección y tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome de intestino irritable ¿modifica el uso de recursos de salud? *Rev Gastroenterol Méx* 2007;72:222-26.
27. O'Leary C, Wieneke P, Buckley S *et al.* Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1463-7.
28. Häuser W, Musial F, Caspary WF, Stakkmach A. Predictors of irritable bowel-type symptoms and healthcare-seeking behavior among adults with celiac disease. *Psychosom Med* 2007;69:370-6.
29. Carmona-Sánchez R. El valor diagnóstico de la investigación limitada en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Méx* 2004;69:24-29.
30. Carmona-Sánchez R, Alvarez Tostado-Fernández F, Esmer-Sánchez D. La utilidad de la colonoscopia con toma de biopsias en el estudio de pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Méx* 2007;72:136-141.
31. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O *et al.* Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1454-60.
32. van der Wouden EJ, Nelis GF, Vecht J. Screening for coeliac disease in patients fulfilling the Rome II criteria for irritable bowel syndrome in a secondary care hospital in The Netherlands: a prospective observational study. *Gut* 2007;56:444-5.
33. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445-50.
34. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ, 3rd, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:983-7.