

Enfermedad celíaca del adulto mayor

Celiac disease in the elderly

Patricia Barbarulo¹

RESUMEN

La enfermedad celíaca se define como una intolerancia permanente a la fracción proteica del gluten que da lugar a una lesión característica de la mucosa del intestino delgado proximal en individuos genéticamente predispuestos. Los avances científicos han permitido un diagnóstico más simple gracias a los marcadores serológicos. Esto hizo a la detección más amplia, abarcando diferentes grupos etarios, hecho que en un primer momento se interpretó erróneamente como un aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años. A su vez, se pudieron detectar las diferentes formas de presentación: desde la clásica y más florida hasta aquellas más silentes de difícil diagnóstico.

En pacientes de edad avanzada, la sospecha de la enfermedad está solapada por la pluripatología del adulto mayor y por el hecho de atribuir su sintomatología a otras enfermedades más prevalentes en los ancianos. Así nos enfrentamos a la situación de que en el adulto mayor la enfermedad celíaca puede ser confundida con patología maligna del intestino, síndrome de intestino irritable, o con el proceso natural de envejecimiento del sistema digestivo, por ejemplo.

Las formas silentes u oligosintomáticas son las que predominan en el adulto mayor y muchas veces la forma de presentación corresponde al déficit de micronutrientes, anemia principalmente, osteopenia, osteoporosis, etc., o complicaciones de la enfermedad celíaca. Debemos tener en cuenta estas formas de presentación silentes u oligosintomáticas, o las complicaciones por déficit de micronutrientes, o las enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca, en ancianos que presentan poca o nula sintomatología digestiva. En estos casos se debe tener siempre presente a esta enfermedad como un diagnóstico diferencial y confirmar con métodos de diagnóstico no invasivos preferentemente, que permitan además detectar los diferentes tipos de esta enfermedad, sus estadios, la respuesta al tratamiento (principalmente dieta libre de gluten) y su adhesión o no al mismo.

Sabemos ahora que la enfermedad celíaca no es una patología rara en el anciano, pero su diagnóstico implica un desafío para el médico geriatra quien deberá recabar antecedentes familiares y personales, y estar a la pesquisa de aquellas manifestaciones que pudieran guiarnos hacia la sospecha y posterior diagnóstico de la enfermedad celíaca del adulto mayor.

Palabras claves: enfermedad celíaca, anciano, diagnóstico.

ABSTRACT

Celiac disease is defined as a permanent intolerance to the protein fraction of gluten that results in a characteristic mucosal lesion of the proximal small intestine in genetically predisposed individuals. The scientific advances have allowed a simpler diagnosis thanks to serological markers. This made the detection broader, encompassing different age groups, a fact that at first was erroneously interpreted as an increase in the incidence of the disease in recent years. To your once, it was possible to detect the different forms of presentation: from the classic and most florid to those more silent of difficult diagnosis.

In elderly patients, suspicion of the disease is overlapped for the pluripathology of the elderly and for the fact of attributing its symptomatology to other diseases more prevalent in the elderly. Thus we face the situation that in the elderly celiac disease can be confused with malignant pathology of the intestine, irritable bowel syndrome, or with the natural aging process of the digestive system, for example.

Silent or oligosymptomatic forms are those that predominate in adults major and often the form of presentation corresponds to the deficit of micronutrients, anemia mainly, osteopenia, osteoporosis, etc., or complications of celiac disease. We must take into account these forms of silent or oligosymptomatic presentation, or complications from micronutrients, or diseases associated with celiac disease, in elderly people who have little or no digestive symptoms. In these cases you should always keep this disease in mind as a differential diagnosis and confirm with non-invasive diagnostic methods preferably, that they also allow to detect the different types of this disease, its stages, the response to treatment (mainly gluten-free diet) and its adherence or not to it.

We now know that celiac disease is not a rare pathology in the elderly, but its diagnosis implies a challenge for the geriatrician who must collect family and personal history, and be on the lookout for those manifestations that could lead us to the suspicion and subsequent diagnosis of celiac disease in the elderly.

Keywords: celiac disease, elderly, diagnosis.

Geriatría clínica 2022;16(1):23-37

INTRODUCCIÓN

El motivo que me impulsó a elegir este tema fue el diagnóstico de enfermedad celíaca que recibió mi hijo a los 25 años. Siempre pensé que era una enfermedad de niños y que debía haber algún antecedente en la familia. En el caso de mi hijo hasta ahora no se encontró de quien heredó la enfermedad. Este hecho me llevó a pensar cuántos adultos podrían padecer esta enfermedad, cuántos padecen diarreas inexplicables o atribuibles al famoso colon irritable, cuántos tienen síndrome de malabsorción, anemia u osteoporosis sin conocer la verdadera causa. Como generalmente se cumple la sentencia *“la enfermedad que no se piensa, no se diagnostica”*, me pareció muy interesante estudiar cuál es la prevalencia que tiene la enfermedad celíaca en los adultos mayores dado que

forman parte de una población pluripatológica donde esta enfermedad puede presentarse de manera atípica.

Objetivos

Actualizar conceptos respecto de la enfermedad celíaca: diferentes tipos de acuerdo a su forma de presentación.

Evaluar datos epidemiológicos que permitan conocer la incidencia de la enfermedad celíaca en los diferentes grupos etarios, particularmente en el adulto mayor.

Cuantificar y actualizar los nuevos métodos de detección de esta enfermedad (diagnóstico serológico e inmunológico).

Identificar formas de presentación y sintomatología, complicaciones, enfermedades asociadas y manifestaciones propias de la enfermedad celíaca en el adulto mayor.

Caracterizar a la enfermedad celíaca del adulto mayor y sus diagnósticos diferenciales.

Metodología

Se recopiló bibliografía actualizada con respaldo científico respecto de las diferentes formas de abordar la enfermedad celíaca: desde datos clínicos-epidemiológicos hasta criterios y métodos actuales de diagnóstico. Se puso énfasis en aque-

1. Médica Geriatra SAGG

✉ Correspondencia: Patricia Barbarulo. patriciabbarbarulo@gmail.com
La autora no declara conflictos de intereses

Recibido: 11/04/2018 | Aceptado: 30/05/2018

llos artículos en los que se hacía referencia a las formas de presentación clínica y epidemiología de la enfermedad celíaca del adulto mayor.

1. DEFINICIONES

1.1. Enfermedad celíaca

- La *enfermedad celíaca* es una condición inflamatoria de la mucosa del intestino delgado, más marcada en duodeno y yeyuno, que mejora histológicamente hasta la total recuperación (al menos en la gran mayoría de los casos) con la supresión total del gluten de la dieta. La inflamación de la mucosa del intestino delgado abarca un amplio espectro que va desde el simple aumento de los linfocitos intraepiteliales (grado I), hasta la atrofia total de las vellosidades intestinales (grado IV)¹.
- La *enfermedad celíaca* también se define como una intolerancia permanente a la fracción proteica del gluten que da lugar a una lesión característica de la mucosa del intestino delgado proximal en individuos genéticamente predispuestos². Es considerada una patología autoinmune, definiéndose como un proceso autoinmune producido por una intolerancia permanente al gluten y que aparece en personas genéticamente predispuestas (HLA-DQ2 y HLA-DQ8).
- La *enfermedad celíaca* es un trastorno sistémico, de naturaleza autoinmune, que presenta la particularidad de ser el único de origen bien definido y aclarado. Es debida a la existencia de una intolerancia permanente al gluten, que aparece en individuos genéticamente predispuestos y afecta de forma primaria, aunque no exclusivamente, al tubo digestivo. Su sustrato morfológico se define por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la mucosa y submucosa del intestino delgado y se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por la presencia de diversas manifestaciones sistémicas³.

1.2. Tipos de enfermedad celíaca

1.2.1. Enfermedad celíaca clínica (manifiesta)

Es la que se manifiesta con síntomas. A su vez puede presentarse clínicamente de dos formas fundamentales:

- a. Forma clásica o típica. Consiste en la expresión máxima de la enfermedad: atrofia subtotal o total de las vellosidades intestinales de extensión amplia, asociada a síndrome de malabsorción completo: diarrea crónica, esteatorrea, retraso en el crecimiento (en niños), distensión abdominal y flatulencia, adelgazamiento e intensa atrofia muscular, dolores óseos y edemas. Esta forma es más frecuente en niños.
- b. Forma oligo- o monosintomática. Existe asimismo una notable expresión de atrofia vellositaria subtotal o total, pero de extensión limitada o parcelar, con frecuencia solo localizada en áreas más proximales. Las manifestaciones clínicas son pocas y pueden ser atípicas: letargia, depresión, estatura corta, infertilidad, anemia microcitaria o macrocitaria, ferropenia refractaria al tratamiento con hierro oral, retraso en la menarquía, dolores óseos, edemas, hipoproteínea. Esta forma es más frecuente en los adultos.

1.2.2. Enfermedad celíaca latente

Es un término empleado para describir pacientes con marcadores serológicos positivos que tienen una biopsia intestinal

normal estando con una dieta normal, pero en quienes biopsias anteriores en la infancia revelaron atrofia subtotal o total de las vellosidades intestinales que se recuperaron al suprimir el gluten de la dieta, es decir, han tenido enfermedad celíaca típica en algún momento de su vida.

1.2.3. Enfermedad celíaca silente

Es una enfermedad celíaca con atrofia de la mucosa intestinal en las biopsias, pero en sujetos totalmente asintomáticos, y que se encuentra ocasionalmente en el curso de la evaluación morfológica en pacientes que en el cribaje serológico han resultado positivos. Incluye con frecuencia a pacientes con enfermedades asociadas, como diabetes mellitus o hipotiroidismo, o a familiares de primer grado de pacientes celíacos.

1.2.4. Enfermedad celíaca potencial

Es aquella en la que solo se presentan cambios mínimos: la mucosa está bien conformada y estructurada, no hay atrofia vellositaria, pero hay aumento de los linfocitos intraepiteliales, con incremento de la expresión de los receptores gamma/delta de las células T y también de la permeabilidad intestinal. Son positivos los anticuerpos antigliadina tipo IgA y/o los antiendomiso. No tienen manifestaciones digestivas o extradigestivas, pero si continúan con una dieta normal, con el tiempo pueden desarrollar atrofia de la mucosa intestinal y manifestaciones clínicas⁴.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Incidencia general

La prevalencia de la enfermedad celíaca varía considerablemente en diferentes partes del mundo, siendo máxima en países del norte de Europa (Irlanda, Escocia, Suecia), con la excepción de Dinamarca. La prevalencia varía si se considera a la enfermedad celíaca infantil y de comienzo en el adulto, o solo la del adulto, así como si solo se considera a la enfermedad celíaca sintomática, o se tiene en cuenta la silente, la latente y la potencial. En el Reino Unido, con base en los pacientes sintomáticos que se presentan en los hospitales, se ha calculado una prevalencia total de 1:1500-1800, pero en Italia del norte la prevalencia llega a un caso cada 300 nacidos vivos, cifra similar a Suecia, Austria e Irlanda del oeste. En España se ha indicado una posible incidencia de 1:1500-2000. Estudios recientes europeos, norteamericanos y sudamericanos sugieren una prevalencia entre 1:150 y 1:300.

