

Estrategias diagnósticas en la enfermedad celiaca

Sabino Riestra Menéndez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

La enfermedad celiaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten de los cereales (trigo, cebada y centeno) que se asocia a lesión de la mucosa del intestino delgado; esta enteropatía se produce, en sujetos genéticamente predispuestos (HLA-DQ2 o DQ8 positivo), como consecuencia de la respuesta del sistema inmune mucoso frente a un factor externo (gluten). La supresión del gluten de la dieta se sigue de la desaparición de los síntomas o alteraciones analíticas, así como de la normalización de la mucosa intestinal⁽¹⁾.

En la última década se ha producido una revolución en el conocimiento sobre la epidemiología de la EC; anteriormente, se consideraba un proceso poco frecuente, que afectaba exclusivamente a niños de origen caucásico y cursaba clínicamente con un patrón de malabsorción (diarrea, pérdida de peso, retraso en el crecimiento); actualmente, sabemos que es un proceso frecuente, de distribución mundial, que afecta tanto a niños como a adultos y que se manifiesta habitualmente como formas no clásicas (síntomas digestivos leves, extradigestivos o formas silentes)⁽²⁾. El desarrollo de métodos serológicos específicos ha permitido estudiar muestras de población general, demostrando que la EC es mucho más frecuente que lo esperado a partir de los registros de casos, pues, en realidad, predominan las formas atípicas o silentes, mayoritariamente no diagnosticadas⁽³⁾; así, el conocimiento de la gran heterogeneidad en las formas de presentación clínica (sintomática, silente, oligosintomática, extradigestiva, latente), así como la mejor definición y cribado de los grupos de riesgo o enfermedades asociadas a la misma (familiares, diabetes mellitus tipo I, síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, déficit selectivo de IgA, etc.), ha hecho que, en la práctica clínica, haya aumentado el número de pacientes diagnosticados de EC.

Una manera de representar las variadas formas de presentación de la sensibilidad al gluten ha sido mediante el llamado *iceberg celiaco*⁽⁴⁾; las estrategias diagnósticas que vamos a comentar en el presente tema pretenden

disminuir la parte sumergida de este iceberg, pues se ha visto que, por cada paciente conocido con EC, hay entre cinco y siete sin diagnosticar^(3,5); en nuestro medio, calculamos que sólo están diagnosticados un 15% del total de posibles celíacos existentes^(6,7).

VARIABLES QUE INFLUYEN EN LAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

Las estrategias diagnósticas van a estar condicionadas por varios factores que influyen en el tamaño de la porción sumergida del iceberg celiaco:

1. En primer lugar, el tipo de presentación clínica de la enfermedad hará que sea o no más fácil la sospecha de la misma; es obvio que la presencia de diarrea, retraso en el crecimiento o alteraciones analíticas propias de un cuadro de malabsorción van a hacer más sencillo el diagnóstico. El momento de la introducción del gluten en la alimentación infantil⁽⁸⁾ y la gran cantidad de gluten ingerido⁽⁹⁾ influirán tanto en el riesgo de aparición de la enfermedad como en la presentación clínica de la misma.

2. En segundo lugar, el conocimiento o no, por parte de los profesionales sanitarios, de las manifestaciones atípicas de la enfermedad (**Tabla I**) y de los grupos de riesgo o condiciones asociadas a la misma (**Tabla II**) también va a condicionar la sospecha clínica del proceso; viendo la gran heterogeneidad clínica de la EC, debe implicarse a distintos estamentos asistenciales (Atención Primaria y Especializada), así como a diversos especialistas (pediatras, gastroenterólogos de adultos, dermatólogos, ginecólogos, neurólogos, reumatólogos, internistas, hematólogos, etc.). En este sentido, es importante resaltar el papel de las asociaciones de celíacos, pues uno de sus objetivos fundacionales es la organización de actos científicos que favorezcan la divulgación entre el personal sanitario del conocimiento de la enfermedad.

