

---

# Enfermedad celíaca y otros trastornos de malabsorción

---

**Enfermedad de Whipple, sobrecrecimiento  
bacteriano, infecciones por parásitos**

PID\_00262556

Dra. Maria Esteve

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 3 horas



**Dra. María Esteve**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona en 1982. Doctora en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona en 1991. Jefa de Servicio Aparato Digestivo en del Hospital Universitario Mutua de Terrassa des del año 2012. Profesora asociada de la Universitat de Barcelona desde el año 2012. Investigadora principal del Grupo de Investigación en enfermedades inflamatorias del Aparato Digestivo «Inmunología intestinal y celiaquía» y del CIBERehd desde el año 2017.

# Índice

<b>Introducción.....</b>	5
<b>Objetivos.....</b>	8
<b>1. Objetivo 1. Evaluación de la malabsorción.....</b>	9
1.1. Anamnesis y exploración física .....	9
1.2. Métodos de diagnóstico .....	10
1.2.1. Técnicas endoscópicas .....	10
1.2.2. Biopsia intestinal .....	11
1.2.3. Técnicas radiológicas .....	12
1.2.4. Otras pruebas diagnósticas .....	13
<b>2. Objetivo 2. Malabsorción luminal de nutrientes: enfermedad celíaca.....</b>	15
2.1. Diagnóstico de la enfermedad celíaca del adulto .....	15
2.1.1. Pruebas serológicas .....	17
2.1.2. Estudio anatomopatológico .....	17
2.1.3. Estudio de predisposición genética .....	20
2.1.4. Otros métodos de diagnóstico complementarios y útiles en casos dudosos .....	21
2.2. Tratamiento de la enfermedad celíaca .....	24
2.3. Diagnóstico diferencial .....	26
2.4. Seguimiento de los pacientes diagnosticados .....	30
<b>3. Ejemplos de otras enfermedades malabsortivas.....</b>	32
3.1. Amiloidosis .....	32
3.2. Enfermedad de Whipple .....	35
3.3. Sobrecrecimiento bacteriano .....	36
3.4. Parasitosis intestinal .....	37
3.4.1. Parasitosis por <i>Giardia lamblia</i> .....	38
3.4.2. Parasitosis por <i>Blastocystis hominis</i> .....	39
<b>Abreviaturas.....</b>	41
<b>Bibliografía.....</b>	42



## Introducción

Definimos la malabsorción como la incapacidad intestinal de asimilar macro o micronutrientes. Este proceso puede estar alterado por diversos mecanismos complejos que ocasionan una alteración de la fisiología del intestino delgado e incluyen factores preluminales, lumbinales y posluminales (tabla 1). Para poder diagnosticar y tratar la causa o las causas que producen malabsorción es importante conocer la fisiología intestinal y saber cómo actúan estos mecanismos fisiopatológicos.

### Ved también

Recomiendo la lectura del capítulo 88 del tratado de Sleisenger y Fordtran: «Digestión y absorción de nutrientes y vitaminas». *Enfermedades digestivas y hepáticas*. 10.ª edición, que está disponible para los estudiantes del aula.

La enfermedad celíaca (EC) produce un tipo de lesión de la superficie mucosa intestinal que la convierte en el paradigma de enfermedad malabsortiva luminal, y en el mundo occidental es con diferencia la causa más frecuente de malabsorción por enteropatía. El espectro de manifestaciones clínicas de los trastornos de malabsorción es muy amplio y no depende del mecanismo que los produce, sino de la extensión y la gravedad de la lesión del intestino delgado o de la gravedad de la alteración de los mecanismos de digestión involucrados. Pueden oscilar desde la diarrea grave con deshidratación y los trastornos hidroelectrolíticos hasta los déficits selectivos de micronutrientes (por ejemplo, la anemia ferropénica o el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, entre otros) (tabla 2). En nuestro medio es mucho más frecuente que nos encontremos ante un paciente con manifestaciones clínicas sutiles de malabsorción que ante una malabsorción generalizada de macro y micronutrientes.

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de malabsorción, etiologías y sustratos mal absorbidos

Mecanismo fisiopatológico	Principales sustratos	Etiología
<b>Malabsorción preluminal</b>		
Déficit de conjugación de los ácidos biliares	<ul style="list-style-type: none"> <li>grasa</li> <li>vitaminas liposolubles</li> <li>calcio</li> <li>magnesio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hepatopatía</li> <li>obstrucción biliar</li> <li>sobrecrecimiento bacteriano</li> <li>malabsorción de sales biliares</li> <li>déficit de colecistocinina</li> </ul>
Insuficiencia pancreática	<ul style="list-style-type: none"> <li>grasa</li> <li>proteínas</li> <li>carbohidratos</li> <li>vitaminas liposolubles</li> <li>vitamina B<sub>12</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pancreatitis crónica</li> <li>tumores pancreáticos</li> <li>síndrome de Zollinger-Ellison (inactivación de enzimas pancreáticas)</li> </ul>
Reducción del ácido gástrico y/o factor intrínseco	<ul style="list-style-type: none"> <li>vitamina B<sub>12</sub></li> <li>hierro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>anemia perniciosa</li> <li>gastritis atrófica</li> <li>resección gástrica</li> </ul>

\*Resección gástrica, neuropatía autonómica, hipertiroidismo

\*\*Tumores sólidos, linfomas o enfermedad de Whipple.

Déficit de mezcla gástrica o vaciamiento rápido	<ul style="list-style-type: none"> <li>grasa</li> <li>proteínas</li> <li>calcio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>resección gástrica</li> <li>neuropatía autonómica</li> </ul>
<b>Malabsorción luminal</b>		
Reducción de la digestión mucosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>carbohidratos</li> <li>proteínas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>déficits congénitos</li> <li>déficit de disacaridasas</li> <li>enfermedad mucosa difusa</li> <li>tránsito intestinal rápido*</li> </ul>
Reducción de la absorción mucosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>grasa</li> <li>proteínas</li> <li>carbohidratos</li> <li>vitaminas</li> <li>minerales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>déficits congénitos</li> <li>enfermedad celíaca</li> <li>linfoma</li> <li>infecciones (giardiasis)</li> <li>resección intestinal</li> <li>bypass intestinal</li> </ul>
Incremento del consumo luminal de nutrientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>vitamina B<sub>12</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sobrecrecimiento bacteriano</li> <li>infecciones por helmintos</li> </ul>
<b>Malabsorción posluminal</b>		
Reducción del transporte desde el intestino	<ul style="list-style-type: none"> <li>grasa</li> <li>proteínas</li> <li>vitaminas liposolubles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>linfangiectasia primaria</li> <li>linfangiectasia secundaria a obstrucción**</li> </ul>

\*Resección gástrica, neuropatía autonómica, hipertiroidismo

\*\*Tumores sólidos, linfomas o enfermedad de Whipple.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la malabsorción

Síntomas y signos	Mecanismo fisiopatológico
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>diarrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>actividad osmótica de CH y de AGCC,</li> <li>actividad secretora de ácidos biliares y ácidos grasos</li> <li>disminución de la superficie absorbente</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>flatulencia y distensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>producción de gas por fermentación bacteriana</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>dolor abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>producción de gas por fermentación bacteriana y aumento del contenido intestinal mal absorbido</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ascitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>malabsorción de proteínas</li> </ul>
<b>Síntomas musculoesqueléticos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>tetania</li> <li>debilidad muscular</li> <li>parestesias</li> <li>dolor óseo</li> <li>osteomalacia</li> <li>fracturas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>malabsorción de calcio, vitamina D, magnesio, fosfatos y proteínas</li> </ul>
<b>Síntomas cutáneos y mucosos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>contusiones, equimosis, petequias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>déficit de vitamina K y C</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>glositis, queilitis, estomatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>déficit de complejo B, B<sub>12</sub>, C, folato y hierro</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>edema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>malabsorción de proteínas</li> </ul>

CH: carbohidratos. AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• acrodermatitis</li> <li>• dermatitis escamosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de Zn</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperqueratosis folicular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de vitamina A</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatitis hiperpigmentada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de niacina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uñas frágiles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de hierro</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• acropaquia o dedos en palillo de tambor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malabsorción grave de macro y micronutrientes</li> </ul>

#### Otros síntomas

<ul style="list-style-type: none"> <li>• pérdida de peso, hiperfagia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malabsorción de macronutrientes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• astenia, debilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malabsorción de macro y micronutrientes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• retraso de crecimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malabsorción de nutrientes en niños y adolescentes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de hierro, folato y vit. B<sub>12</sub></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• litiasis renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• incremento de la absorción de oxalato en el colon</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• amenorrea, impotencia, infertilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multifactorial (malabsorción proteica, hipopituitarismo secundario, anemia)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ceguera nocturna, xeroftalmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de vitamina A</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropatía periférica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de complejo B</li> </ul>

CH: carbohidratos. AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

## Objetivos

Los objetivos que debe conseguir el estudiante mediante el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Conocer los métodos de diagnóstico y las causas más frecuentes de malabsorción en nuestro medio.
- 2.** Aprender las manifestaciones clínicas, el manejo y el tratamiento de las enfermedades más frecuentes que ocasionan malabsorción luminal o posluminal de nutrientes, sobre todo de la enfermedad celíaca.

## 1. Objetivo 1. Evaluación de la malabsorción

La malabsorción grave es muy poco frecuente en nuestro medio. Síntomas tan inespecíficos como la distensión abdominal, la flatulencia, la diarrea crónica o episódica y el dolor abdominal, sin claros síntomas de organicidad, pueden estar producidos por malabsorción de nutrientes por múltiples procesos patológicos.

### 1.1. Anamnesis y exploración física

Las manifestaciones clínicas asociadas a la malabsorción son inespecíficas, sobre todo en las formas leves, en las cuales la clínica puede sugerir patología funcional (p. ej., distensión, flatulencia).

Hay una serie de preguntas que son obligatorias para orientar el diagnóstico, y hay que verificar con el paciente los datos de la historia clínica o de la historia clínica electrónica compartida, si se dispone de ella. Es necesario verificar si:

- 1) hay antecedentes de cirugía abdominal (gastrectomía, *bypass*, resección intestinal);
- 2) hay antecedentes de familiares con enfermedad inflamatoria —celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal (EII)— o con enfermedades asociadas —diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, etc.;
- 3) hay antecedentes de viajes a países endémicos de esprúe tropical u otras infecciones;
- 4) hay antecedentes de exposición a irradiación abdominal;
- 5) hay antecedentes de pancreatopatía o hepatopatía;
- 6) se hace ingesta de enol valorable;
- 7) hay antecedentes de infecciones de repetición y, particularmente, de infecciones oportunistas (inmunodeficiencias) o de enfermedades inflamatorias crónicas (amiloidosis, esclerodermia); y
- 8) la clínica se relaciona con la ingesta de determinados alimentos o edulcorantes (lactosa, fructosa, sorbitol) o fármacos.

Las manifestaciones clínicas se deben interrogar de manera dirigida y debe hacerse una valoración de la gravedad del cuadro clínico con base en los síntomas, la exploración física y las alteración analíticas. Además de los signos descritos en la tabla 2, también debe valorarse la posible existencia de malnutrición, deshidratación, masa abdominal, signos sugestivos de hepatopatía crónica, etc.

## 1.2. Métodos de diagnóstico

Hay que recordar que la elección de exploraciones complementarias se hará de forma dirigida y por etapas, para confirmar la sospecha diagnóstica basada en la historia clínica y en los datos analíticos.