Hasta hace unas dos décadas, la enfermedad celíaca estaba considerada como una enfermedad poco frecuente, pero actualmente es un hecho bien conocido y confirmado que se trata de un proceso muy frecuente que presenta una distribución mundial bastante homogénea, ya que se encuentra en todos los países del mundo afectando a todo tipo de razas; y se reconoce como uno de los trastornos congénitos más frecuentes, cuya prevalencia media es del orden del 2% en población general, con la particularidad de que sigue siendo claramente subestimada por estar con mucha frecuencia infradiagnosticada. Alrededor de unos 3 millones de personas son celíacos en Europa, y existe una cantidad similar de afectados en Estados Unidos. Algunos grupos étnicos seleccionados pueden presentar una menor prevalencia que la esperada para la raza blanca⁵.

En los últimos 30 años se ha registrado un notable aumento en la prevalencia de la enfermedad, que en realidad se re-

laciona con la mejoría en los métodos de diagnóstico y, sobre todo, de cribaje (*screening*) con marcadores serológicos, así como la búsqueda de familiares afectados aún asintomáticos. La prevalencia de enfermedad celíaca en los familiares de primer grado de pacientes celíacos es aproximadamente del 15%⁶.

2.2. Incidencia por sexo y edad

La enfermedad celíaca es más frecuente entre las mujeres, sobre todo la que se descubre en la edad adulta. Su aparición puede ocurrir en cualquier momento después de la introducción del gluten en la dieta, pero es característica en la infancia entre los 2-5 años de edad, y en la cuarta o quinta década de la vida (enfermedad celíaca del adulto), siendo poco frecuente que debute en la adolescencia. El comienzo de la enfermedad celíaca del adulto puede precipitarse por diferentes factores intercurrentes: embarazo, parto, enfermedad infecciosa intestinal, gastrectomía, etc.⁷

La mayor prevalencia de enfermedad celíaca se encuentra en aquellos con predisposición familiar y está asociada con enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y hepatitis crónica activa. Al menos 7% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I tienen también enfermedad celíaca, así como el 5-12% de quienes padecen síndrome de Down⁸.

2.2.1. Adulto mayor

En distintos estudios se ha puesto de manifiesto que hasta el 20% (para otros, hasta el 25-30%) de los pacientes tiene más de 60 años al momento del diagnóstico y en mayores de 70 años presenta una mayor prevalencia en varones. En adultos, y especialmente en ancianos, suele existir un retraso diagnóstico debido a la presencia de manifestaciones atípicas y a que está alterada la historia natural de la enfermedad. Un estudio informa que el 34,1% de todos los nuevos pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca están en la séptima década o más. Algunos investigadores demostraron una distribución bimodal para la edad al momento del diagnóstico en adultos, con un pico inicial en la cuarta década (en su mayoría mujeres) y un pico, más tarde, en la sexta y séptima décadas (en su mayoría hombres). Algunos autores enfatizan en que la enfermedad celíaca es tanto una enfermedad de los ancianos como de los niños, ya que el 16% de sus pacientes fueron diagnosticados en su séptima década y más allá. Otros estudios demuestran que el 12% tenía 60 años o más al momento del diagnóstico.

Por mucho tiempo la enfermedad celíaca se consideró una enfermedad de la infancia y se creyó que ocurría rara vez en personas mayores. Ahora existe una creciente evidencia que muestra un aumento de la tasa de diagnóstico entre los adultos. Informes recientes sugieren una tendencia hacia una mayor incidencia de la enfermedad celíaca especialmente entre los ancianos. En 1960, sólo 4% de los pacientes con enfermedad celíaca recién diagnosticados tenían más de 60 años; sin embargo, estudios posteriores mostraron que el 19-34% de los nuevos casos de la enfermedad celíaca se diagnosticaban en este grupo etario. Curiosamente, un estudio de 2.440 pacientes celíacos en los Estados Unidos informó que la proporción de pacientes con enfermedad celíaca diagnosticada en los ancianos es similar a la de los pacientes diagnosticados antes de los 18 años de edad (16% *versus* 15%, respectivamente). Otro estudio basado en la población de los residentes del condado

de Olmsted, en Minnesota, informó que las tasas de incidencia de la enfermedad celíaca (nuevos casos de la enfermedad celíaca por 100.000 personas-año) en las personas más de 65 años de edad aumentó significativamente de 0,0 en el período 1950-1959 a 15,1 en el período 2000 a 2001.

Datos recientes sugieren que las tasas de incidencia siguen aumentando en todos los grupos de edad, incluidos los ancianos. La prevalencia estimada de la enfermedad celíaca es ahora aproximadamente el 1-2% en la población general. En la década de 1990 la prevalencia de la enfermedad celíaca diagnosticada en los Estados Unidos se estimaba en 1 en 5000. Casi al mismo tiempo, informes de Europa, mostraron una tasa 10-20 veces mayor de prevalencia de la enfermedad celíaca en Suecia e Italia. Más tarde, un gran estudio multicéntrico en Estados Unidos llevó a cabo la detección serológica de la enfermedad celíaca y se encontró una prevalencia global de 1 en 133, una prevalencia similar a la de estudios de Europa. También se informó que la prevalencia de la enfermedad celíaca demostrada por biopsia en los adultos es del 1,2%, y un gran estudio poblacional en personas de entre 45-76 años de edad ha mostrado una prevalencia de seropositivos del 1,2%.

Más recientemente, un estudio de Finlandia encuentra incluso una mayor prevalencia de la enfermedad celíaca demostrada por biopsia (2,13%) en personas de mayor edad (52-74 años de edad); también se ha demostrado que la enfermedad celíaca puede ocurrir realmente por primera vez en un individuo de edad avanzada, a pesar de la aparente tolerancia de toda la vida a la ingesta de gluten. Similares a otros trastornos autoinmunes, la enfermedad celíaca se produce más frecuentemente en mujeres, con una proporción entre mujeres y hombres de 2:1. Tanto en hombres como en mujeres, la tasa de incidencia de la enfermedad celíaca sigue aumentando hasta los 65 años de edad, momento en que la tasa de incidencia comienza a disminuir en las mujeres mientras sigue aumentando gradualmente en los hombres. No obstante, para algunos, la incidencia sigue siendo mayor en mujeres de más de 65 años de edad, en comparación con los varones de la misma edad⁹.

2.3. Mortalidad

Antes del tratamiento de la enfermedad, mediante la supresión del gluten, la mortalidad era del 10-30%, lo que ha cambiado considerablemente con el tratamiento actual. Mientras que en la enfermedad celíaca del niño la mortalidad global es similar a otros niños de su edad, en la enfermedad celíaca del adulto se ha señalado un ligero incremento de la mortalidad, que se concentra a las edades de 45-54 años en los hombres y entre los 55-64 años en las mujeres, y se debe a un incremento en el número de linfomas intestinales u otros tumores (digestivos o no), sobre todo en aquellos pacientes que no cumplen estrictamente la dieta libre de gluten¹⁰.

3. ETIOPATOGENIA

La expresión clínica de la enfermedad celíaca requiere la interacción de un factor ambiental, el gluten, con factores genéticos¹¹.

3.1. Factores tóxicos dietéticos

El gluten es el principal componente de la harina de trigo y también del centeno, la cebada y en menor proporción de la avena, y es la principal causa desencadenante de la enfermedad celíaca por una intolerancia permanente al mismo en in-

dividuos predispuestos genéticamente. Se caracteriza macroscópicamente por formar una masa viscoso-elástica al mezclarse con el agua, conformada por una serie de proteínas que permanecen después de la digestión con diferentes puntos de solubilidad en soluciones acuosas y de alcohol, y que se pueden separar en dos fracciones importantes: las gliadinas y las gluteninas. Las proteínas que constituyen el gluten tienen una composición química compleja que permite la capacidad de absorción del agua, la cohesión, la viscosidad y la elasticidad. El análisis de la gliadina ha identificado más de un centenar de componentes diferentes, que se clasifican en cuatro grupos importantes (ω 5-, ω 1,2-, α/β -, γ - δ gliadinas). La inmunogenicidad y toxicidad de varios epítopes de la gliadina ha sido claramente establecida. Existe una distinción entre la capacidad de que un péptido se comporte como inmunogénico o como tóxico basado en estudios experimentales realizados tanto *ex vivo* como *in vivo*. Las gluteninas se pueden dividir en componentes de alto y de bajo peso molecular. Tanto la inmunogenicidad como la toxicidad son mayores en los de alto peso molecular. Las proteínas de almacenamiento (prolaminas) presentan una composición de aminoácidos similar a las fracciones de gliadina del trigo y han sido identificadas en el centeno (hordéinas) y en la cebada (secalinas), mostrando una estrecha relación taxonómica y en cuanto a propiedades tóxicas con las del trigo, que afectan a los pacientes con enfermedad celíaca. Aunque existen varios epítopes del gluten con capacidad inmunogénica, algunos son más activos que otros. El más potente de todos ellos ha sido identificado y se trata de un péptido conformado por 33 aminoácidos (residuos 57-89), contenido en la fracción α -gliadina del gluten, que tiene un alto contenido en residuos de prolina y glutamina. Su contenido en prolina le proporciona un aumento de resistencia a la proteólisis gastrointestinal (tanto en celíacos como en los que no lo son) y le facilita una forma helicoidal inclinada a la izquierda, que facilita su unión con las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 por las células presentadoras de antígeno. Además, los residuos son el sustrato preferido para la deamidación mediada por la transglutaminasa tisular, que a su vez aumenta su inmunogenicidad.

3.2. Otros factores ambientales

Algunos fármacos pueden desempeñar un papel como desencadenante en la enfermedad celíaca, a través de un aumento en el daño producido por la intolerancia al gluten. Algunos estudios concluyen que un tratamiento prolongado con interferón- α , podría desencadenar la aparición de enfermedad celíaca, en pacientes predispuestos. Como es bien sabido, el IFN-pegilado- α se emplea habitualmente en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por virus C, entre otras indicaciones, y su administración puede provocar la aparición de enfermedad celíaca porque estimula la liberación de otras citoquinas, tales como el IFN- γ , que juega un papel importante en la inmunopatogenia de esta enfermedad. Las infecciones intestinales igualmente pueden originar un aumento transitorio en la permeabilidad intestinal y conducir a una liberación de transglutaminasa tisular que a su vez aumenta la inmunogenicidad del gluten. Se han identificado formas bacilares en el intestino de niños celíacos, aunque esta colonización podría ser incidental. Los resultados de un estudio longitudinal mostraron una elevada frecuencia de infecciones asociadas por rotavirus, lo que podría desencadenar la enfermedad celíaca en niños genéticamente predispuestos. La homología existente entre la proteí-

na neutralizante de los rotavirus VP-7 y la transglutaminasa tisular podría explicar la relación existente entre ambos procesos. Los cambios introducidos en las prácticas de alimentación infantil justificarían posiblemente los cambios epidemiológicos observados tales como la variable incidencia de enfermedad celíaca ocurrida en niños de Suecia en los últimos años. Así, los hallazgos de un estudio de casos y controles llevado a cabo en dicho país mostraron que la introducción del gluten en la dieta, mientras los niños estaban con lactancia materna, podría ser un factor protector de la aparición de la enfermedad. Sin embargo, estos resultados, no fueron confirmados en estudios posteriores.

3.3. Factores genéticos. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca

Los estudios familiares y en gemelos uni- y bivitelinos han mostrado que 2-5% de los familiares directos de pacientes con enfermedad celíaca sintomática tienen riesgo de desarrollarla clínicamente y que un 10% adicional tienen atrofia vellositaria subtotal parcelar o solo aumento de la infiltración de linfocitos intraepiteliales, aun estando asintomáticos. La concordancia en gemelos univitelinos es del 70%, y del 30% en bivitelinos. Los datos son compatibles con una herencia poligénica o autosómica dominante modificada. Existe relación con los antígenos de histocompatibilidad mayores, HLA B8, HLA DR3 y HLA DQW2, codificados por genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6.

