

La enfermedad celíaca es una entidad prevalente en nuestro entorno, que afecta tanto a niños como a adultos, y cuya epidemiología ha variado en los últimos años, gracias a los avances que se han producido en los métodos diagnósticos. Un aspecto importante a tener en cuenta es que la enfermedad celíaca sin sintomatología clásica es más frecuente que la forma sintomática, lo que dificulta en numerosas ocasiones el diagnóstico.

Esta enfermedad puede generar una alta repercusión individual y social y suponer un alto coste sanitario, sobre todo en aquellos casos en los que existe un retraso en el diagnóstico. Este retraso obedece, en gran medida, a la existencia de formas paucisintomáticas o monosintomáticas que se alejan del patrón clásico de presentación y es el motivo fundamental por el que gran parte de la población celíaca permanece sin diagnosticar. Todo ello hace necesario que constituya un reto para el sistema sanitario su detección precoz.

Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca

# Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca





# Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca

Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

NIPO: 351-08-086-X

Imprime: FER

Alfonso Gómez, 38 - 3.º C - 28037 Madrid

# Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca



GOBIERNO DE ESPAÑA  
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



# Grupo de Trabajo sobre «Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca»

## Coordinadora del Grupo de Trabajo:

- Polanco Allué, Isabel. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

## Grupo de Trabajo:

- Arroba Basanta, M<sup>a</sup> Luisa. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP).
- Gálvez Daza, Purificación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).
- Gancedo García, M<sup>a</sup> Carmen. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).
- López-Abente Ortega, Gonzalo. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).
- Malagelada Benaprés, Juan Ramón. Sociedad Española de Aparato Digestivo.
- Martín Esteban, Manuel. CC de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).
- Montoro Huguet, Miguel A. Sociedad Española de Gastroenterología.
- Pérez Farinós, Napoleón. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).
- Ricote Belinchon, Mercedes. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN-AP).
- Sáez Martínez, Francisco José. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).
- Sánchez-Celaya del Pozo, Marta. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC).
- Sánchez Prado, Luis María. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIII).
- Sarria Santamera, Antonio. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIII).
- Tello Anchuela, Odorina. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

## Coordinación Técnica:

- Cortés Rubio, José Alfonso. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Díaz de Torres, Pilar. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Montesinos Alonso, Amparo. Ministerio de Sanidad y Consumo.

### **Colaboradores:**

- Esteve Comas, María. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.
- Fernández Bañares, Fernando. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.
- Casellas Jordá, Francisco. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.
- García González, Miguel. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
- García Rotllán, Javier. Subdirector de Programas y Desarrollo. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud.
- Peña Forcada, Enrique. Coordinador del grupo de trabajo de enfermedades digestivas (SEMERGEN-AP).
- Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).
- Celiacs de Catalunya-Unión Española de Celíacos.

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	11
<b>Presentación</b>	13
<b>1. ENFERMEDAD CELÍACA</b>	15
<b>1. Introducción</b>	17
<b>2. Definición</b>	17
<b>3. Magnitud del problema. Epidemiología</b>	18
<b>4. Clínica</b>	18
4.1 Formas clínicas de la enfermedad celíaca	18
4.2 Presentación clínica de la enfermedad en el niño, adolescente y adulto	20
4.3 Grupos de riesgo	22
<b>5. Diagnóstico</b>	24
5.1. Sospecha clínica	24
5.2. Determinación de marcadores séricos	24
5.3. Estudio genético	25
5.4. Biopsia duodenoyeyunal	26
<b>6. Tratamiento</b>	28
<b>7. Seguimiento</b>	29
<b>8. Puntos clave y recomendaciones</b>	30
<b>2. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD CELÍACA</b>	33
I. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria	35
II. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Especializada	41
<b>3. DECÁLOGO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA</b>	47
<b>4. BIBLIOGRAFÍA</b>	51



## Abreviaturas

**AAAtG:** Anticuerpo antitransglutaminasa tisular humana.

**AGA:** Anticuerpos antigliadina.

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**EC:** Enfermedad celíaca.

**EMA:** Anticuerpos antiendomiso.

**HLA-DQ2:** Marcador genético (heterodímero DQ2).

**HLA-DQ8:** Marcador genético (heterodímero DQ8).

**HP:** Helicobacter Pylori.

**IBPs:** Inhibidores bomba de protones.

**IgA:** Inmunoglobulina A.

**IgG:** Inmunoglobulina G.

**LIEs:** Linfocitos intraepiteliales.

**SII:** Síndrome de intestino irritable.



# Presentación

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha coordinado la realización de este documento de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca por un grupo de expertos de diferentes sociedades científicas con el objetivo principal de promover el diagnóstico precoz de la enfermedad.

La enfermedad celíaca es una entidad prevalente en nuestro entorno que afecta tanto a niños como a adultos.

Su epidemiología ha variado en los últimos años gracias a los avances que se han producido en los métodos diagnósticos.

La importancia del diagnóstico precoz reside en que la instauración de una alimentación exenta de gluten consigue, no sólo la normalización del estado de salud, sino también la recuperación de la calidad de vida de los pacientes.

Por todo ello, es muy importante que los médicos, fundamentalmente pediatras y médicos de familia, pero también los que trabajan en la atención hospitalaria, conozcan bien cuándo hay que pensar en la enfermedad celíaca y cómo diagnosticarla. A ello quiere contribuir este documento.

Finalmente, hay que resaltar que el resultado obtenido es fruto del trabajo y consenso de un buen número de expertos y de la colaboración de las sociedades científicas participantes. A ellos quiero expresar mi agradecimiento y felicitación por el trabajo realizado.

Y ahora es el momento de que las recomendaciones de este documento puedan realmente aplicarse en la práctica clínica diaria para alcanzar ese objetivo de mejorar en la detección precoz y la atención a los pacientes con enfermedad celíaca en España.

Bernat Soria Escoms  
Ministro de Sanidad y Consumo



# 1. Enfermedad celíaca



# 1. Introducción

La Enfermedad Celíaca (EC) es una forma de enteropatía que afecta a individuos genéticamente predispuestos, al entrar en contacto con alimentos que contienen gluten. Ello determina la aparición de una lesión histológica característica, aunque no patognomónica, que en las formas más graves provoca atrofia de las vellosidades intestinales. Como consecuencia puede producirse un defecto de malabsorción de nutrientes (principios inmediatos, sales minerales y vitaminas) que conduce a diversos estados carenciales responsables de un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

La EC puede presentarse a cualquier edad de la vida y cursa con manifestaciones clínicas muy variadas, aunque en muchos casos la enfermedad es asintomática. Estas premisas hacen especialmente relevante el papel del pediatra y del médico de familia en atención primaria en el diagnóstico precoz, evitando así el desarrollo a largo plazo de complicaciones graves.

# 2. Definición

La enfermedad celíaca consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína) y del triticale (híbrido de trigo y centeno). Estudios recientes sugieren que la avena en estado puro (no contaminada por harina de trigo) no parece influir en la patogénesis de la enfermedad. La causa de la enfermedad es desconocida pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos (HLA DQ2 y DQ8), ambientales (gluten) e inmunológicos.

El contacto de la mucosa intestinal con el gluten conduce a la aparición de un daño en la mucosa cuyo espectro oscila desde casos en los que únicamente se aprecia un aumento de la población de linfocitos intraepiteliales (enteritis linfocítica) hasta formas avanzadas de atrofia vellositaria. Cualquiera de las formas histológicas de la enfermedad, incluso las formas más leves, pueden cursar con diversos estados carenciales, incluyendo anemia, osteopenia u osteoporosis y un amplio abanico de síntomas digestivos y extradigestivos. Todas estas manifestaciones, así como las alteraciones serológicas e histológicas, mejoran sensiblemente e incluso llegan a desaparecer al retirar el gluten de la dieta, reapareciendo al introducir de nuevo este elemento en la alimentación.

### 3. Magnitud del problema. Epidemiología

La EC afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer/varón es de 2:1. Está presente no sólo en Europa y los países poblados por personas de ascendencia europea, sino también en Oriente Medio, Asia, Sudamérica y Norte de África, y puede llegar a afectar hasta el 1% de la población en algunos países occidentales<sup>1</sup>. La prevalencia mundial se estima en 1/266, y en España oscila entre 1/118 en la población infantil y 1/389 en la población adulta<sup>2</sup>. Sin embargo, se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor puesto que un porcentaje importante de casos permanece sin detectar<sup>3</sup>.

