



INTESTINO DELGADO Y COLON

Enfermedad celíaca y trastornos relacionados con el gluten

J. M. Remes-Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz

Recibido el 22 de mayo de 2017; aceptado el 8 de junio de 2017

En el presente documento, se hace un análisis de los trabajos destacados respecto a la enfermedad celíaca (EC) y los trastornos relacionados con el gluten presentados en la Semana de Enfermedades Digestivas 2017 ("DDW: Digestive Disease Week) en la ciudad de Chicago, Illinois, Estados Unidos de Norteamérica.

Epidemiología

En general se estima que el 1% de la población mundial padece de EC, mientras que la prevalencia de la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) parece ser más frecuente (6%).¹ En la pasada DDW 2017, Zylberberg y colaboradores² realizaron un estudio en 15 regiones del mundo para determinar la proporción de pacientes con EC y SGNC que consume productos sin gluten. A través de un sitio web encuestaron a 12,346 sujetos de los cuales 9,071 tuvieron EC o SGNC. De los 7,756 sujetos provenientes de USA, 69.8% tuvieron EC y 30.2% SGNC. Comparado con USA, esta proporción fue diferente en otros países: Argentina 94% y 6%, Australia/Nueva Zelanda 79.9% y 20.1%, España 81% y 19%, Centroamérica 78% y 22%, Italia 89% y 11%, Sudamérica 87% y 12%, respectivamente.

Si bien cada vez existe más atención para la realización de diagnósticos tempranos en EC, el grupo de Rubio y colaboradores³ analizó el cambio en la incidencia y prevalencia de la EC en

los últimos 65 años en el condado de Olmstead. En los últimos 65 años se han detectado 434 pacientes con EC (edad promedio 42.2 años). La incidencia por 100,000 habitantes en 1981 fue de 1.08 (IC 95% 0.03-6.02), mientras que para el año 2010 alcanzó 28.18 (IC 95% 20.13-38.38) y en el año 2015 descendió a 10.74 (IC 95% 5.06-17.7). En todo este tiempo la incidencia fue significativamente mayor en las mujeres. Los autores explican este fenómeno de incremento y caída a probablemente el "boom" que hubo en los primeros años de este siglo en la detección dirigida por un grupo de expertos de esta entidad.

Un estudio sencillo, pero relevante, fue el realizado en un centro de atención primordialmente para hispanos y latinos en el Bronx, Nueva York. El objetivo fue evaluar las variaciones étnicas de la EC.⁴ Durante el período de estudio de 10 años, los autores detectaron 34 casos nuevos de los cuales el 88% fueron hispanos y solo el 12% afroamericanos. En estudios epidemiológicos previos en los Estados Unidos, se había establecido que la EC era muy poco frecuente en hispanos. Este estudio evidencia cómo el sesgo de referencia puede influir en la epidemiología de la EC.

Manifestaciones clínicas

Recientemente, se ha atribuido que el utilizar una dieta libre de gluten (DLG) puede incrementar el riesgo de síndrome

Correspondencia de Autor: Iturbide SN, Col. Flores Magón, Veracruz, Ver., México. C. P. 91400. Teléfonos: (229) 932 22 92 y (229) 931 80 11. Correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com (J. M. Remes-Troche)

metabólico (SM) en pacientes con EC y SGNC, e incluso en población sana que no requiere este tipo de dietas.⁵ A este respecto, un grupo italiano⁶ evaluó la presencia de SM antes y después del inicio de DLG en 81 pacientes. La prevalencia al inicio de SM fue de 27.4% y al final de 25.7%, y no hubo diferencias en los niveles de triglicéridos, presión arterial y cambios en el modelo de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Sin embargo, los pacientes con EC que tuvieron SM antes de la dieta, al someterse a la DLG tuvieron un mayor índice de masa corporal comparado con los que no tuvieron SM (25.5 vs. 20.9, $p = 0.001$). Además, los pacientes con sobrepeso (64%) fueron los que tuvieron mayor riesgo de desarrollar SM que los pacientes sin sobrepeso (13%) antes de la dieta (RR 4.82, IC 95% 2-08-11.8). Los autores sugieren que este tipo de pacientes con EC deben someterse a una mejor evaluación nutricional para evitar el desarrollo de complicaciones asociadas al SM.