Los linfocitos T CD4+ de la lámina propia intestinal constituyen un elemento central de la patogenia, ya que son capaces de reconocer péptidos de gliadina modificados por la transglutaminasa tisular en el contexto de moléculas presentadoras HLA-DQ2/DQ8, que liberan citoquinas y otros mediadores de inflamación, que en conjunto son los responsables de los cambios histológicos característicos que aparecen a nivel de la pared del intestino delgado¹². Tradicionalmente se ha considerado que la enfermedad celíaca sería el resultado de una alteración en la respuesta inmune adaptativa frente a diversos péptidos tóxicos derivados del gluten. Sin embargo, la inmunidad innata parece jugar también un importante papel en el desencadenamiento de las señales inflamatorias iniciales. Por lo tanto, el gluten puede activar dos tipos de respuesta inmune, que se desarrollarían de forma consecutiva o en paralelo, como son la adaptativa y la innata. Su base genética principal es bien conocida y presenta una asociación muy fuerte con genes situados en la región del sistema HLA linfocitario de clase II. Más del 90% de los pacientes con enfermedad celíaca presentan los alelos de riesgo que codifican para el DQ2 (DQA1*0501 / DQB1*0201); un 5% codifican para el DQ8 (DQA1*0301 / DQB1*0302) y los casos DQ2/DQ8 negativos, que constituyen el 5% restante, suelen tener al menos uno de los alelos de riesgo por separado, siendo muy raros los casos en que ambos están ausentes. La falta de un modelo animal que reproduzca la enfermedad dificulta el poder obtener información más completa acerca del sistema biológico implicado. El hallazgo de que los péptidos de gliadina deamidados por la transglutaminasa tisular presentan una mayor capacidad de unión con algunas moléculas del tipo HLA-DQ2 y una mayor estimulación de las células T fue un descubrimiento de gran importancia. Se origina una respuesta inflamatoria a nivel de la submucosa intestinal de tipo Th-1, en la que predomina el IFN- γ , cuya síntesis depende de otros factores tales como el IFN- α , IL-2R (clase I), IL-18, IL-7 e IL-15. Esta última es

piensa que es el mediador central de la inmunidad innata en la enfermedad celíaca. Ejerce su efecto a través de los linfocitos NK, con su mediador NKG2D, que son estimulados por la liberación de IL-15 a nivel intraepitelial, por expansión de los linfocitos citotóxicos T CD8+, produciendo apoptosis de los enterocitos. La activación de linfocitos T reactivos al gluten, en el intestino delgado de los pacientes celíacos, desencadena una respuesta inflamatoria dominada por citoquinas de perfil Th-1, en la que predominan el IFN- γ y otras citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α , la IL-15 y la IL-18, con un descenso proporcional de citoquinas inmunoreguladoras (IL-10 y TGF- β). Este desequilibrio, además de incrementar el número de células inflamatorias y su grado de activación, regula la actividad de los factores de crecimiento epitelial y de las metaloproteinasas; estas últimas son las encargadas de mantener y renovar la estructura de la mucosa y, en situaciones de inflamación, son capaces de producir y perpetuar la lesión intestinal¹³.

3.4. Modelo patogénico en la enfermedad celíaca

Un individuo susceptible a la enfermedad (con alelos DQ2 o DQ8) ingiere gluten (presente en el trigo, cebada, centeno y avena), este es digerido, quedando algunos péptidos ricos en prolina y glutamina que no fueron totalmente digeridos. Estos péptidos atraviesan la barrera epitelial intestinal para acceder a la región subepitelial. Se cree que la falla en la degradación de estas proteínas en el intestino delgado puede estar exagerada en individuos con enfermedad celíaca activa, que presentan importante daño epitelial. Además, se ha especulado que la recaptación de péptidos derivados del gluten en la mucosa intestinal es facilitada por alguna infección o aumento en la permeabilidad de la mucosa, lo que ocurre a edades tempranas de la vida.

Estos datos son particularmente atractivos, pues pueden causar activación de células dendríticas, macrófagos y otras células inmunológicas en la lámina propia con un incremento en la producción de interferón y otras citoquinas en la mucosa del intestino delgado. Concomitantemente, el aumento en la liberación de transglutaminasa tisular durante la reparación de los tejidos asociados a infección permitiría que los péptidos ricos en prolina y glutamina que cruzaron la barrera epitelial estén más capacitados para unirse a moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (DQ2 y DQ8), que se expresan en las células presentadoras de antígenos al convertir la glutamina en ácido glutámico. En consecuencia, se presentan estos péptidos “extraños” a poblaciones de células T CD4 que los reconocen. Las células, en cambio, ponen en marcha mecanismos inflamatorios regulados por el balance entre citoquinas de perfil Th-1 (interferón, factor de necrosis tumoral, interleuquinas 15 y 18) y, además, activan la liberación de enzimas como metaloproteinasas de la matriz que pueden causar daño en la mucosa intestinal, con pérdida de la estructura vellosa e hiperplasia compensatoria de las criptas epiteliales.

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

4.1. Sintomatología de la enfermedad celíaca

4.1.1. Manifestaciones digestivas

1) Síndrome de malabsorción florido: diarrea crónica, flatu-

lencia, distensión abdominal, adelgazamiento, atrofia muscular, edemas, dolores óseos, tetania latente o manifiesta, anemia, astenia, adinamia, letargia. Esta presentación es más rara en el adulto que las formas atípicas u oligosintomáticas. Típicamente la diarrea es diurna o nocturna, grisácea o amarillenta pálida, blanda, voluminosa, 2-3 veces al día y muy maloliente. Aunque el dolor abdominal severo no es frecuente, pueden presentarse borborigmos, dolor opresivo difuso y flatulencia exagerada.

2) La enfermedad celíaca puede presentarse sin diarrea ni adelgazamiento, sino con manifestaciones digestivas vagas e inespecíficas, incluso estar el paciente estreñido. La estomatitis aftosa puede ser la única manifestación. En ocasiones el enfermo consulta porque es incapaz de ganar peso.

4.1.2. Manifestaciones extradigestivas

Cualquiera de las siguientes manifestaciones debe alertar la posibilidad de tratarse de una enfermedad celíaca:

1) Ciertos síntomas y signos físicos: letargia, depresión, debilidad, talla corta, hipoplasia del esmalte dental, acropaquias, edemas, ascitis, adenopatías periféricas, osteoporosis grave, retraso puberal o de la menarquia, alteraciones menstruales, infertilidad, abortos espontáneos e impotencia masculina.

2) Signos de laboratorio: anemia microcítica ferropénica, sobre todo si es refractaria a la ferroterapia oral, anemia macrocítica con niveles bajos de folatos, hipoproteinemia en ausencia de enfermedad hepática crónica o síndrome nefrótico, disminución del índice de Quick, hipertransaminasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, descenso de los niveles de vitamina D e hipocolesterolemia. También debería sospecharse si hay manifestaciones sugerentes de hipoesplenismo, trombocitosis y presencia de cuerpos de Howell-Jolly en sangre periférica¹⁴.

La inflamación en la enfermedad celíaca afecta principalmente al intestino delgado proximal con variable compromiso del íleon distal. El intestino delgado tiene una considerable reserva funcional, lo que explica por qué algunos individuos presentan, o no, evidencia de malabsorción. La clínica es ampliamente variable y depende, entre otros factores, de la edad, sensibilidad al gluten y la cantidad de gluten ingerido en la dieta. La presentación clásica aparece en la infancia después de la introducción de cereales en la dieta, y se caracteriza por esteatorrea, distensión abdominal, edema, palidez y letargia. La prevalencia de esta presentación ha variado con el desarrollo de métodos serológicos y sospecha clínica. En este sentido, la diarrea ocurre en menos de 50% de los pacientes, comparado con casi 100% de aquellos que la presentaron en la década 1960-69. La baja de peso es actualmente poco común, incluso, al menos 30% de los pacientes tienen sobrepeso en el momento del diagnóstico. En una presentación atípica, los síntomas gastrointestinales pueden estar completamente ausentes o enmascarados por manifestaciones extraintestinales: anemia por déficit de hierro, presentándose en 8%-15% de los individuos y pudiendo ser la única manifestación de la enfermedad. También la hemorragia gastrointestinal tiene un rol patogénico. Hay estudios en los que se detectó la presencia de sangrado gastrointestinal oculto en deposiciones en el 25% de los adultos con enfermedad celíaca con atrofia vellositaria parcial y en el 54% de los pacientes con atrofia total¹⁵. Algunos estudios detectaron que el 1,7% de los pacientes mayores de 65 años de edad que presentaban anemia por deficiencia de hierro presentaban las características de la enfermedad celíaca en la biopsia

duodenal. Hasta el 47% de los adultos con enfermedad celíaca pueden tener tests de sangre oculta en materia fecal positiva. Cuando la prueba de sangre oculta en heces se utiliza como uno de los indicios en la detección de proceso maligno intestinal, la enfermedad celíaca se debe considerar como un diagnóstico diferencial. Dado que la anemia por deficiencia de hierro es común en las personas de edad avanzada (13,5% de los pacientes mayores de 70 años) y que la enfermedad celíaca es a menudo silenciosa, todos los casos de deficiencia de hierro sin explicación deben ser considerados para el diagnóstico¹⁶.

4.1.3. Manifestaciones neurológicas

Ocurren en el 10% de los adultos con enfermedad celíaca, principalmente ataxia cerebelosa (10%-16%), neuropatía periférica (49%), epilepsia (3,5%-5,5%), demencia y depresión. La depresión y síntomas psiquiátricos son complicaciones comunes en aproximadamente un tercio de los pacientes. Factores como malabsorción, deficiencias nutricionales (principalmente déficit de vitamina B6) y la asociación con otras enfermedades autoinmunes pueden contribuir a la presencia de estos síntomas¹⁷.

Convulsiones relacionadas con la calcificación del lóbulo occipital cerebral se han descrito en pacientes con enfermedad celíaca. En estos casos, el control de convulsiones mejoró con anticonvulsivos y la restricción de gluten en la dieta¹⁸. Osteopenia: aparece por malabsorción de vitamina D y calcio, como también por la disminución de la ingesta de calcio por intolerancia a la lactosa. También contribuyen el género, la desnutrición y la inactividad física. La osteopenia puede ser la única manifestación de la enfermedad en algunos casos. Responde a la dieta sin gluten con restauración gradual de hueso a los 2 años, por lo que el tratamiento debe ser precoz¹⁹.

Debido a que el diagnóstico de la enfermedad celíaca se retrasa hasta la edad adulta, muchos pacientes experimentan problemas de absorción por períodos prolongados y, en consecuencia, desarrollan osteopenia u osteoporosis. El 47% de las mujeres y el 50% de los hombres con una dieta libre de gluten presentan osteoporosis probablemente secundaria a la mala absorción de calcio que conduce a una mayor secreción de la hormona paratiroidea, aumento del recambio óseo y pérdida del hueso cortical. La prevalencia de la enfermedad celíaca confirmada por biopsia es mucho mayor en los pacientes con osteoporosis que en aquellos sin ella (3,4% vs. 0,2%). Los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa tisular están correlacionados con la gravedad de la osteoporosis²⁰.

4.1.4. Manifestaciones cutáneas

Existe una asociación frecuente entre enfermedad celíaca y dermatitis herpetiforme. La prevalencia es de alrededor de 1,2 por 100.000 personas y la prevalencia de HLA-DQ2 y DQ8 es la misma que para la enfermedad celíaca, apoyando el concepto de que esta enfermedad es una manifestación de enfermedad celíaca. Las lesiones pueden mejorar en semanas o meses con dieta libre de gluten asociado al uso de dapsona. Otras alteraciones cutáneas en la enfermedad celíaca son la psoriasis, la estomatitis aftosa y la alopecia.