Así, según diversos estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo, la EC sin sintomatología clásica es más frecuente que la forma sintomática, constituyendo un reto para el sistema sanitario su detección precoz<sup>4,5</sup>.

### 4. Clínica

#### 4.1. Formas clínicas de la enfermedad celíaca

Entre las formas clínicas de presentación (figura 1) cabe destacar:

**Enfermedad celíaca clásica:** Se caracteriza por la aparición de síntomas graves de malabsorción, anticuerpos séricos positivos y atrofia grave de las vellosidades. Este patrón de presentación es hoy en día excepcional en la edad adulta. Los pacientes pueden cursar con síntomas digestivos o extradigestivos.

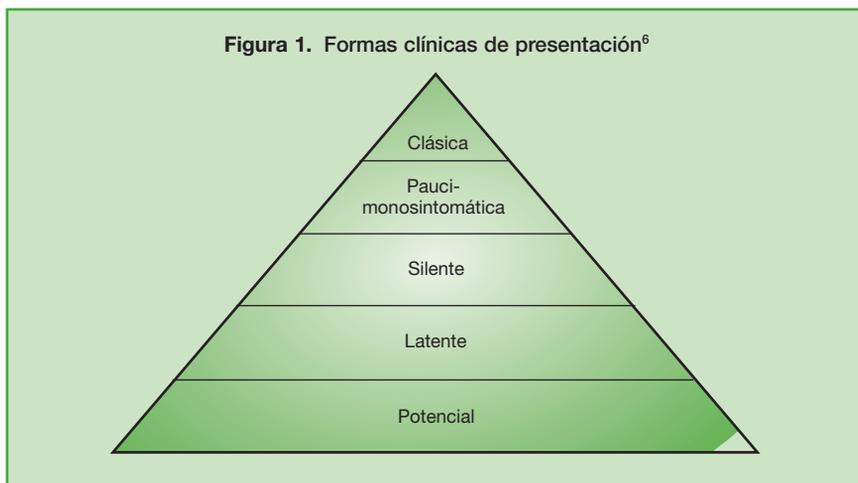
**Enfermedad pauci o monosintomática:** Actualmente es la forma más frecuente de EC, tanto de la edad adulta como de la pediátrica, y puede cursar con síntomas intestinales y/o extraintestinales. El espectro histológico es variable, desde enteritis linfocítica a la atrofia total y el porcentaje de positividad de autoanticuerpos séricos es variable (15 al 100%) y dependiente de la gravedad histológica.

**Enfermedad celíaca silente:** No hay manifestaciones clínicas, pero sí lesiones histológicas características (incluso atrofia de vellosidades). Estos casos suelen descubrirse bien por una determinación de marcadores séricos indicada por sospecha clínica o bien por pertenecer a alguno de los grupos de riesgo.

**Enfermedad celíaca latente:** Se caracteriza por la existencia de una mucosa duodenoyeyunal normal en individuos que toman gluten en la dieta en el momento de ser evaluados, con o sin anticuerpos positivos, pero que

en algún momento de su vida han presentado o van a presentar características propias de la EC.

**Enfermedad celíaca potencial:** El término potencial hace referencia a aquellos individuos que no han presentado nunca alteraciones histológicas características de la enfermedad, pero por sus características genéticas (HLA-DQ2/DQ8) o inmunológicas (en ocasiones anticuerpos séricos positivos) presentan un riesgo “potencial” de desarrollarla.



Formas clínicas	Síntomas	Test serológicos	Pruebas genéticas	Biopsia intestinal
<b>Clásica</b>	Intestinales/ Extraintestinales	Positivos (*)	Positivas	Positiva
<b>Pauci-monosintomática</b>	Intestinales/ Extraintestinales	Positivos (*)	Positivas	Positiva
<b>Silente</b>	Asintomática	Positivos	Positivas	Positiva
<b>Latente</b>	Asintomática	Positivos (*)	Positivas	Normal
<b>Potencial</b>	Asintomática	Negativos (**)	Positivas	Normal

(\*) Tests serológicos positivos, pero a veces negativos.  
 (\*\*) Tests serológicos negativos, pero a veces positivos.

**Enfermedad celíaca refractaria:** Hace referencia a aquellos pacientes con lesión histológica bien documentada (generalmente con atrofia vellositaria) cuyos síntomas no desaparecen después de haber excluido el gluten de la dieta al menos durante un período de seis meses. Antes de establecer este término es necesario:

- Asegurar que el paciente no ingiere pequeñas cantidades de gluten de forma intencionada o inadvertida;
- Excluir condiciones clínicas asociadas a la propia enfermedad que por sí solas pueden explicar la persistencia de los síntomas (déficit secundario de disacaridasas, insuficiencia pancreática exocrina, sobrecrecimiento bacteriano y colitis microscópica);
- Excluir otras causas de atrofia vellositaria (por ejemplo, esprúe tropical o enfermedad de Whipple).

## 4.2. Presentación clínica de la enfermedad en el niño, adolescente y adulto

En el **niño pequeño** el cuadro clínico varía dependiendo del momento de la introducción del gluten en la dieta. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: diarrea crónica, falta de apetito, vómitos, dolor abdominal recurrente, laxitud e irritabilidad, apatía, introversión y tristeza. Los signos más frecuentes son la malnutrición, la distensión abdominal, la hipotrofia muscular, el retraso póndero-estatural, la anemia ferropénica y la hipoproteïnemia.

El **niño mayor y el adolescente** pueden no tener síntomas digestivos. La enfermedad puede presentarse como una anemia ferropénica rebelde a la ferrotterapia oral, estreñimiento, dolor abdominal, menarquia retrasada e irregularidades menstruales, cefaleas, artralgias y hábito intestinal irregular. Los signos que presentan con mayor frecuencia son la talla baja, aftas orales, hipoplasia del esmalte, distensión abdominal, debilidad muscular, artritis, osteopenia y queratosis folicular.

En el **adulto** la enfermedad puede tener distintos patrones de presentación. La descripción clásica de la enfermedad que incluye las manifestaciones de un síndrome de malabsorción grave con esteatorrea y signos de malnutrición es, hoy en día, excepcional. No obstante, algunos adultos cuya enfermedad pasó desapercibida en la edad pediátrica pueden debutar con un cuadro de estas características, a raíz de un acontecimiento vital estresante, una gastrectomía o el embarazo.

Mucho más frecuentes son las formas paucisintomáticas o monosintomáticas; de ahí la necesidad de valorar en atención primaria las siguientes situaciones:

- Dispepsia: La presencia de dolor o malestar en la línea media superior del abdomen, sobre todo postprandial, constituye una consulta frecuente. Numerosas guías de práctica clínica, han subrayado el interés en documentar la presencia de “síntomas de alarma” para

seleccionar los pacientes subsidiarios de pruebas complementarias. Así, la endoscopia resulta necesaria cuando los síntomas debutan a una edad >50 años o ante la presencia de vómitos persistentes, anemia, pérdida de peso, antecedentes familiares de cáncer gástrico o una masa palpable en el abdomen. En ausencia de síntomas de alarma, no resulta coste-efectivo indicar una gastroscopia. La actitud en estos casos depende de la naturaleza de los síntomas.

Deben distinguirse dos situaciones:

- Distrés postprandial (antes dispepsia tipo dismotilidad). Este término hace referencia a los pacientes que refieren sensación de saciedad precoz y/o plenitud postprandial.
- Dolor o ardor en epigastrio: Se trata de pacientes que refieren una sensación urente en el epigastrio, que puede ser la expresión de una enfermedad por reflujo gastroesofágico, una úlcera gastroduodenal (generalmente péptica) o una hipersensibilidad al ácido.