En los últimos años se ha reconocido a nivel mundial el comportamiento epidémico que ha tenido *Clostridium difficile* (CD), y los pacientes con EC no están exentos de esta infección. Sharma P⁷ y colaboradores, utilizando una base nacional identificaron que en el período de 2004 a 2012 se registraron 1,444 casos de pacientes con EC e infección por CD, con un evidente incremento anual en los últimos años. Estos pacientes con mayor frecuencia tuvieron anemia crónica, linfoma intestinal, colelitiasis, sepsis y enteropatía perdedora de proteínas ($p < 0.001$). En otro estudio realizado en Suecia,⁸ evaluaron todos los diagnósticos de EC en los últimos 39 años y estimaron la incidencia de infección por CD de “novo” en pacientes con EC y controles (proporción 1 a 5). En un promedio de seguimiento de 11 años la incidencia de CD fue de 42 y 22 por 100,000 personas-año en EC y controles, respectivamente (RR 2.01, IC 95% 1.64-2.47). Este riesgo fue similar en ambos géneros y en todos los grupos de edad. Muy interesante resulta el hecho de que el riesgo mayor se presentó en los primeros 12 meses a partir de que se estableció el diagnóstico de EC (RR 4.76, IC 95% 2.60-8.73). Ambos estudios nos ponen claro que en pacientes con EC con diarrea persistente a pesar de dieta, debemos de mantenernos alerta de co-infección por CD.

Diagnóstico

Una de las características histológicas de la EC es la presencia de atrofia de las vellosidades intestinales, y para establecer su diagnóstico son necesarios métodos invasivos. Singh y colaboradores⁹ evaluaron los niveles plasmáticos de citrulina (marcador sintético de enteropatía), de proteína fijadora de ácidos grasos intestinales (PFAI-1, un marcador de daño al enterocito) y el gen de regeneración 1a en 110 pacientes con EC, 46 pacientes con otras enteropatías, 103 controles con otras enfermedades digestivas y 209 controles sanos. A un subgrupo de 43 pacientes con EC y 18 pacientes con otras enteropatías se les realizaron las mismas evaluaciones 6 meses después del tratamiento. Los autores encontraron que los niveles plasmáticos de citrulina fueron significativamente menores comparados con los controles ($p < 0.0001$) y estos se recuperaron después del tratamiento. Los niveles de PFAI-1 y del gen de regeneración 1a estuvieron elevados antes del tratamiento y disminuyeron significativamente después de 6 meses de tratamiento

($p < 0.0003$). Los autores concluyen que esta prueba puede ser un biomarcador confiable para el diagnóstico y seguimiento de la atrofia vellositaria.

Tratamiento

Respecto a los efectos de la DLG, el Dr. Bai evaluó el impacto de esta sobre la microarquitectura ósea. En un estudio prospectivo de 31 mujeres premenopáusicas seguidas a 3 años demostró por primera vez que solo la DLG mejora el daño microestructural (trabecular y cortical), además de incrementar significativamente los niveles de vitamina D y el índice de masa corporal.¹⁰ Varios trabajos evaluaron los factores asociados a la persistencia de síntomas o refractariedad de pacientes con EC mientras están en una DLG.

En un estudio retrospectivo realizado por la Universidad de Chicago¹¹ se evaluaron a 554 pacientes (adultos y pediátricos) con la finalidad de identificar los predictores de pobre respuesta a DLG. Los autores destacan que tanto en adultos como en niños el síntoma que “peor” responde es el estreñimiento (74% y 58%, respectivamente). En general los síntomas digestivos son los que mejor respuesta tienen ($p < 0.00001$). Los factores para mala respuesta fueron: duración prolongada de síntomas (< de 5 años, RM 2.26, IC 95% 1.44-3.56), el género femenino (RM 1.74, IC 95% 1.16-2.61), ausencia de antecedentes familiares para EC (RM 2.26, IC 95% 1.44-3.56) y la poca adherencia a la dieta (RM 2.42, IC 95% 1.28-4.55).