Tabla I

Manifestaciones atípicas de la enfermedad celiaca

- Retraso en el crecimiento o baja estatura
- Osteoporosis, artropatía, dolores óseos, fracturas patológicas
- Ferropenia con o sin anemia, déficit fólico, hipoprotrombinemia, hipoesplenismo
- Menarquia tardía, amenorrea, menopausia precoz, abortos de repetición, impotencia, bajo peso al nacer
- Cefalea, depresión, neuropatía, ataxia
- Dermatitis herpetiformis. Defectos en el esmalte dentario. Aftas bucales
- Síndrome del intestino irritable. Dispepsia. Hipertransaminasemia criptogenética

Tabla II

Grupos de riesgo para la enfermedad celiaca

	Prevalencia de enfermedad celiaca
• Familiares de primer grado	5-10%
• Síndrome de Down	5,7%
• Síndrome de Turne	6,4%
• Déficit selectivo de IgA	7,7%
• Diabetes tipo 1	4,1%
• Enfermedades tiroideas	2-4%
• Enfermedad de Addison	12,2%
• Cirrosis biliar primaria	3-7%
• Hepatitis autoinmune	4,6%
• Nefropatía IgA	3,6%
• Síndrome de Sjögren	14,7%

3. Por último, las posibilidades de acceso de la población a las tecnologías sanitarias necesarias para el diagnóstico de la enfermedad (serología y biopsia intestinal) van a influir en el número de pacientes diagnosticados. Así, se han ideado métodos serológicos de bajo coste para su uso en países con menor nivel de desarrollo⁽¹⁰⁾; por otra parte, parece razonable el diagnóstico sin biopsia intestinal en ciertas poblaciones, como la saharauí, en las que la enfermedad es muy prevalente, las posibilidades de practicar estudios histológicos son prácticamente inexistentes y la serología ha demostrado un alto valor predictivo positivo de enteropatía por sensibilidad al gluten⁽⁹⁾.

¿POR QUÉ NO HACER CRIBADO MASIVO POBLACIONAL?

El objetivo de cualquier programa de cribado poblacional ha de ser el diagnóstico precoz de un proceso que lleve a una intervención terapéutica que pueda modificar la historia natural de la enfermedad. La OMS ha propuesto varias recomendaciones para poder aplicarse un programa de cribado poblacional a una determinada enfermedad; en principio, la EC cumpliría estas recomendaciones, pues: i) es prevalente (distribución mundial y afecta a una de cada 100-400 personas, según el área geográfica) y causa morbilidad significativa en la población (trastornos autoinmunes, infertilidad, osteoporosis, tumores); ii) la detección de la enfermedad es difícil desde un punto de vista clínico, pues son más frecuentes las formas silentes o atípicas que las manifestaciones de malabsorción; iii) se dispone de métodos serológicos de cribado sensibles y específicos, siendo la determinación

de anticuerpos antitransglutaminasa (tTG) el método de elección para el cribado de EC en la población general⁽¹¹⁾; iv) existe un tratamiento efectivo de la enfermedad, pues la supresión del gluten de la dieta se sigue de la desaparición de la sintomatología, la normalización de las alteraciones bioquímicas y la normalización de la mucosa intestinal; y v) si la enfermedad no es diagnosticada, pueden aparecer complicaciones severas, con un incremento de dos en el riesgo de mortalidad general⁽¹²⁾. Respecto a las complicaciones, unas derivan del síndrome de malabsorción (osteoporosis, anemia, retraso en el crecimiento, etc.); otras son por desencadenamiento de fenómenos autoinmunes (diabetes tipo I, tiroiditis, Sjögren, etc.); y también por un mayor riesgo de varios tipos de tumores, fundamentalmente linfomas intestinales⁽¹³⁾.

Como vemos, la EC cumple todos los criterios para recomendar el cribado masivo poblacional; sin embargo, hay ciertos aspectos aún no aclarados que hacen que esto no sea aplicable en la actualidad. Así, el valor predictivo positivo de los tests serológicos disminuye cuando se aplica a la población general⁽¹⁴⁾, las formas leves de enteropatía no suelen presentar anticuerpos séricos⁽¹⁵⁾ y no se conoce cuál es el mejor momento para hacer el cribado ni cada cuánto tiempo ha de ser repetido, pues una única determinación serológica negativa no descarta la aparición más tardía de EC⁽³⁾. Además, la dieta sin gluten es pobremente cumplimentada por celíacos adultos asintomáticos, interfiriendo incluso en la calidad de vida de los mismos, y el exceso de mortalidad asociado a la EC parece restringido al grupo con manifestaciones clínicas más graves (malabsorción) y con una pobre cumplimentación de la dieta, pero no a los celíacos con formas leves de la enfermedad⁽¹²⁾. Por todo lo anterior,

creemos que siguen faltando estudios que permitan saber si es coste-efectiva la implantación de un programa de cribado poblacional de la EC.

¿QUÉ CONOCEMOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN NUESTRO MEDIO?