4.1.5. Manifestaciones hepáticas

Se han asociado casos de enfermedad celíaca y cirrosis biliar primaria y, en menor grado, con hepatitis crónica autoinmu-

ne y colangitis esclerosante primaria. En alrededor de 9% de los pacientes con enfermedad celíaca se ha encontrado hipertransaminasemia idiopática que desaparece con la dieta sin gluten.

4.1.6. Diabetes mellitus tipo 1

Es una de las condiciones asociadas a la enfermedad celíaca más conocidas. La prevalencia es de 1% al 16%. En el 90% de los pacientes, la diabetes tipo 1 es diagnosticada antes que la enfermedad celíaca, probablemente por la presencia de sintomatología más evidente y severa²¹.

4.2. Consideraciones particulares en el adulto mayor

Se ha hecho evidente en los últimos 20 años que la enfermedad celíaca produce un espectro de características clínicas que se extienden desde la malabsorción severa con profundas deficiencias nutricionales a la presentación con un único síntoma como anemia, osteoporosis u osteomalacia. Por razones desconocidas, la presentación de los síntomas intestinales es menos prominente en los pacientes celíacos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. En cambio, los signos de deficiencia de micronutrientes pueden ser la primera ya menudo la única presentación de la enfermedad en los ancianos. La anemia está presente en el 60-80% de los pacientes de edad avanzada con enfermedad celíaca y se ha atribuido principalmente a la carencia de micronutrientes, especialmente hierro. Las deficiencias de otros nutrientes como el ácido fólico y la vitamina B12 pueden dar cuenta de un porcentaje menor de las anemias en estos pacientes. Se plantea la hipótesis de que la anemia de la enfermedad celíaca es secundaria a la inflamación sistémica. Está demostrado que algunos pacientes celíacos anémicos tienen altos niveles de ferritina (un reactante de fase aguda), velocidad de sedimentación globular, sugestivos de inflamación sistémica y la anemia de los procesos crónicos. Mientras que los síntomas abdominales son todavía comunes en los pacientes celíacos ancianos, muchos de estos individuos se presentan con síntomas más leves, como distensión abdominal, flatulencia, malestar abdominal y que hacen que el diagnóstico sea más difícil.

Los síntomas de malabsorción clásicos, tales como diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal son menos comunes en los ancianos celíacos. Cabe señalar, sin embargo, que la enfermedad celíaca es la causa más común de esteatorrea en personas mayores de 50 años de edad y la segunda causa más común en los mayores de 65 años. No obstante, parece que la disfunción intestinal inducida (malabsorción) se tolera bien entre las personas de edad avanzada. La diarrea, aunque es una característica común, puede ser leve o intermitente en pacientes celíacos adultos mayores y algunos pacientes pueden incluso presentar constipación. Además, algunos pacientes pueden no presentar ningún síntoma intestinal, una condición llamada enfermedad celíaca silenciosa. Las deficiencias de calcio y vitamina D pueden ser otra de las características clínicas de la enfermedad celíaca que conduce a una disminución de la masa ósea, especialmente en pacientes de edad avanzada que ya son susceptibles a enfermedades del metabolismo óseo. La desnutrición también puede causar hipoalbuminemia en estos pacientes, además de hipocalcemia e hipomagnesemia. La hipoalbuminemia en sí también se puede presentar con edema y ascitis en pacientes de edad avanzada. La dermatitis herpetiforme, bien reconoci-

da como la manifestación de la enfermedad celíaca de la piel, puede ser la primera presentación de la sensibilidad al gluten en pacientes celíacos de edad avanzada. La dermatitis herpetiforme se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad celíaca y es más común en los hombres que en las mujeres (2:1).

La enfermedad se presenta con erupción cutánea extremadamente pruriginosa, papulovesiculosa, en las superficies extensoras, codos, rodillas, glúteos y el cuero cabelludo. Alrededor del 80% de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran alteraciones intestinales compatibles con enfermedad celíaca en el estudio endoscópico o en la evaluación histopatológica. Sin embargo, solo el 20% de estos pacientes inicialmente tienen síntomas gastrointestinales de enfermedad celíaca. Otras enfermedades autoinmunes también se asocian con frecuencia con la enfermedad celíaca y pueden proporcionar pistas para sospechar de la enfermedad celíaca en un paciente anciano, los trastornos autoinmunes de la tiroides son las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas en los pacientes celíacos de edad avanzada, la mayoría de los pacientes presentan hipotiroidismo. Además, el riesgo de linfoma intestinal y otras enfermedades malignas asociadas a la enfermedad celíaca es mayor en ancianos y algunos pacientes pueden presentar complicaciones agudas de tales enfermedades, incluyendo la obstrucción intestinal o perforación²².

4.3. Los trastornos autoinmunes en el adulto mayor

Una de las características de la enfermedad celíaca es su ocurrencia común con otras enfermedades autoinmunes. Es importante que los médicos estén conscientes de estas asociaciones, ya que se puede mejorar la detección de casos entre los pacientes de edad avanzada con menos síntomas típicos. En general, los trastornos autoinmunes son 3-10 veces más frecuentes en los pacientes celíacos y 5 veces más frecuentes en los familiares de pacientes celíacos en comparación a la población general. Del mismo modo, la enfermedad celíaca se presenta con mayor frecuencia en pacientes con desórdenes autoinmunes o con antecedentes familiares. El riesgo es mucho mayor cuando ambas condiciones están presentes. En aproximadamente el 25% de las personas que tienen tanto un trastorno autoinmune como una historia familiar positiva de enfermedad celíaca, se encontró que tienen enteropatía celíaca a través *screening*. Se muestra que el riesgo de autoinmunidad está directamente asociado con la edad en el diagnóstico de la enfermedad celíaca; aunque algunos autores atribuyen esta asociación a la duración de la exposición al gluten, otros solo han encontrado la edad como un predictor significativo de la autoinmunidad.

En la población adulta, la asociación de la enfermedad celíaca con enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 y trastornos de la tiroides autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) está bien documentada. En contraste con la población infantil, donde la diabetes tipo 1 es más comúnmente asociada con la enfermedad celíaca, en los adultos mayores celíacos, la diabetes tipo 1 se presenta con menor frecuencia. En su lugar, son los trastornos tiroideos autoinmunes los que se asocian frecuentemente en los ancianos con enfermedad celíaca. El compromiso hepatobiliar y del sistema nervioso en la enfermedad celíaca se produce también a través de procesos de tipo autoinmune. Colestasis autoinmunes tales como hepatitis au-

toinmune, cirrosis biliar primaria, y colangitis esclerosante primaria son más frecuentes en los pacientes celíacos que en la población general; estos son diferentes de la hepatitis celíaca, la que no ocurre a través de procesos autoinmunes. La respuesta al tratamiento dietético también es diferente entre las enfermedades autoinmunes del hígado y la hepatitis celíaca. En contraste con la hepatitis celíaca, que tiene una buena respuesta a una dieta libre de gluten, el daño hepático colestásico autoinmune no parece responder eficazmente a la exclusión dietaria del gluten. Ataxia y neuropatía son dos de las principales complicaciones neurológicas de la enfermedad celíaca y pueden ser particularmente problemáticas en los pacientes adultos mayores. La alteración del control del equilibrio debido al compromiso del sistema nervioso conduce a un mayor riesgo de caídas en estos pacientes, lo cual aumenta aún más el riesgo de fracturas óseas en particular en los pacientes celíacos de edad avanzada con baja densidad ósea. Deterioro cognitivo, demencia, en particular de evolución tórpida, también se ha visto en pacientes mayores con enfermedad celíaca y por desgracia no responde a una dieta libre de gluten.

4.4. La enfermedad celíaca refractaria

Enfermedad celíaca refractaria se define como la mala absorción significativa en un paciente con enteropatía severa que ha tenido una falta de respuesta inicial a una dieta libre de gluten o la repetición de los síntomas a pesar de la estricta adherencia a la dieta: es un diagnóstico de exclusión. La causa más común de la falta de respuesta en la enfermedad celíaca es la contaminación de la dieta con gluten. Incluso pequeñas cantidades de gluten utilizados en pastillas, cápsulas, alimentos modificados, conservantes, estabilizantes pueden impedir la curación del intestino que resulta en la persistencia de los síntomas. Otras condiciones que deben ser descartadas antes del diagnóstico de enfermedad celíaca refractaria son: la colitis microscópica, insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino, el síndrome del intestino irritable y la intolerancia a la lactosa.

Hay enteropatías raras que puede imitar la patología de la enfermedad celíaca en los ancianos y puede causar aparente fracaso de la respuesta al tratamiento. Estos incluyen la enteritis autolimitada, enteropatía autoinmune e incluso lesiones por AINE. La enfermedad celíaca refractaria se clasifica en dos tipos basados en el inmunofenotipo de los linfocitos intraepiteliales: policlonal con fenotipo normal en enfermedad celíaca refractaria tipo I y monoclonal con fenotipo anormal en la enfermedad celíaca refractaria tipo II. Alrededor del 5% de los pacientes celíacos puede desarrollar la forma refractaria; la mayoría de los pacientes pertenecen al grupo de edad avanzada. En un estudio, el rango de edad para el diagnóstico diferencial fue de 58 (30-76) y 70 (47-76) años para enfermedad celíaca refractaria tipo I y enfermedad celíaca refractaria tipo II, respectivamente. El diagnóstico de la enfermedad celíaca refractaria en la mitad de los pacientes se hizo después de los 54 años (tipo I) y 61 años (tipo II). En el mismo estudio, la supervivencia fue del 80% para los pacientes con tipo I y solo del 45% para los pacientes tipo II. La principal causa de muerte fue el estado refractario (en el tipo I) y la enteropatía por linfoma asociado a linfocitos T (en el tipo II). En los casos de enfermedad celíaca refractaria de tipo II, los pacientes que desarrollan enteropatía asociada a linfoma tienen pronóstico muy malo.

La edad (mayor de 65 años de edad) es un factor pronóstico con efecto negativo en la supervivencia de los pacientes con enfermedad celíaca refractaria²³.

4.5. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas

- Familiares de primer grado.
- Síndromes de Down y Turner.
- Déficit selectivo de IgA.
- Enfermedades endocrinas:
 - Diabetes mellitus tipo I (tiene importantes implicaciones clínicas; el control de la diabetes mellitus en presencia de enfermedad celíaca no diagnosticada puede ser muy difícil, complicado por episodios de hipoglucemia, de gran importancia en el adulto mayor).
 - Tiroiditis autoinmune (se ha señalado la coexistencia de hipotiroidismo autoinmune, sobre todo en pacientes con enfermedad celíaca diagnosticados en edad avanzada).
 - Síndrome de Addison (hipogonadismo primario o por disfunción hipotálamo-hipofisaria).
- Enfermedades neurológicas:
 - Ataxia cerebelosa.
 - Epilepsia.
 - Polineuropatía.
 - Esclerosis múltiple.
- Enfermedades hepáticas:
 - Cirrosis biliar primaria.
 - Hepatitis autoinmune (no se resuelve incluso tras retirar completamente el gluten de la dieta).
 - Colangitis autoinmune.
 - Hiperttransaminasemia idiopática (la anormalidad de alguno de los tests hepáticos se presenta entre el 40-60% de los pacientes con enfermedad celíaca del adulto no tratada; en general se supone secundaria a esteatosis hepática metabólica, pero puede presentarse incluso aunque no haya una lesión o enfermedad hepática definible por histología).
- Enfermedades reumáticas:
 - Artritis reumatoide.
 - Síndrome de Sjögren.
- Enfermedades cardíacas:
 - Miocardiopatía dilatada.
 - Pericarditis autoinmune.
- Enfermedades dermatológicas:
 - Dermatitis herpetiforme.
 - Psoriasis.
 - Vitíligo.
 - Alopecia areata.
- Enfermedades pulmonares:
 - Fibrosis alveolar.
 - Crisis de broncoespasmo.
- Otras enfermedades intestinales:
 - Enfermedad intestinal inflamatoria.
 - Colitis colágena y microscópica.
 - Seudoobstrucción intestinal crónica idiopática.
- Otras:
 - Anemia ferropénica.
 - Osteoporosis.
 - Aumento en la incidencia de fracturas.
 - Infertilidad.
 - Amenorrea.
 - Defectos del esmalte dentario.
 - Depresión y ansiedad.

