



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA



ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO:

VÍAS DE DIAGNÓSTICO HABITUALES



Autor: David García Rivera

T.F.G. dirigido por: Dr. Fernández Salazar

Valladolid, 06 de junio de 2016

ÍNDICE

Índice	2
Abreviaturas	3
Resumen y Palabras claves	4
Introducción	5
Planteamiento.....	6
Objetivos.....	7
Material y métodos	7
1.1. Diseño del estudio.....	7
1.2. Selección de pacientes y muestra estudiada	8
Resultados.....	9
Discusión	15
Conclusiones	18
Bibliografía.....	19
Cronograma.....	21
Anexos.....	22
Póster	23

ABREVIATURAS

EC: enfermedad celiaca

DSG: dieta sin gluten

ESG: enteropatía sensible al gluten

HLA: Human leukocyte antigen (antígenos leucocitarios humanos)

IgA: inmunoglobulina A

AAG: anticuerpos antigliadina

AEm: anticuerpos antiendomiso

ATGT: anticuerpos antitransglutaminasa tisular

ECR: enfermedad celiaca refractaria

STROBE: STrengthening the Reporting of OBservational studies in
Epidemiology

MAP: médico de Atención Primaria

AI: autoinmune

DH: dermatitis herpetiforme

SEPD: Sociedad Española de Patología Digestiva

IC: intervalo de confianza

OR: odds ratio

RESUMEN Y PALABRAS CLAVES

Introducción: la enfermedad celíaca se ha considerado hasta hace unos años una enfermedad propia de la infancia. El diagnóstico en adultos es más complejo. **Objetivos:** 1. Analizar las distintas formas de presentación que tiene la EC en el adulto. 2. Valorar la utilidad de la serología, y el papel de los distintos profesionales implicados en su petición. 3. Estudiar si existe correlación entre el grado de atrofia con la clínica de presentación típica y con la serología. 4. Estudiar la evolución de la serología a partir del análisis de la frecuencia con la que la serología persiste positiva una vez iniciada la DSG, y si existe algún predictor de este hecho. **Material y métodos:** se lleva a cabo un estudio observacional descriptivo de tipo transversal sobre un total final de 70 pacientes con diagnóstico de EC del adulto. Se estudian 52 variables que rodean al proceso diagnóstico de la EC, haciendo especial énfasis en sus aspectos epidemiológicos, síntomas de presentación, datos analíticos, serológicos (AEM y ATGT), histológicos y genéticos (HLA DQ2 y DQ8). **Resultados:** la proporción mujer:hombre fue de 2.3:1. El 41% de los pacientes presentaron síntomas típicos en el momento del diagnóstico y el 51%, clínica atípica. La serología fue positiva en el 67% y 62% para los AEM y ATGT, respectivamente. Los profesionales más implicados en el diagnóstico fueron: gastroenterólogos (40%), MAP (30%) y médicos internistas (12%). La clínica de presentación típica se asoció con el grado de lesión histológica ($p < 0.001$, asociación lineal: $p < 0.001$). El grado de atrofia vellositaria leve se asoció con una mayor tasa de falsos negativos en la serología (ATGT: $p = 0.006$, y asociación lineal con $p = 0.001$). La lesión histológica grave (Marsh 3b y superiores) se asoció con un mayor riesgo de serología positiva al año del diagnóstico (OR 6, $p = 0,039$, IC 95% 1,09-33,01). **Conclusiones:** la EC tiene unas formas de manifestación clínica muy heterogéneas, siendo las formas típicas propias de los grados de atrofia graves. La serología y el grado de lesión histológica tienen correlación. El grado de la lesión histológica en el momento del diagnóstico es un factor predictor para seguir manteniendo la serología positiva al año de la DSG. **PALABRAS CLAVES:** enfermedad celíaca, diagnóstico, atrofia vellositaria, serología, biopsia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) se ha definido como una enteropatía crónica en cuya patogenia tiene una participación muy relevante el sistema inmune a nivel de la mucosa entérica, que se activa por la presencia en la luz intestinal de unas proteínas particulares que presentan determinados cereales (trigo, cebada, centeno, avena e híbridos y derivados).

Resulta evidente la participación de la dieta y del sistema inmune en esta enfermedad, pero también de los factores genéticos, ya que existe una predisposición genética, necesaria para que se desarrolle la EC, aunque no suficiente. La susceptibilidad genética a padecer la enfermedad se basa en la expresión del heterodímero HLA-DQ2 (codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02) que es el que expresan la mayor parte de los pacientes celíacos, mientras que el resto de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302).

Siendo el trigo un producto introducido en la alimentación de la especie humana que se data sobre el año 10.000 a.C., y siendo un alimento básico, en especial de Europa (tanto es así que se llega a hablar de la “cultura del trigo” europea), resulta cuanto menos curioso el hecho de que se tardara tanto tiempo en describir por primera vez los efectos nocivos que este producto tenía sobre algunas personas (1).

La sospecha diagnóstica de la EC siempre comienza con la aparición de signos y/o síntomas asociados a la EC, los cuales son significativamente heterogéneos en función de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico. La sospecha clínica puede ser confirmada mediante las pruebas serológicas, que son los ATGT (los más sensibles, pero con aparición de falsos positivos) y los AEM (los más específicos), ambos de tipo IgA. Las alteraciones en la histología del duodeno, como es la presencia de atrofia vellositaria, sigue siendo la clave del diagnóstico en esta enfermedad; la clasificación que se considera adecuada para la categorización de las muestras de EC es la clasificación modificada de Marsh, que inicialmente fue descrita en 1992 (2), y que luego ha sufrido algunos cambios.