La analítica general es obligatoria dentro del marco de la valoración inicial del cuadro malabsortivo. Debe incluir más o menos parámetros en función de la gravedad clínica y de la sospecha diagnóstica. En los casos más graves, además del hemograma, las pruebas hepáticas y renales, las proteínas totales, la albúmina y el estudio del metabolismo del hierro (sideremia, ferritina, saturación de la transferrina), también deben incluirse el ionograma, el calcio, el fosfato y el magnesio. Si la sospecha es de patología pancreática, deben incluirse la amilasa pancreática y la elastasa fecal en muestra de heces sólidas (las heces muy líquidas pueden dar resultados bajos, falsos positivos por dilución). Si la analítica inicial detecta anemia o macrocitosis, hay que determinar el ácido fólico y la vitamina B12 y evaluar el estado de vitaminas liposolubles (vitaminas D, A, E y K) o Zn cuando la clínica sugiere una deficiencia de estas (tabla 2). La analítica inicial debe incluir serología de EC cuando esta posibilidad diagnóstica es elevada (ver los grupos de riesgo más adelante), y debe incluir el análisis de heces para detectar parásitos cuando existe esta posibilidad. Habrá que determinar los parámetros de inflamación (proteína C reactiva y calprotectina fecal), que estarán alterados si la causa de la malabsorción es una enfermedad de Crohn extensa. Sin embargo, la malabsorción de macronutrientes por enfermedad de Crohn extensa del intestino delgado es excepcional en nuestro medio.

### 1.2.1. Técnicas endoscópicas

Las indicaremos en función de la sospecha diagnóstica.

Así, si la sospecha diagnóstica es de EC, pediremos una gastroscopia para obtener muestras de segunda y tercera porción duodenal. En cambio, si la sospecha diagnóstica es de enfermedad de Crohn, la primera prueba endoscópica debe ser siempre una ileocolonoscopia. En algunos casos observaremos anomalías difusas de la mucosa (pérdida del patrón vellositario, punteado blanquecino —linfangiectasia—), lesiones inflamatorias focales o difusas (úlceras, aftas) o lesiones sugestivas de patología tumoral (linfoma, tumores neuroendocrinos, etc.). En muchos casos de EC u otras malabsorciones, la mucosa puede ser normal.

La cápsula endoscópica tiene una utilidad limitada en el estudio de los trastornos malabsortivos, y debe indicarse siempre con un objetivo concreto. Por ejemplo, puede ser útil para el estudio de EC complicada (EC refractaria o lin-

foma primariamente intestinal). Según los hallazgos de la cápsula, el estudio del intestino delgado se deberá complementar con una enteroscopia asistida con balón (generalmente de doble balón) para la toma de biopsias.

La endoscopia en el estudio de los síndromes malabsortivos puede mostrar patología inflamatoria o tumoral, y además permite la obtención de muestras para estudio anatomopatológico.

### 1.2.2. Biopsia intestinal

Solo debemos hacer una biopsia duodenal cuando existe una sospecha de enteropatía (EC, enfermedad de Whipple, linfangiectasia, etc.). En muchos casos muestra lesiones inespecíficas y a menudo no da el diagnóstico definitivo. Sin embargo, nos ayuda a determinar la gravedad y también el diagnóstico si la lesión que observamos, a pesar de no ser diagnóstica, es compatible con la sospecha clínica. Este es el caso de la EC, que en su forma más grave muestra una atrofia duodenal completa. De hecho, en nuestro medio la EC es la causa más frecuente de atrofia duodenal, y por este motivo se ha considerado la atrofia como la lesión patognomónica de esta entidad, pero no es así. El diagnóstico se deberá confirmar con otros métodos: analíticos (serología, estudio genético, estudio de subpoblaciones linfocitarias, etc.) y con la buena respuesta a la dieta sin gluten (DSG).

Para el estudio histológico del duodeno se deben tomar de cuatro a seis muestras de 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> porción cuando la mucosa es macroscópicamente normal o cuando se observa una lesión difusa. En estos casos las muestras las tomaremos al azar. No está claro que las biopsias de bulbo duodenal sean útiles, y probablemente no es la mejor localización para obtener un buen diagnóstico, ya que algunos cambios morfológicos pueden ser resultado del efecto lesivo del ácido gástrico. Si se detectan lesiones focales, se aconseja tomar muestras tanto de la zona afectada como de la zona macroscópicamente normal. En algunas patologías como la enfermedad de Whipple, la amiloidosis o algunas parasitosis, la mucosa intestinal muestra un aspecto histopatológico característico y ofrece la clave del diagnóstico.

Las biopsias (de cuatro a seis) para el estudio de malabsorción se toman habitualmente de la 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> porción duodenal durante la endoscopia. Las lesiones pueden ser inespecíficas (atrofia, ulceración, infiltrado inflamatorio, linfocitosis intraepitelial) o ser específicas de una determinada patología (depósito de amiloide, parasitosis, enfermedad de Whipple).

### 1.2.3. Técnicas radiológicas

Las técnicas radiológicas pueden detectar múltiples lesiones: estenosis, divertículos, dilatación de las asas, engrosamiento de la pared intestinal, adenopatías, efecto masa, fístulas, pancreatitis, tumores pancreáticos, etc.

La radiografía simple de abdomen sigue siendo útil para detectar la patología abdominal, pero su uso se encuentra prácticamente restringido al entorno de la asistencia en los servicios de urgencias y tiene unas indicaciones muy limitadas. Muy ocasionalmente nos puede proporcionar hallazgos de utilidad diagnóstica como, por ejemplo, la detección de calcificaciones en el área pancreática, que puede hacer sospechar de una insuficiencia pancreática exocrina.

En la mayoría de hospitales, el tránsito intestinal o la enteroclisia con suspensión de bario se han sustituido progresivamente por la tomografía axial computada (TAC) o la enterorresonancia (enteroRM). Esta última técnica se ha desarrollado extensamente en la evaluación de la EII y, a diferencia de la TAC, tiene la ventaja de no exponer al paciente a radiaciones ionizantes. La experiencia adquirida en la evaluación de la EII se ha expandido a la evaluación de otras enfermedades digestivas, como el linfoma intestinal, la enteritis rádica, la tuberculosis intestinal, etc. De todos modos, la normalidad estructural del intestino delgado por técnicas radiológicas o endoscópicas no debe hacernos desistir de practicar una biopsia duodenal o una cápsula endoscópica si la sospecha es de enteropatía, puesto que las lesiones superficiales y, por supuesto, las lesiones microscópicas que pueden ser causa de malabsorción no se detectan con estas técnicas.

La ecografía abdominal se está revalorizando en los últimos años y es una técnica que en muchos países la realizan digestólogos, tanto gastroenterólogos como hepatólogos. Permite la observación de todas las estructuras de la cavidad abdominal y, por lo tanto, puede identificar lesiones en el intestino, en el páncreas, en el hígado y en las estructuras de vecindad. La administración de contraste por vía oral y/o endovenosa mejora la calidad y la definición de la imagen. Las lesiones que se pueden detectar son las mismas que con la TAC y la enteroRMN. La mayoría de los estudios que comparan estas técnicas demuestra que la ecografía tiene menos sensibilidad para detectar lesiones. Pero lo cierto es que la ecografía, al ser una técnica a tiempo real, a diferencia de la TAC y la enteroRM, es mucho más observador dependiente (no permite la revisión de imágenes) y, por tanto, puede ser menos sensible. Por el contrario, tiene las ventajas de la simplicidad y la proximidad. Es muy probable que en un futuro cercano la ecografía se realice en las consultas externas de digestología o en las salas de hospitalización de los servicios de digestivo de los hospitales de nuestro entorno. Para la valoración del páncreas y de la vía biliar se utilizan la colangiografía y la ultrasonografía endoscópica (USE). Esta última es la más sensible si sospechamos que se puede tratar de una pancreatitis crónica. De todos modos, una pancreatitis crónica suficientemente avanzada como para causar malabsorción con un TC normal es algo excepcional.

#### Contenido complementario

Las técnicas radiológicas permiten identificar alteraciones focales o difusas que nos pueden orientar en el diagnóstico o que permiten explicar por qué se produce el cuadro malabsortivo. Como en el resto de exploraciones, las pruebas radiológicas se deben indicar de una manera dirigida y basada en la sospecha diagnóstica (imágenes del caso clínico 4).

Si se sospecha que la causa de la malabsorción es un tumor neuroendocrino (gastrinoma, tumor carcinoide, etc.), deben utilizarse técnicas funcionales basadas en radioisótopos dirigidos contra los receptores de la somatostatina como la gammagrafía con octreótido marcado con Indio<sup>111</sup>. Esta es la técnica de elección inicial. Sin embargo, debido a su ubicuidad y a su tamaño pequeño, los tumores neuroendocrinos son difíciles de detectar con las técnicas previamente descritas. Aun así, con el uso de técnicas híbridas PET/TAC o PET/RM con radioisótopos basados en la administración de Ga<sup>68</sup> se están produciendo mejoras tecnológicas importantes tanto desde un punto de vista diagnóstico como terapéutico.

Las técnicas radiológicas de elección para la detección de alteraciones estructurales de las patologías malabsortivas son la TAC, la RM y la ecografía. La elección dependerá de la disponibilidad y la experiencia de cada centro. La TAC se desaconseja si se prevé la necesidad de controles radiológicos periódicos, porque somete al paciente a radiación ionizante, que es acumulativa.

#### 1.2.4. Otras pruebas diagnósticas

Hay pruebas funcionales para la evaluación de la malabsorción selectiva de sustratos como algunos hidratos de carbono (lactosa, fructosa, sorbitol) o de sales biliares (tabla 3). En las formas primarias de malabsorción de estos sustratos no se detecta lesión estructural del intestino. Se recomienda llevar a cabo la evaluación de la absorción de fructosa y sorbitol administrando conjuntamente los dos azúcares, puesto que ambos compiten por los mismos mecanismos de absorción y, por lo tanto, la administración simultánea reproduce más fielmente lo que pasa en un entorno real. Para la evaluación de la función pancreática exocrina, una alternativa a la prueba de la elastasa fecal es la prueba del aliento con triglicéridos marcados con C<sub>13</sub> y la cuantificación de la grasa en las heces.

Tabla 3. Pruebas funcionales no invasivas por valoración de malabsorción en diferentes sustratos

Sustrato	Manifestaciones clínicas frecuentes	Técnica diagnóstica	Valoración
Sales biliares	Diarrea crónica acuosa	Prueba de SeHCAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>grave &lt;10 %</li> <li>dudoso 10-15 % del SeHCAT administrado v.o.</li> </ul>

SeHCAT= <sup>75</sup>Se-homotaurocolato (Medicina Nuclear).

\* La intolerancia al azúcar administrado se determina valorando la coincidencia entre la aparición de síntomas durante la prueba y la detección de un pico de H<sub>2</sub> > 20 ppm.

Lactosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• distensión</li> <li>• flatulencia</li> <li>• diarrea ocasional</li> </ul>	Prueba del aliento de H <sub>2</sub> con 50 g de lactosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>malabsorción</b> (&gt;20 ppm de H<sub>2</sub> en el aire exhalado)</li> <li>• <b>intolerancia</b> (síntomas durante la prueba)<sup>*</sup></li> </ul>
		Administración oral de 4-galactosil-xilosa (Galaxilosa) Lactest®	Mide solo la <b>malabsorción</b> con la determinación de la actividad lactasa. Hipolactasia <37 mg de excreción de xilosa por orina
Fructosa-sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• distensión</li> <li>• flatulencia</li> <li>• diarrea ocasional</li> </ul>	Prueba del aliento de H <sub>2</sub> con 25 g de fructosa + 5 g de sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>malabsorción</b> (&gt;20 ppm de H<sub>2</sub> en el aire exhalado)</li> <li>• <b>intolerancia</b> (síntomas durante la prueba)<sup>*</sup></li> </ul>

SeHCAT= <sup>75</sup>Se-homotaurocolato (Medicina Nuclear).

<sup>\*</sup>La intolerancia al azúcar administrado se determina valorando la coincidencia entre la aparición de síntomas durante la prueba y la detección de un pico de H<sub>2</sub> > 20 ppm.

## 2. Objetivo 2. Malabsorción luminal de nutrientes: enfermedad celíaca

La EC es un trastorno inmunológico sistémico producido por la ingesta de gluten y proteínas relacionadas que afecta a individuos genéticamente predispuestos.