Las estrategias diagnósticas han de basarse en el conocimiento de la epidemiología local de la EC, pues no podemos extrapolar los datos publicados de otras áreas, aunque éstas se encuentren próximas geográfica o socialmente. Así, aunque la base genética sea muy similar entre poblaciones próximas, el patrón de consumo de cereales puede ser causa de diferencias en la prevalencia⁽¹⁶⁾ y de cambios en la incidencia (epidemias)⁽¹⁷⁾ de la enfermedad. Así, un estudio promovido por la Unión Europea, y cuyos resultados preliminares han sido comunicados en Belfast en la X Reunión Internacional de Enfermedad Celiaca (abril 2004), demostró que la enfermedad es muy frecuente en Europa, pero que existen diferencias llamativas entre países, con prevalencias muy altas en Finlandia e Irlanda (1:67; 1:85) y bajas en Alemania (1:518). Probablemente, factores ambientales como el patrón de consumo de cereales (momento de introducción del gluten y cantidad de gluten ingerido), práctica de lactancia materna e infecciones intestinales, así como factores genéticos no conocidos, van a modular la epidemiología de la EC en un área geográfica concreta.

En España disponemos de datos basados en **casos diagnosticados** en los que se ha comunicado una incidencia de EC de 1/1.251 nacidos vivos⁽¹⁸⁾; estudios más recientes, en los que se ha realizado una **búsqueda de casos mediante cribado serológico**, han mostrado una prevalencia más elevada; así, se ha comunicado 1/389 en población general⁽⁶⁾ (tras seguimiento de la serie publicada, las cifras en > 14 años son 1/526), 1/443 en donantes de sangre⁽¹⁹⁾, 1/220 en niños de 10-13 años⁽²⁰⁾ y 1/118 en niños de 3 años⁽²¹⁾.

En Asturias, a fecha 31 de diciembre de 2004, hay 662 celíacos registrados en la Asociación Celiaca del Principado de Asturias (ACEPA), siendo la proporción mujeres/hombres de 2/1. Hasta 1992

se diagnosticaban menos de 10 celíacos por año; entre 1993 y 1996, entre 10 y 20; y desde 1997 se ha producido un incremento progresivo, hasta llegar a unas cifras en los últimos cuatro años de 80 a 90 pacientes nuevos por año (Figura 1). Existen actualmente más celíacos diagnosticados en edad adulta que en la edad pediátrica (55% frente a 45%), con un incremento importante del diagnóstico de formas del adulto en los últimos cinco años. Observamos dos grupos de edad con una mayor frecuencia de diagnósticos: 1-3 años en niños y 30-50 años en adultos (Figura 2). La edad media al diagnóstico en niños es de 42 meses, diagnosticándose el 67% de los casos antes de los 3 años de edad; en adultos, la edad media al diagnóstico es de 41 años, siendo sólo un 8% de casos diagnosticados en mayores de 60 años. Teniendo en cuenta la pirámide de población asturiana, así como la prevalencia estimada de la EC en los distintos tramos de edad^(6,19-21), podemos considerar que, en nuestro medio, está diagnosticado uno de cada tres o cuatro celíacos (Figura 3).

En 1985 se produjo en Suecia una epidemia de EC⁽¹⁷⁾, que se manifestó con formas digestivas en lactantes, pero también más tardíamente con formas paucisintomáticas en niños pertenecientes a las cohortes que habían nacido durante la epidemia; como factores de riesgo, se describieron la edad de introducción del gluten, la cantidad de gluten introducido y la prolongación o supresión de la lactancia materna en el momento de introducir el gluten. En España, se ha visto un aumento de la incidencia