PLANTEAMIENTO

La prevalencia teórica de la EC es elevada, y varía entre poblaciones, fundamentalmente en relación con la frecuencia del HLA-DQ2/DQ8 en la población. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, así como en el conocimiento y concienciación por parte de los profesionales de la salud, seguimos asistiendo a un claro infradiagnóstico de la EC, tanto es así que se calcula que por cada diagnóstico que se hace de EC existen aproximadamente unos 5-10 casos de EC que no son diagnosticados (3) demorándose en muchos casos hasta 14 años el diagnóstico. Actualmente se calcula que la prevalencia de EC en nuestro medio en la población adulta es de en torno al 1% aproximadamente, y así lo manifestaba la SEPD en una nota de prensa¹ en la que además remarcaba que “algunos estudios recogen que un 75% de pacientes no están diagnosticados”. Pero, ¿es tal la dificultad diagnóstica que entraña la EC? Al menos sí lo es actualmente para la mayoría de los profesionales de la salud, según artículo de prensa sanitaria, titulado “Las 10 patologías que más cuesta diagnosticar” donde recoge las patologías que más dificultad entrañan en su diagnóstico a los médicos, que sitúa a la EC en un quinto puesto de dificultad diagnóstica² (con una demora en su diagnóstico de hasta 10 años en muchos casos), por detrás de patologías como la depresión, las infecciones, la fibromialgia,...

Realmente la complejidad del diagnóstico viene dado por el amplio abanico de posibilidades de presentación que tiene. La dificultad estriba en que existen muchos profesionales sanitarios implicados en su diagnóstico y no solo los especialistas en Gastroenterología, a los que se asocia clásicamente de forma exclusiva con la EC, ya que la mayoría de los pacientes son vistos por primera vez por médicos de Atención Primaria (MAP), pero también hay otros

¹ La nota de prensa publicada el 19 de mayo de 2014, que se puede consultar en: “Aumenta el número y la edad de los pacientes diagnosticados de EC” disponible en URL:http://www.sepd.es/contenido/prensa/76_SEPD-_NP_dia-nacional-del-celiaco-2014-19-may-2014.pdf. Consultado el 20 de febrero de 2016

² Artículo publicado a fecha Sábado, 23 de enero de 2016. Fernández, M. “Las 10 patologías que más cuesta diagnosticar” disponible en la web: URL:<http://www.redaccionmedica.com/noticia/las-10-patologas-ms-infradiagnosticadas-por-los-mdicos-92391>. Consultado el 25 de enero de 2016.

especialistas que tendrían que conocer esta entidad debido a que en muchas ocasiones la única sospecha de la EC viene dada por la presentación de enfermedades con elevada asociación a la EC o por signos/síntomas que nada tienen que ver con el aparato digestivo.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es analizar las variables asociadas a los pilares básicos del diagnóstico de la EC, que son: clínica, serología e histología. Concretamente:

1. Analizar las distintas formas de presentación que tiene la EC en el inicio de su sospecha diagnóstica.
2. Valorar la utilidad de la serología, y el papel de los distintos profesionales implicados en su petición.
3. Estudiar si existe correlación entre el grado de atrofia con la clínica de presentación típica y con la serología.
4. Estudiar la evolución de la serología a partir del análisis de la frecuencia con la que la serología persiste positiva una vez iniciada la DSG, y si existe algún predictor de este hecho.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo de tipo transversal, de pacientes adultos con diagnóstico de EC. Para asegurar la mayor calidad del presente estudio epidemiológico de tipo observacional, se siguen las recomendaciones de la Declaración STROBE (4, 5).

La metodología de recogida de los datos fue a través una base de datos de Excel anonimizada donde estaban recogidas las variables a estudio de cada paciente. Se empleó como apoyo para la agrupación de los datos y su

correspondiente análisis una hoja de cálculo de Excel como software y el programa estadístico SPSS versión 22. Se utilizó el paquete informático Endnote® como gestor de referencias bibliográficas.

Este trabajo se ha realizado tras firmar una solicitud de compromiso ético y tras su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC-VA-ESTE-HCUV), que se recoge en el apartado de Anexos. Se puede consultar el cronograma al final de este TFG.

1.2. Selección de pacientes y muestra estudiada

La muestra de estudio la constituyeron 81 pacientes con EC diagnosticados en el área de salud de Valladolid en el Hospital Clínico Universitario, durante el periodo de tiempo entre el año 1997 y el año 2015; se excluyeron de la muestra definitiva 11 pacientes por haber sido diagnosticados con menos de 14 años (6). Se estudiaron una serie de 52 variables, que se enumeran en la tabla 1.

-Sexo	-Dispepsia,	-Fecha de la última visita/ingreso
-Fecha de nacimiento	-Dermatitis herpetiforme	-IgA AGTG última consulta
-Indicación gastroscopia	-Osteoporosis	-Biopsia de control tras inicio de la DSG
-Fecha de la biopsia	-Anemia ferropénica	-Éxito
-Indicación de biopsia	-Déficit de folatos	-Antecedentes familiares de EC
-Grado lesión de Marsh	-Hipovitaminosis B12	-Enfermedades asociadas (autoinmunes, tiroideas, diabetes mellitus, gastritis atrófica AI, enfermedades neurológicas, esofagitis eosinofílica, fracturas, síndrome Down o Turner);
-Atrofia leve (hasta Marsh 3a) y grave (a partir de Marsh 3b)	-Hipertransaminasemia	-Genética de riesgo para EC (alelos DQ2 DQA1*05, DQ2 DQB1*02, DQ8 DQA1*03, DQ8 DQB10302).
-Fecha de la realización de la serología	-Hipoalbuminemia	
-Profesional sanitario que pide la serología	-Coagulopatía	
-Resultado IgA ATGT y IgA AEm, y sus valores	-Hipocalcemia	
-Diarrea	-Necesidad de tratamientos/medidas especiales: corticoides, inmunosupresores, agentes biológicos, nutrición enteral o parenteral	
-Dolor abdominal,	-IgA ATGT al año de la DSG	

Tabla 1. Variables estudiadas

Para la descripción de las variables cualitativas se ha utilizado las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se ha usado la media y la desviación estándar en caso de que las variables siguiesen una distribución normal, o con la mediana y rango intercuartílico en caso de que siguiesen una distribución no normal. Se ha usado el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución de los valores de las variables de tipo cuantitativo. Para llevar a cabo la comparación de dos medias de variables de tipo cuantitativas, se ha utilizado la prueba de la t de Student en caso de valores con distribución normal, o la U de Mann-Whitney en caso de que no sea normal. Cuando estudiamos la asociación entre variables de tipo cualitativo, se ha utilizado la prueba de la Chi Cuadrado (χ^2) y de asociación lineal. Para calcular los OR y su IC al 95% se ha utilizado un análisis de regresión logística binaria. Se ha considerado el p valor menor de 0,05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Respecto al sexo, 49 (70%) eran mujeres y 21 (30%) hombres, (proporción mujer: hombre de 2.3: 1). La edad al diagnóstico de los pacientes fue de 36 (27) años (figura 1). El porcentaje de pacientes diagnosticados por encima de los 60 años fue del 20%.