La EC es muy frecuente. Estudios epidemiológicos que utilizaban el cribado serológico con confirmación histológica de casos positivos detectaron que en Cataluña hay un paciente celíaco con atrofia duodenal por cada doscientos habitantes. En diferentes países del mundo las cifras oscilan entre 1:100 y 1:600. A pesar de la prevalencia elevada y de la existencia de pruebas de cribado no invasivas, la EC se sigue diagnosticando poco debido a razones diversas: la clínica es inespecífica y a menudo muy sutil (enfermedad paucisintomática o silenciosa). Además, aunque se puede activar a cualquier edad, **la EC de la edad adulta, en comparación con la pediátrica, se manifiesta de una manera más atenuada** tanto desde un punto de vista clínico como desde un punto de vista serológico e histopatológico. La forma de detección inicial se hace mediante pruebas serológicas que son muy poco sensibles, especialmente con pacientes sin atrofia.

La forma clínicamente más grave, con diarrea grave y malnutrición (enfermedad celíaca clásica), es actualmente muy poco frecuente y se observa casi exclusivamente en la edad pediátrica. Es por todo esto que se ha debatido si hay que hacer cribado poblacional serológico para la detección. Sin embargo, hoy en día esta política de detección no está aceptada, dado que la evolución natural de la EC detectada por cribado poblacional es poco conocida. En cambio, sí que se alienta a llevar a cabo una búsqueda activa de casos (*case-finding*) en pacientes con clínica del espectro celíaco o que pertenecen a grupos de riesgo, manteniendo un alto índice de sospecha (tabla 4).

### 2.1. Diagnóstico de la enfermedad celíaca del adulto

El diagnóstico de la EC se establece sobre la base de la combinación de criterios clínicos (tabla 4), serológicos (tabla 5) y anatomopatológicos (tabla 6). El estudio de predisposición genética de HLA-DQ2, -DQ8 proporciona información complementaria que será necesaria en casos dudosos.

Se han propuesto varios criterios diagnósticos de la EC que combinan todos estos factores. Unos de los más aceptados son los propuestos por Catassi y Fasano, que son conocidos como la regla 4 de 5 o 3 de 4 en ausencia del estudio genético (tabla 5). **Hay que tener en cuenta que la intensidad de las manifestaciones clínicas no se relaciona con el grado de lesión mucosa.** Pacientes con enteropatía leve pueden tener tanta clínica como los pacientes con atrofia.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca

Síntomas y signos <sup>1</sup>		
Síntomas y signos digestivos <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrea crónica o intermitente</li> <li>• síntomas de síndrome de intestino irritable</li> <li>• dispepsia (incluye náuseas y vómitos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dolor abdominal cólico y/o distensión crónica o recidivante</li> <li>• elevación de enzimas hepáticas persistente e inexplicable</li> </ul>
Malabsorción de micronutrientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemia ferropénica u otros déficits (vitamina B<sub>12</sub> y fólido)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteopenia / osteoporosis</li> <li>• fracturas patológicas.</li> </ul>
Síntomas específicos en niños / adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retraso de crecimiento</li> <li>• retraso puberal</li> <li>• menarquia retardada</li> <li>• distensión y flatulencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• estreñimiento</li> <li>• aftas orales recurrentes</li> <li>• hipoplasia del esmalte dental</li> <li>• irritabilidad</li> <li>• anorexia</li> </ul>
Otros síntomas y signos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fatiga prolongada</li> <li>• pérdida de peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infertilidad</li> <li>• abortos recurrentes</li> </ul>
Grupos de riesgo		
Familiares de 1.º grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de EC</li> </ul>	
Enfermedades autoinmunitarias y otras inmunopatías	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetes mellitus de tipo I</li> <li>• tiroiditis autoinmune</li> <li>• hepatitis autoinmune</li> <li>• dermatitis herpetiforme<sup>2</sup></li> <li>• déficit selectivo de IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• síndrome de Sjögren</li> <li>• lupus eritematoso sistémico</li> <li>• colitis microscópica</li> <li>• artritis crónica juvenil</li> </ul>
Alteraciones cromosómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• síndrome de Down</li> <li>• síndrome de Turner</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• síndrome de Williams</li> </ul>

<sup>1</sup> Hay que descartar otras enfermedades más frecuentes y/o graves antes de considerar que los síntomas y/o signos son secundarios a la EC. Por consenso, hace falta que los síntomas sean persistentes o recidivantes.

<sup>2</sup> Es la manifestación cutánea de la EC. Se presenta en el 20-30 % de los pacientes con EC y su presencia es un signo inequívoco (100 %) de la existencia de EC concomitante.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de la enfermedad celíaca en adultos

Al menos 4 de 5 (o 3 de 4 si no se dispone del estudio HLA-DQ2/DQ8)

Nota: una historia familiar de EC aumenta la evidencia del diagnóstico. <sup>1</sup> La positividad para la HLA-DQ2 incluye personas con la mitad del heterodímero (HLA-DQB1\*02 positivo). <sup>2</sup> Incluye lesiones Marsh-Oberhuber tipo 3, Marsh-Oberhuber tipo 1-2 asociadas en la presencia de anticuerpos específicos de EC con títulos bajos/altos, o Marsh-Oberhuber tipo 1-3 asociadas a depósitos subepiteliales de IgA y/o aumento de linfocitos CD3 + TCRγδ+. <sup>3</sup> Se requiere respuesta histológica en pacientes con serología negativa o asociados a déficit de IgA. HLA: antígeno leucocitario de histocompatibilidad; EC: enfermedad celíaca.

Fuente: adaptada de C. Catassi y A. Fasano (2010). «Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms». *Am J Med*;123(8):691-3.

- 1) síntomas del espectro de la EC (tabla 4);
- 2) anticuerpos de clase IgA específicos de EC positivos (tabla 6);
- 3) positividad HLA-DQ2 y/o DQ8<sup>1</sup>;
- 4) enteropatía compatible con EC en la biopsia intestinal<sup>2</sup>;
- 5) respuesta a la DSG<sup>3</sup>.

Nota: una historia familiar de EC aumenta la evidencia del diagnóstico. <sup>1</sup> La positividad para la HLA-DQ2 incluye personas con la mitad del heterodímero (HLA-DQB1\*02 positivo). <sup>2</sup> Incluye lesiones Marsh-Oberhuber tipo 3, Marsh-Oberhuber tipo 1-2 asociadas en la presencia de anticuerpos específicos de EC con títulos bajos/altos, o Marsh-Oberhuber tipo 1-3 asociadas a depósitos subepiteliales de IgA y/o aumento de linfocitos CD3 + TCRγδ+. <sup>3</sup> Se requiere respuesta histológica en pacientes con serología negativa o asociados a déficit de IgA. HLA: antígeno leucocitario de histocompatibilidad; EC: enfermedad celíaca.

Fuente: adaptada de C. Catassi y A. Fasano (2010). «Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms». *Am J Med*;123(8):691-3.

### 2.1.1. Pruebas serológicas

Los autoanticuerpos utilizados en el diagnóstico de la EC (tabla 6) son muy sensibles y específicos para diagnosticar la EC con atrofia (>90 %), pero presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico de la EC histológicamente leve (10-30 %), que es una forma frecuente en la edad adulta.

Tabla 6. Autoanticuerpos específicos de la enfermedad celíaca

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (Ac antiTGt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• marcadores serológicos de elección para cribado</li> <li>• clase IgA o IgG si hay déficit de IgA (el 2,5% de pacientes celíacos tienen déficit de IgA). Técnica ELISA</li> </ul>
Anticuerpos antiendomiso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• marcadores más específicos (marcador confirmatorio)</li> <li>• técnica inmunofluorescencia</li> </ul>
Anticuerpos antipéptidos de la gliadina deamidada (Ac PGD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sensibilidad y especificidad similar a los Ac antiTGt</li> <li>• menos evidencia que con los Ac antiTGt</li> <li>• clase IgA o IgG si hay déficit de IgA. Técnica ELISA</li> </ul>

IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; ATGT: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; AEM: anticuerpos antiendomiso; AGD: anticuerpos antigliadina deamidada.

Existen pruebas rápidas para la detección de Ac antiTGt y Ac PGD («pruebas de punto de contacto»). Estos últimos tienen una mayor sensibilidad y pueden ser usados en la búsqueda activa de casos, sobre todo en la atención primaria.

### 2.1.2. Estudio anatomopatológico

El estudio histológico es esencial en la estrategia diagnóstica de la EC, y permite establecer la gravedad de la lesión. En la edad pediátrica se acepta el diagnóstico de EC sin una biopsia duodenal en determinadas circunstancias muy restringidas .

En la edad adulta no se acepta el diagnóstico de EC sin una confirmación histológica.

La clasificación de Marsh establece el espectro histológico de la EC y es la que ha tenido más difusión. Tiene el inconveniente de incluir demasiadas categorías de atrofia, hecho que dificulta la reproductibilidad interobservadora. Por lo tanto, cada vez se utilizan más las clasificaciones de Corazza o de Ensari, que proponen solo tres grados de lesión (tabla 7).

Tabla 7. Clasificación histológica de la enteropatía sensible al gluten

Criterio histológico			Clasificación Marsh	Clasificación Corazza	Clasificación Ensari
Linfocitos intraepiteliales*	Hiperplasia de criptas	Atrofia de vellosidades			
Sí	No	No	Marsh 1	Grado A	Tipo 1
Sí	Sí	No	Marsh 2		
Sí	Sí	Parcial	Marsh 3a	Grado B1	Tipo 2
Sí	Sí	Subtotal	Marsh 3b		
Sí	Sí	Total	Marsh 3c	Grado B2	Tipo 3

\*  $\geq 25$  linfocitos intraepiteliales por 100 enterocitos (el uso de inmunohistoquímica (CD3) facilita el recuento).

En pacientes con estudio serológico negativo, la determinación de la HLA DQ2/DQ8 y la respuesta clínica e histológica a la DSG son esenciales para llegar al diagnóstico de EC, puesto que las lesiones histopatológicas de la enteropatía sensible al gluten no son específicas de esta entidad.

### Caso clínico 1

Mujer de 24 años con anemia ferropénica y reglas normales con clínica de malestar epigástrico y diarrea episódica sin productos patológicos en los últimos doce meses. Datos analíticos: Hb 11,5 g/dl; Ferritina 5 ng/ml; saturación de la transferrina 8 %; ALT 55 U/L; AST 37 U/L. Calprotectina fecal y sangre oculta en las heces negativas. Marcadores de virus B y C negativos; ANA + 1/80, resto de autoanticuerpos negativos. Su médico de familia participaba en un estudio de búsqueda activa de casos de EC mediante la realización de una prueba de punto de contacto IgA/IgG antigliadina deamidada (DGP). La paciente tenía criterios clínicos del espectro celíaco (clínica digestiva crónica, anemia e hipertransaminasemia sin causa) y se le practicó la prueba en el punto de atención. Esta resultó ser positiva al cabo de diez minutos. Se pidieron unos Ac anti-TGt confirmatorios que fueron positivos (35 U/ml) y se indicó una biopsia duodenal que mostró atrofia completa de vellosidades.

Figura 1. Prueba de punto de contacto IgA/IgG anti-DGP



Figura 2. Prueba de punto de contacto IgA/IgG anti-DGP



Figura 3. Atrofia completa de vellosidades Marsh 3c; Ensari Tipo 3

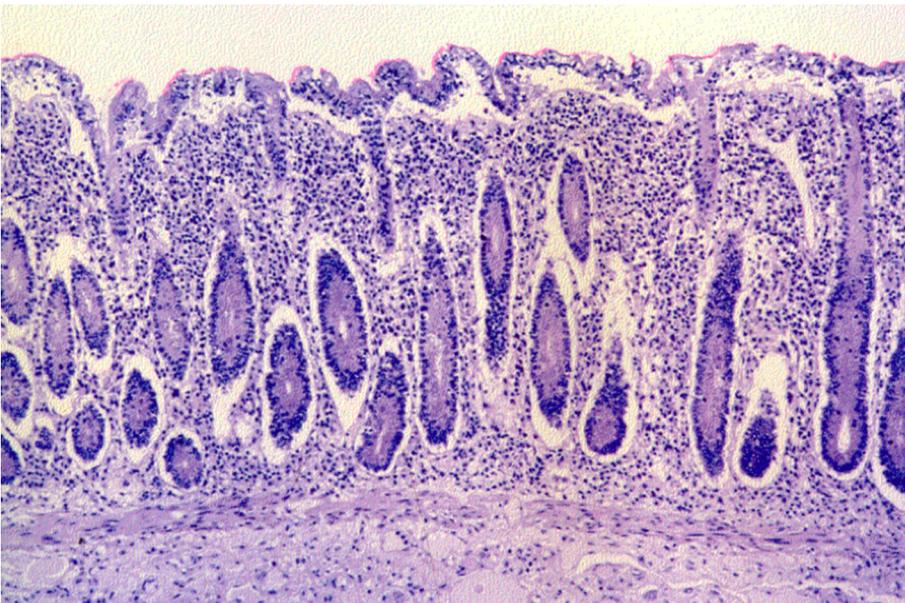


Imagen cedida por el Dr. A. Salas. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Mutua Terrassa.