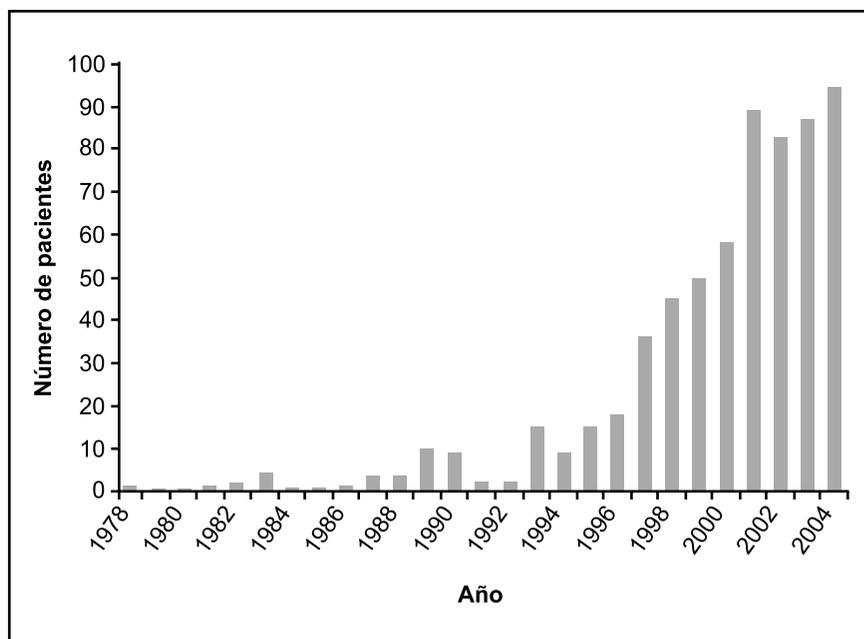


Figura 1. Pacientes celíacos diagnosticados anualmente en Asturias, durante el periodo 1978-2004.

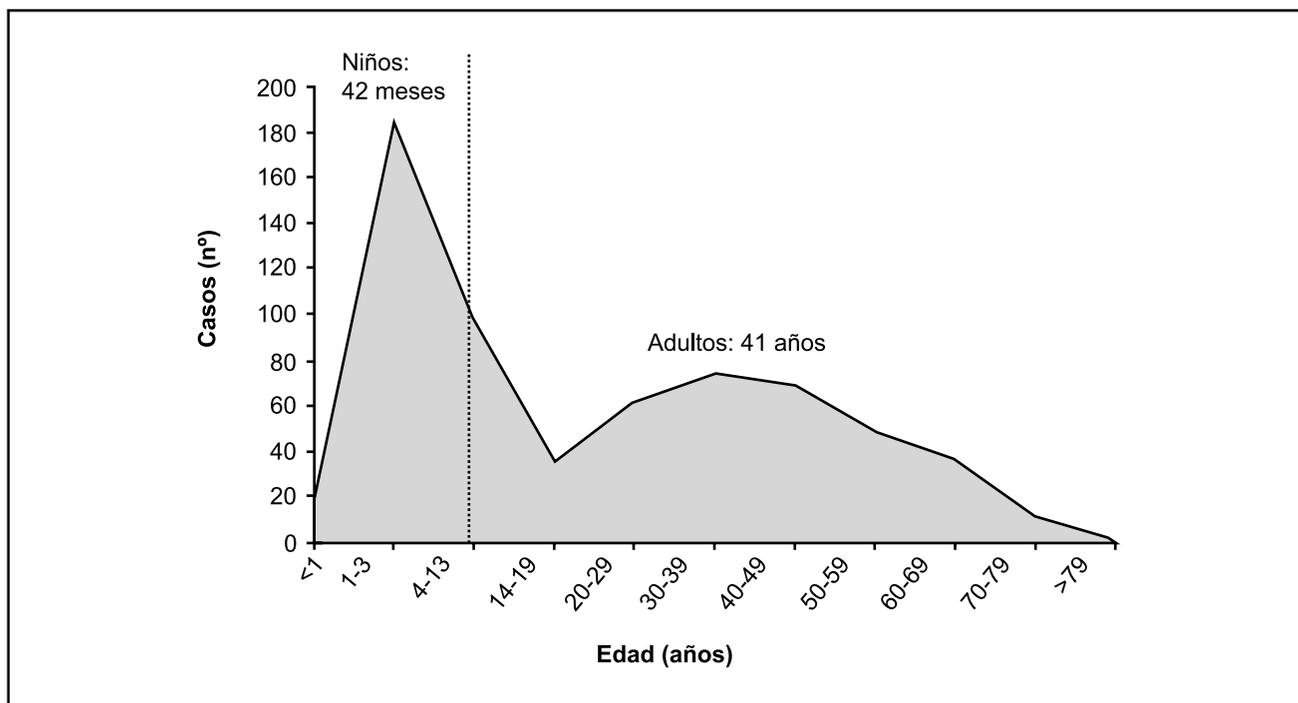


Figura 2. Edad al diagnóstico de la enfermedad celiaca en Asturias.