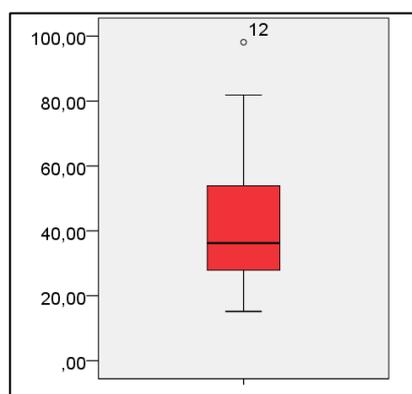


Figura 1. Edad en el diagnóstico

En la figura 2 se muestran las formas de presentación de la EC: típica (41%), considerando a la diarrea el síntoma cardinal de esta presentación; y atípica:(51%), sin diarrea ni síntomas digestivos típicos.

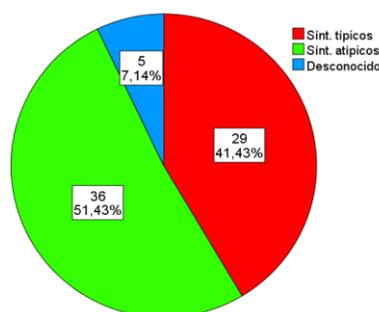


Figura 2. Formas de presentación

En las tablas 2 y 3 se recogen las frecuencias de las distintas formas de presentación con la que se manifestó la EC al

diagnóstico.

Síntomas	
Diarrea	29 (44.6%)
Dolor abdominal	20 (30.8%)
Dispepsia	23 (34.8%)

Tabla 2. Síntomas de presentación

Alteraciones analíticas			
Ferropenia	35 (55.6%)	Hipertransaminasemia	11 (17.7%)
Anemia ferropénica	21 (33.3%)	Hipocalcemia	4 (7.1%)
Déficit de folatos	14 (25.9%)	Hipoalbuminemia	6 (10.5%)
Déficit de vit. B12	11 (19.3%)	Coagulopatía	4 (11.1%)

Tabla 3. Alteraciones analíticas de presentación

En la tabla 4 se enumeran las enfermedades asociadas a la EC en el grupo de pacientes descritos.

Enfermedades asociadas con la EC	
Dermatitis herpetiforme	9 (14.0%)
Enfermedades autoinmunes	5 (7.7%)
Enfermedades tiroideas ³	18 (28.9%)
Diabetes mellitus I	3 (4.5%)
Enfermedades neurológicas y psiquiátricas ⁴	9 (13.4%)

Tabla 4. Enfermedades asociadas a la EC

Otras enfermedades asociadas a la EC, que en nuestra muestra tienen una representación minoritaria fueron las siguientes: síndrome Down (1 paciente), gastritis atrófica AI (2 pacientes), infertilidad femenina (1 paciente), colitis eosinofílica (1 paciente) y osteoporosis (4 pacientes, uno de los cuales ha sufrido fracturas patológicas).

Los estudios serológicos fueron solicitados a 66 pacientes (94.3%) en el caso de AEm-IgA y a 58 pacientes (82.9%) en el caso de la ATGT-IgA. Se encontró una frecuencia de positividad de la serología en estos pacientes del

³ Siendo las más frecuentes hipotiroidismos y tiroiditis AI.

⁴ Como son los tr. ansioso-depresivos.

66.7% (44/66) para los AEm y del 62% (36/58) para los ATGT. Hay 56/70 pacientes que tienen estudiados tanto los AEM y ATGT, de los cuales, el 70% (39/56) tienen alguno de esos dos acs. positivos en el momento del diagnóstico.

A 64 de los 70 pacientes (91.4%) se les realizó una cuantificación de IgA en algún momento de su evolución, hallándose en 3 de ellos (4.69%) un déficit completo de IgA (figura 3) y en 1 de ellos un déficit parcial de IgA.

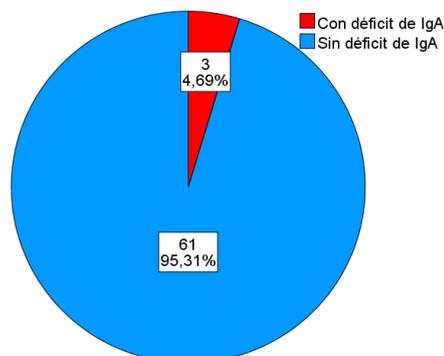


Figura 3. Prevalencia del déficit completo de IgA

Los profesionales implicados en el diagnóstico de los pacientes solicitando la serología, fueron los siguientes (figura 4): gastroenterólogos, responsables del 40% de las peticiones, MAP, responsables del 30% de las mismas, médicos internistas (12%), dermatólogos (9%) y neurólogos (6%). Cuando como forma de presentación de la EC aparece diarrea, anemia ferropénica, ferropenia, déficit de folatos o de vitamina B12 los que pidieron la serología inicial son los gastroenterólogos y los MAP (con una frecuencia muy parecida pero un poco superior para los profesionales de aparato digestivo); cuando aparece DH, fueron los dermatólogos o los gastroenterólogos, según si el diagnóstico de DH fue previo o posterior al de EC, y cuando la presentación fue como enfermedad neurológica/psiquiátrica, los que hicieron las peticiones de serología fueron los neurólogos o los médicos internistas.

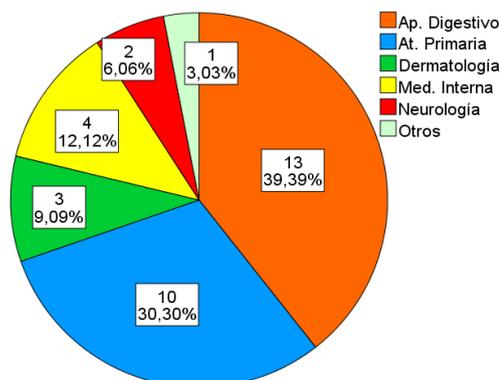


Figura 4. Profesionales que solicitan la serología

En las figuras 5 y 6, se muestra el espectro de lesiones histológicas que presentaron los pacientes en el momento del diagnóstico⁵.