## Diagnóstico final

Enfermedad celíaca. Cumple tres de los cuatro criterios de Catassi y Fasano. No hace falta el estudio genético ni la valoración de la respuesta a la DSG para establecer el diagnóstico.

### 2.1.3. Estudio de predisposición genética

La EC está genéticamente condicionada por la configuración del sistema HLA. Los genes HLA-DQ2 (DQA1\*05xx + DQB1\*02xx) y/o HLA-DQ8 (DQA1\*03 + DQB1\*0302) codifican los heterodímeros DQ2 y/o DQ8 (proteínas presentadoras de antígeno) necesarios para que el gluten sea presentado al sistema inmunitario. Sin estos genes y estas proteínas, la EC no se puede activar.

Tabla 8

#### Interpretación del resultado del estudio de predisposición genética HLA-DQ2 y/o DQ8

##### Estudio de predisposición genética NEGATIVO (todos los alelos negativos)

- El diagnóstico de EC es altamente improbable (valor predictivo negativo > 99 %).

##### Estudio de predisposición genética POSITIVO

- No es diagnóstico de EC pero la hace posible.
- Poco específico. El 25-30 % de la población general no celíaca es DQ2 + y el 30-40 % DQ8+.
- Ayuda a indicar una biopsia duodenal en pacientes seronegativos con clínica del espectro celíaco o que pertenecen a grupos de riesgo, ya que delimita la población susceptible.
- Da apoyo al diagnóstico de EC ante una biopsia duodenal patológica (Marsh I a Marsh III) cuando las pruebas serológicas son negativas.

### ¿Qué se entiende por estudio de predisposición genética positivo?

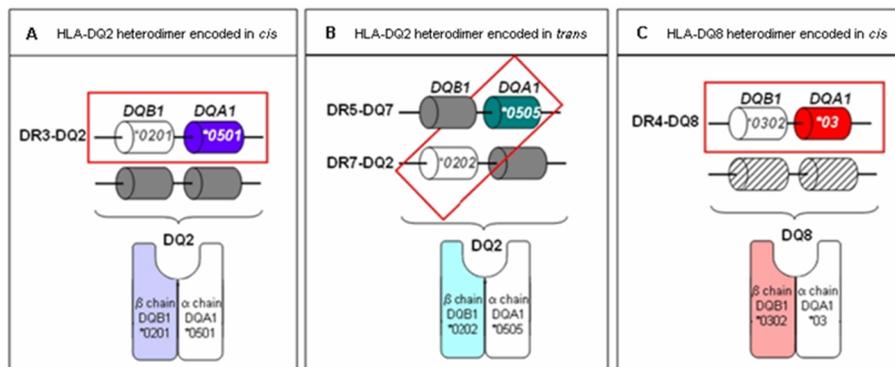
La positividad de los genes HLA-DQ2.5, HLA-DQ8 y/o HLA-DQ2.2 («medio» HLA-DQ2). Más del 90 % de los celíacos son HLA-DQ2.5 +, puesto que este gen confiere el máximo riesgo. El resto de pacientes celíacos son HLA-DQ8 + o HLA-DQ2.2 + (combinación de alelos: DQB1\*0202 con DQA1\*0201) o tienen un solo alelo del DQ2.5 (<5 %). Si cada uno de los progenitores transmite los dos alelos del DQ2.5 en cis, el riesgo de EC es máximo (son homocigotos y es lo que se denomina «doble dosis»). A efectos prácticos, esta gradación del riesgo no se tiene en cuenta, de momento. Para que el estudio genético sea positivo hace falta que las combinaciones alélicas que se detallan en cada casilla de la tabla 9 sean positivas (no basta con un solo alelo positivo). La mayoría de laboratorios proporcionan esta información detallada, pero no siempre dan una interpretación clara.

Tabla 9. Estudio de predisposición genética. Combinaciones alélicas

<b>HLA-DQ2.5 +</b> <b>Máximo riesgo genético</b>	<b>Transmisión HLA-DQ2.5 en CIS(2</b> <b>alelos de un solo progenitor)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-DQA1*0501 + y</li> <li>• HLA-DQB1*0201 +</li> </ul>
---	---	--

	<p><b>Transmisión HLA-DQ2.5 en TRANS(HLA-DQ2.2 /HLA-DQ7.5)</b> (1 alelo de cada progenitor)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA- DQA1*0201 y DQB1*0202 + con</li> <li>• HLA-DQA1*0505 y DQB1*0301 +</li> </ul>
<b>HLA-DQ8 +</b> (transmisión siempre en cis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA- DQA1*0301 +</li> <li>• HLA-DQB1*0302 +</li> </ul>
<b>HLA-DQ2.2 +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-DQA1*0201-B1*0202 +</li> </ul>

Figura 4.



En la figura se muestra la formación de los heterodímeros (proteínas presentadoras del gluten) DQ2 y DQ8:

A. transmisión desde el cromosoma de un solo progenitor (transmisión en cis);

B. transmisión desde los dos cromosomas separados de los dos progenitores (transmisión en trans). La proteína del DQ2 está codificada por los alelos HLA-DQB1\*0202 (cadena β) y HLA-DQA1\*0505 (cadena α); y

C. transmisión del DQ8, siempre desde el cromosoma de un solo progenitor (transmisión en cis). La proteínas del DQ8 están codificadas por HLA-DQA1\*03 y por HLA-DQB1\*0302.

#### 2.1.4. Otros métodos de diagnóstico complementarios y útiles en casos dudosos

La determinación del linfograma intraepitelial de linfocitos T TCR γδ+ por citometría de flujo y de los depósitos subepiteliales de IgA antiTGt en la mucosa duodenal facilita el diagnóstico de EC en casos dudosos. Se aconseja tanto por el ESPGHAN como por los criterios de Catassi y Fasano.

Taylor AK, Lebowhl B, Snyder CL, Green PHR (3 de julio de 2018). «Celiac Disease». [artículo en línea]. *GeneReviews*®. [Fecha de consulta: 17 de septiembre de 2015]. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk1727/>>

### **Determinación de linfocitos intraepiteliales con receptor de los linfocitos T (TCR $\gamma\delta$ +) )**

La subpoblación de linfocitos T TCR  $\gamma\delta$ + está incrementada en la EC independientemente de la retirada del gluten de la dieta, y está presente en pacientes con enteropatía leve. Por lo tanto, se trata de una técnica muy útil aunque el paciente ya haya iniciado la DSG.

El patrón citométrico celíaco completo (LIE TCR  $\gamma\delta$ + >8,5 %, con disminución de LIE CD3- < 10 %) tiene una especificidad del 100 % para el diagnóstico de EC, mientras que el patrón citométrico celíaco incompleto (LIE TCR  $\gamma\delta$ + > 8,5 %, pero con normalidad de LIE CD3- > 10 %) tiene una especificidad de más del 90 %.

### **Depósitos subepiteliales de IgA antitransglutaminasa tisular (ATGT) (IF)**

En la EC se pueden detectar ATGT IgA en la mucosa intestinal. A diferencia del linfograma celíaco, estos anticuerpos se detectan generalmente en la EC no tratada y mejoran discretamente el rendimiento diagnóstico.

### **Caso clínico 2**

Mujer de cuarenta y ocho años diagnosticada de tiroiditis autoinmune tres años antes presentaba desde hacía meses dolor abdominal y distensión. No tenía un cambio claro en el ritmo deposicional, pero hacía deposiciones más blandas. La madre fue diagnosticada de cáncer de colon a los cincuenta y un años, y se le practicó una colonoscopia que mostró dos pólipos de 1 y 0,5 cm en el colon izquierdo. (AP: adenomas tubulares con displasia de bajo grado). La ileoscopia fue normal. Se practicó una analítica general con hormonas tiroideas que fueron normales, y una serología de EC que fue negativa. Debido a la clínica persistente y al antecedente de la tiroiditis (grupo de riesgo genéticamente determinado) se practicó un estudio genético de EC que mostró positividad de HLA DQ2.5 (informe del laboratorio: positividad por los alelos HLA-DQA1\*0501 + HLA-DQB1\*0201). Se indicó la realización de una biopsia duodenal y, dado que se preveía que el diagnóstico de EC no sería fácil (paciente adulta con serología negativa), se practicaron biopsias para el estudio por subpoblaciones linfocitarias TCR $\gamma\delta$  y CD3-. Resultado de la biopsia duodenal: 65 linfocitos por 100 células epiteliales (Marsh 1; Tipo 1 clasificación de Ensari). Tinción de inmunohistoquímica para CD3.

Figura 5. Vellosidad conservada con infiltración por linfocitos . Tinción inmunohistoquímica CD3

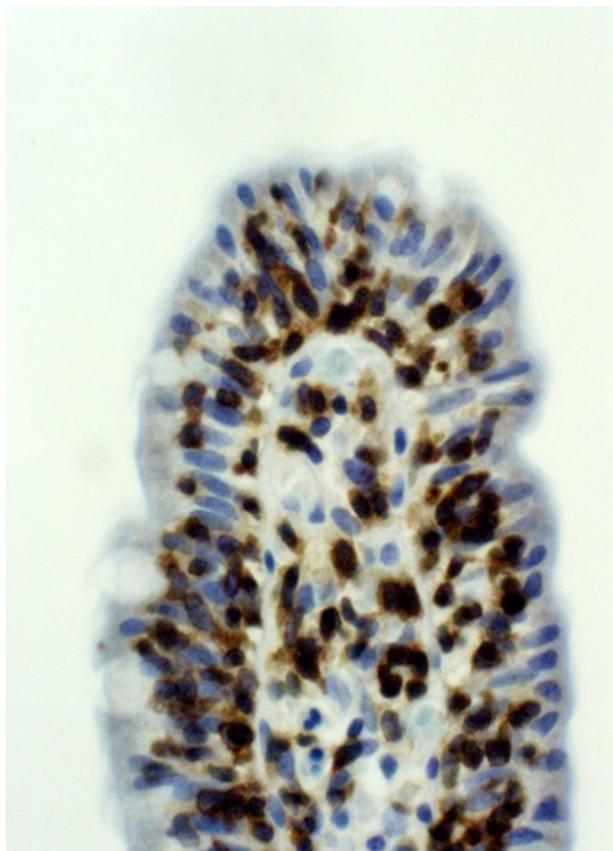


Imagen anatomopatológica cedida por el Dr. Antonio Salas. Servicio de Anatomía Patológica.

Figura 6. Patrón citométrico normal : - TCR  $\gamma\delta$ + < 8,5 % , - CD3- > 10 % . Patrón celíaco completo: - TCR $\gamma\delta$ + : 16 % (flecha azul), - CD3- : 5 % (flecha roja)

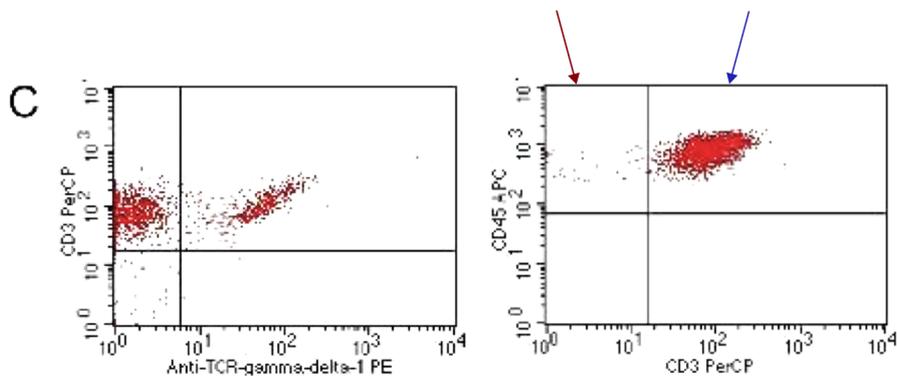


Imagen de citometría cedida por la Dra. Anna Carrasco. Laboratorio de investigación. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

Con la sospecha de EC (puesto que cumplía tres de los cinco criterios de Catasi y Fasano: clínica del espectro celíaco, estudio de predisposición genética positivo y lesión intestinal compatible con presencia de linfograma celíaco), se recomendó una DSG que produjo una mejora clara durante el primer mes tras el inicio de la DSG. El control histológico que se llevó a cabo tras un año del inicio de la DSG mostró 22 linfocitos por 100 células epiteliales (Marsh 0) y persistencia de patrón celíaco completo en el estudio del linfograma intraepitelial.