Con alguna frecuencia, especialmente en el subgrupo de pacientes con distrés postprandial, los síntomas no logran ser aliviados con tratamiento empírico con procinéticos (incluso cuando se asocian IBPs). Muchas veces, este tipo de pacientes incluyen entre sus síntomas sensación de hinchazón, flatulencia, meteorismo y dolor abdominal; y pueden referir una historia de aftas recidivantes, astenia, cambios en el estado de ánimo, irritabilidad o incluso depresión. Recientes evidencias han puesto de relieve que cuando se biopsia el duodeno de estos enfermos se encuentra una alta prevalencia de lesiones histológicas. Es probable que en el futuro sea necesario incluir la toma de 4-6 biopsias de la 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> porción duodenal en los pacientes con dispepsia funcional “refractaria” para excluir la presencia de una enfermedad celíaca. En la selección del paciente candidato a biopsia se considerará previamente el estado serológico de AAtTG.

- Síndrome de intestino irritable (SII). Es un cuadro caracterizado por síntomas crónicos y recurrentes de dolor o malestar abdominal que alivia tras la defecación y que se asocia a cambios en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones, sin apreciar síntomas de alarma. De los tres subtipos que se describen (predominio de estreñimiento, predominio de diarrea y patrón alternante), es especialmente sospechoso el enfermo con diarrea como síntoma principal. Solo un 20% mantienen el diagnóstico de diarrea de origen “funcional”, cuando son sometidos a una evaluación sistemática para excluir entidades como la colitis microscópica, malabsorción de azúcares, malabsorción idiopática de sales biliares, sobrecrecimiento

to bacteriano intestinal y enfermedad celíaca. Por este motivo, ante un paciente diagnosticado de SII podría ser necesario descartar la enfermedad celíaca, si el cuadro clínico y analítico fuese compatible.

- Otros síntomas gastrointestinales que obligan a considerar un posible diagnóstico de EC, son: La presencia de dolor abdominal crónico y recurrente de causa no aclarada, especialmente cuando asocia síntomas de “hinchazón”, flatulencia y/o meteorismo y la presencia de vómitos frecuentes de causa no aclarada, particularmente si asocia los mismos síntomas mencionados. El estreñimiento no es un síntoma infrecuente en la enfermedad celíaca del adulto.
- Síntomas extradigestivos relativamente frecuentes en el enfermo celíaco son: Pérdida de peso, dolores óseos y articulares, historia de fracturas (ante traumatismos banales), parestesias, tetania, infertilidad, abortos recurrentes, irritabilidad, astenia, ansiedad, depresión, epilepsia y ataxia.
- Las siguientes situaciones, sin explicación demostrable, deben suscitar igualmente la sospecha: La presencia de malnutrición, edemas periféricos, talla baja, neuropatía periférica, miopatía proximal, anemia ferropénica, hipoesplenismo, osteopenia u osteoporosis, aftas bucales recidivantes, descenso de la albúmina sérica, disminución del tiempo de protrombina, deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 e hipertransaminasemia.

En la tabla I del Protocolo de diagnóstico precoz, se presentan los síntomas, signos y alteraciones analíticas (en el niño pequeño, niño mayor, adolescente y adulto) que obligan a considerar el diagnóstico de EC.

**Dermatitis herpetiforme:** Es la expresión cutánea de la enfermedad celíaca. Se presenta en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana. Si bien los individuos con dermatitis herpetiforme no presentan síntomas del tracto digestivo, habitualmente tienen el daño intestinal característico de la enfermedad celíaca.

### 4.3. Grupos de riesgo

Son grupos de riesgo los familiares de enfermos celíacos y los pacientes con enfermedades asociadas a enfermedad celíaca.

**Familiares de primer grado.** Constituyen un grupo de riesgo elevado en el que la prevalencia de enfermedad celíaca oscila entre el 5 al 15% [15-30% si son DQ2 positivos]<sup>7</sup>. Aunque algunos de estos pacientes pueden permanecer asintomáticos, cuando se lleva a cabo una búsqueda intencionada de síntomas y signos en esta población, no es infrecuente detectar astenia, flatulencia, ferropenia y osteoporosis, incluso en las formas histológicamente leves<sup>8</sup>.

**Enfermedades asociadas.** Suelen preceder a la enfermedad celíaca, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso después del diagnóstico. Los pacientes que las padecen son considerados grupos de riesgo ya que su asociación se produce con una frecuencia superior a la esperada. Algunas enfermedades que pueden asociarse a la enfermedad celíaca son:

A) Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:

- Diabetes mellitus tipo I. Aproximadamente un 5-6% de los pacientes asocian enfermedad celíaca.
- Tiroiditis autoinmune. La asociación de la enfermedad celíaca es frecuente (5%), tanto en niños como en adultos.
- Déficit selectivo de IgA. Alrededor del 4% de los pacientes celíacos presentan además un déficit selectivo de IgA.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Otras enfermedades autoinmunes: Síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, nefropatía por IgA, hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, psoriasis, vitíligo y alopecia areata.

B) Trastornos neurológicos y psiquiátricos:

- Encefalopatía progresiva, síndromes cerebelosos, demencia con atrofia cerebral, leucoencefalopatía, epilepsia y esquizofrenia.

C) Otras asociaciones:

- Síndrome de Down (la asociación con EC es superior al 12%), síndrome de Williams, síndrome de Turner, fibrosis quística, enfermedad de Hartnup, cistinuria, colitis microscópica, cardiomiopatía, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica e infertilidad.

En la tabla II del Protocolo de diagnóstico precoz se exponen los grupos de riesgo para la EC.

## 5. Diagnóstico

### 5.1. Sospecha clínica

Se valorarán en el paciente la existencia de síntomas y signos de la enfermedad o la pertenencia a grupos de riesgo, ya sea por presentar alguna enfermedad que se pueda asociar con la enfermedad celíaca o bien que el paciente tenga familiares afectados.

### 5.2. Determinación de marcadores séricos

Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de EC, si bien la biopsia intestinal sigue siendo el patrón oro para establecer el diagnóstico. Ayudan a seleccionar a los individuos con mayor probabilidad de presentar la EC, siendo particularmente útiles en aquellos sin síntomas gastrointestinales, en aquellos con enfermedades asociadas a la EC y para el despistaje de familiares de primer grado de enfermos diagnosticados. Debe considerarse, no obstante, que la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico, siendo necesario en ocasiones recurrir a pruebas más avanzadas (estudio genético) cuando la sospecha diagnóstica es elevada.

Los marcadores disponibles<sup>9</sup> son los siguientes:

- Anticuerpos anti gliadina (AGA): Fueron los primeros en utilizarse. Son tanto de clase IgA como IgG. Se utilizan preferentemente los de clase IgA y su eficacia para el cribado de EC es mayor en niños que en adultos.
- Anticuerpos anti endomisio (EMA): Son también de clase IgA. Su sensibilidad y su especificidad son variables según la edad. Tienen el inconveniente de la laboriosidad de su determinación y su interpretación es subjetiva.
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (AAtTG): Los AAtTG se han mostrado como los marcadores más útiles y **hoy en día existe acuerdo generalizado en utilizar sólo los AAtTG para el cribado de EC**. También está disponible la determinación de AAtTG de clase IgG, especialmente útil en caso de déficit de IgA asociado a EC.

La tabla 1 presenta la eficacia de los diferentes anticuerpos de clase IgA<sup>10</sup> considerados en el diagnóstico serológico de la EC.

**Tabla 1. Eficacia de los anticuerpos séricos**

Anticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Antigliadina	75-90	82-95
Antiendomiso	85-98	97-100
Antitransglutaminasa	90-98	94-97

El resultado de la serología determina la conducta a seguir, debiendo considerar las siguientes situaciones<sup>11,12,13</sup>:

- **Serología positiva:** La sensibilidad de la serología es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, ante la presencia de síntomas sugestivos y serología positiva debe indicarse una biopsia intestinal. En caso de alteraciones morfológicas compatibles, se procederá a retirar el gluten de la dieta.
- **Serología negativa y elevada sospecha clínica:** Recientes evidencias sugieren que la serología negativa no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad. Ello resulta particularmente cierto en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2). Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria) no excluye que el enfermo presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente relevante (astenia, flatulencia, anemia, osteopenia, etc.). Por este motivo, ante la presencia de síntomas sospechosos con serología negativa, especialmente en grupos de riesgo, debe considerarse la posibilidad de derivar el caso para proseguir su evaluación en un medio especializado.

## Determinación de la IgA

Aunque la IgA sérica suele estar elevada, la determinación de **IgA sérica total**, simultáneamente a la de AAtTG, permite disminuir la proporción de falsos negativos, dado que los enfermos celíacos asocian un déficit selectivo de IgA con mayor frecuencia que la población general. En el caso de déficit de IgA, se solicitarán los anticuerpos de clase IgG.