4.6. Complicaciones de la enfermedad celíaca

- **Yeyunoileítis ulcerativa.** Se caracteriza por úlceras múltiples, aparentemente benignas, en yeyuno e íleon. Afecta a personas entre 50-60 años, que debutan con astenia, adinamia, diarrea, dolor abdominal, adelgazamiento y fiebre. Hay anemia y esteatorrea. Las úlceras pueden sangrar, perforarse o estenotar el intestino. El pronóstico es malo, ya que tiene una mortalidad de casi 33%. El tratamiento médico se realiza con corticoides o inmunosupresores. Si el segmento afectado es corto se recomienda la resección quirúrgica.
- **Esprue colágeno.** La enfermedad celíaca refractaria es aquella que desarrolla esta complicación. El diagnóstico solo es posible mediante biopsias múltiples. Como se compromete la absorción acuosa, es típica la diarrea pseudocoleriforme. El tratamiento es difícil y no está consensuado. Pueden ensayarse corticoides o 5-ASA.
- **Linfoma intestinal.** Las manifestaciones del linfoma intestinal injertado (linfomas T) son similares a las de la yeyunitis. El diagnóstico se sospecha por el tránsito baritado y se confirma en la laparotomía exploratoria y biopsia. El tratamiento incluye resección y quimioterapia. El pronóstico es malo.
- **Adenocarcinoma intestinal.** Se ha descrito tanto un aumento de las neoplasias malignas de intestino delgado, como del esófago en los pacientes con enfermedad celíaca, sobre todo en ancianos²⁴.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnóstico inmunológico

Si la enfermedad celíaca se sospecha fuertemente por las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio, se requiere una biopsia intestinal para confirmar o refutar la enfermedad, y la determinación de marcadores serológicos (anticuerpos) es innecesaria. Los marcadores serológicos tienen su lugar en las siguientes circunstancias:

1. Si la probabilidad de enfermedad celíaca es baja, o las manifestaciones son atípicas, unos anticuerpos negativos pueden evitar la realización de la biopsia intestinal.
2. Como medida de cribaje (*screening*) en sujetos asintomáticos: por una parte familiares directos de enfermos celíacos, por otra en pacientes con diabetes tipo 1, hipotiroidismo autoinmune, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica autoinmune, etc.
3. Como medida de control del cumplimiento de la dieta sin gluten. Si esto se hace correctamente, los anticuerpos se negativizarán. Es importante recordar que los anticuerpos de clase IgA no se generarán en individuos que no segregan IgA (5% de la población), lo que puede obligar a requerir determinar anticuerpos de tipo IgG, en general menos sensibles²⁵.

5.1.1. Marcadores inmunes serológicos

En la actualidad, la utilidad principal de los marcadores inmunes es ayudar a la selección previa de aquellos pacientes con una alta posibilidad de padecer una enfermedad celíaca, que deberá ser confirmada mediante biopsia intestinal.

- **Anticuerpos antigliadina (AGA).** Fueron los primeros en ser utilizados; se describieron en los años 60, aunque su uso se extendió a finales de los 80. Los AGA séricos son predominantemente de clase IgA e IgG. Los

AGA-IgA tienen una sensibilidad superior al 80% y una especificidad que ronda el 90% dependiendo de la edad de los pacientes en estudio: la eficacia es mayor para los pacientes pediátricos, especialmente los menores de 3 años, y menor para los adultos. Los AGA-IgG, aunque poseen una elevada sensibilidad, son poco específicos, dando un porcentaje elevado de falsos positivos. Para la determinación de AGA se ha utilizado una gran variedad de métodos, siendo los más extendidos los de enzimo-inmunoanálisis. Los AGA-IgA pueden ser positivos en otras enfermedades gastrointestinales y otros procesos, incluso en individuos sanos (sobre todo en ancianos). Sin embargo, lógicamente son negativos en los que presentan déficit de IgA (no secretores).

- **Anticuerpos antirreticulina (ARA).** Se determinan por inmunofluorescencia indirecta sobre riñón, estómago e hígado de rata. Dan un patrón específico de tinción que se denomina R1 (peritubular en el riñón). Son fundamentalmente de tipo IgA. La sensibilidad y especificidad de los ARA es más baja que la de otros marcadores. Su utilidad práctica es muy limitada.
- **Anticuerpos antiendomiso (EMA).** van dirigidos contra la sustancia interfibrilar del músculo liso (endomiso). Se detectan por inmunofluorescencia indirecta sobre la porción distal del esófago de mono. Son preferentemente de isotipo IgA, y se relacionan estrechamente con el daño de la mucosa intestinal. La sensibilidad y especificidad de los EMA es superior al 90%, la especificidad es discretamente menor en adultos que en niños. Su sensibilidad varía según los grupos de población y la edad. Son menos sensibles que los AGA en niños menores de dos años y adolescentes, y similar o superior a los AGA en los otros grupos de edad. Se puede encontrar débil positividad de este marcador en niños con intolerancia a la leche de vaca. El déficit del IgA es la principal causa de falsos negativos.
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATGt).** La transglutaminasa tisular (TGt) es una enzima de expresión ubicua que se libera tras un daño tisular. Estudios de inmunoprecipitación identifican a la TGt como el antígeno más importante, aunque no el único, frente al que van dirigidos los anticuerpos antiendomiso. Recientemente se ha demostrado que la TGt acepta a la gliadina como sustrato, produciendo su deaminación y creando un nuevo epítope que se une eficientemente a DQ2 para ser presentado a los linfocitos T específicos y provocar la respuesta inmune patogénica. En la actualidad se están desarrollando métodos para cuantificar los anticuerpos ATGt e intentar correlacionarlos con el grado de atrofia vellositaria y con los marcadores inmunes previamente descritos. Aunque con sensibilidad y especificidad muy altas (similares a los EMA), no hay una total concordancia entre los resultados de los ATGt medidos por ELISA y los EMA determinados por IFI. Los últimos dos estudios intentan clarificar si la determinación de ATGt podría servir como prueba definitiva para el diagnóstico inicial de enfermedad celíaca.

5.1.2. Marcadores genéticos. Tipaje HLA

La sobreexpresión de determinados alelos del sistema HLA en pacientes celíacos fue descrita hace dos décadas. Un antígeno HLA de clase II, más concretamente el HLA-DQ2,

formado por dos cadenas polipeptídicas a y b codificadas por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 confiere susceptibilidad primaria a la enfermedad. El HLA-DQ2 une preferentemente péptidos transformados por la transglutaminasa y se los presenta a los linfocitos T CD4(+) para que se inicie la respuesta inmune perjudicial. La determinación del antígeno HLA-DQ2 es útil como marcador de formas latentes o potenciales de la enfermedad.

5.2. Inmunofenotipaje de los linfocitos intraepiteliales

Los linfocitos intraepiteliales (LIE) representan un compartimento celular heterogéneo de funciones desconocidas y ontogenia controvertida. La mayoría de los LIE expresan el complejo CD3 asociado. También está descrita otra población de LIE CD3(-) que expresan algunos marcadores de células NK, por lo que se denominan linfocitos NK-like y que podrían intervenir en procesos inmunes que favorezcan la tolerancia oral. En la enfermedad celíaca está descrita una elevación de los LIE fundamentalmente a expensas de células T CD3+ que se acompaña de una disminución de células NK-like. Esta alteración persiste sistemáticamente a pesar del estadio clínico de la enfermedad, del grado de atrofia mucosa y de las condiciones de la dieta. Por lo tanto, nos permite identificar pacientes con enfermedad celíaca cuando la biopsia se realice en un momento de dieta libre de gluten y no halla atrofia vellositaria. El estudio de los marcadores de superficie de los LIE (fenotipaje) se realiza a partir de muestras obtenidas por biopsia y mediante citometría de flujo.

5.3. Utilidad diagnóstica de los marcadores inmunológicos

5.3.1. Pacientes con enfermedad celíaca

Forma típica, atípica o monosintomática, silente, latente y potencial: Además de las formas típicas de enfermedad celíaca que aparecen en el niño entre el 1er-3er año de vida y en el adulto en la 3ª y 4ª década, con predominio en ambos casos de sintomatología digestiva y afectación nutricional, existen formas oligo- o monosintomáticas, también denominadas atípicas, cada vez más diagnosticadas. Estas formas atípicas pueden dar como único síntoma: talla baja, infertilidad/ abortos repetidos, retraso de pubertad, manifestaciones articulares, anemia refractaria al tratamiento, osteoporosis, hipertransaminasemia o epilepsia refractaria al tratamiento²⁷. En las formas clínicas sintomáticas típicas o atípicas, los anticuerpos (AGA-IgA, EMA y ATGt) son positivos y presentan generalmente HLA-DQ2 (DQA1* 05, DQB1*02). Además de estas formas clínicas sintomáticas, la eficacia de los marcadores inmunológicos de enfermedad celíaca ha puesto en evidencia la existencia de formas ocultas de la enfermedad: enfermedad celíaca silente: definida por la ausencia de manifestaciones clínicas a pesar de la existencia de una lesión vellositaria característica. El motivo que ha indicado la biopsia intestinal es generalmente la presencia de uno o varios marcadores inmunes de enfermedad celíaca detectados en un *screening* familiar o poblacional, o por padecer una enfermedad de reconocida asociación con la enfermedad celíaca. Estos enfermos también suelen expresar los genes de susceptibilidad HLA-DQ2. Enfermedad celíaca latente: se aplica en aquellos individuos que llevando una dieta con gluten presentan una biopsia intestinal normal, pero que en otro momento han presentado una atrofia subtotal

de vellosidades con las características histológicas propias de la enfermedad. En cuanto a sus características clínicas, estos pacientes pueden ser sintomáticos o asintomáticos. Es frecuente detectar en anticuerpos positivos aunque su presencia no es constante. Aunque la biopsia es normal, si se caracteriza el fenotipo los linfocitos intraepiteliales, estos presentan las alteraciones características de la enfermedad celíaca. También estos pacientes son HLA-DQ2. Enfermedad celíaca potencial: se aplica a un grupo de pacientes que en ningún momento han presentado atrofia vellositaria característica, en los que sin embargo se detectan otras alteraciones, principalmente inmunológicas, propias de los pacientes celíacos, como son: un marcador (EMA) positivo, aumento de linfocitos intraepiteliales y un patrón de Ac anti gliadina a nivel de la mucosa de intestino delgado característico de enfermedad celíaca. Para el diagnóstico de estos enfermos también será de ayuda la presencia de HLA-DQ2.