En otro estudio, Costa y colaboradores¹² utilizando un abordaje multidimensional evaluaron de forma prospectiva a 36 pacientes con DLG por al menos 2 años. De estos, la mitad (52.7%) tuvieron síntomas moderados a pesar de la dieta. Al comparar a los pacientes con y síntomas persistentes, no se encontraron diferencias en los títulos de anticuerpos, la proporción de pacientes con serologías negativas (77.8% vs. 76.5%), el grado de adherencia estricta a la DLG (31.6% vs. 36.5%), ni el consumo diario de porciones de FODMAP al día (8.3 vs. 10.7). Los autores concluyen que la persistencia de síntomas no necesariamente se puede explicar por la refractariedad y es probable que otros factores, como la disbiosis, jueguen un papel determinante en esto.

Frecuentemente a los pacientes con síntomas refractarios se les realiza estudios endoscópicos para obtener una biopsia duodenal y valorar atrofia. Resulta interesante que en un estudio de 1,345 de pacientes con EC y síntomas persistentes solo el 38% tuvo atrofia vellositaria persistente, y de hecho los pacientes que reportaron distensión y/o dolor abdominal fueron los que tuvieron menos probabilidad de tener lesión histológica.¹³ La atrofia se asoció más al uso crónico de IBP (RM 1.6, IC 95% 1.1-2.3), antiinflamatorios no esteroideos (RM 1.64, IC 95% 1.2-2.2) e inhibidores de la recaptura de serotonina (RM 1.74, IC 95% 1.2-2.5). Los autores concluyen que los síntomas persistentes no predicen lesión histológica y que el consumo crónico de medicamentos es una causa muy frecuente de atrofia vellositaria.

Financiamiento

El Dr. José María Remes Troche recibió financiamiento para la asistencia al evento por parte de la American Gastroenterological Association y por parte del CONACYT con el Fondo S000820151, proyecto 262023.

Conflicto de intereses

El Dr. José María Remes-Troche es miembro del Consejo Asesor de CommonWealth Inc, Allergan y Carnot; ha recibido apoyo para la investigación por parte de Sanfer de México. Además es ponente para Takeda, Sanofi, Sanfer, Allergan, Astra Zeneca, CommonWealth y Endomedica.

Referencias

1. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
2. Zylberberg H, Yates S, Borsoi C, et al. Regional and national variations in reasons for gluten avoidance: results of a market research questionnaire. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Su 1139.
3. Sharma A, Choung RS, Larson J, et al. The rise and fall of celiac disease diagnosis in olmsted county: incidence and prevalence. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Su 1142.
4. Abbas N, Nayudu S, Biyyam M. Ethnic and gender variation of anti-tissue trans-glutaminase levels in patients with celiac disease: a cross sectional observational study in inner city population. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Su 1147.
5. Tortora R, Capone P, De Stefano G, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:352-9.
6. Efthymakis K, Serio M, Milano A, et al. Overweight status at diagnosis of celiac disease in adults increases risk for metabolic syndrome after gluten exclusion. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Sa 1302.
7. Sharma P, Aguilar R, Modarresi M, Nader M. Annual incidence and in-hospital mortality trends among patients with celiac disease and clostridium difficile. Sesión oral presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. 726.
8. Nobel Y, Green PH, Blaser M, et al. Risk of clostridium difficile infection in patients with celiac disease: a population-based study. Sesión oral presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. 725.
9. Singh A, Verma A, Das P, et al. Non-invasive biomarkers for assessment of villous abnormalities in patients with celiac disease and other enteropathies: an alternative to mucosal biopsies. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Sa 1285.
10. Zanchetta MB, Costa A, Longobardi V, et al. Long-term improvement of impaired bone microarchitecture in patients with celiac disease on a gluten-free diet. A prospective longitudinal study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Sa 1293.
11. Sansotta N, Guandalini S, Amirikian K, et al. Predictors for poor response in gastrointestinal and extra-intestinal symptoms in a celiac population. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Sa 1298.
12. Costa A, Temprano MP, Sugai E, et al. Factors associated with the persistence of symptoms in celiac disease patients on a gluten-free diet. Interim report of a multidimensional assessment. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. Sa 1294.
13. Mahadev S, Murray J, Wu TT, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic celiac disease patients on a gluten-free diet. Sesión oral presentada en DDW; 2017 mayo 8-9; Chicago, IL. 727.