## 5.3. Estudio genético

Los estudios genéticos (HLA-DQ2/DQ8) son útiles en el manejo de la enfermedad celíaca, dado que casi la totalidad de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos.

El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca son HLA-DQ2 positivos, mientras que sólo lo expresan un 20-30% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 (6% del total) o un solo alelo del HLA-DQ2. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable<sup>14</sup>.

El estudio genético tiene, por tanto, un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la EC con un 99% de certeza.

Su determinación tiene utilidad clínica en alguna de las situaciones siguientes:

- Investigar la existencia de EC en pacientes con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Si el estudio genético es negativo, el clínico debería plantearse un diagnóstico alternativo. Sin embargo, un resultado positivo, en presencia de una serología negativa, obliga a considerar firmemente la necesidad de realizar una biopsia duodenal.
- Seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares y pacientes con enfermedades asociadas con anticuerpos positivos y biopsia normal. Si estos pacientes son DQ2 o DQ8 positivos deben ser tributarios de un seguimiento clínico, dado que pueden desarrollar la enfermedad en una etapa ulterior.
- Investigar la susceptibilidad genética en familiares de un paciente celíaco.
- Pacientes con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.
- Pacientes que siguen una dieta sin gluten, sin haber sido correctamente diagnosticados de enfermedad celíaca y en los que se plantea la reintroducción del gluten.

#### 5.4. Biopsia duodenoyeyunal

La prueba de oro para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la práctica de una biopsia del duodeno proximal o del yeyuno (procedimiento más habitual en niños). Siempre debe de llevarse a cabo este procedimiento antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta (es necesario disponer de un estudio de coagulación previo ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de Vit K).

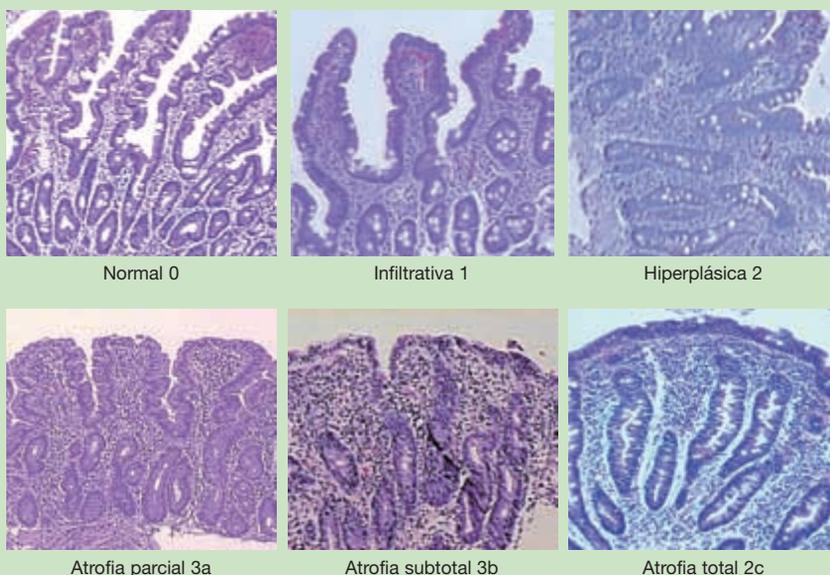
Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, se aconseja la toma de al menos 4 muestras para el análisis histológico. El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión (Clasificación de Marsh). El espectro de lesiones histológicas que presentan estos pacientes es amplio y oscila desde formas de enteritis linfocíticas, donde únicamente se encuentra un

incremento de la población de linfocitos intraepiteliales (>25%) [Marsh 1], hasta formas de atrofia grave de la mucosa [Marsh 3]. Es importante disponer de inmunotinciones para llevar a cabo el conteo de linfocitos intraepiteliales, cuando las tinciones con hematoxilina-eosina no son concluyentes. Sólo de este modo pueden diagnosticarse con razonable seguridad las formas de enteritis linfocítica (>25 linfocitos/100 células epiteliales).

Cualquiera de las formas histológicas mencionadas es compatible con la enfermedad, pero ninguna de ellas es específica. De ahí la importancia del estudio serológico y del estudio genético (en caso de serología negativa y alta sospecha clínica), para reforzar el diagnóstico y la necesidad de verificar tanto la mejora clínica como la resolución de las lesiones un tiempo después de haber retirado el gluten de la dieta. Con frecuencia, la recuperación de éstas es lenta, por lo que la biopsia de confirmación no debería llevarse a cabo antes de 18-24 meses.

En la Clasificación de Marsh<sup>15</sup> de las lesiones del intestino delgado (figura 2) los criterios anatomopatológicos, son los siguientes: Marsh 0 (mucosa preinfiltrativa); Marsh 1 (incremento en el número de linfocitos intraepiteliales); Marsh 2 (hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total); Marsh 4 (hipoplasia).

**Figura 2. Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado**



FUENTE: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Digestive Health and Nutrition Foundation. Celiac Disease: evaluation and management. CME certified CD-ROM. 2004.

En la tabla III del protocolo de diagnóstico precoz se expone un listado de las entidades con las que debe llevarse a cabo el diagnóstico diferencial de la EC según el estadio de la lesión histológica.

## 6. Tratamiento

El único tratamiento eficaz de la enfermedad celíaca es una dieta estricta sin gluten durante toda la vida<sup>16</sup>. Con ello se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las dos semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento. En pacientes adultos, la respuesta clínica suele ser más lenta. Hay que excluir de la dieta el trigo, la cebada, el triticale, el centeno y todos sus derivados incluidos los almidones. La avena probablemente no ejerce un efecto nocivo por sí misma; sin embargo, muchos productos que contienen avena se hallan contaminados por trazas de harinas de otros cereales, lo que representa una limitación para su uso. Para conseguir una dieta sin gluten es necesario recurrir a un consumo preferente de alimentos naturales: carnes, pescados, huevos, leches y derivados, legumbres, frutas, verduras y hortalizas y cereales sin gluten como el maíz o arroz. En la tabla 2 se presenta la clasificación de los alimentos en función a su contenido en gluten.

**Tabla 2. Clasificación de los alimentos en función a su contenido en gluten**

### ALIMENTOS SIN GLUTEN

- Leche y derivados (quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada).
- Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra.
- Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite.
- Huevos.
- Verduras, hortalizas y tubérculos. Frutas.
- Arroz, maíz y tapioca, así como sus derivados.
- Todo tipo de legumbres.
- Azúcar y miel. Aceites y mantequillas.
- Café en grano o molido, infusiones y refrescos.
- Toda clase de vinos y bebidas espumosas.
- Frutos secos crudos.
- Sal, vinagre de vino, especias en rama y grano y todas las naturales.

*(Continúa)*

**Tabla 2. Clasificación de los alimentos en función a su contenido en gluten**  
(Continuación)

#### ALIMENTOS CON GLUTEN

- Pan y harinas de trigo, cebada, centeno, triticale, y probablemente la avena.
- Productos manufacturados en cuya composición figure cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas.
- Bollos, pasteles, tartas y demás productos de pastelería.
- Galletas, bizcochos y productos de pastelería.
- Pastas italianas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo.
- Bebidas malteadas.
- Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores, etc.

#### ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER GLUTEN

- Embutidos: chorizo, morcilla, etc.
- Productos de charcutería. Patés diversos.
- Yogures de sabores y con trocitos de fruta.
- Quesos fundidos, en porciones, de sabores.
- Conservas de carnes. Conservas de pescado con distintas salsas.
- Caramelos y gominolas.
- Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina.
- Frutos secos fritos y tostados con sal.
- Helados. Sucedáneos de chocolate.
- Colorante alimentario.

En los últimos años se están investigando otras posibles estrategias de utilidad terapéutica, distintas a la dieta sin gluten<sup>17</sup>. Sin embargo, antes de su aplicación clínica deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

## 7. Seguimiento

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños y vigilar el cumplimiento de la dieta.

La determinación de AAtTG es de utilidad para el control del seguimiento correcto de la dieta, cuando la serología ha sido positiva. En aque-

llos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas de los mismos, a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes insospechadas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de marcadores séricos.