⁵ Se puede apreciar que no existe ningún paciente con un grado histológico 2 de Marsh. Hemos de resaltar que hay 3 pacientes que no tienen realizada la biopsia duodenal, y 4

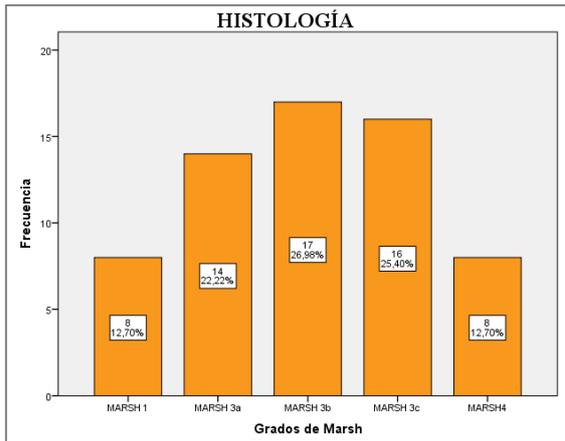


Figura 5. Espectro de lesiones histológicas en el momento del diagnóstico.

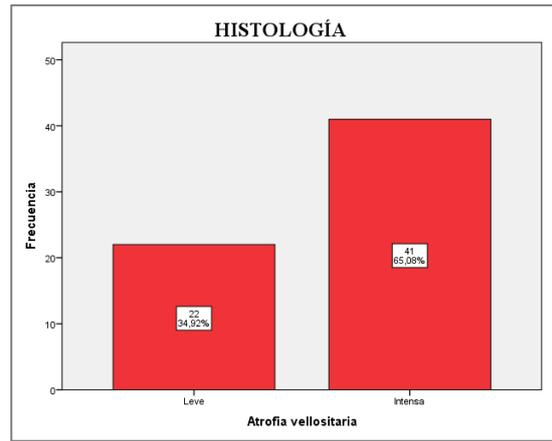


Figura 6. Grado histológico de atrofia agrupados como leve (grados 1, 2 y 3a de Marsh) o intensa (grado 3b, 3c y 4 de Marsh).

En las figuras 7 y 8 se muestran las indicaciones de realización de la gastroscopia y las indicaciones de la biopsia duodenal⁶, respectivamente.

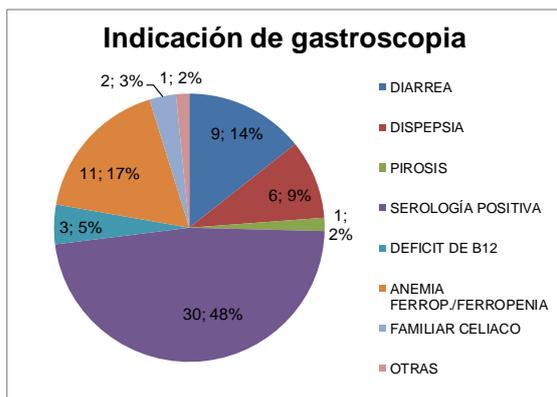


Figura 7. Indicación de la gastroscopia; la serología positiva para la EC es la indicación más clara, seguido por la ferropenia y la diarrea.

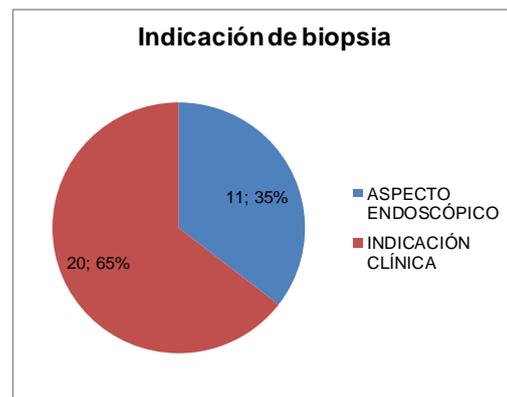


Figura 8. Indicación de la biopsia duodenal.

Respecto al estudio realizado sobre los marcadores de susceptibilidad genética, encontramos que dicho estudio se ha realizado en 55 de los

pacientes que tienen realizada la biopsia duodenal pero no se incluyen, bien por no ser valorable (1 paciente) o bien por desconocer el resultado (3 pacientes). Por tanto el total del estudio histológico es sobre 63 pacientes.

⁶ En el estudio de la indicación de la biopsia, de los 63 pacientes con gastroscopia realizada, se excluyen 30 ya que se les practica la endoscopia por sospecha de EC (serología positiva para EC), y que por tanto ya es indicación *per se* para realizar biopsias duodenoyeyunales; del resto de pacientes sometidos a gastroscopia, se tomaron biopsia en ellos por indicación clínica (20 pacientes) o por aspecto endoscópico (11 pacientes) como son la visualización de pliegues festoneados, fisuras, patrón en mosaico, patrón nodular, disminución del número y altura de los pliegues, vasos visibles,... (9), y en 2 pacientes desconocemos la indicación de biopsia.

pacientes (79.7%)⁷, de los cuales 38 (76%) tienen ambos alelos DQ2 positivos, 5 (10%) tienen ambos alelos DQ8 positivos, 3 (6%) tienen todos los alelos de riesgo genético positivos (tanto DQ2 como DQ8), 2 (4%) solo presentan uno de los dos alelos de riesgo DQ2 positivos y 2 (4%) no presentan ningún marcador genético de riesgo. Por tanto el 92% de los pacientes son portadores de los dos alelos de DQ2 y/o DQ8.

En la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos en relación a la asociación entre la clínica de presentación y el grado de lesión histológica.