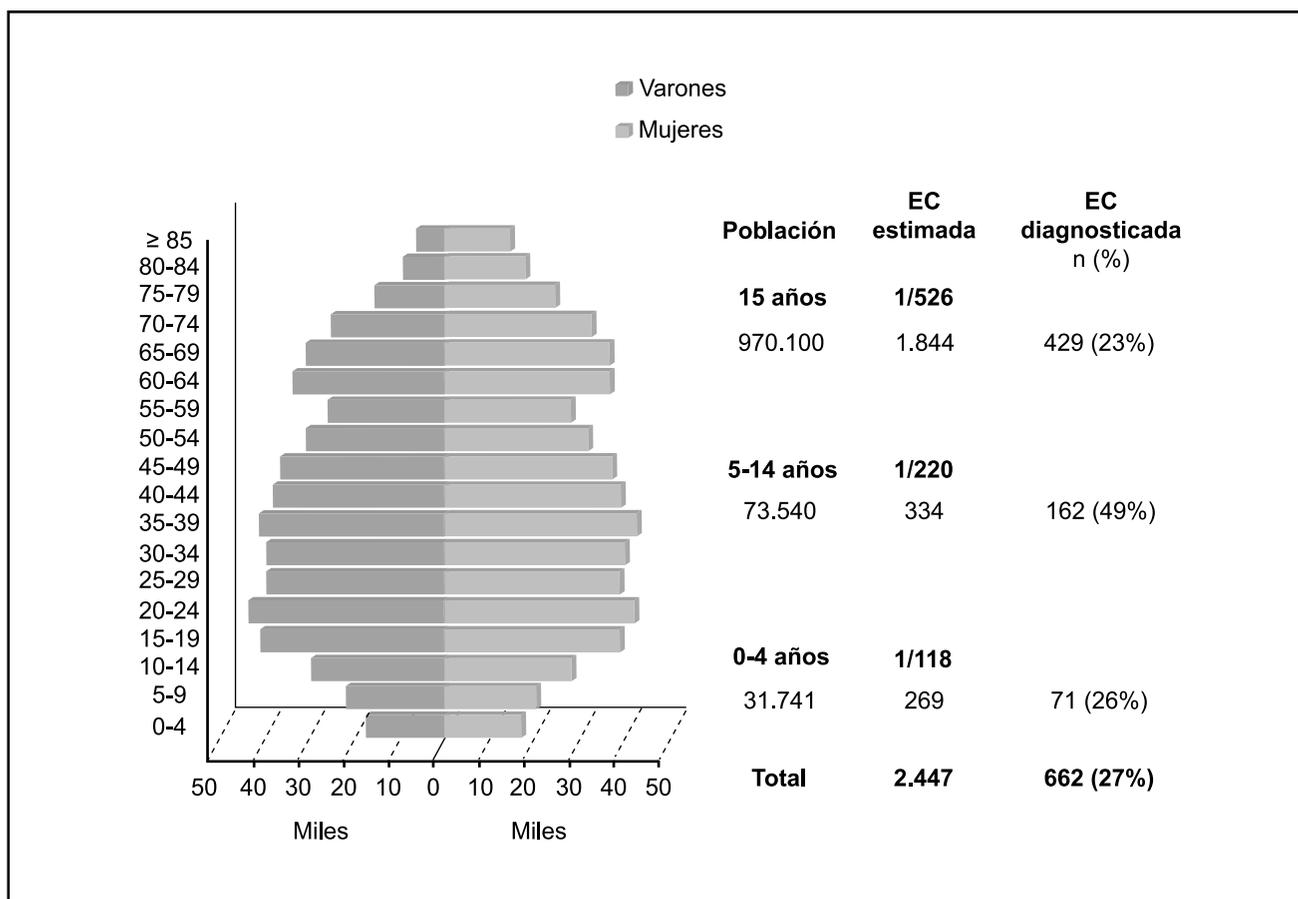


Figura 3. Datos estimativos sobre la enfermedad celiaca diagnosticada en Asturias.