Algunas de las complicaciones que el enfermo celíaco sin tratamiento puede presentar a medio y largo plazo son: hipoesplenismo, insuficiencia pancreática exocrina, osteoporosis, crisis celíaca, yeyunoileítis ulcerativa crónica, sobrecrecimiento bacteriano y linfoma no Hodgkin. Se ha descrito igualmente una mayor prevalencia de otros tumores, incluyendo cáncer de faringe, esófago, estómago y recto.

## 8. Puntos clave y recomendaciones

- La enfermedad celíaca puede manifestarse en cualquier edad, tanto en niños como en adultos.
- La enfermedad celíaca es una intolerancia permanente al gluten, proteína presente en algunos cereales como trigo, cebada, centeno y triticale. No está claro que la avena deba ser considerada nociva en esta patología.
- Aparece en individuos genéticamente predispuestos, en su gran mayoría portadores del heterodímero DQ2 o DQ8 del sistema HLA. Por lo tanto, el valor predictivo negativo de estos marcadores es muy elevado.
- Cursa con una enteropatía cuya expresión clínica oscila entre formas asintomáticas (casos silentes) y un cuadro de malabsorción florido con grave repercusión sobre el estado de nutrición. No es infrecuente que el paciente refiera únicamente síntomas o signos extradigestivos.
- La dermatitis herpetiforme es la expresión cutánea de la enfermedad celíaca.
- Su prevalencia es alta, pudiendo afectar hasta al 1% de la población.
- Esta enfermedad puede generar absentismo escolar y laboral y suponer un alto coste sanitario, sobre todo en aquellos casos en los que existe un retraso en el diagnóstico. Este retraso obedece, en gran medida, a la existencia de formas paucisintomáticas o monosintomáticas que se alejan del patrón clásico de presentación y es el motivo fundamental por el que gran parte de la población celíaca permanece sin diagnosticar.
- Un mejor conocimiento de los distintos patrones de presentación, especialmente de las formas no clásicas o “atípicas” por parte del

médico de atención primaria permitirá un diagnóstico y tratamiento precoz con las consiguientes ventajas, tanto sanitarias como sociales, laborales y de carácter económico. Especial atención merecen aquellos pacientes que han sido diagnosticados de patología digestiva “funcional” y que no responden adecuadamente al tratamiento convencional.

- Los pacientes con enfermedades asociadas a EC (autoinmunes, cromosomopatías, etc.) junto con los familiares de pacientes celíacos, constituyen una población de riesgo en los que hay que mantener un alto grado de sospecha.
- Los marcadores séricos (AA<sub>t</sub>TG) resultan de elección para iniciar el despistaje de los pacientes con mayor probabilidad de presentar EC.
- Una serología negativa no excluye el padecimiento de la enfermedad, por lo que en presencia de síntomas sospechosos, puede hacer necesario una evaluación más exhaustiva.
- La biopsia intestinal sigue siendo el patrón oro para verificar la presencia de una lesión de la mucosa compatible con la enfermedad. Ésta debe de indicarse en presencia de síntomas sugestivos y una serología positiva o cuando el paciente presenta alta probabilidad clínica y un estudio genético positivo (aunque la serología sea negativa). No se debe iniciar una dieta sin gluten sin haber realizado previamente una biopsia intestinal.
- El estudio genético permite detectar otros miembros de la familia susceptibles de padecer la enfermedad.
- La dieta estricta sin gluten constituye el único tratamiento actual de la EC. En la mayoría de los casos conduce a la desaparición de los síntomas, la negativización de los marcadores séricos y la práctica normalización de las alteraciones histológicas. El régimen sin gluten debe seguirse durante toda la vida tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos.
- La causa más frecuente de falta de respuesta al tratamiento es el incumplimiento de la dieta o la ingesta insospechada de pequeñas cantidades de gluten en la alimentación.
- La dieta sin gluten debe basarse, fundamentalmente, en alimentos naturales y frescos que no contengan gluten: carnes, pescados, huevos, leche y derivados, frutas, verduras y hortalizas, legumbres y los cereales que no tienen gluten (maíz, arroz, mijo y sorgo), combinándolos entre sí de forma variada y equilibrada.
- El consumo de productos manufacturados conlleva riesgos potenciales. Como norma general, deben eliminarse de la dieta los productos a granel, los elaborados artesanalmente o los que no estén etiquetados, donde no se pueda comprobar el listado de ingredientes.

- Para mejorar la identificación de los alimentos sin gluten serían recomendables actuaciones dirigidas a mejorar el etiquetado de los productos alimentarios, perfeccionar los métodos analíticos de detección de gluten; formar a los manipuladores de alimentos y hosteleros sobre la naturaleza de la enfermedad y las características de la dieta sin gluten; mejorar la disponibilidad de menús sin gluten en comedores escolares, universitarios, de empresas, de los centros de 3ª edad y hospitales.
- Es necesario potenciar las actividades de Educación para la Salud de estos pacientes, sus familiares y cuidadores.
- Se debe recomendar al paciente el contacto con la asociación de pacientes celíacos de su comunidad. Dichas asociaciones realizan una gran labor de asesoramiento sobre la dieta sin gluten y el manejo de ésta, y son de gran ayuda para la superación de los problemas sociales, profesionales, psicológicos, etc.

## 2. Protocolo de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca



## I. Secuencia de actuación diagnóstica en atención primaria

La historia clínica y el examen físico son la piedra angular para orientar el diagnóstico en el ámbito de la atención primaria. Éste debe sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación de la enfermedad, incluyendo las formas atípicas, paucisintomáticas o monosintomáticas, sin duda las más frecuentes hoy en día. La pertenencia a grupos de riesgo también debe alertar al médico de atención primaria.

Ante la sospecha clínica, debe solicitarse una determinación de **anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (AAfTG)**, así como los niveles plasmáticos de **IgA sérica total**. No es excepcional encontrar un déficit de esta inmunoglobulina en la población de celíacos. Ello podría condicionar un “falso negativo” en la determinación de anticuerpos. En tal caso, pueden analizarse los AAfTG de clase IgG y sólo en caso negativo validar definitivamente la serología como negativa.

En el algoritmo I se presenta la secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria.

## Actitud ante la sospecha clínica de enfermedad celíaca en Atención Primaria.

### Box 1. Sospecha clínica.

El índice de sospecha clínica para la enfermedad celíaca es extremadamente bajo, especialmente en la población adulta. La presentación clásica en forma de diarrea crónica con clínica de malabsorción es inusual, siendo más frecuente la presencia de síntomas poco específicos (ver tabla I).

### Box 2. Grupos de riesgo.

La probabilidad de padecer una enfermedad celíaca aumenta en determinados grupos de riesgo. Éstos incluyen primordialmente a los familiares de primer grado, determinadas enfermedades autoinmunes y algunas cromosopatías, especialmente el síndrome de Down.

El conocimiento de estos grupos de riesgo es importante dado que un estudio serológico negativo no siempre excluye con seguridad la enfermedad. En casos con alto índice de sospecha y serología negativa podría ser necesario derivar al paciente a atención especializada (ver tabla II).

### Box 3. Anticuerpos positivos.

La sensibilidad de la serología es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, ante la presencia de síntomas sugestivos y serología positiva debe indicarse una biopsia intestinal.