	Clínica típica	Clínica atípica
Marsh 1	3/8 (37%)	5/8 (62%)
Marsh 2	0/0 (0%)	0/0 (0%)
Marsh 3a	4/13 (30%)	9/13 (69%)
Marsh 3b	6/16 (37%)	10/16 (62%)
Marsh 3c	9/14 (64%)	5/14 (35%)
Marsh 4	5/8 (62%)	3/8 (37%)

Tabla 5. Se encuentra asociación estadística entre el grado de atrofia y la presentación clínica mediante la prueba de Chi-cuadrado, $p < 0.001$, y asociación lineal por lineal con $p < 0.001$.

En las tablas 6 y 7 se presentan los datos de asociación entre serología (ATGT y AEm) y lesión histológica.

	ATGT(+)	ATGT(-)
Marsh 1	1/33 (3%)	7/22 (31.8%)
Marsh 2	0/33 (0%)	0/22 (0%)
Marsh 3a	5/33 (15.2%)	7/22 (31.8%)
Marsh 3b	11/33 (33.3%)	4/22 (18.2%)
Marsh 3c	12/33 (36.4%)	2/22 (9.1%)
Marsh 4	4/33 (12.1%)	2/22 (9.1%)

	AEm(+)	AEm(-)
Marsh 1	2/39 (5.1%)	6/22 (27.3%)
Marsh 2	0/39 (0%)	0/22 (0%)
Marsh 3a	5/39 (12.8%)	8/22 (36.4%)
Marsh 3b	13/39 (33.3%)	4/22 (18.2%)
Marsh 3c	13/39 (33.3%)	2/22 (9.1%)
Marsh 4	6/39 (15.4%)	2/22 (9.1%)

Tabla 6. Se encuentra asociación estadística

Tabla 7. Se encuentra asociación estadística

⁷ Existe 1 paciente en el que se desconoce si tiene realizado o no estudio genético por falta de acceso a su historia clínica. De los 55 pacientes con estudio genético realizado, hay 5 pacientes de los que tenemos constancia se les ha realizado el estudio genético pero no conseguimos acceder a los resultados de dicho estudio, por tanto no se incluyen en el análisis de estos resultados.

entre el grado de atrofia y la presentación clínica mediante la prueba de Chi-cuadrado, $p=0.006$, y asociación lineal por lineal con $p=0.001$.

entre el grado de atrofia y la presentación clínica mediante la prueba de Chi-cuadrado, $p=0.008$, y asociación lineal por lineal con $p=0.001$.

Se comprueba que hay asociación entre los síntomas y el grado de lesión histológica así como entre la serología y el grado de lesión histológica.

En cuanto a la evolución de la serología a partir del diagnóstico, se obtiene que de los pacientes que presentaban una serología positiva en el momento del diagnóstico, un 46.5% (20/43) la mantienen positiva al año del diagnóstico y disminuye hasta el 13.6% (6/44) en su último control serológico (tiempo transcurrido hasta este último control desde el diagnóstico serológico: Me: 43.20 meses; RI: 48.46 meses). La evolución de la serología se muestra en la figura 9.

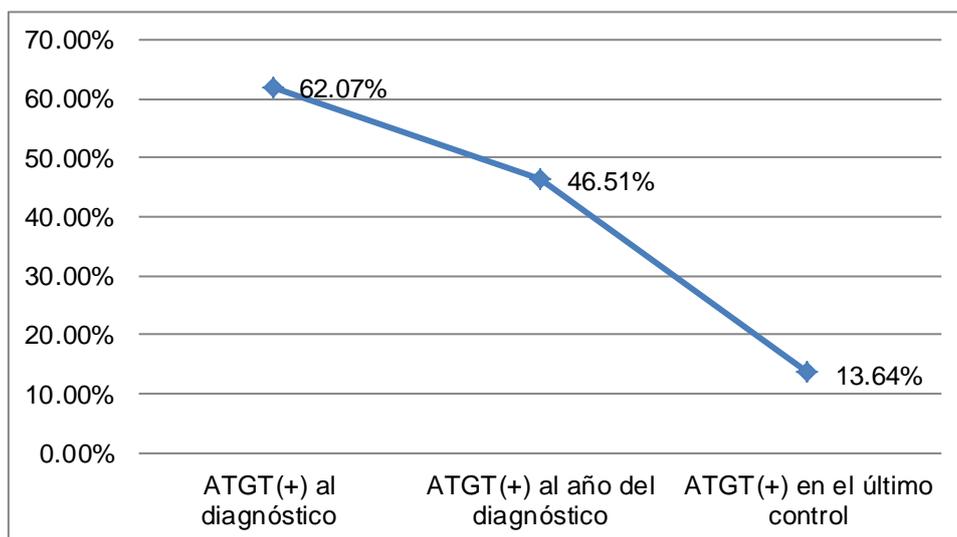


Figura 9. Evolución de la serología (ATGT-IgA)

La siguiente tabla 8 muestra posibles factores asociados a la positividad de la serología al año del diagnóstico.

Variables	ATGT(+) al año del diagnóstico	ATGT(-) al año del diagnóstico	p
Edad al diagnóstico (1)	40 (40)	36 (21)	<0,001
Sexo (2)	V: 7/20 (35%) M: 13/20 (65%)	V: 6/23 (26.1%) M: 17/23 (73.9%)	<0,001
Forma presentación típica (3)	7/19 (36.8%)	10/22 (45.5%)	<0,001

Atrofia (4)	Marsh 1	0/18 (0%)	3/21 (14.3%)	<0,001 (*) 0,045
	Marsh 2	0/18 (0%)	0/21 (0%)	
	Marsh 3a	2/18 (11.1%)	6/21 (28.6%)	
	Marsh 3b	8/18 (44.4%)	6/21 (28.6%)	
	Marsh 3c	5/18 (27.8%)	4/21 (19%)	
	Marsh 4	3/18 (16.7%)	2/21 (9.5%)	
Atrofia (5)	Leve	2/18 (11.1%)	9/21 (42.9%)	0,028
	Intensa	16/18 (88.9%)	12/21 (57.1%)	

Tabla 8. Chi cuadrado y (*) asociación lineal con la variable ordinal.

Existe una relación estadísticamente significativa entre los ATGT al año del diagnóstico y la edad al diagnóstico, el sexo, la forma de presentación y la lesión histológica (Marsh 1-4 y lesión leve versus grave).