5.3.2. Pacientes con enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca

En los niños afectados de síndrome de Down se ha encontrado una prevalencia de enfermedad celíaca entre el 2,5-6%, muy superior al de la población general. La sensibilidad de los AGA-IgA en este grupo de pacientes es superior a los EMA, con una alta especificidad de ambos. Los pacientes con diabetes mellitus tipo I presentan mayor riesgo de padecer enfermedad celíaca que la población general, con una prevalencia que oscila entre el 2,5-5%. En estos pacientes los AGA-IgA tienen alta sensibilidad diagnóstica, pero baja especificidad, especialmente al inicio de la enfermedad diabética y en relación con la disfunción inmunológica que presentan. Los EMA tienen una elevada especificidad aunque también pueden obtenerse resultados falsos positivos en las fases de debut de la diabetes. Hay que tener en cuenta que la enfermedad celíaca puede debutar a cualquier edad de la vida y en cualquier momento evolutivo de la diabetes; por ello una única determinación negativa de uno o varios marcadores no excluye definitivamente el riesgo de enfermedad celíaca. Se recomienda entonces incluir la determinación de marcadores serológicos de enfermedad celíaca en el control clínico/análisis rutinario de los pacientes con diabetes tipo I.

5.3.3. Familiares en primer grado de pacientes con enfermedad celíaca

La prevalencia de enfermedad celíaca en los familiares en primer grado de los pacientes celíacos oscila, según las series, entre 5% y 13%, siendo la prevalencia mayor en los gemelos univitelinos y en los familiares que comparten los alelos de riesgo (HLA-DQ2). La prevalencia de uno o varios marcadores serológicos positivos en este grupo no siempre se relaciona con la existencia de una enteropatía, pero sí con la posibilidad de formas latentes y potenciales.

5.4. Marcadores inmunes serológicos en la monitorización dietética

Período de dieta exenta de gluten. Tras el cese del consumo de gluten, se pone en marcha un proceso regenerativo de la mucosa intestinal y se normaliza la respuesta inmunológica, lo que se traduce en una disminución progresiva de los marcadores inmunes. Los AGA-IgG permanecen elevados en suero tras 9-12 meses de dieta estricta. En cuanto a los AGA-IgA desaparecen mucho antes, confirmando su especificidad y valor predictivo negativo. Se negativizan entre los 3 y 6 meses de

dieta estricta sin gluten. La velocidad de desaparición de estos anticuerpos es variable, no dependiendo del nivel de respuesta inicial ni de la edad del paciente. Las trasgresiones dietéticas se asocian a una nueva elevación de los niveles de AGA-IgA y el no cumplimiento sistemático de la misma, a niveles permanentemente elevados. Los EMA tardan más tiempo en normalizarse que los AGA-IgA probablemente porque su elevación está en relación con la integridad de la mucosa intestinal. Desaparecen antes de los doce meses del tratamiento dietético. Excepcionalmente pueden encontrarse títulos positivos tras doce meses de cumplimiento dietético lo que podría indicar una persistencia del proceso inflamatorio intestinal. Los ATGt parecen negativizarse antes que los EMA.

Periodo de provocación. Tras introducir el gluten en la dieta, lo primero que se detecta son AGA-IgA de forma precoz (en 15 días), independientemente o no de la aparición de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los casos su presencia en sangre precede a la recaída histológica de las mucosas. Es por tanto el mejor test de seguimiento. En adolescentes que realizan trasgresiones tras un período prolongado de dieta exenta de gluten, la normalidad de los AGA-IgA no excluye el diagnóstico de enfermedad celíaca. Tampoco los EMA parecen ser de ayuda en este grupo de pacientes. En la infancia, durante el periodo de provocación, los EMA se positivizan más tardíamente que los AGA, en 50-60% de los casos, tras 3-6 meses de provocación con gluten.

5.5 Protocolos diagnósticos

5.5.1 Protocolo diagnóstico en caso de sospecha clínica

En estos casos se determinarán inicialmente: anticuerpos anti gliadina IgA, anti endomisio IgA y antitransglutaminasa IgA. Cuantificación de IgA, para detectar aquellos falsos negativos debido a déficit congénito de IgA. Dependiendo de los resultados de estas determinaciones, se procederá a seguir el algoritmo diagnóstico

5.5.2 Protocolo en caso de familiares de primer grado o de enfermedad asociada

Se seguirá el mismo protocolo que para la sospecha clínica, teniendo en cuenta que conviene hacer controles periódicos de estos pacientes aunque una primera determinación sea negativa. Familiares de primer grado: en estos casos, al clivaje inicial de autoanticuerpos y cuantificación de IgA, hay que añadir la determinación de HLA-DQ2 (DQA1*05, DQB1*02), ya que aquellos familiares que posean este marcador de susceptibilidad, aunque los anticuerpos sean negativos, deben controlarse periódicamente por el elevado riesgo de padecer la enfermedad.

5.5.3 Protocolo de seguimiento

Tanto para el seguimiento del período de dieta libre de gluten como de la fase de provocación, se utilizarán los niveles séricos de AGA-IgA, EMA y ATGt. Los primeros son los que antes se alteran ante cualquier modificación de la dieta. Los EMA y ATGt nos van a dar idea del grado de lesión intestinal que todavía presente el enfermo²⁶.

5.6. Tests morfológicos de ayuda diagnóstica y diferencial

Radiología simple y con contraste. La radiología simple de abdomen es inespecífica. La radiología baritada tampoco

proporciona datos específicos, aunque puede revelar distorsión del patrón mucoso, interrupción de la columna de bario, dilatación y moldeado de asas intestinales y dilución del bario, con patrón en «nevada». El principal valor de esta prueba es diferencial: en el síndrome de malabsorción debido a enfermedad celíaca el patrón intestinal es difuso, mientras que en otros casos (por ejemplo, enfermedad de Crohn yeyuno-ileal) el patrón es segmentario.

5.7. Diagnóstico de certeza

Biopsia duodenal o intestinal. El diagnóstico de certeza de la enfermedad celíaca solo puede obtenerse con el estudio de la biopsia duodenal (mediante gastroduodenoscopia) o de la biopsia intestinal (mediante cápsula de Crosby o de Watson). En el momento actual es preferible la duodenoscopia pues es más rápida de completar y permite la obtención de varias biopsias dirigidas²⁷.

5.7.1 Hallazgos endoscópicos

Existe una serie de hallazgos endoscópicos duodenales, bastante orientativos de la posible existencia de una enfermedad celíaca, como son la desaparición o reducción de los pliegues de Kerkring con aparición del “patrón en mosaico” y la configuración dentada o serrada de los pliegues circulares del duodeno, con aparición de fisuras superficiales múltiples, dando lugar al conocido como “patrón festoneado”, si bien su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico endoscópico de la enfermedad son ampliamente cuestionadas. Su detección no tiene mayor importancia cuando la enfermedad se sospecha en base a los datos clínicos o serológicos y se van a tomar biopsias duodenales para su confirmación, pero su identificación en el curso de una endoscopia indicada por otros motivos puede ser importante, ya que invita a realizar la toma de biopsias múltiples y confirmar así el diagnóstico de enfermedad celíaca. La endoscopia realizada “bajo inmersión” mediante instilación de agua en el duodeno y visualización amplificada de la mucosa, ha sido propuesta por algunos autores que la señalan como un procedimiento seguro, que podría evitar la realización de biopsias duodenales. Sin embargo, no es útil para la detección de cambios mínimos y no es recomendable su aplicación como procedimiento de rutina.

5.7.2 Cápsula endoscópica

La llegada de la cápsula endoscópica ha cambiado de forma importante el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades del intestino delgado, entre las que se incluyen la hemorragia digestiva recidivante, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y los tumores malignos del intestino delgado, entre los más frecuentes. Además de ser un método no invasivo, permite la exploración de todo el tubo digestivo, aunque tiene el inconveniente de no poder tomar biopsias. No obstante, la visualización y localización de lesiones mediante esta cápsula, puede seguirse de una enteroscopia de doble balón, que permite en un segundo tiempo confirmar el diagnóstico histológico y realizar un tratamiento endoscópico de las lesiones que lo precisen. Se han publicado diversos trabajos que han demostrado ampliamente la utilidad de esta cápsula en el estudio de la enfermedad celíaca, especialmente en casos de anemia ferropénica crónica en el adulto, para el estudio de extensión de la enfermedad, en los casos de refractariedad y especialmente para la detección precoz de complicaciones locales tales como la

yeyunitis ulcerativa, el linfoma intestinal y el adenocarcinoma de intestino delgado. Entre los pocos estudios que han comparado la relación existente entre los hallazgos endoscópicos de la cápsula con el estudio histológico de las biopsias duodenales, en general se ha encontrado un elevado índice de correlación.

5.7.3 Hallazgos histológicos

Las biopsias duodenales obtenidas habitualmente por endoscopia con sospecha de enfermedad celíaca, deben ser estudiadas en detalle por patólogos experimentados en esta enfermedad y clasificadas de acuerdo con los criterios de Marsh modificados, que clasifican los hallazgos en 4 tipos o estadios. Las muestras deben ser múltiples (no menos de cuatro) y recogidas en diversas porciones del duodeno, incluyendo no solo el bulbo, sino también la segunda y si fuese posible de la tercera porción duodenal, para aumentar en lo posible la detección de lesiones parcheadas; y una vez extraídas las muestras de biopsia, deben estar bien orientadas antes de ser fijadas, para que se puedan observar en cortes longitudinales que muestren todo el espesor de la mucosa y submucosa, no tangenciales, ni oblicuas. Se puede encontrar un espectro de cambios amplios que oscila desde una mucosa completamente normal (estadio 0), pasando por un incremento de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) superior al 25% en relación con el recuento de células del epitelio de la mucosa (estadio 1), o la presencia de hiperplasia de las criptas acompañada de un infiltrado inflamatorio crónico de la lámina propia (estadio 2), todos ellos con vellosidades bien conservadas. En el estadio 3 aparece por primera vez la presencia de atrofia de las vellosidades como marcador histológico de la enfermedad, que a su vez se subdivide en tres categorías, de acuerdo con su intensidad de menor a mayor: grado leve o parcial (a), moderado o subtotal (b) e intenso o total (c). Finalmente, el estadio 4, o de hipoplasia marcada, es una situación muy rara, ya que se observa tan solo muy excepcionalmente en la actualidad. La utilización rutinaria de la clasificación de Marsh, junto con el empleo de inmunotinciones específicas para la correcta identificación de los LIEs CD3 y CD8 (+), es de uso obligado y de gran utilidad para el correcto diagnóstico y clasificación de los pacientes celíacos, especialmente en los adultos y en ausencia de atrofia de vellosidades. Por ello es recomendable la toma rutinaria de biopsias duodenales múltiples, no solo en los casos de sospecha clínica de enfermedad celíaca, sino también cuando se realiza una gastroscopia en pacientes con dispepsia funcional, en casos de diarrea crónica de origen no aclarado, anemia ferropénica crónica y en los así denominados “grupos de riesgo”, para la aparición de una enfermedad celíaca. Los hallazgos de las biopsias duodenales siguen siendo considerados por la mayoría de los expertos como la “piedra angular” para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, aunque esta afirmación está siendo cuestionada en la actualidad, especialmente cuando se refiere al paciente adulto. Si los resultados del estudio histológico son normales, pero la serología es positiva y la clínica es sugestiva, la duda diagnóstica se establece y en dichos casos la biopsia puede ser revisada por otro patólogo experto o incluso recomendar un tratamiento de prueba con una dieta sin gluten durante un mínimo de 6 meses, antes de poder afirmar o descartar el diagnóstico de forma definitiva. En los casos dudosos, tras la interpretación de la biopsia duodenal, puede ser de gran utilidad el disponer de los resultados del estudio genético, así como de los antecedentes fami-

liares de enfermedad celíaca, ya que aunque la prevalencia de DQ2 en la población general es del orden del 40%, entre los celíacos alcanza un 90%²⁸.