### Box 4. Déficit de IgA.

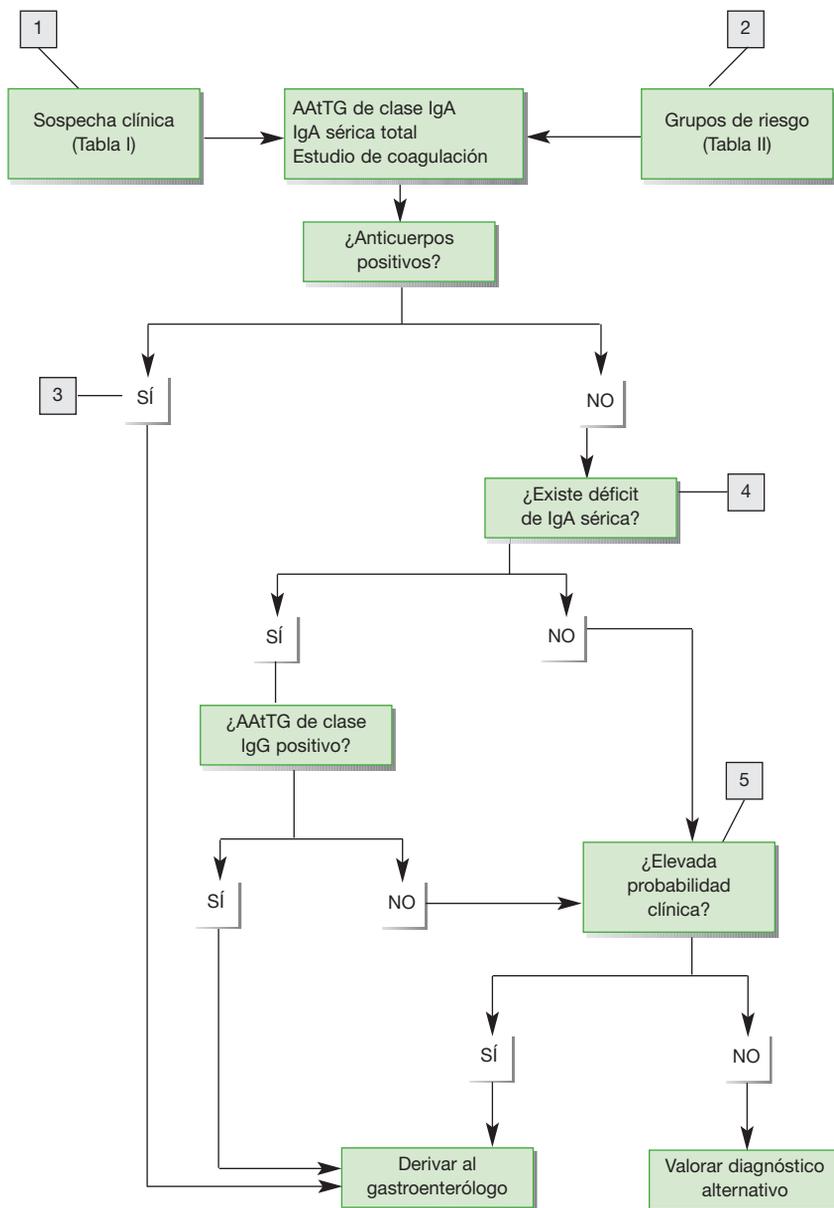
Antes de considerar una serología negativa debe tenerse en cuenta que algunos pacientes celíacos poseen un déficit de IgA y ello puede condicionar un “falso negativo” en la determinación de AAtTG. En tal caso deben solicitarse AAtTG de tipo IgG y sólo en caso negativo validar definitivamente la serología como negativa.

### Box 5. Actitud ante serología negativa y elevada sospecha clínica.

Recientes evidencias sugieren que la serología negativa no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad. Ello resulta particularmente cierto en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas (Marsh 1). Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica sin atrofia vellositaria) no excluye que el enfermo presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente relevante (astenia, flatulencia, anemia u osteopenia). Por este motivo, ante la presencia de síntomas sospechosos, especialmente en grupos de riesgo, debe considerarse la posibilidad de derivar el caso a atención especializada para una evaluación específica.

**Algoritmo I. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.  
Actuación en atención primaria**

---



**Tabla I. Síntomas, signos y alteraciones analíticas que obligan a considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca**

Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
<b>Niño pequeño</b>	Diarrea crónica. Falta de apetito. Vómitos. Dolor abdominal recurrente. Laxitud. Irritabilidad. Apatía. Introversión. Tristeza.	Malnutrición. Distensión abdominal. Hipotrofia muscular. Retraso póndero-estatural. Anemia ferropénica. Hipoproteinemia.
<b>Niño mayor y adolescente</b>	Frecuentemente asintomáticos. Estreñimiento. Dolor abdominal. Menarquia retrasada. Irregularidades menstruales. Cefalea. Artralgias. Hábito intestinal irregular.	Anemia ferropénica. Talla baja. Aftas orales. Hipoplasia del esmalte. Distensión abdominal. Debilidad muscular. Artritis, osteopenia. Queratosis folicular.
<b>Adulto</b>	Diarrea crónica. Dispepsia. Dolor abdominal recidivante. Pérdida de peso. Síntomas que simulan síndrome de intestino irritable. Vómitos recidivantes sin causa aparente. Estreñimiento. Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales). Parestesias, tetania. Infertilidad, abortos recurrentes. Irritabilidad. Astenia. Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia.	Malnutrición con o sin pérdida de peso. Edemas periféricos. Talla baja. Neuropatía periférica. Miopatía proximal. Anemia ferropénica sin explicación. Hipoesplenismo. Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven). Aftas bucales recidivantes. Descenso de albúmina sérica. Disminución del tiempo de protrombina. Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (no explicada). Hipertransaminasemia inexplicada.

## Tabla II. Grupos de riesgo

**Familiares de primer grado** (5-15% [10-30% si son DQ2 o DQ8 +]).

### Pacientes con enfermedades asociadas:

A) Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:

- Diabetes mellitus tipo I (5-6%).
- Tiroiditis autoinmune (5%).
- Déficit selectivo de IgA (4%).
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Síndrome de Sjogren.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedad de Addison.
- Nefropatía por IgA.
- Hepatitis crónica autoinmune.
- Cirrosis biliar primaria.
- Artritis reumatoide.
- Psoriasis, vitiligo y alopecia areata.

B) Trastornos neurológicos y psiquiátricos:

- Encefalopatía progresiva.
- Síndromes cerebelosos.
- Demencia con atrofia cerebral.
- Leucoencefalopatía.
- Epilepsia y calcificaciones.
- Esquizofrenia.

C) Otras asociaciones:

- Síndrome de Down (12%).
- Síndrome de Williams.
- de Turner.
- Fibrosis quística.
- Enfermedad de Hartnup.
- Cistinuria.
- Colitis microscópica.
- Cardiomiopatía.
- Fibromialgia.
- Síndrome de fatiga crónica.



## II. Secuencia de actuación diagnóstica en atención especializada

Cuando los marcadores séricos son positivos, o bien siendo negativos existe una probabilidad clínica alta de sospecha de enfermedad celíaca, es conveniente derivar al paciente al gastroenterólogo. Éste valorará la realización del estudio genético y/o una **biopsia intestinal** a nivel **duodenoyeyunal** (precedida de un estudio de coagulación normal) para confirmar la presencia de lesiones histológicas compatibles con una enfermedad celíaca.

La detección de anticuerpos es muy útil como apoyo al diagnóstico de sospecha, para indicar el momento en que debe realizarse la biopsia intestinal y para vigilar el cumplimiento de la dieta exenta de gluten.

La presencia del heterodímero HLA-DQ2/DQ8 en familiares de pacientes celíacos únicamente indica que existe una predisposición genética a padecer la enfermedad y puede ser de valiosa ayuda en la toma de decisiones en un contexto apropiado (sospecha clínica y serología negativa).

En el algoritmo II se presenta la secuencia de actuación diagnóstica en Atención Especializada.

## Actitud ante la sospecha clínica de enfermedad celíaca en Atención Especializada

### Box 1. Serología positiva.

Ante la presencia de una serología positiva debe indicarse una biopsia del duodeno. El carácter parcheado de las lesiones obliga a tomar varias muestras (4-6) de la 2ª-3ª porción duodenal o yeyunal, para aumentar la probabilidad de detectar cambios morfológicos compatibles. Debe recordarse que algunos casos únicamente mostrarán cambios compatibles con una enteritis linfocítica (>25 linfocitos/100 células epiteliales). Aunque las tinciones con hematoxilina-eosina permiten hacer una estimación inicial del número de LIEs, a menudo es necesario llevar a cabo inmunotinciones específicas para linfocitos que permiten una mayor precisión en el recuento.

### Box 2. Serología negativa.

Recientes observaciones sugieren que la serología no goza de una elevada sensibilidad, especialmente en las formas histológicamente leves (enteritis linfocítica). Por esta razón, el gastroenterólogo debe actuar con cautela y no rechazar la posibilidad de una EC, en presencia de síntomas sugestivos o compatibles. En este punto, es importante llevar a cabo un cribado intencionado de síntomas y signos cuya presencia obligaría a realizar exploraciones más avanzadas (tabla I).