El análisis de regresión binaria multivariante que incluye las 4 variables predictoras para los ATGT al año del diagnóstico (edad, sexo, forma de presentación y grado de lesión), demostró que solo la lesión histológica grave ($p=0.039$; OR 5.0, IC95% 1.09-33.01) es predictora independiente de la persistencia de la serología positiva al año.

DISCUSIÓN

Estudiando aspectos epidemiológicos de la muestra, observamos que el pico de diagnósticos de EC del adulto, con una mediana de 36 años, refleja perfectamente la epidemiología de la EC descrita, como afirma Vaquero Ayala y cols. (7), que describen la presentación bimodal de diagnósticos de EC, con dos picos de incidencia, entre 1-3 años en niños y 30-50 años en adultos, siendo el pico máximo el de la edad pediátrica (8). Actualmente, estamos asistiendo a un aumento considerable de los diagnósticos de EC realizados en la edad adulta, dejando la EC de ser considerada como una enfermedad casi exclusivamente de diagnóstico pediátrico, y esto se debe principalmente a un

mayor conocimiento de la enfermedad, además de que han mejorado las técnicas diagnósticas. La EC ha dejado de ser una enfermedad infantil, y así lo reflejan las cifras que expone Sáez (14), que como en nuestra muestra estudiada, manifiesta que aproximadamente el 20% de los pacientes son diagnosticados con una edad superior a los 60 años.

En cuanto a las formas de presentación de la EC de los adultos, la forma clínica clásica o típica no es la forma de presentación más frecuente de modo que representa un reto para el profesional sanitario; en la EC de los adultos a nivel nacional, la forma típica (esteatorrea, malabsorción y diarrea) supone el 18% de los casos, las formas silentes, el 30% de los casos (diagnosticados mediante serología a partir de cribado en grupos de riesgo y por biopsia rutinaria en endoscopias digestivas altas realizadas por otros motivos), y el 52% restante corresponde a formas subclínicas o atípicas que presentan síntomas digestivos menores, o clínica extraintestinal o hallazgos de laboratorio aislados (9). En nuestra muestra no difieren mucho de estos aspectos en la presentación clínica de la EC, ya que la forma de presentación que más aparece son los síntomas digestivos (41%), algo superior a lo que muestran otras series, mientras que la forma de presentación atípica (51%) es igual que en otras series.

Hay que tener presentes las enfermedades que se asocian a la EC para establecer un cribado en estos grupos de riesgo. Según recoge el *Libro Blanco de la Enfermedad Celiaca* (10), la prevalencia de enfermedades AI en el grupo de pacientes con EC es de 14-30%, que es superior a la prevalencia en nuestra muestra (8%), lo cual puede ser debido a que generalmente el diagnóstico de EC precede al de las enfermedades AI, como se apunta en este libro.

En nuestro medio, el 40% de las sospechas diagnósticas en los pacientes fueron realizadas por MAP, siendo un porcentaje todavía relativamente bajo, ya que recordemos que son estos profesionales los que atienden por primera vez a los pacientes antes de iniciar la derivación a especialistas. Los gastroenterólogos siguen siendo los que más solicitan serologías de EC. Es tal el problema actualmente respecto a la sospecha diagnóstica, que según refiere

Riestra Menéndez (11), “sólo un 30% de sujetos con anemia ferropénica y serología positiva de EC son enviados al gastroenterólogo para descartar la enfermedad, lo cual no es más que una muestra del desconocimiento general existente sobre la EC.”

En referencia a la serología, en nuestra muestra, la positividad de los AEm se encuentra en el 66.7% de los pacientes, una cifra similar a la que se publica en otras series, como Abrams y cols (12), que publican una positividad de AEM del 64%. Un aspecto muy a tener en cuenta es el déficit selectivo de IgA, que es una inmunodeficiencia primaria, la más prevalente de la población general. La elevada prevalencia de este déficit entre los pacientes celíacos (10-15 veces más que entre el resto de población no celíaca) hace aconsejable la cuantificación sistemática de IgA en todos los pacientes con sospecha de EC (13, 14) para evitar los falsos negativos en las serologías solicitadas. La prevalencia de déficit selectivo de IgA varía mucho en función de los diferentes estudios (algunas muestras hablan de una prevalencia entre celíacos de 1.7-2.6%, ampliándose hasta 3.3% en otras muestras). En nuestra muestra existe un pequeño número de pacientes a los que no se les ha realizado la cuantificación de IgA total; se observa que en los últimos años, para el diagnóstico serológico se aumenta el número de peticiones de cuantificación de IgA total, sobre todo en aquellos pacientes en que la serología es negativa (resultados no mostrados). En nuestra muestra, la prevalencia de déficit selectivo de IgA es del 4.7%.

Los HLA DQ2 lo expresan el 20-30% de la población general, y es obvio que no todos ellos expresan la enfermedad, ya que la prevalencia de la EC es del 1%. Es decir, que la presencia de los alelos de riesgo para la EC es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, y es aquí donde intervienen factores inmunológicos y ambientales (15, 16). El 90% de los pacientes celíacos presentan el HLA DQ2 positivo, y el resto de los pacientes presentan el HLA DQ8 positivo, siendo muy raro el diagnóstico de los pacientes sin ninguno de estos alelos de riesgo presente (17). En nuestro estudio encontramos una tasa inferior de DQ2 y mayor de DQ8. El estudio genético se realizó en el 79.7% de pacientes, probablemente un % elevado

dadas las indicaciones actuales de dicho estudio. El estudio HLA en la EC tiene sobre todo un alto valor predictivo negativo (de aprox. 99% de certeza), (18-20).

Una de las claves básicas para el diagnóstico de confirmación de la EC sigue siendo el estudio de la biopsia obtenida por endoscopia. De los 70 pacientes que tenemos en la muestra, 66 tienen realizada al menos una gastroscopia con toma de biopsia. Se recogen 8 casos con una biopsia de tipo 1 de Marsh, no diagnóstica de EC, lo cual, sin tener en cuenta otros aspectos habría que dudar del diagnóstico de estos pacientes. La presencia de Marsh 1 en la biopsia intestinal, a pesar de ser una ESG leve, puede presentar manifestaciones clínicas sugestivas de EC de la misma manera que lo hacen grados superiores en la clasificación de Marsh (aunque con mayor frecuencia de formas atípicas), pero con el hándicap de que frecuentemente presentan serologías negativas para la EC, dificultando su diagnóstico (3).