## Diagnóstico final

Enfermedad celíaca. Con la buena respuesta (clínica e histológica) a la DSG cumple cuatro de los cinco criterios de Catassi y Fasano. El estudio genético DQ2.5 +, además de ser un criterio que da apoyo al diagnóstico de EC, ha ayudado a decidir la realización de biopsia duodenal. El estudio de subpoblaciones linfocitarias con un patrón celíaco completo es muy importante en pacientes seronegativos. En un futuro es posible que con un patrón citométrico celíaco no sea necesario esperar la respuesta a la DSG para tener la certeza diagnóstica en el momento basal. De momento, los criterios actuales obligan a comprobar la respuesta tanto clínica como histológica en los pacientes seronegativos.

## 2.2. Tratamiento de la enfermedad celíaca

El único tratamiento para la EC es la DSG estricta durante toda la vida, lo que implica eliminar de la dieta todos los alimentos que contienen trigo, cebada y centeno.

Debemos recomendar DSG a los pacientes con atrofia duodenal independientemente de la intensidad de los síntomas.

Es decir, la DSG se debe recomendar a los pacientes con atrofia aunque los síntomas sean leves o no tengan síntomas (pacientes detectados en el contexto de cribado por pertenencia al grupo de riesgo). En cambio, hay que acordar con el paciente con enteritis linfocítica y clínica digestiva exclusiva la necesidad de hacer una DSG o no hacerla. Se debe valorar si la DSG mejora la calidad de vida, dado que no hay evidencias de que en esta situación de enteropatía leve se produzcan complicaciones graves de la EC a largo plazo. La pérdida de masa ósea, en cambio, es una indicación de la necesidad de hacer DSG, independientemente del grado de lesión histológica.

Hacer una DSG no es trabajo fácil, puesto que el trigo es el cereal que más se consume en nuestro entorno y hay muchas barreras para el cumplimiento correcto de la DSG (por ejemplo, la dificultad de cambio de hábitos alimentarios, la contaminación ambiental cuando se come fuera de casa, los factores socioeconómicos —la DSG es cuatro veces más cara—, etc.). Eliminar el gluten de la dieta no solo implica no comer gluten, sino que también implica eliminar las fuentes de contaminación ambiental de los alimentos por trazas cruzadas. Para poner algunos ejemplos, debe tenerse en cuenta el uso de utensilios de cocina propios, tales como las sartenes, los cucharones de madera, la tostadora del pan o el obrador. Es poco probable que una dieta con menos de 10 mg de gluten por día produzca alteraciones en la mayoría de pacientes, pero algunos muestran una gran sensibilidad a pequeñas cantidades. Los alimentos etiquetados «sin gluten» deben tener  $\leq 20$  ppm de gluten, y en general se consideran seguros. La avena pura se puede ingerir con seguridad si se toma poca canti-

**Ministerio de Sanidad y Consumo (2018).  
Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.**

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestaciones-sanitarias/publicaciones/diagnosticoceliaca.htm>

dad, pero a menudo la avena comercial no es pura y es muy probable que esté contaminada por gluten. Para seguir correctamente una DSG hay que consumir preferentemente alimentos naturales, como por ejemplo carne, huevos, leche de vaca, pescado, legumbres, frutas, verduras, hortalizas y cereales sin gluten, como el maíz o el arroz. El incumplimiento de la DSG puede comportar la persistencia de los síntomas a corto plazo y complicaciones a largo plazo. Aunque no hay pruebas concluyentes de la protección de la DSG contra todas las complicaciones y enfermedades asociadas a la EC (las enfermedades autoinmunitarias son probablemente enfermedades asociadas y no relacionadas con la ingesta de gluten), algunos datos refuerzan la importancia del cumplimiento de la dieta (tal y como se indica más abajo). Idealmente, todos los pacientes deberían hacer al menos una entrevista de orientación inicial con un dietista y disponer de este apoyo en caso de duda. Esto es particularmente importante cuando la respuesta a la DSG no es buena. La necesidad de contar con este apoyo se recoge en la última versión del protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad del Gobierno de España, pero es prácticamente inexistente en la mayoría de centros sanitarios de Cataluña y de España.

Esta falta de apoyo público la han sustituido, al menos parcialmente, las asociaciones de pacientes. En la web de la Sociedad Catalana de Digestología se proporciona información básica para pacientes celíacos con un listado de alimentos permitidos y no permitidos, disponible en catalán y español.

Este documento puede ser una herramienta útil de información rápida inicial para entregar en el momento del diagnóstico. En estos documentos también hay un listado de webs de interés, entre ellas la de la Asociación de Celíacos de Cataluña, que contiene mucha información.

Los pacientes nos formulan muchas preguntas que tenemos que saber responder. Por ejemplo:

- **¿Podré volver a comer gluten algún día?** Si el diagnóstico de EC es inequívoco, la respuesta es que de momento, no. A corto plazo no se prevé que haya fármacos o vacunas que sustituyan la DSG. Es difícil competir en eficacia y seguridad con la DSG.
- **Si no sigo una DSG estricta, ¿tengo más riesgo de padecer un cáncer?** Los estudios son controvertidos, pero parece que puede haber un aumento del riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado, de esófago, de melanoma y, sobre todo, de linfoma. Sin embargo, el riesgo de linfoma se debe contextualizar. En un año, tres de cada diez mil personas sanas de la población presentarán un linfoma. El riesgo de las personas que se adhieren a la DSG se mantiene más o menos a niveles de la población general, mientras que lo tendrán diez de cada diez mil pacientes con EC. Además, este tumor tiende a aparecer en pacientes de edad avanzada. Este riesgo se puede explicar con los dos conceptos siguientes:

#### Sociedad Catalana de Digestología

En catalán:

[http://www.scdigestologia.org/docs/patologies/cat/malalattia\\_celiaca\\_cat.pdf](http://www.scdigestologia.org/docs/patologies/cat/malalattia_celiaca_cat.pdf)

En español:

[http://www.scdigestologia.org/docs/patologies/es/malalattia\\_celiaca\\_es.pdf](http://www.scdigestologia.org/docs/patologies/es/malalattia_celiaca_es.pdf)

- **el riesgo relativo:** los pacientes con EC tienen un riesgo relativo de entre dos y tres veces más alto que el de la población general ( $7/3 = 2,3$ );
  - **el riesgo absoluto:** un 99,97 % de las personas sanas de la población no tendrá un linfoma en el próximo año, y un 99,90 % de los pacientes con EC que no hace dieta no tendrá un linfoma en el mismo periodo.
  - También es útil situar este riesgo en contexto: una de cada diez mil personas morirá de un accidente de tráfico en el próximo año.
- **Si no sigo una DSG estricta, ¿tengo riesgo de morir más joven?** Es controvertido, pero solo se ha demostrado un incremento de la mortalidad en pacientes con síntomas evidentes de malabsorción grave que no siguen correctamente una DSG.
  - **¿Cuál es la complicación más importante que puedo tener si no hago bien la dieta?** Las complicaciones relacionadas con la pérdida de la masa ósea (en la forma más grave, fracturas). El cumplimiento de la dieta tiene un efecto beneficioso en la densidad mineral ósea (DMO).

### 2.3. Diagnóstico diferencial

Se plantea tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento (tabla 10). Si persisten los síntomas o reaparecen durante el seguimiento, hay que valorar si estos son debidos a la misma EC mal controlada, por comorbilidad, o bien por las dos.

Tabla 10. Diagnóstico diferencial de la enfermedad celíaca según los hallazgos de la biopsia duodenal

<b>Biopsia duodenal normal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insuficiencia pancreática</li> <li>• intolerancia a disacáridos</li> <li>• sobrecrecimiento bacteriano</li> <li>• patología funcional</li> <li>• sensibilidad al gluten no celíaca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• colitis microscópica</li> <li>• malabsorción de ácidos biliares</li> <li>• anemia ferropénica por pérdidas</li> <li>• enfermedad de Crohn</li> </ul>
<b>Enteritis linfocítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infección por <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• lesión por fármacos (p. ej., AINE)</li> <li>• parasitosis por <i>Giardia Lamblia</i></li> <li>• hipersensibilidad alimentaria</li> <li>• deficiencia de IgA</li> <li>• inmunodeficiencia común variable</li> <li>• enfermedad de Crohn</li> <li>• enteropatía asociada al SIDA</li> <li>• sobrecrecimiento bacteriano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia</li> <li>• amiloidosis</li> <li>• linfangiectasia intestinal</li> <li>• enteritis por radiación</li> <li>• hipertiroidismo</li> <li>• gastroenteritis infecciosa</li> <li>• enfermedad de Whipple</li> <li>• enteritis eosinofílica</li> </ul>
<b>Atrofia de vellosidades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esprúe tropical</li> <li>• enteropatía autoinmunitaria</li> <li>• linfoma intestinal</li> <li>• intolerancia alimentaria (p. ej., intolerancia o alergia a las proteínas de la leche de vaca)</li> <li>• sobrecrecimiento bacteriano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parasitosis por <i>Giardia Lamblia</i></li> <li>• enteropatía por fármacos (olmesartán)</li> <li>• isquemia mesentérica crónica</li> </ul>

Estudios recientes, incluidos ensayos clínicos controlados con placebo, han puesto de manifiesto la existencia de una entidad conocida con el nombre de sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC). Se caracteriza por síntomas digesti-

vos que se desencadenan por la ingesta de gluten sin lesión histológica en el duodeno ni predisposición genética celíaca. Existen problemas importantes en la definición de estos pacientes, dado que muchos autores aceptan bajo esta definición a pacientes con genética de enfermedad celíaca positiva (un 40 % de estos pacientes son HLA-DQ2+) e infiltración linfocitaria del duodeno. Por lo tanto, la superposición de pacientes con SGNC y pacientes con EC de tipo Marsh 1 es evidente, y el diagnóstico diferencial es muy difícil. En el futuro es posible que algunos métodos de diagnóstico complementarios como los anteriormente mencionados ayuden en el diagnóstico diferencial.

### Caso clínico 3

Mujer de cincuenta y cinco años diagnosticada de EC (atrofia total de vellosidades) a los treinta y cinco a partir del diagnóstico de EC de la hija. Tenía dispepsia y astenia desde hacía años y la respuesta clínica y serológica a la DSG fue muy buena. Había hecho controles clínicos y serológicos cada dos años, que se habían mantenido normales, y densitometrías óseas cada tres o cuatro años, que mostraban una DMO normal. Acudió al control habitual refiriendo clínica de diarrea crónica acuosa sin productos patológicos desde hacía tres meses. La prueba de sangre oculta en las heces del cribado poblacional de cáncer de colon había sido negativa un mes después del inicio de la diarrea. Refería que había cambiado de trabajo y que comía fuera de casa, y se sospechó la posibilidad de transgresiones involuntarias. Se hicieron determinaciones de péptidos inmunogénicos del gluten en las heces en tres muestras de tres días distintos, que resultaron negativas. La paciente había buscado información en internet y estaba preocupada por la posibilidad de EC refractaria. Se realizó una biopsia duodenal con estudio de subpoblaciones linfocitarias con normalidad de la mucosa. El estudio de subpoblaciones linfocitarias mostró un patrón celíaco completo y ausencia de linfocitos aberrantes.