Si el enfermo ha sido remitido por dispepsia, debe diferenciarse claramente el subtipo conocido como distrés postprandial (saciedad precoz, plenitud postprandial), del dolor/ardor epigástrico, dado que pueden tener connotaciones patogénicas bien diferenciadas. Es importante describir cualquier síntoma asociado, incluyendo pirosis, aerofagia, náuseas, vómitos y muy especialmente la presencia de flatulencia y/o meteorismo, síntomas que podrían reflejar el incremento en la producción de gas (H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, metano) derivado de la fermentación de los carbohidratos no absorbidos.

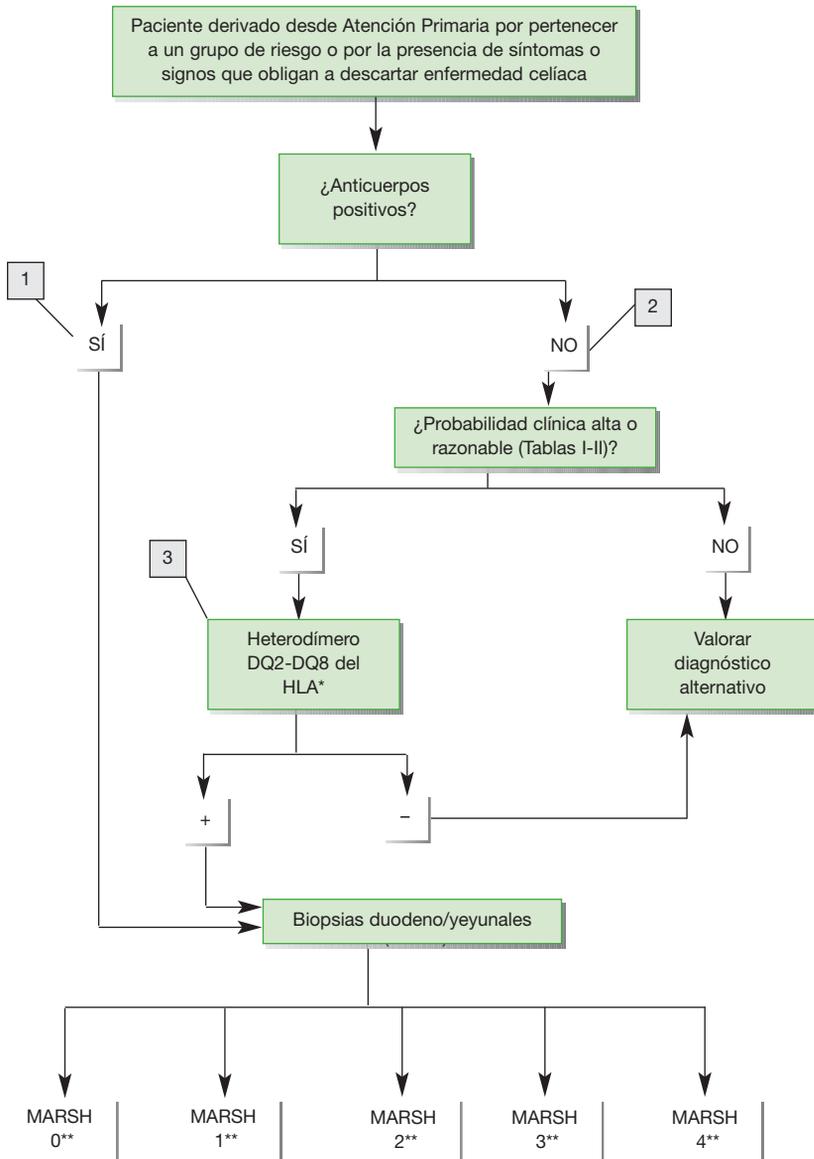
Si el enfermo reúne criterios compatibles con un síndrome de intestino irritable, el clínico debe recordar que bajo la apariencia de una diarrea con criterios de aparente funcionalidad, a menudo subyace una dolencia orgánica, entre las que no deben olvidarse la enfermedad celíaca y la colitis microscópica, entidades cuya asociación, por otra parte, está bien descrita. Determinadas combinaciones de síntomas y signos o grupos de riesgo (ver tablas I y II) aumentan la probabilidad de que el enfermo sea portador de una EC. La presentación clásica de la enfermedad con un cuadro de malabsorción florida es hoy en día poco frecuente.

### Box 3. Estudio genético.

El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca son HLA-DQ2 positivos (codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02) mientras que sólo lo expresan un 20-30% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 (DQA1\*03 y DQB1\*0302) sin HLA-DQ2 (6% del total) o un solo alelo del HLA-DQ2 [DQB1\*02 (4% del total) y DQA1\*05 (2% del total)]. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable.

La investigación del haplotipo DQ2 (o DQ8, si aquél es negativo) es importante en el enfermo con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Si el estudio genético es negativo, el clínico debería plantearse un diagnóstico alternativo. Sin embargo, un resultado positivo, en presencia de una serología negativa, obliga a considerar firmemente la necesidad de biopsiar el duodeno. Estudios recientes han demostrado que esta estrategia multiplica por 3 la probabilidad de establecer un diagnóstico en familiares de primer grado, cuando se compara con la estrategia clásica basada exclusivamente en el estudio serológico.

**Algoritmo II. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.  
Actuación en atención especializada**



\* Determinar DQ8 sólo si el DQ2 es negativo.

\*\* Actitud a seguir en función del informe anatomopatológico.

## Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado.

### • Marsh 0

Mucosa preinfiltrativa (hasta un 5% de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran un aspecto macroscópico normal en la biopsia intestinal). Si la serología es positiva y el enfermo es DQ2 o DQ8 se recomienda un seguimiento y plantear una nueva biopsia en 1-2 años si los datos clínicos lo sugieren. En tal caso puede investigarse la presencia de antitransglutaminasa en el sobrenadante de la mucosa (centros especializados).

### • Marsh 1

Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) [en adultos >25%]. Para establecer el diagnóstico de este estadio es conveniente llevar a cabo inmunotinciones específicas para linfocitos. Existen claras evidencias de que los pacientes con este tipo de lesión pueden presentar síntomas similares a otras formas histológicamente más avanzadas, principalmente flatulencia o distensión abdominal, anemia ferropénica y osteopenia/osteoporosis. En estos casos de "enteritis linfocítica", la actitud debe de ser la siguiente:

- Si el paciente tiene anticuerpos positivos: retirar el gluten y valorar la respuesta clínica e histológica (repetir la biopsia a los 18-24 meses). Una mejoría significativa y/o la desaparición de las lesiones permite confirmar y validar el diagnóstico de enfermedad celíaca.
- Si el paciente tiene anticuerpos negativos, pero es DQ2 o DQ8, antes de retirar el gluten debe realizarse un correcto diagnóstico diferencial de otras causas de enteritis linfocítica, incluyendo de manera muy especial la presencia de infección por *Helicobacter Pylori* (HP) y/o la toma de AINE. Si el paciente es HP positivo debe intentarse su erradicación y repetir el análisis histológico a los 4-6 meses. Si la alteración histológica persiste, retirar el gluten y evaluar respuesta clínica e histológica (repetir la biopsia a los 18-24 meses). La desaparición o mejoría franca de las lesiones permite confirmar y validar el diagnóstico de EC. La tabla III muestra otras causas de enteritis linfocítica que el gastroenterólogo debe de considerar antes de establecer la hipótesis diagnóstica de EC en pacientes seronegativos con DQ2-DQ8 positivos.

### • Marsh 2

Hiperplasia de criptas. Además del incremento de los LIEs, hay un incremento en la profundidad de las criptas, sin una reducción concomitante en la altura de las vellosidades. Ante la presencia de este tipo de lesión en un paciente con serología positiva o DQ2 o DQ8 (+) debe retirarse el gluten y evaluar la respuesta clínica e histológica (repetir la biopsia a los 12-18 meses). La desaparición o mejoría franca de las lesiones permite confirmar y validar el diagnóstico de EC.