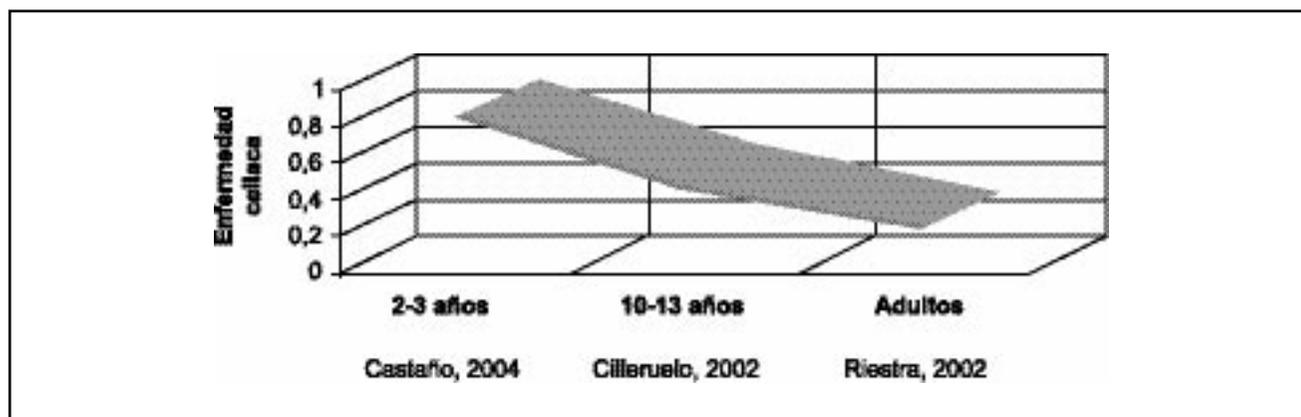


Figura 4. Modelo epidemiológico probable de la enfermedad celiaca en España, según los estudios publicados.

de EC en la Comunidad Valenciana, con formas sintomáticas digestivas en lactantes menores de dos años⁽²²⁾, mientras que, en Asturias, durante los años 2001-2003, se ha multiplicado por dos el número de niños diagnosticados de EC, exclusivamente en el grupo de menores de tres años. Por todo lo anterior, probablemente existan factores ambientales que puedan estar modificando la epidemiología de la EC en nuestro medio.

Otro aspecto importante a conocer es la forma de la curva de frecuencia de la enfermedad por grupos de edad. En Europa, hay al menos dos modelos epidemiológicos; en primer lugar, estaría el que podríamos llamar modelo italiano, según el cual hay una disminución de la EC según aumenta la edad de la población (línea descendente)⁽²³⁾; en segundo lugar, estaría el modelo inglés, en el cual la frecuencia de la EC es similar en todos los grupos de edad (línea recta)^(24,25). En España, podemos observar en los estudios parciales publicados una tendencia a disminuir la prevalencia de la EC con la edad (0,85% en dos o tres años; 0,45% en 10-13 años; y 0,23% en adultos)^(6,20,21) (Figura 4). ¿Cuál es la explicación de esta curva epidemiológica descendente? Por una parte, es conocido el mayor riesgo de mortalidad, tumores y enfermedades autoinmunes de los pacientes celiacos no diagnosticados o que no siguen la dieta sin gluten; por otra parte, factores ambientales han podido influir claramente en la frecuencia de la EC en las distintas cohortes de edad (probablemente el tipo de lactancia y la edad de introducción del gluten eran distintas hace años que ahora).

Una vez descartado el cribado masivo poblacional, y teniendo en cuenta los datos epidemiológicos referidos previamente, es necesario diseñar una estrategia de búsqueda activa de casos en grupos de riesgo y condiciones asociadas, así como un alto índice clínico de sospecha ante manifestaciones digestivas leves o extradigestivas de la enfermedad. Para ello, vamos a tratar a continua-

ción sobre varios niveles de actuación que podrían tener como resultado un incremento en el número de celiacos diagnosticados en nuestro medio.

PAPEL DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Una aproximación que aumentaría el número de pacientes diagnosticados de EC es el cribado serológico a nivel de Atención Primaria de sujetos con síntomas o condiciones asociadas a la misma. Hin *et al.*⁽²⁶⁾, usando un cribado con EmA, detectaron 30 celiacos entre 1.000 sujetos que acudían al médico generalista con síntomas de síndrome del intestino irritable, o tenían anemia, antecedentes familiares de EC, diarrea, astenia, pérdida de peso, talla baja, retraso en el crecimiento, epilepsia, infertilidad, artralgia, eccema, enfermedades tiroideas o diabetes mellitus; el riesgo era elevado en los grupos de anemia, astenia crónica, diarrea y familiares de celiacos. Otro estudio similar llevado a cabo también en Gran Bretaña detectó 12 celiacos entre 1.200 sujetos⁽²⁷⁾, demostrándose la efectividad del cribado serológico en pacientes con síndrome del intestino irritable (3,3%), anemia (4,7%) y astenia crónica (3,3%). Otra aproximación diagnóstica sería la solicitud directa de estudios endoscópicos desde Atención Primaria, pues en ciertas áreas geográficas esto ha demostrado que incrementa el número de celiacos conocidos⁽²⁸⁾.

En España, aunque no se dispone de estudios publicados, se han comunicado, en la VI Reunión Nacional de Enfermedad Celiaca (Oviedo, marzo 2005), los resultados de un programa de coordinación entre Atención Primaria y Digestivo dirigido a aumentar el diagnóstico de pacientes celiacos en el Área Sanitaria de Avilés⁽²⁹⁾; el protocolo incluyó para estudio serológico pacientes con diarrea, anemia ferropénica, lesiones dérmicas pru-

riginosas de causa no aclarada, familiares de celíacos o retraso de crecimiento (esto último sólo en niños). Los resultados han sido alentadores, pues, por primera vez, han sido enviados casos con la sospecha de EC y de dermatitis herpetiforme desde Atención Primaria, y desde que se puso en marcha el programa, se ha duplicado el número de celíacos diagnosticados cada año.