La valoración de subpoblaciones linfocitarias relacionadas con la EC refractaria de tipo II fue normal (CD3sup-/CD3int+). El tanto por ciento de células aberrantes fue del 1,1 % (valor normal < 20%). La expresión de antígenos de superficie CD7 y CD45 fue normal. El estudio de parásitos fue negativo y, con base a la edad, el sexo y las características de la diarrea, se sospechó una colitis microscópica que se confirmó (comorbilidad). El estudio AP mostró un incremento de los linfocitos intraepiteliales del colon (30 x 100) con lesión del epitelio y una banda colágena de 15 >µm.

Figura 7. Mucosa duodenal normal: Marsh 0.

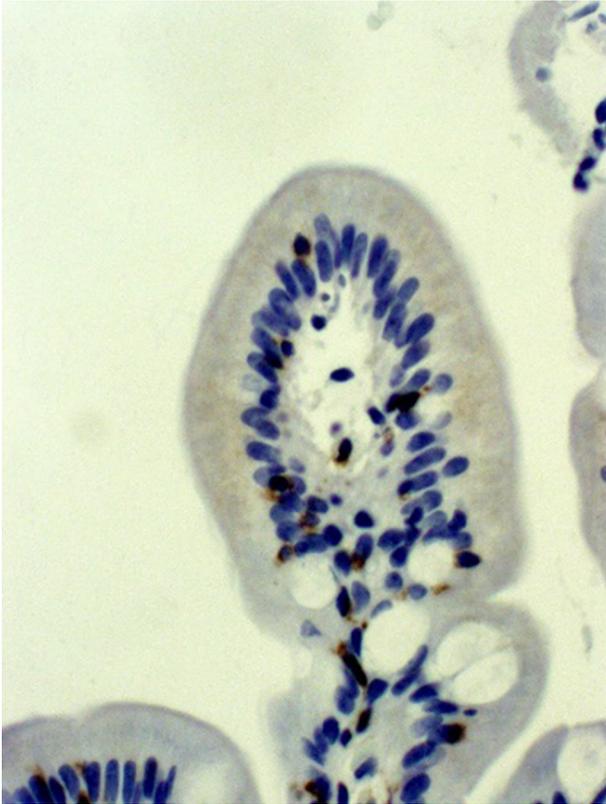


Imagen anatomopatológica cedida por el Dr. Antonio Salas. Servicio de Anatomía Patológica.

Figura 8. Mucosa duodenal normal: Marsh 0

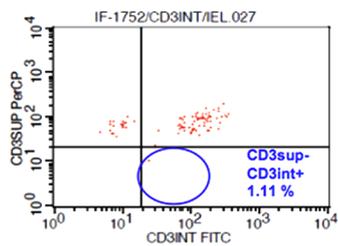
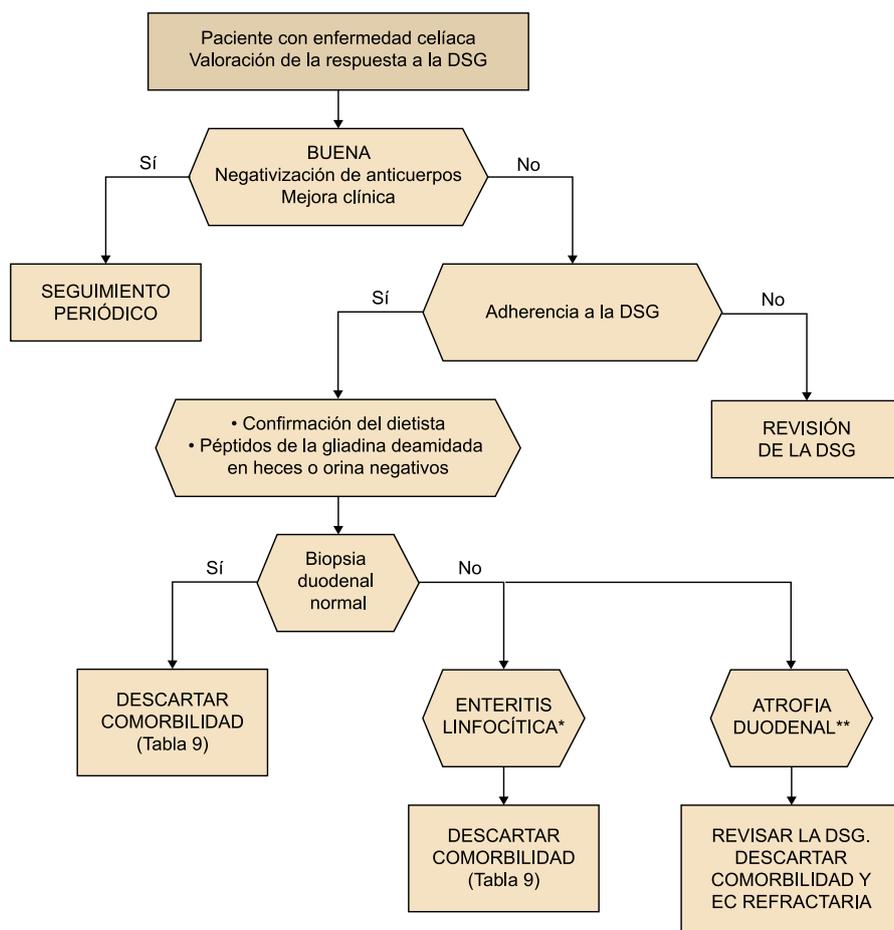


Imagen de citometría cedida por la Dra. Anna Carrasco. Laboratorio de investigación. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

## Diagnóstico final

Colitis colágena en paciente diagnosticada previamente de EC. El estudio de subpoblaciones linfocitarias no hubiera sido necesario con una biopsia duodenal normal, puesto que para el diagnóstico de EC refractaria es obligatorio que haya atrofia duodenal. El patrón celíaco de las subpoblaciones linfocitarias persiste a pesar de la DSG y de la buena respuesta histológica.

Figura 9. Algoritmo 1: Seguimiento de la respuesta a la DSG



\* La enteritis linfocítica puede ser debida de tanto a una lesión persistente residual por EC, como a la comorbilidad. \*\* Es infrecuente que la persistencia de atrofia sea debida a comorbilidad. Hay que volver a revisar la DSG y descartar EC refractaria.

La EC refractaria es muy infrecuente y afecta a menos de un 1 % de pacientes con EC. Hay dos tipos de EC refractaria: la tipo 1 y la tipo 2. La tipo 2 es todavía menos frecuente y se caracteriza por la existencia de clonas de linfocitos aberrantes detectadas por estudio citométrico o inmunohistoquímico de las subpoblaciones linfocitarias del duodeno. El pronóstico de la EC refractaria tipo 1 es bueno y responde generalmente al tratamiento inmunosupresor —por ejemplo, azatioprina en dosis de 2-2,5 mg/kg/día. El de la EC refractaria tipo 2 es malo y a menudo evoluciona hacia un linfoma primariamente intestinal de tipo T (EATL). Estos pacientes se deberían tratar en centros de referencia que dispongan de trasplante autólogo hematopoyético, o al menos tenerlos como consultores, dado que se trata de una enfermedad grave y muy rara. El EATL no se desarrolla exclusivamente en pacientes con EC previa, sino que se ha descrito relacionado con otras enfermedades intestinales con activación del sistema inmune, como la enteropatía autoinmune. Otras causas de no respuesta a la DSG son la yeyunoileitis ulcerativa, muy relacionada con la EATL, y la esprúe colágena.

Tabla 11. Diferencias entre enfermedad celíaca refractaria tipo 1, 2 y linfoma T primariamente intestinal

	Biopsia	Inmunotinciones	Otros métodos diagnósticos
--	---------	-----------------	----------------------------

EATL: Linfoma primariamente intestinal.

<b>EC refractaria tipo 1</b>	atrofia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inmunotinción CD3</li> <li>• fenotipo normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo: fenotipo normal</li> <li>• serología MC negativa</li> </ul>
<b>EC refractaria tipo 2</b>	atrofia	inmunotinción: fenotipo aberrante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• estudios de clonalidad (PCR)</li> <li>• subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo</li> <li>• inmunofenotipo aberrante CD3e +CD8- y monoclonalidad</li> <li>• serología EC negativa</li> </ul>
<b>EATL</b>	atrofia + infiltrado linfoide atípico	inmunotinción: fenotipo aberrante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• estudios de clonalidad (PCR)</li> <li>• subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo</li> <li>• inmunofenotipo aberrante CD3e +CD8- y monoclonalidad</li> <li>• serología MC -</li> <li>• técnicas radiológicas y endoscópicas</li> </ul>

EATL: Linfoma primariamente intestinal.

## 2.4. Seguimiento de los pacientes diagnosticados

El control de los síntomas y de las alteraciones nutricionales, el apoyo al cumplimiento de la DSG y la detección de complicaciones y de enfermedades asociadas son los objetivos del seguimiento de los pacientes celíacos después del diagnóstico (algoritmo 1). La respuesta clínica y serológica tiene que ser clara entre seis y doce meses después del inicio de la DSG. Hay que tener presente que la serología puede ser negativa en pacientes sintomáticos expuestos a contaminaciones accidentales, y también en aquellos que, a pesar de estar asintomáticos, presentan persistencia de atrofia de vellosidades en las biopsias de seguimiento. La valoración de la adherencia se puede hacer mediante una entrevista realizada por el nutricionista o con cuestionarios estructurados, breves y de fácil aplicación. Un método más objetivo de seguimiento (que obvia las transgresiones inadvertidas) es la detección de péptidos de gliadina deamidada en la orina (detecta transgresiones de cuarenta y ocho horas previas) o en las heces (transgresiones de cinco días antes). Los dos métodos analíticos están comercializados en España desde hace dos años, están disponibles en las farmacias y se están introduciendo en los centros de salud públicos. La realización de biopsia intestinal durante el seguimiento es un tema muy controvertido que se resolverá en los próximos años. Es recomendable un control histológico en los pacientes adultos al cabo de dos años del inicio de la DSG para comprobar la curación mucosa.

Tampoco está establecida la periodicidad de controles en los pacientes con buena respuesta a la DSG, pero un control analítico que incluya la serología cada dos o tres años es una medida razonable. Los controles de densitometría ósea dependerán de la valoración inicial en el momento del diagnóstico. Una alteración basal de la DMO obliga a suplementar con calcio y vitamina D (1200

mg de cal + 800 UI de vitamina D/día). Se recomienda valoración conjunta con reumatología si no se consigue revertir la pérdida de masa ósea tras asegurar el correcto cumplimiento de la DSG y suplementar con calcio y vitamina D.

### 3. Ejemplos de otras enfermedades malabsortivas

#### 3.1. Amiloidosis

La amiloidosis se produce como consecuencia del depósito de sustancia amiloide en diferentes estructuras del intestino: la capa muscular, la lámina propia y submucosa, la pared de los vasos de la mucosa y la submucosa, y los nervios intestinales. La amiloidosis puede ser primaria (AL), secundaria (AA) y familiar (AF), y a menudo se manifiesta con clínica de malabsorción. La malabsorción es multifactorial: tránsito rápido producido por la neuropatía autonómica, miopatía intestinal, efecto barrera de la sustancia amiloide y sobrecrecimiento bacteriano.

Las técnicas de imagen para la valoración del intestino delgado (enteroRM o enteroTC) muestran dilatación de asas, engrosamiento de pliegues y lesiones nodulares. En la endoscopia se aprecia un aspecto granular fino, ulceraciones y friabilidad de la mucosa. La demostración histológica de la sustancia amiloide se puede conseguir mediante una biopsia endoscópica o un aspirado de grasa subcutánea, con tinción de Rojo Congo.

La enfermedad de Crohn es la cuarta causa de amiloidosis secundaria después de la artropatía inflamatoria, las infecciones crónicas y los síndromes de fiebre periódica. Se estima que un 0,5 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tendrán amiloidosis secundaria, pero esta cifra probablemente esté infravalorada. Hay que pensar en pacientes con enfermedad extensa y grave, patrón perforante y una alteración de la función renal, además de un cuadro malabsortivo grave. El tratamiento intensivo de la enfermedad de base consiste en la administración de inmunosupresores y biológicos y, si es necesario, de fármacos disruptores del amiloide, y puede frenar o revertir el efecto amiloidogénico. La monitorización de la respuesta se hará mediante el control de la proteinuria y de la proteína amiloide A sérica.