### • Marsh 3

Atrofia vellositaria: (3a) parcial; (3b) subtotal; (3c) total. Este tipo de lesión considerada como "clásica" supone la presencia de marcados cambios en la mucosa, pese a lo cual algunos pacientes se muestran asintomáticos, siendo clasificados como silentes. Si bien este tipo de lesión es característica, no es diagnóstica por sí sola, dado que puede verse en otras entidades, incluyendo giardiasis, intolerancias alimentarias en niños (por ejemplo: alergia a las proteínas de la leche de vaca), enfermedad del injerto contra el huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprúe tropical, déficit de IgA especialmente cuando se asocia a estados de sobrecrecimiento bacteriano, y otras deficiencias inmunes. Por lo tanto, en pacientes seronegativos (incluso en DQ2-DQ8 +), deben considerarse estas entidades antes de retirar el gluten de la dieta.

### • Marsh 4

Hipoplasia. Cursa con atrofia total de vellosidades y representa el estadio final de la enfermedad. Aparece en un pequeño subgrupo de pacientes. No suelen responder al régimen sin gluten y pueden desarrollar complicaciones malignas. En algunos de estos casos aparece una banda de colágeno en la mucosa y submucosa (esprúe colágeno). Estos pacientes pueden no responder a otras terapias como corticoides, inmunosupresores o quimioterapia.

**Tabla III. Enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de EC, según el resultado de la biopsia**

Resultados biopsia	Entidades diagnósticas
Biopsia duodenal normal.	<p>Insuficiencia pancreática.                      Intolerancia a disacáridos.                      Sobrecrecimiento bacteriano.                      Patología funcional.                      Colitis microscópica.                      Malabsorción de ácidos biliares.                      Anemia ferropénica por pérdidas.</p>
Enteritis linfocítica.	<p>Infección por <i>Helicobacter Pylori</i>.                      Lesión por AINE.                      Parasitosis por <i>Giardia Lamblia</i>.                      Enfermedad de Whipple.                      Enfermedad de Crohn.                      Enteropatía del SIDA.                      Sobrecrecimiento bacteriano.                      Enteritis eosinofílica.                      Linfoma intestinal.                      Hipo o agammaglobulinemia.                      Amiloidosis.                      Linfangiectasia intestinal.                      Enteritis por radiación.                      Hipertiroidismo.                      Gastroenteritis infecciosa.</p>
Atrofia vellositaria.	<p>Esprúe tropical.                      Enteropatía autoinmune.                      Linfoma intestinal.                      Parasitosis por <i>Giardia Lamblia</i>.                      Intolerancias alimentarias en niños (p.e. intolerancia o alergia a las proteínas de la leche de vaca).                      Enfermedad de injerto contra huésped.                      Isquemia crónica del intestino delgado.                      Déficit de IgA, especialmente si se asocia a sobrecrecimiento bacteriano.</p>



### 3. Decálogo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca



# Decálogo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca

La Enfermedad Celíaca (EC) es una entidad frecuente que afecta aproximadamente a una de cada cien personas. La mayoría de ellas permanecen sin diagnosticar; de ahí la necesidad de llevar a cabo una búsqueda intencionada de síntomas o combinaciones de síntomas que deberían suscitar la sospecha clínica. Las siguientes claves pueden ser de sumo interés para el diagnóstico precoz de la misma.

1. En el niño pequeño, los síntomas intestinales y el retraso de crecimiento, sobre todo si se acompañan de irritabilidad y anorexia, constituyen un cuadro clínico muy sugestivo de enfermedad celíaca.
2. En el niño mayor y en el adolescente, el hallazgo de un retraso de talla o de la pubertad, así como una ferropenia o una hipertransaminasemia sin otra justificación, obliga a descartar la existencia de enfermedad celíaca.
3. En los adultos, la presentación clásica en forma de diarrea crónica con clínica de malabsorción es inusual, siendo más frecuente en la actualidad la presencia de síntomas poco específicos.
4. La probabilidad de padecer una EC aumenta en determinados grupos de riesgo. Estos incluyen primordialmente a los familiares de primer grado, determinadas enfermedades autoinmunes (diabetes tipo I, hipotiroidismo, etc.) y algunas cromosopatías como el síndrome de Down.
5. A menudo, el enfermo celíaco ha sido visitado por numerosos facultativos y sometido a diversas exploraciones complementarias, siendo etiquetado de un trastorno "funcional". Estos pacientes merecen una especial atención, en particular, si además refieren una historia de aftas bucales, astenia, irritabilidad o depresión.
6. La EC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con dispepsia tipo dismotilidad o distrés postprandial (saciedad precoz y plenitud postprandial), especialmente si asocian flatulencia, hinchazón y meteorismo. La sospecha debe ser firmemente considerada cuando los síntomas son crónicos y recurrentes y no han respondido adecuadamente a un tratamiento empírico.
7. Los pacientes que padecen diarrea acuosa crónica e intermitente y que han sido catalogados de síndrome de intestino irritable (SII), deben ser revisados de forma minuciosa. La coexistencia de flatulencia o distensión abdominal, borborigmos y deposiciones mezcladas con abundante gas ("explosivas") obliga a considerar la posibilidad de una EC. El estreñimiento crónico no es un síntoma excluyente de padecer la EC.
8. Las situaciones siguientes, sin explicación demostrable, obligan a valorar el diagnóstico de EC: Las mujeres en edad fértil con ferropenia, infertilidad y abortos recurrentes; los que presentan elevación de transaminasas; los que refieren una historia de fracturas ante traumatismos mínimos o una osteopenia/osteoporosis detectada antes de la menopausia o en un varón adulto joven.
9. Los marcadores serológicos (AAtTG) resultan de elección para iniciar el despistaje de los pacientes con mayor probabilidad de presentar EC. Una serología negativa no permite excluir el diagnóstico de EC. De hecho, una proporción de pacientes con enfermedad celíaca, que presentan formas histológicas leves e incluso con atrofia de vellosidades, no expresan anticuerpos antitransglutaminasa en el suero.
10. El estudio genético (HLA-DQ2/DQ8) es útil en el manejo de la enfermedad celíaca, dado que casi la totalidad de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos. Su determinación tiene utilidad clínica en casos de pacientes con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Un estudio genético negativo excluye casi totalmente la enfermedad celíaca, evitando con ello pruebas invasivas, incómodas y de mayor coste.



## 4. Bibliografía



# Referencias bibliográficas

1. Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Eng J Med* 2007;357(17):1731-43.
2. Casellas F. Enfermedad celiaca. *Med Clin (Barc.)* 2006;126(4):137-42.
3. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected celiac disease in England. *Gut* 2003;52:960-65.
4. Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico. Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Dirección General Salud Pública y Alimentación. Madrid. 2006.
5. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1454-1460.
6. Galbe J, Grupo PrevInfad/PAPPS. Cribado de enfermedad celíaca. (Internet). Informe 2007. URL: [www.papps.org](http://www.papps.org).
7. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
8. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006;55:1739-45.
9. Llanos A, Villegas R. Diagnóstico no invasivo de la enfermedad celíaca. (Internet). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2006. Informe 7/2006. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>.
10. Farrell R, Kelly C. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2002; 96:3237-46.
11. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1981-2002.
12. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S38-46.
13. Polanco I, Román E. Marcadores serológicos en la Enfermedad Celíaca. *An Pediatr Contin* 2006;4(3):176-9.
14. Arranz E, Garrote JA. HLA en la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin* 2004;2(3): 163-6.
15. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102(1):330-354.
16. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S128-S134.
17. Polanco I, Arranz E. "Nuevos avances en el tratamiento de la Enfermedad Celíaca". *An Pediatr Contin* 2006;4(1):46-9.

## Bibliografía de consulta

- Victorien M, Wolters MD, Cisca Wijmenga PhD. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-195.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Celiac Disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 104. AHRQ Pub. No. 04-E029-1 [Internet]. June 2004. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/ceciacsum.htm>.
- Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2005;40:1-19.
- Polanco I. Enfermedad celíaca: Un reto diagnóstico. Madrid. Alpe Editores, 2005.
- Vergara J. Enfermedad celíaca. Guías clínicas. [Internet]. Diciembre 2004. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/celiaca.asp>
- Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloojee N, Garritty C et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128 (4 Suppl 1):S109-20.
- Green PH. Where are all those patients with Celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1461-3.
- Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: Who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterolgy* 2005;128(4 Suppl 1):S33-S37.
- Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(1):19-27.
- Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55:1037-46.