Sin embargo, el resultado de cualquier programa de cribado de EC desde Atención Primaria va a estar condicionado por el grado de conocimiento y de implicación del personal sanitario en el diagnóstico de la enfermedad; es necesario divulgar conocimientos sobre manifestaciones de la enfermedad, métodos serológicos disponibles para el diagnóstico, significado del resultado de los mismos y actitud a tomar ante ellos (derivación o no a especialista de Digestivo). En este sentido, es destacable que sólo un 30% de sujetos con anemia ferropénica y serología positiva de EC son enviados al gastroenterólogo para descartar la enfermedad⁽³⁰⁾, lo cual no es más que una muestra del desconocimiento general existente sobre la EC.

PAPEL DE LOS BANCOS DE SANGRE Y LABORATORIOS DE BIOQUÍMICA

La ferropenia, con o sin anemia, es una forma frecuente de presentación de la EC⁽²⁾, pudiendo estar presente hasta en el 60% de los casos; la biopsia intestinal se encuentra incluida dentro del algoritmo diagnóstico de los pacientes con anemia ferropénica⁽³¹⁾. Por otra parte, la prevalencia de EC en pacientes con anemia es variable en los estudios publicados (1,8-13,7%)⁽³²⁻³⁷⁾; las diferencias se deben fundamentalmente a los distintos criterios de selección de los pacientes con anemia, ya que, si se incluyen anemias ferropénicas resistentes a tratamiento con hierro oral^(32,33) o sujetos en los que se han descartado otras causas de anemia⁽³³⁾, la frecuencia de EC ha sido mayor; por otra parte, la estrategia diagnóstica utilizada también influye en los resultados, dado que unos estudios han hecho cribado serológico previo a la biopsia duodenal^(32,34), mientras que en otros se practicó biopsia duodenal en todos los casos^(33,37) o sólo en aquellos en los que no se encontró otra causa que justificase la anemia⁽³⁶⁾.

El 1% de los donantes voluntarios de sangre no pueden donar debido a que presentan anemia; en ellos, si se hace una determinación de serología celiaca en el propio Banco de Sangre, pueden llegar a diagnosticarse como celíacos hasta un 6% de los mismos, fundamentalmente mujeres⁽³⁸⁾. En este nivel asistencial, no se plantearían problemas éticos en la determinación de serología celiaca a una población sana, puesto que es necesario

informar a su médico de Atención Primaria del hallazgo de anemia para que realice los estudios oportunos; algo similar ocurre cuando se detectan alteraciones en la bioquímica hepática, pues siempre se complementan los estudios en el propio Banco con serologías de los virus B y C de la hepatitis.

Otra forma de aproximarse a los pacientes con anemia sería a través de los laboratorios de análisis clínicos de los hospitales. Se ha demostrado la efectividad de hacer cribado serológico de EC en sujetos procedentes de la población general en quienes se detecta, en una analítica solicitada por su médico, un déficit de hierro y/o de ácido fólico; un 4,7% de 258 sujetos con estas alteraciones tuvieron EC en un estudio llevado a cabo en el Reino Unido⁽³⁹⁾. Prácticamente todos los casos diagnosticados de EC se encontraban asintomáticos desde el punto de vista digestivo, por lo que lo más probable es que hubiesen continuado sin diagnosticar. En esta estrategia diagnóstica es importante informar al médico responsable del paciente del significado de la presencia de anticuerpos específicos de EC y la necesidad de que sea derivado al gastroenterólogo para completar el estudio, dado que la ausencia de esta nota informativa suele ir acompañada de un alto porcentaje de inhibición diagnóstica por parte de Atención Primaria (el porcentaje de derivación pasaría del 30 al 80%)⁽³⁰⁾.