En el seguimiento de la EC las únicas herramientas con las que se contaba hasta hace bien poco tiempo era confirmar con el paciente el seguimiento de la DSG mediante preguntas o cuestionarios bien estructurados o a partir de la determinación de los ATGT. La persistencia de este marcador supone un mal cumplimiento de la DSG. Nosotros hemos comprobado que el grado de lesión histológica predice la persistencia de la serología positiva tras haberse indicado la DSG. Recientemente se está proponiendo el seguimiento del celíaco adulto mediante la biopsia de duodeno de control e incluso la detección de gluten en heces que puede poner en evidencia un consumo de gluten no reconocido o desconocido por el paciente.

CONCLUSIONES

Los pacientes de nuestra muestra son similares en cuanto a síntomas, valores de laboratorio e histológicos a los de otras series. La EC se presenta de forma muy heterogénea desde el punto de vista clínico. La clínica de presentación típica se asocia con los grados de lesión histológica grave. Existe una correlación entre la serología y el grado de lesión histológica. El grado de

la lesión histológica en el momento del diagnóstico es un factor predictor para seguir manteniendo la serología positiva al año de la DSG.

BIBLIOGRAFÍA

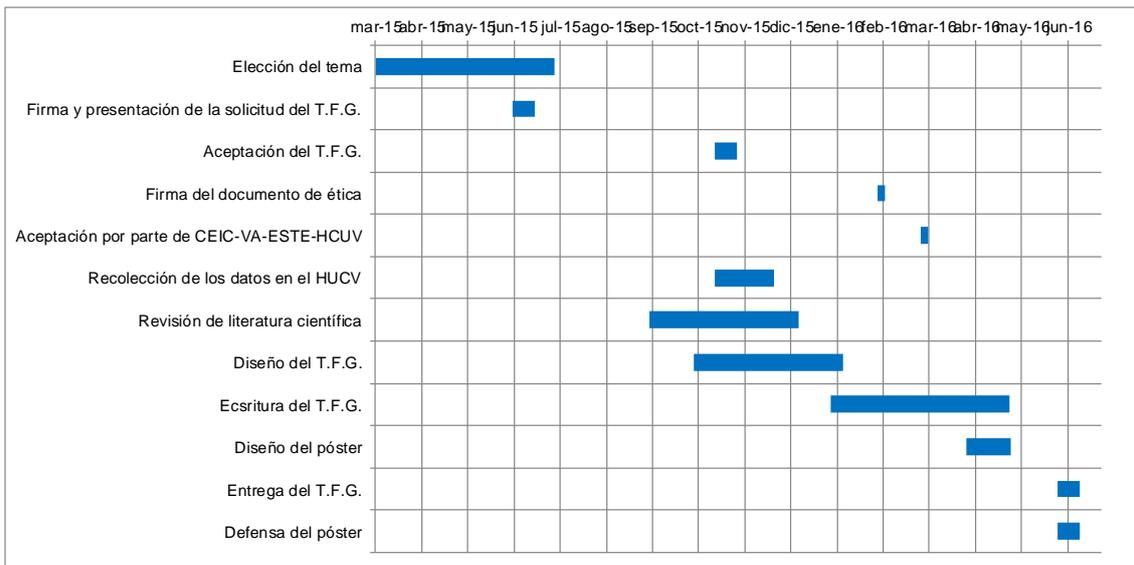
1. Blanco Quirós A. Evolución histórica de los conocimientos sobre la enfermedad celíaca, en Arranz, E., Garrote, J.A. (Eds.), Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca (2ª edición), Madrid, Ergon, pp.1-24.
2. Marsh MN. Gluten, Major and the. *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
3. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo. *Gastroenterología y hepatología*. 2005;28(9):561-6.
4. Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Medicina clínica*. 2005;125:43-8.
5. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gaceta Sanitaria*. 2008;22(2):144-50.
6. Saez LR, Alvarez DF, Martinez IP, Mieres NA, Garcia PN, Garcia RD, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*. 2011;103(5):238-44.
7. Vaquero L, Alvarez-Cuenllas B, Rodriguez-Martin L, Aparicio M, Jorquera F, Olcoz JL, et al. A review of diseases related to the intake of gluten. *Nutricion Hospitalaria*. 2015;31(6):2359-71.
8. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(4):477-86.
9. Marcos Fonalleras D, Sánchez Garrido A, González Bernardo O, Rodrigo Sáez L. *Manual del Residente de Aparato Digestivo 2005*. p. 413-34.

10. Polanco I. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. ICM, ed., 2008.
11. Riestra Menéndez S. (2006). Estrategias diagnósticas en la enfermedad celiaca. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
12. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49(4):546-50.
13. Garay LV, Gallastegui LB, Durán CA, Fernández JF, Eguzkiza AC. Enfermedad celíaca y déficit selectivo de inmunoglobulina A. *Gastroenterología y Hepatología*. 2005;28(6):361.
14. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza G. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Gut*. 1998;42(3):362-5.
15. Torres Odio S, Martínez Córdova Z. Base genética de la enfermedad celiaca en el diagnóstico. *Revista Cubana de Medicina*. 2012;51(2):170-82.
16. Fernández Salazar L, Torre Ferrera Ndl, Velayos Jiménez B, Nocito Colón M, González Hernández J, Garrote Adrados J. Problemas diagnósticos en la enfermedad celiaca del adulto. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2008;100(1):24-8.
17. Cecilio LA, Bonatto MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2015;28(3):183-5.
18. Polanco I. Grupo de Trabajo sobre " Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
19. Arranz E, Garrote JA. HLA en la enfermedad celíaca. *Anales de Pediatría Continuada*. 2004;2(3):163-6.

20. García M. Estudio genético en la enfermedad celíaca. Ciencia pediátrica. 2005;25(2):26-7.

CRONOGRAMA

A continuación se muestran los plazos de tiempo llevados a cabo para la elaboración de este trabajo, representado mediante un diagrama de Gantt.