5.8. Diagnóstico diferencial de la enfermedad celíaca del adulto

El clínico debe mantener un nivel elevado de sospecha si quiere diagnosticar la enfermedad. Posteriormente la biopsia intestinal confirmará el diagnóstico. La atrofia de las vellosidades no es patognomónica de la enfermedad celíaca, ya que hay otras entidades en las que puede producirse:

- Enteritis aguda viral.
- Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca o de la soja.
- Enfermedad de Whipple (se aprecian vellosidades «en maza» y material PAS+ en su interior).
- Infestación por *Giardia lamblia*.
- Hipogammaglobulinemia.
- Enteropatía del SIDA.
- Colagenosis.
- Esprue tropical.
- Enteritis post irradiación.
- Enteritis por toma crónica de fármacos, por ejemplo, colchicina, metotrexato y sobre todo ciertos AINE como indometacina.

El diagnóstico clínico de la enfermedad celíaca en personas de edad avanzada puede ser muy difícil para los médicos geriatras en la atención primaria. Esto puede ser en parte debido a los síntomas clínicos sutiles, bajo índice de sospecha para la enfermedad celíaca en las personas de edad avanzada, y la distracción hacia condiciones más complicadas tales como tumores malignos. Por ejemplo, los cambios leves en los hábitos intestinales pueden ser fácilmente atribuido a los cambios funcionales en el tracto intestinal debido a enfermedades como el síndrome de intestino irritable, trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión, etc.) o incluso ser considerado como parte del proceso de envejecimiento normal. Una encuesta de los pacientes celíacos de edad avanzada ha demostrado que muchos de estos pacientes son diagnosticados incorrectamente como síndrome del intestino irritable muchos años antes de que se diagnostique la enfermedad celíaca, que conduce a un retraso medio de 17 años en el diagnóstico. Además, los síntomas como la anemia en un paciente celíaco de edad avanzada puede conducir a una extensa evaluación para descartar cáncer de colon antes de ser considerada la enfermedad celíaca. Varias enfermedades en el paciente anciano se presentan con síntomas de malabsorción: sobrecrecimiento bacteriano intestinal, isquemia del intestino delgado e insuficiencia pancreática exocrina (en asociación con pancreatitis crónica o el cáncer de páncreas). Estos trastornos pueden imitar la enfermedad celíaca en un paciente de edad avanzada o pueden ocurrir en personas de edad avanzada con enfermedad celíaca. La enteropatía autoinmune, aunque es una entidad rara, también se ha descrito en pacientes de edad avanzada; así como la enterocolitis granulomatosa o la enteritis autolimitada. Tumores malignos del tracto gastrointestinal deberán indicarse como parte del diagnóstico diferencial en un paciente anciano con anemia o pérdida de peso²⁹.

6. TRATAMIENTO

6.1. Dieta sin gluten

Debe excluir de la alimentación al trigo, la cebada, el centeno, el triticale (híbrido de trigo y centeno), la avena y todos los productos derivados de ellos. Debe suprimirse el gluten toda la vida, siendo preciso en cada control una evaluación del grado de cumplimiento y refuerzo, ya que es necesario que se evite incluso pequeñas cantidades. La cumplimentación en los ancianos es más difícil debido a los hábitos de vida adquiridos. Entre el 70 y el 90% de los enfermos (incluso si el diagnóstico se ha hecho en un anciano) mejoran clínica, biológica e histológicamente entre las 4 semanas y los seis meses del comienzo de esta dieta. Si el enfermo no responde a pesar de una cumplimentación correcta de la dieta, debe averiguarse si existe una insuficiencia pancreática funcional secundaria a la celiaquía («defecto del gatillo pancreático») o una giardiasis. Si ambas causas se descartan y no ha desarrollado el enfermo una complicación como linfoma intestinal o adenocarcinoma de delgado, debe averiguarse si es un esprue refractario que requiere la administración de corticoides³⁰. Varios estudios han demostrado un aumento en el riesgo de mortalidad, de malignidad y de desórdenes inmunes en pacientes con enfermedad celíaca que no adhieren a un régimen estricto sin gluten. Es importante tener presente que algunos pacientes presentan además patologías asociadas incluso temporales, como intolerancia a productos lácteos, a los huevos, a la soja y al arroz. Por el riesgo de graves carencias nutricionales, es fundamental evaluar el estado nutricional completo. Existe asociación entre enfermedad celíaca e hipoesplenismo, por lo que es aconsejable la vacunación periódica antineumocócica. El rol de la biopsia para seguimiento es discutido, ya que la serología permite identificar mejoría y adherencia a la dieta³¹.

Medicación libre de gluten. Además de los alimentos libres de gluten, se debe controlar la ingesta de medicamentos libres de gluten, ya que muchos de estos lo contienen en forma de excipientes. Esto es particularmente importante en los pacientes que ingieren múltiples fármacos, como es el caso de los adultos mayores.

6.2. Corrección de déficits minerales y vitamínicos (terapia suplementaria)

En ocasiones, sobre todo al inicio, puede ser preciso suplementar la dieta del enfermo con sustancias que corrijan los déficits demostrados. Esta terapia suplementaria se hace innecesaria a partir de la mejoría del cuadro celíaco. En los casos de malnutrición grave o de crisis celíaca, que constituyen verdaderas urgencias médicas, puede ser preciso el ingreso hospitalario del enfermo.

6.3. Indicaciones para la corticoterapia o la terapia inmunosupresora

- Falta de respuesta inicial a la dieta sin gluten.
- Celiaquía que debuta con manifestaciones clínicas severas (diarrea grave, deshidratación, hipokaliemia, hipoproteïnemia, etc.)
- Presencia de una crisis celíaca.
- Enfermedad celíaca refractaria.
- Tratamiento de la yeyunitis ulcerativa. La azatioprina o la 6-mecaptopurina pueden emplearse en aquellos casos en que los pacientes requieren más de 10 mg de prednisona oral/día para mantenerse bien.

6.4. Posibles variaciones en el curso clínico de la enfermedad celíaca del adulto

Un pequeño porcentaje de pacientes mantienen una deficiencia de disacaridasas, después de las etapas iniciales. Algunos enfermos celíacos tratados sufren sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Se han descrito excepcionalmente complicaciones neurológicas debidas a desmielinización de los cordones posteriores o degeneración cerebelosa, y que responden a terapia parenteral con B1, B6 y B12³².

6.5. Pacientes sin respuesta (“no respondedores”)

La causa más frecuente es la mala adherencia a la dieta o la ingestión inadvertida de gluten. Una vez descartadas estas causas, se pueden plantear 3 posibilidades:

- Enfermedades con clínica e histología similar tales como intolerancia a la lactosa, síndrome de intestino irritable, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis linfocítica o colágena, otros desórdenes.
- Enfermedad celíaca refractaria.
- Yeyunitis ulcerativa o linfoma intestinal. Estas entidades deben ser sospechadas en pacientes con enfermedad celíaca que no responden a corticoides.

6.6. Enfermedad celíaca refractaria (ECR)

Se denomina ECR a una falla en la restauración estructural y funcional de la mucosa del intestino delgado a pesar de una dieta estricta sin gluten. Puede ser primaria, es decir, desde un inicio existe resistencia, o secundaria, donde inicialmente eran respondedores y se hacen refractarios. El diagnóstico es de exclusión y se asocia a una alta tasa de mortalidad. Su patogénesis no ha sido aclarada pero algunos estudios han demostrado la existencia de anticuerpos antierocitos en más de la mitad de los pacientes. Luego de excluir las causas en estos casos, el tratamiento consiste en esteroides, con buena respuesta en la mayoría de los casos. Sin embargo, la terapia no está exenta de riesgos ya que puede enmascarar la presencia de un linfoma. Han sido utilizados azatioprina y ciclosporina tanto para disminuir las dosis sistémicas de esteroides como para aquellos casos con refractariedad a la terapia esteroidea. Existen algunas publicaciones con el uso de anticuerpos anti-TNF, con buenos resultados en pacientes con falla de respuesta a otras terapias inmunomoduladoras, sin embargo, su uso no ha sido aprobado ampliamente³³.

6.7. Consideraciones especiales en el adulto mayor

El tratamiento de la enfermedad celíaca tiene como base la adhesión estricta a una dieta libre de gluten. A pesar de la alta tasa de cumplimiento de la dieta reportado en los pacientes celíacos de edad avanzada, el tratamiento de la enfermedad celíaca en estos pacientes tiene algunos desafíos específicos. En primer lugar, los pacientes por lo general tienen un tiempo de vida de hábitos alimenticios que pueden ser difíciles de romper. También pueden tener recursos financieros o sociales limitados y movilidad limitada que restringen su capacidad para viajar y conseguir alimentos sin gluten. Los pacientes ancianos pueden ser residentes en establecimientos geriátricos donde puede ser difícil proporcionarles una dieta libre de gluten. Otros problemas se refieren a la mala ingesta nutricional y problemas de visión que limita su

capacidad de leer las listas de ingredientes que son a menudo de pequeño tamaño. Los pacientes deben ser alentados a buscar apoyo en la comunidad y los miembros de la familia que además deberían participar en la consulta y control de la dieta del paciente libre de gluten. En los pacientes de edad avanzada, muy debilitados o que tienen síntomas relativamente menores, la consideración de no tratar al paciente con una dieta libre de gluten puede tener algún fundamento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes a menudo pueden tener una notable mejora en los síntomas crónicos, incluso no intestinales, después de la adhesión a una dieta libre de gluten. Los pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca deben ser derivados a un gastroenterólogo para asegurar el control óptimo de la enfermedad y sus complicaciones. Es importante que se investigue la presencia de anemia, deficiencia de calcio y vitamina D, osteoporosis y enfermedades del hígado y tiroides durante el seguimiento. El suplemento de calcio y la vitamina D debe fomentarse en estos pacientes y se debe utilizar en conjunción con bisfosfonatos si la osteoporosis está presente³⁴. La conducta más importante que afecta la densidad ósea en la enfermedad celíaca es cumplimiento de la dieta. Los determinantes psicológicos de adherencia a la dieta libre de gluten, tales como la autodisciplina, los valores, la depresión, la ansiedad y presencia de otras intolerancias a los alimentos, pueden tener un efecto sobre la restauración del tejido óseo. Los pacientes que tienen problemas de personalidad y barreras psicológicas para el cumplimiento de la dieta pueden beneficiarse de la terapia motivacional al inicio del tratamiento. Adultos mayores diagnosticados con la enfermedad celíaca suelen tener mala absorción desde hace mucho tiempo, por lo tanto pueden beneficiarse con el suplemento de hierro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D3, vitamina K, calcio y magnesio³⁵.

6.8. Nuevos tratamientos

Recientes avances en el conocimiento de la patogenia de la EC indican la posibilidad de poder actuar frente a diversas etapas, o pasos involucrados en la absorción del gluten a nivel intestinal, así como en la prevención de la aparición de las lesiones intestinales secundarias.