#### Caso clínico 4

Mujer de ochenta y tres años diagnosticada de artritis reumatoide (AR) en 1989 y de enfermedad de Crohn en 1990 (afectación extensa del colon, el íleon y probablemente el yeyuno, con fístulas enteroentéricas). (Clasificación de Montreal: A3, L3+L4, B3+p). Tratada inicialmente con metotrexato (MTX) oral en dosis bajas por la AR. Ingresa en 2002 por brote de actividad de la enfermedad de Crohn con malestar general, fiebre y desnutrición. Se le administró corticoterapia sistémica y nutrición enteral total (NET) por sonda nasogástrica. Por falta de respuesta se le administró infliximab en pauta de inducción, seguido de MTX 15 mg/semana s.c. de mantenimiento con buena respuesta.

En el 2009, tras medio año del abandono del tratamiento con MTX y de los controles, volvió a ingresar por dolor abdominal, pérdida de peso, malnutrición y tumefacción en la extremidad inferior izquierda (TVP de vena poplítea).

**Exploración física:** Abdomen distendido, difusamente doloroso, con ruidos escasos. IMC: 18.

**Analítica:** Hb 10,5 g/dl; VCM 89 fL, ferritina 270 ng/ml, saturación de la transferrina 7 %, ácido fólico 2,3ng/ml (N:4-27), vitamina B<sub>12</sub> 162 pg/ml (N: 197-773), magnesio 0.8 mg/dl (N: 1,6-2,4), calcio corregido 8.2 mg/dl (8,8-10,2), albúmina 28,6 g/dl (N:35-42), creatinina 0,5 mg/dl (0,5-1,0), PCR 12 mg/L (0-5).

La TAC y el enteroRMN mostraron engrosamiento y dilatación de las asas ileales y del yeyuno. Se pautó heparina, NET, suplementación de vitaminas y minerales y tratamiento combinado con infliximab (inducción seguida de tratamientos bimensuales) y MTX 15 mg s.c.

Figura 10. TAC abdominal. Dilatación de asas del intestino delgado con zonas de estenosis cortas y engrosamiento de la pared con disminución de la luz. Fístula entre dos asas de yeyuno



Imagen cedida por la Dra. Marta Paraira. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

Figura 11. EnteroRMN. Dilatación de asas del intestino delgado con zonas de estenosis cortas y engrosamiento de la pared con disminución de la luz. Fístula entre dos asas de yeyuno (flecha azul)

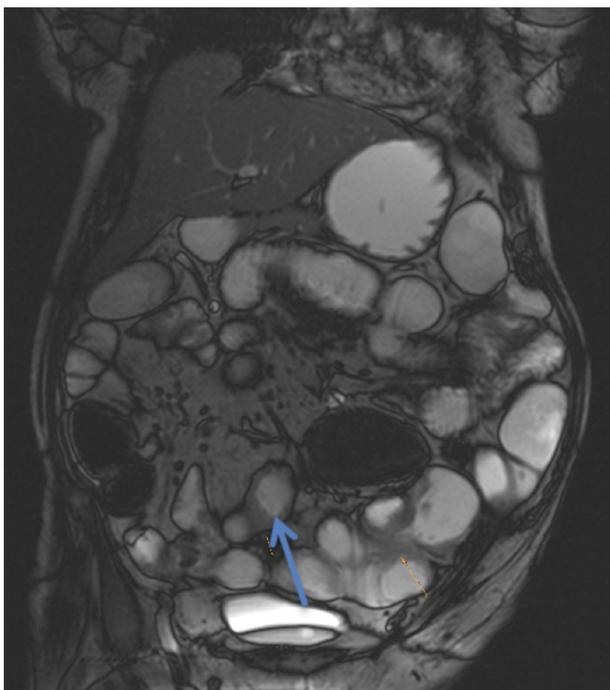
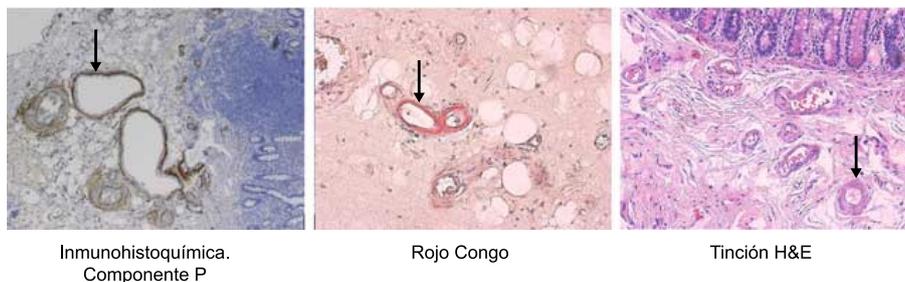


Imagen cedida por la Dra. Marta Paraira. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

Seis meses más tarde se intervino por crisis suboclusivas (resección de 80 cm de íleon con preservación de válvula ileocecal). La AP mostró segmento de intestino delgado con extensas áreas de fibrosis con extensión hacia muscular y serosa, y ulceración y fistulización entre asas. Los vasos de la submucosa mostraban pared engrosada por depósito de material amiloide. Inmunohistoquímica: componente P del amiloide y amiloide AA.

Figura 12. Depósito de amiloide AA en los vasos de la submucosa (flecha azul)



Imágenes cedidas por la Dra. Carme Ferrer. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

Desde el año 2009 hasta la actualidad se ha mantenido tratamiento combinado (Infliximab / MTX) y NE suplementaria con fórmula con bajo contenido lipídico y suplementada con MCT (Elemental 028®) (+ fólico, vitamina B<sub>12</sub> parenteral y suplementos puntuales de calcio y magnesio v.o.). También se le han administrado tandas cíclicas de metronidazol 250 mg tres veces al día, alternando con rifaximina 400 mg tres veces al día para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano (una semana al mes). Se ha mantenido con un buen estado general (de tres a cuatro deposiciones por día) y un estado nutricional

correcto, y no ha precisado nuevos ingresos hospitalarios. La función renal es normal y la proteinuria negativa. Debido a la edad de la paciente y que la evolución ha sido buena, no se han repetido nuevas técnicas de imagen.

### Diagnóstico final

Amiloidosis secundaria (AA) complicando AR y enfermedad de Crohn extensa grave de larga evolución. Probable sobrecrecimiento bacteriano asociado. Malnutrición mixta energeticoproteica (afectación de grasa, músculo y proteína visceral) y de vitaminas y minerales debido a malabsorción y pérdidas intestinales de nutrientes. Buena respuesta con medidas de soporte nutricional, antibióticos cíclicos y tratamiento inmunosupresor.

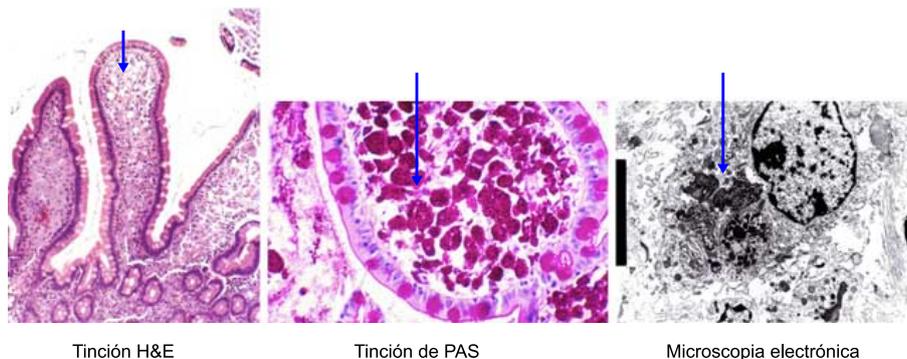
### 3.2. Enfermedad de Whipple

Es una enfermedad sistémica poco frecuente, de etiología bacteriana y patogenia oscura, que suele aparecer en hombres de entre cuarenta y sesenta años. En la forma clásica hay afectación intestinal y clínica digestiva con pérdida de peso, diarrea (esteatorrea y pérdida de proteínas) y dolor abdominal. También son frecuentes las manifestaciones extradigestivas como la fiebre, artralgias / artritis (migratoria de grandes y pequeñas articulaciones) o síntomas neurológicos. Los síntomas reumatológicos aparecen más precozmente que las otras manifestaciones y tienen un patrón característico. A menudo los reumatólogos hacen tratamiento antibiótico de manera empírica, y esto hace que los cuadros digestivo y neurológico sean hoy en día todavía más excepcionales. También puede haber hepatoesplenomegalia y, ocasionalmente, hepatitis, y un 20-30 % de los pacientes pueden tener hemorragia digestiva oculta. Es un ejemplo de malabsorción posluminal, puesto que la obstrucción de los linfáticos por la afección ganglionar mesentérica dificulta la absorción de grasa. La fiebre no siempre está presente, pero puede ser el único síntoma durante un cierto tiempo. Es por eso que la enfermedad de Whipple debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido. En cuanto al corazón, afecta a las válvulas mitral y aórtica, el miocardio y el pericardio y produce el endocarditis con hemocultivos negativos. La típica tríada de afectación neurológica la componen la demencia, la oftalmoplegia y las mioclonías. La bacteria causal es el *Tropheryma whippelii*. El mecanismo fisiopatológico de la infección no es conocido y se ha sugerido la existencia de un trastorno del sistema inmunológico que predispone a la enfermedad. Se ha observado una elevada frecuencia de HLA-B27 entre los individuos afectados, y un déficit de producción de IL-12 e IFN $\gamma$  por las células mononucleares periféricas con función alterada de los macrófagos.

La biopsia de duodeno distal demuestra un característico infiltrado difuso de la lámina propia por macrófagos espumosos con tinción PAS positivo, que se observan en la mayoría de los tejidos afectados. Estas inclusiones no son específicas de la enfermedad; por ejemplo, pueden observarse en pacientes infectados por el complejo *Mycobacterium avium*. La secuencia genómica de la

bacteria se detecta mediante técnicas de PCR. La estrategia diagnóstica actual debe incluir la valoración de la tinción de PAS y los resultados de la PCR conjuntamente, tanto en la mucosa intestinal como en otros tejidos. Esto es importante, dado que hay pacientes con lesiones PAS positivo características con PCR negativa y al revés.

Figura 13. Infiltración por macrófagos espumosos + (flecha azul)



Imágenes cedidas por la Dra. Carme Ferrer. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

El tratamiento antibiótico proporciona una mejora muy rápida. Se han propuesto diferentes pautas, como por ejemplo penicilina G, 1,2 millones/día y estreptomina 1 g/día, entre diez y catorce días por vía parenteral; o meropenem o ceftriaxona i.v. durante catorce días seguido de cotrimoxazol p.o. durante doce meses. Pero con esta pauta prolongada también se han descrito fracasos de tratamiento y aparición de recurrencias. Las formas recurrentes, sobre todo las neurológicas, tienen un mal pronóstico.