ANEXOS



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 17 de Marzo de 2016

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 17 de Marzo de 2016, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 16-377	ENFERMEDAD CELIACA DE ADULTO: VÍAS DE DIAGNÓSTICO	I.P.: LUIS FERNANDEZ SALAZAR EQUIPO: DAVID GARCÍA RIVERA DIGESTIVO RECIBIDO: 26-02-2016
-----------	---	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez
Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



Figura 5: Documento de aceptación del CEIC.

PÓSTER



ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO: VÍAS DE DIAGNÓSTICO HABITUALES



Autor: David García Rivera
Tutor: Dr. Fernández Salazar

INTRODUCCIÓN

- La enfermedad celíaca se ha considerado hasta hace unos años una enfermedad propia de la infancia.
- El diagnóstico en los adultos es más complejo.

OBJETIVOS

- Analizar las distintas formas de presentación que tiene la EC en el inicio de su sospecha diagnóstica.
- Valorar la utilidad de la serología, y el papel de los distintos profesionales implicados en su petición.
- Estudiar si existe correlación entre el grado de atrofia con la clínica de presentación típica y con la serología.
- Estudiar la evolución de la serología a partir del análisis de la frecuencia con la que la serología persiste positiva una vez iniciada la DSG, y si existe algún predictor de este hecho.

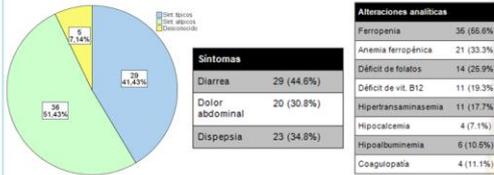
MATERIAL Y MÉTODOS

- Se lleva a cabo un estudio observacional descriptivo de tipo transversal sobre un total final de 70 pacientes con diagnóstico de EC del adulto.
- Se estudian 52 variables que rodean al proceso diagnóstico de la EC, haciendo especial énfasis en sus aspectos epidemiológicos, síntomas de presentación, datos analíticos, serológicos (AEM y ATGT), histológicos y genéticos (HLA DQ2 y DQ8).

RESULTADOS

- Proporción mujer : hombre fue de 2.3 : 1.

Formas de presentación clínica de la EC:

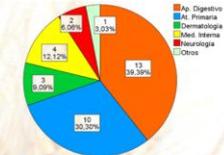


Alteraciones analíticas	
Ferropenia	35 (50.0%)
Anemia ferropénica	21 (30.0%)
Déficit de folatos	14 (20.0%)
Déficit de vit. B12	11 (15.7%)
Hipertansaminasemia	11 (15.7%)
Hipoproteinemia	4 (5.7%)
Hipoalbuminemia	6 (8.6%)
Coagulopatía	4 (5.7%)

- Serología fue positiva en el 67% (AEM) y 62% (ATGT).

- Cuantificación de IgA al 91% de los pacientes. Prevalencia déficit completo de IgA: 4.69%

Profesionales sanitarios implicados en el diagnóstico



Asociación entre grado de atrofia y forma de presentación:

	Clinica típica	Clinica atípica
Marsh 1	3/8 (37%)	5/8 (62%)
Marsh 2	0/0 (0%)	0/0 (0%)
Marsh 3a	4/13 (30%)	9/13 (69%)
Marsh 3b	6/16 (37%)	10/16 (62%)
Marsh 3c	9/14 (64%)	5/14 (35%)
Marsh 4	5/8 (62%)	3/8 (37%)

(*) Chi-cuadrado, p<0.001, y asociación lineal con p<0.001.

Espectro de lesiones histológicas en el momento del diagnóstico:



Asociación entre grado de atrofia y serología:

	ATGT(+)	ATGT(-)	ADM(+)	ADM(-)
Marsh 1	3/3 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	0/2 (0%)
Marsh 2	0/0 (0%)	0/2 (0%)	0/0 (0%)	0/2 (0%)
Marsh 3a	4/13 (30.8%)	4/12 (33.3%)	5/9 (55.6%)	0/2 (0%)
Marsh 3b	6/16 (37.5%)	4/12 (33.3%)	13/19 (68.4%)	4/21 (19.0%)
Marsh 3c	12/13 (92.3%)	2/2 (100%)	13/19 (68.4%)	4/21 (19.0%)
Marsh 4	4/5 (80.0%)	1/2 (50.0%)	5/9 (55.6%)	4/21 (19.0%)

(*) Chi-cuadrado, p<0.005, y asociación lineal con p<0.001. (†) Chi-cuadrado, p<0.005, y asociación lineal con p<0.001.

Factores predictores de serología (+) al año del diagnóstico:

Variables	ATGT(+) al año del diagnóstico	ATGT(-) al año del diagnóstico	p
Edad al diagnóstico (I)	40 (40)	36 (21)	<0.001
Sexo (II)	V: 7/20 (35%) M: 13/20 (65%)	V: 6/23 (26.1%) M: 17/23 (73.9%)	<0.001
Forma presentación (II)	7/19 (36.8%)	10/22 (45.5%)	<0.001
Marsh 1	0/18 (0%)	3/21 (14.3%)	<0.001
Marsh 2	0/18 (0%)	0/21 (0%)	17.0.045
Marsh 3a	2/18 (11.1%)	6/21 (28.6%)	
Marsh 3b	8/18 (44.4%)	8/21 (38.1%)	
Marsh 3c	5/18 (27.8%)	4/21 (19.0%)	
Marsh 4	3/18 (16.7%)	2/21 (9.5%)	
Leve	2/18 (11.1%)	8/21 (38.1%)	0.028
Intensa	10/18 (55.6%)	12/21 (57.1%)	

Chi cuadrado y (*) asociación lineal con el variable control.
Análisis de regresión binaria multivariante (edad, sexo, forma de presentación y grado de lesión) según histología grave (p<0.009, OR 6.0, IC95% 1.09-33.01) es predictor independiente de la persistencia de la serología positiva a año.

Evolución serológica:



CONCLUSIONES

- La EC tiene unas formas de manifestación clínica muy heterogéneas, siendo las formas típicas propias de los grados de atrofia graves.
- La serología y el grado de lesión histológica tienen correlación.
- El grado de la lesión histológica en el momento del diagnóstico es un factor predictor para seguir manteniendo la serología positiva al año de la DSG.