6.8.1. Degradación enzimática del gluten

El objetivo de intentar conseguir una degradación enzimática del gluten, disminuyendo o haciendo desaparecer su capacidad inmunogénica frente a la mucosa intestinal, es una estrategia atractiva para el tratamiento oral. Se han estudiado diversas enzimas y de entre ellas los derivados de la prolinendopeptidasa son los más estudiados, bien solos o en combinación, y la mayoría son de origen bacteriano o vegetal. Otra nueva estrategia en este sentido que se está ensayando recientemente es mediante el empleo de probióticos, que también pueden producir hidrólisis del gluten por un mecanismo enzimático.

6.8.2. Inhibición de la permeabilidad intestinal

El gluten en el intestino delgado activa la zonulina (proteína que modula la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células de la pared del tubo digestivo, molécula precursora de la haptoglobina 2) que aumenta la permeabilidad intestinal para las macromoléculas. Se han diseñado antagonistas específicos de la zonulina como el AT-1001 (laratozide), una proteína secretada por el bacilo del cólera que actúa como un inhibidor del paso de sustancias a nivel intercelular

e inhibe el paso del gluten a dicho nivel. Se han realizado estudios prometedores en Fase 1 y actualmente están en marcha otros en Fase 2.

6.8.3. Agentes bloqueantes de la transglutaminasa tisular

La TGt no solo tiene un valor diagnóstico en la enfermedad celíaca, sino también patogénico, ya que contribuye mediante la deaminación del gluten a que aumente la respuesta inmunológica e inflamatoria consiguientes. Su bloqueo ha de ser específico a nivel intestinal, ya que está presente en otros tejidos donde lleva a cabo, también, importantes funciones biológicas. Se han hecho intentos preliminares en animales de experimentación, que por el momento no han producido los resultados esperados. Sin embargo, podría ser una vía terapéutica en un futuro si se consiguen sintetizar péptidos inhibidores específicos y seguros, a nivel intestinal.

6.8.4. Agentes bloqueantes de los receptores DQ2

La secuencia conocida de los epítopes inmunogénicos de la gliadina proporciona la oportunidad de poder bloquearlos. La sustitución de un aminoácido en la molécula de la gliadina puede convertir un epítipo de agonista a antagonista, induciendo anergia y deteniendo la cascada proinflamatoria. La sustitución de un aminoácido en el fragmento de residuos en posición 64-67 es el lugar donde se produce la fijación y presentación al receptor por las moléculas DQ2 del complejo HLA-II.

6.8.5. Cambio de respuesta linfocitaria Th-1 a Th-2

Un decapeptido extraído de la variedad de trigo denominada *durum* es capaz de producir un cambio del tipo de respuesta Th1 a Th2, dominado por la producción de IL-10, en lugar de producir liberación del IFN- γ , inhibiendo como consecuencia la activación de la cascada inflamatoria.

6.8.6. Citoquinas antiinflamatorias

En cultivos de mucosa intestinal *in vitro*, se ha estudiado la eficacia de la utilización de la IL-10, como citoquina antiinflamatoria y se ha podido comprobar la supresión de la activación de los linfocitos T gluten dependientes. Los anticuerpos neutralizantes anti-IFN- γ y anti-IL-15 humanizados son otros posibles candidatos a ensayar en un futuro.

6.8.7. Vacuna frente a los péptidos derivados del gluten

Se está estudiando la eficacia de posibles vacunas con péptidos que combinan péptidos derivados de la gliadina de pequeño tamaño en fase todavía muy preliminar, por lo que no existen resultados disponibles por el momento, relativos tanto a su eficacia, como a su perfil de seguridad.

6.8.8. Inducción de tolerancia al gluten

Se está llevando a cabo un estudio multicéntrico europeo, basado en la introducción precoz del gluten en la alimentación de niños de alto riesgo, entre los meses 4to al 7mo del nacimiento, con la finalidad de explorar su tolerancia lo antes posible dentro del primer año de vida, cuyos resultados se desconocen por el momento. Sin embargo, la administración intranasal de un compuesto de α -gliadina recombinante, disminuye la respuesta inmune a la gliadina del trigo en experimentos llevados a cabo con ratones transgénicos DQ8 (+).

6.8.9. Tratamientos antiadhesivos

La inhibición selectiva de la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular con la finalidad de suprimir la inflamación ha sido probada también en otras enfermedades de naturaleza autoinmune, tales como la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal. Así, los antagonistas de la integrina- $\alpha 4$ y de la integrina- $\alpha 4\beta 7$ son igualmente potenciales candidatos para modular el proceso inflamatorio existente en la EC.

6.8.10. Mitógenos del intestino de carácter trófico

El hallazgo de nuevos mitógenos epiteliales que estimulan el crecimiento de la mucosa, tanto del intestino delgado como del grueso, abren nuevas posibilidades terapéuticas a futuro. Así por ejemplo, la R-espondina-1 ha mostrado que es capaz de estimular el crecimiento de las células de las criptas, acelerar la regeneración mucosa y restaurar la arquitectura intestinal en un modelo de colitis experimental inducido en ratones³⁶.

6.9. Pronóstico

Aunque la sensibilidad al gluten varía considerablemente y algunos pacientes toleran la ingesta de pequeñas cantidades, la recidiva ocurrirá si se abandona la dieta, y en ocasiones en forma grave, como una crisis celíaca. Además las complicaciones son mucho más frecuentes en los pacientes que no siguen estrictamente la dieta sin gluten. Cuando un enfermo celíaco es correctamente diagnosticado y tratado, el pronóstico es excelente, y hay pocas evidencias de que la expectativa de vida de estos pacientes esté disminuida. En cambio si la enfermedad no se reconoce durante años y el curso evolutivo es grave, la EC puede ser fatal o cuando menos comprometer seriamente el funcionalismo del paciente³⁷.

DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca clásicamente fue catalogada como una enfermedad de típica manifestación temprana en la niñez y edad adulta, y los datos epidemiológicos no mostraban la incidencia real de esta patología. Los nuevos métodos de diagnóstico (serológicos e inmunológicos) permitieron detectar los diferentes tipos de esta enfermedad: desde la presentación clásica con sintomatología principalmente digestiva hasta aquellas formas de tipo silente. Estos métodos permitieron además descubrir la verdadera incidencia de esta patología, dando como resultado un aparente aumento de dichas incidencia en los últimos 25 o 30 años. Podemos concluir, además, que la enfermedad celíaca no es una entidad rara en los adultos mayores y que su sintomatología pasa inadvertida, encubierta por la pluripatología de los ancianos y aquellas manifestaciones propias del envejecimiento del sistema digestivo, y muchas veces las manifestaciones se corresponden con las complicaciones secundarias al déficit de micronutrientes o enfermedad maligna intestinal, así como a alguna de las enfermedades asociadas. Constituye entonces un desafío para el médico dedicado a la geriatría, quien debe conocer la real incidencia de esta enfermedad, su sintomatología particular en el adulto mayor, para así poder sospecharla y diagnosticarla.

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

Los avances en los métodos diagnósticos permitieron identificar las diferentes formas de presentación de la enfermedad celíaca. Esto llevó a una clasificación moderna de dicha

enfermedad para poder abarcar las diferentes formas típicas y atípicas.

Los métodos modernos y accesibles cambiaron los rasgos epidemiológicos de esta enfermedad. El mayor y mejor diagnóstico no debe ser interpretado como un aumento en la incidencia de la enfermedad, sino como el descubrimiento de la incidencia real de la misma.

Del mismo modo se puede concluir que la enfermedad celíaca puede estar presente en el adulto mayor con o sin sintomatología digestiva, y no debe ser considerada una patología rara en el anciano.

En el adulto mayor se deberá sospechar enfermedad celíaca ante la presencia de déficit de micronutrientes, alteraciones hepáticas leves, alteraciones en el metabolismo óseo o enfermedades asociadas (enfermedad tiroidea o diabetes), entre otras manifestaciones extradigestivas.

Las formas asintomáticas u oligosintomáticas con manifestaciones extradigestivas constituyen un desafío para la geriatría y otras especialidades, y abren una amplia gama de diagnósticos diferenciales.

En el anciano no debe esperarse el típico cuadro de diarreas y síndrome de malabsorción común en otros grupos etarios. Cuadros típicos del envejecimiento como trastornos del equilibrio o deterioro cognitivo pueden ser manifestaciones de la enfermedad celíaca en el adulto mayor y estos cua-

dro pueden revertir o mejorar al instaurar la dieta libre de gluten.

La ausencia de sintomatología digestiva no descarta enfermedad celíaca.

Alteraciones en el ritmo intestinal, así como cuadros que simulan síndrome de intestino irritable, pueden ser manifestación de formas oligosintomáticas de enfermedad celíaca; además de sospechar enfermedad maligna del intestino se debe descartar enfermedad celíaca del adulto mayor.

Especialmente en adultos mayores de sexo femenino con alteraciones endocrinas o autoinmunes se debe tener en cuenta su asociación con enfermedad celíaca.

Es importante la búsqueda de antecedentes heredofamiliares también en la población geriátrica ya que existe una alta incidencia familiar en los casos de enfermedad celíaca.

Por la misma razón, cuando se detecta enfermedad celíaca en un adulto mayor, se debe recomendar el estudio a todos los familiares independientemente de la edad de los mismos. Hay que tener en cuenta que la base del tratamiento de la enfermedad celíaca es la dieta libre de gluten y que esta dieta, por diferentes razones (económicas, sociales, culturales, etc.) puede ser difícil de respetar; más aún cuando se trata de la población geriátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomás Ivorra H, Giner R, Bixquert Jimenez M. Adultceliacdisease. *Rev. Sociedad Valenciana de patología digestiva*. 2001. 20: 65-71.
2. Vargas Pérez Luisa, *Diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. Protocolos de diagnóstico Hospital Infanta Cristina*. 2011.1-7
3. Rodríguez Sáenz L. *Enfermedad Celíaca. Inf. Ter. Sist. Nac. de Salud*. 2010. 34: 49-59
4. Véase (1)
5. Véase (3)
6. Véase (1)
7. Véase (1)
8. Heredia C, Castro F, Palma J. *Enfermedad celíaca del adulto. Rev. Méd. de Chile*. 2007. 135: 1186-1194.
9. Rashtack Shad, Murray Joseph. *Celiac disease in the elderly. Gastroenterology Clin. North. Am.* 2010. 38:433-446
10. Véase (1)
11. Véase (1)
12. Molberg Shan, Parrot I. *Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science*. 2007. 2275-2279.
13. Véase (3)
14. Véase (1)
15. Véase (8)
16. Birket Michaela, Atef Michael. *Celiac disease in the elderly. Gastroenterology*. 2011. 567-574.
17. Véase (8)
18. Véase (16)
19. Véase (8)
20. Véase (16)
21. Véase (8)
22. Véase (9)
23. Véase (9)
24. Véase (1)
25. Véase (1)
26. Véase (2)
27. Véase (1)
28. Véase (3)
29. Véase (8)
30. Véase (1)
31. Véase (2)
32. Véase (1)
33. Véase (2)
34. Véase (9)
35. Grace Farfaglia P. *Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease. Nutrients*. 2015. 7:3347-3369.
36. Véase (3)
37. Véase (1)
38. Rashtack Shad, Murray Joseph. *Celiac disease in the elderly. Gastroenterology Clin. North. Am.* 2010. 38. p. 433-446.
39. Rocandio AM. *Dieta controlada en gluten. En: Salas-Salvado J, Bonada A, Trallero R, Salo ME, eds. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Doyma; 2000. p 259-270.*
40. Rodríguez Sáenz L. *Enfermedad Celíaca. Inf. Ter. Sist. Nac. de Salud*. 2010. 34. p. 49-59
41. Vargas Pérez Luisa, *Diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. Protocolos de diagnóstico Hta. Infanta Cristina*. 2011. p.1-7.