### 3.3. Sobrecrecimiento bacteriano

En condiciones normales, en la luz del intestino delgado proximal hay menos de  $10^5$  bacterias/ml procedentes mayoritariamente de la flora orofaríngea deglutida. Hay tres mecanismos que impiden una excesiva proliferación bacteriana: 1) secreción de ácido gástrico; 2) peristaltismo intestinal, que arrastra distalmente las bacterias; y 3) secreción intraluminal de inmunoglobulinas. La alteración de estos mecanismos produce una proliferación bacteriana en el intestino delgado que es sustituida por una flora parecida a la del colon, donde predominan los bacteroides y los lactobacilos anaerobios. El sobrecrecimiento bacteriano se produce como consecuencia de estasis del contenido intestinal en una variedad de enfermedades con alteraciones de la motilidad o estructurales (pseudoobstrucción intestinal, divertículos del intestino delgado, estenosis por enfermedades diversas, enteropatía diabética, etc.). El uso de fármacos hiposecretores lo puede agravar. Produce malabsorción por varios y complejos mecanismos. La flora cólica ocasiona un incremento de enzimas como colilamidasa y proteasas, y como consecuencia de esto se produce:

- 1) **malabsorción de grasas.** Las colilamidasa desconjugan las sales biliares, que son más fácilmente absorbidas por difusión pasiva en el yeyuno proximal, dificultando la generación de micelas;

- 2) **malabsorción de hidratos de carbono.** El incremento de las proteasas reduce enzimas de la superficie vellositaria, como las disacaridasas;
- 3) **malabsorción de macro y micronutrientes y pérdida de proteínas y de sangre.** La acción directa de las toxinas bacterianas y la acción citotóxica de los ácidos biliares no conjugados pueden producir lesión directa sobre la mucosa intestinal (acortamiento de las vellosidades, hiperplasia de criptas e inflamación en la lámina propia); y
- 4) **malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>** consecuencia de su consumo, tanto de la forma libre como de la unida a factor intrínseco.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen en parte de la enfermedad de base. Con independencia de la causa, las consecuencias clínicas en casos graves son similares: diarrea y esteatorrea, dolor abdominal, distensión, anemia, pérdida de peso y desnutrición. La anemia es megaloblástica o mixta, debido a la carencia de vitamina B<sub>12</sub> y de hierro. El déficit de ácido fólico es excepcional, puesto que los folatos sintetizados por los gérmenes intestinales pueden ser absorbidos por el huésped.

Los antecedentes médicos y quirúrgicos son muy importantes para sospechar el diagnóstico, y siempre que sea posible se debe hacer la corrección de la enfermedad causal. Las técnicas de imagen mencionadas anteriormente pueden revelar la existencia de una alteración estructural. No disponemos de un buen método de diagnóstico. El recuento de bacterias en el fluido yeyunal, que se considera el patrón oro, no se utiliza nunca si no es en el contexto de estudios de investigación. Las pruebas del aliento de C<sup>14</sup>/ C<sup>13</sup> D-Xylosa o glucosa pueden confirmar el diagnóstico. Hay más experiencia en el uso de la prueba del aliento de glucosa, pero debe tenerse en cuenta que la precisión diagnóstica no es muy buena (sensibilidad 62 %; especificidad 78 %).

A falta de pruebas diagnósticas mejores, se ha propuesto la utilización de una prueba terapéutica con antibióticos para el diagnóstico (opinión de expertos con bajo nivel de evidencia). Se proporcionan algunas de las pautas recomendadas: amoxicilina-clavulánico 875-125 mg/8 h o metronidazol 250 mg/8 h o rifaximina 400 mg/8 h durante siete o diez días. Si se produce una respuesta tendremos una alta probabilidad de SCB. Clásicamente, el efecto del antibiótico es transitorio y deberemos hacer tandas cíclicas una vez al mes o cada quince días, utilizando cada vez un antibiótico distinto a los que hemos mencionado para mantener la respuesta al tratamiento.

### 3.4. Parasitosis intestinal

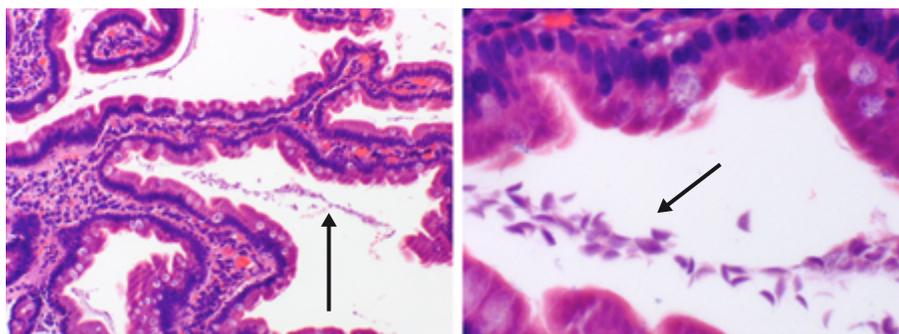
Excepto en los casos de *Giardia lamblia* y *Blastocystis hominis*, que son las más frecuentes con diferencia, la mayor parte de parasitosis que se detectan en nuestro medio y que pueden producir malabsorción afectan a pacientes que regresan de áreas endémicas o que tienen estados de inmunosupresión (VIH, pacientes trasplantados, etc.). En estos últimos, especies de *Cryptosporidium*,

*Isospora belli* o *Cyclosporacayetanensis* pueden ser causa de diarrea crónica. Pero también se han descrito brotes epidémicos por transmisión alimentaria en países desarrollados (por ejemplo, brotes epidémicos producidos por *Cryptosporidium* en niños de guarderías).

### 3.4.1. Parasitosis por *Giardia lamblia*

Es la parasitosis más frecuente en nuestro medio y puede producir malabsorción, probablemente por adherencia del trofozoíto del parásito a la superficie del enterocito. La hallazgos anatomopatológicos son variables (desde mucosa duodenal normal hasta atrofia de vellosidades). El espectro de manifestaciones clínicas es exactamente igual que el de otros muchos trastornos malabsortivos (desde síntomas mínimos inespecíficos —distensión, malestar o flatulencia— hasta diarrea grave). Se diagnostica mediante detección del parásito en las heces con visión directa de trofozoítos o quistes (sensibilidad 50 %). Se puede mejorar la rentabilidad con la determinación en el aspirado duodenal (aunque esto no se hace casi nunca) o con la observación meticulosa de la biopsia duodenal que muestra el parásito adherido al enterocito.

Figura 14. Tinción H&E. *Giardia lamblia* adherida al epitelio (flecha azul)



Imágenes cedidas por la Dra. Carme Ferrer. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Mutua Terrassa.

Hay una variedad de pruebas diagnósticas que mejoran el rendimiento. Estas pruebas están basadas en técnicas ELISA o en microscopía de inmufluorescencia, o bien son pruebas de PCR múltiple, pero no están disponibles de forma generalizada. El tratamiento de elección es el metronidazol 250 mg/día durante cinco días (80-90 % de eficacia). Se puede volver a repetir la misma pauta después de una semana de descanso para acabar de erradicar las formas quísticas residuales. Otras pautas en pacientes resistentes incluyen: nitazoxanida 500 mg, 2 veces al día/3 días; tinidazol (2 g p.o. en dosis única); quinacrina (2 mg/kg 3 veces al día/ 5 días; máximo 300 mg/día), furazolidona (100 mg v.o. día/7-10 días); paromomicina (25-35 mg/kg/día en 3 dosis/7 días). La pauta con paromomicina se ha considerado particularmente adecuada durante el embarazo. En pacientes con parasitosis recurrente por *G. lamblia* hay que descartar una deficiencia de IgA o una inmunodeficiencia común variable.

### 3.4.2. Parasitosis por *Blastocystis hominis*

*Blastocystis hominis* es un protozoo que se aísla con mucha frecuencia en las heces de pacientes con clínica digestiva, y sigue siendo controvertido si se trata de un patógeno o de un comensal. Antes de considerar que el *blastocystis* es el responsable de los síntomas de un paciente debemos excluir otras causas de diarrea más graves. La presencia de *blastocystis* en las heces no nos debe distraer de pensar en otras posibilidades diagnósticas. Un estudio retrospectivo reciente realizado en nuestro medio demostró que la clínica digestiva más frecuente y predominante atribuida a *blastocystis* es la diarrea acuosa sin sangre (90 %). El 10 % restante presentaban dispepsia y distensión. El metronidazol consiguió erradicar el parásito en el 50 % de los casos, y añadiendo cotrimoxazol o paromomicina en los casos refractarios se curaron hasta el 75 % de los casos. Por lo tanto, se trata de un parásito difícil de erradicar. Además, la infección tiende a desaparecer espontáneamente. Otra opción terapéutica es la yodoquinol 650 mg v.o. tres veces al día durante veinte días.



## Abreviaturas

**Ac antiTGt** anticuerpos antitransglutaminasa tisular

**Ac PGD** anticuerpos antipeptidos de la gliadina deamidada

**AR** artritis reumatoide

**CPRE** colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

**DMO** densidad mineral ósea

**DSG** dieta sin glúten

**EATL** linfoma primariamente intestinal de tipo T

**EC** enfermedad celíaca

**EII** enfermedad inflamatoria intestinal

**EnteroRM** enterorresonancia

**IFI** inmunofluorescencia

**MTX** metotrexato

**NET** nutrición enteral total

**SeHCAT** <sup>75</sup>Se-homotaurocolato

**SGNC** sensibilidad al gluten no celíaca

**TAC** tomografía axial computada

**USE** ultrasonografía endoscópica

## Bibliografía

Babbin, BA, Crawford, K y Sitaraman, SV. (2006). Malabsorption work-up: utility of small bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 4, 1193-8. Revisión sobre lo que podemos esperar de la evaluación histológica de la biopsia duodenal en el estudio de un cuadro malabsortivo.

Branchi, F., Locatelli, M., Tomba, C., Conte, D., Ferretti, F. y Elli, L. (2016). Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: Time for a pragmatic roadmap. *Dig. Liver Dis*, 48, 578-86. Buena revisión sobre cómo y cuándo utilizar técnicas de imagen radiológicas o endoscópicas cuando se sospechan complicaciones por EC (linfoma, yeyunitis ulcerativa, etc.).

DeGaetani, M., Tennyson, CA., Lebwohl, B., Lewis, SK., Abu Daya, H., Arguelles-Grande, C., ... (2013). Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am. J. Gastroenterol* , 108, 647-53. Estudio que evalúa las etiologías de la atrofia duodenal que es debida a EC en el mundo occidental. Las más frecuentes (a pesar de ser muy infrecuentes) son la enteropatía *sprue like* por fármacos o la atrofia relacionada con enfermedades con activación del sistema inmune.

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, IRR., Mearin, MLL., Phillips, A, Shamir, R., ... (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 54, 136-60. Guía de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Buena revisión sobre los criterios diagnósticos y el manejo de la EC en la edad pediátrica.

Ludvigsson, JF, Bai, JC., Biagi, F., Card, TR., Ciacci, C., Ciclitira, PJ, ... (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* , 63, 1210-28. Guía de diagnóstico y tratamiento de la EC en la edad adulta de la British Society of Gastroenterology. Es más extensa que la anterior y aborda aspectos como el impacto de la EC en la calidad de vida y nuevas opciones de tratamiento. Niveles de evidencia del Centro de Medicina basados en la evidencia de Oxford.

Molina-Infante, J., Santolaria, S., Sanders, DS. y Fernández-Bañares, F. (2015). Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* , 41, 807-20. Revisión sistemática exhaustiva sobre el diagnóstico y el manejo de la sensibilidad al gluten no celíaca y diferenciación con la enfermedad celíaca de tipo Marsh I.

Moreno, M., Rodríguez-Herrera, A., Sousa, C. y Comino, I. (2017). Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients* , 9, 46. Revisión sobre diferentes métodos para evaluar la adherencia a la DSG: cuestionarios, serología, biopsia y detección de péptidos inmunogénicos de gliadina en las heces y la orina.

Rubio-Tapia, A., Hill, ID., Kelly, CP., Calderwood, AH. y Murray, JA. (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol* , 108(5), 656. Guía de diagnóstico y tratamiento de la EC de la edad adulta. Se comentan aspectos diferenciales con la EC de la edad pediátrica. Niveles de evidencia basados en la metodología GRADE.

Sleisenger y Fordtran *Enfermedades digestivas y hepáticas*, 10a. edición. Disponible para los estudiantes del aula. Varios capítulos permiten ampliar el conocimiento sobre fisiología y fisiopatología de los trastornos malabsortivos.

Tosca Cuquerella, J., Bosca-Watts, MM., Anton Ausejo, R., Tejedor Alonso, S., Mora De Miguel, F. y Minguez Perez, M. (2016). Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *J Crohns Colitis* , 10, 1245-53. Aprovechando la presentación de cuatro casos de pacientes con EII complicada con amiloidosis, se revisa la epidemiología, las características clínicas y el tratamiento de esta complicación.

Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F. y Vivas, S. (2018). New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol* , 41, 191-204. Buena revisión sobre las perspectivas futuras del tratamiento de la EC.