PAPEL DE LAS UNIDADES DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Si bien disponemos en la actualidad de métodos serológicos sensibles y específicos, la biopsia intestinal continúa siendo necesaria para el diagnóstico de la EC⁽⁴⁰⁾. La biopsia duodenal es una herramienta diagnóstica en el manejo de pacientes con diarrea crónica y con anemia ferropénica^(31,41), siendo estas manifestaciones frecuentes de la EC⁽²⁾. Por otra parte, ciertos síntomas del tracto digestivo alto (enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional) se han asociado en algunos estudios a la EC^(42,43), por lo que la biopsia duodenal durante la gastroscopia practicada para diagnosticar a estos pacientes podría también detectar celíacos con formas leves o atípicas. La gastroscopia permite la observación de ciertos signos endoscópicos que pueden hacer sospechar la existencia de la EC, pues suelen indicar la presencia de atrofia vellositaria: mucosa nodular, pérdida de pliegues duodenales, patrón en mosaico y festoneado de los pliegues⁽⁴⁴⁾.

Teniendo en cuenta lo anterior, las estrategias aplicables para aumentar el diagnóstico de pacientes celíacos a nivel de las Unidades de Endoscopia Digestiva podrían ser:

1. Realizar biopsia duodenal durante la gastroscopia, aunque ésta no se haya indicado en la solicitud de estudio endoscópico, siempre que se explore a pacientes con anemia y diarrea crónica; en realidad, únicamente se estarían siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas^(31,41), pues éstas ya han sido validadas en la práctica clínica diaria, habiéndose incluso demostrado que esta práctica es coste-efectiva en el caso de los sujetos con anemia⁽⁴⁵⁾. Una limitación en esta estrategia es el grado de cumplimentación de las guías clínicas, que en general es bajo; así, sólo se practicó biopsia duodenal durante la gastroscopia en pacientes con anemia en el 10% de los casos en EE UU⁽⁴⁶⁾ y en el 46% en el Reino Unido⁽⁴⁷⁾, existiendo además diferencias en esta práctica dentro de un mismo país⁽⁴⁶⁾.

2. Realizar biopsia duodenal en base a la presencia de signos endoscópicos característicos de EC, lo cual ha demostrado su efectividad⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, la sensibilidad de estos signos es menor cuando el estudio endoscópico fue indicado por motivos distintos a sospecha de EC⁽⁴⁹⁾. No obstante, la exploración cuidadosa del duodeno distal permite aumentar el número de pacientes diagnosticados de EC, incluso en sujetos sin sospecha previa de la misma, como se demostró en un estudio en el que los endoscopistas comenzaron a tener un interés especial en esta enfermedad⁽⁵⁰⁾. Lo que debemos de saber en este apartado es que la presencia de signos endoscópicos sugestivos de EC debe llevarnos a la práctica de biopsia duodenal, aunque ésta no se hubiese indicado, pero que la ausencia de los mismos no excluye la existencia de enfermedad.

3. Realizar biopsia duodenal sistemáticamente en todos los pacientes a quienes se les explora endoscópicamente el tracto digestivo alto; en teoría, dado que muchos de estos sujetos presentan síntomas que pueden ser manifestaciones de la EC, debería detectarse un número considerable de celíacos. Sin embargo, un estudio llevado a cabo en Finlandia⁽⁵¹⁾, en el que se practicó biopsia duodenal de forma rutinaria durante 9.971 gastroscopias, sólo detectó un 1,47% de celíacos (< 1% cuando había sólo síntomas digestivos altos y 5% cuando se sospechaba EC), por lo que esta aproximación no parece superior al cribado serológico en los grupos con bajo índice de sospecha clínica. Por otra parte, no existe experiencia en otras áreas geográficas en las que la epidemiología local puede ser diferente.

PAPEL DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EC

Los estudios genéticos (HLA DQ2/DQ8) son útiles en el manejo de la EC; dado que la casi totalidad de

los celíacos son DQ2 o DQ8 positivo, la ausencia de éstos prácticamente descarta la enfermedad en casos dudosos (sujetos con serología positiva y biopsia intestinal normal, o sujetos que siguen una dieta sin gluten sin tener confirmado el diagnóstico). Por otra parte, los estudios genéticos van a permitir que seleccionemos a los sujetos pertenecientes a grupos de riesgo y con cribado serológico negativo, en quienes es necesario hacer seguimiento posterior; por ejemplo, entre los familiares de los celíacos, un primer test serológico negativo no descarta que puedan desarrollar enteropatía posteriormente, por lo que se recomienda repetir la serología con una periodicidad aún no establecida, pero sólo en los DQ2/DQ8 positivo. Esta misma aproximación diagnóstica puede aplicarse en otros grupos de riesgo, fundamentalmente diabéticos tipo 1.

Recientemente se han comunicado resultados muy interesantes usando el estudio genético como método de cribado (no la serología) en familiares de celíacos y practicando biopsia duodenal en todos los que presenten predisposición genética⁽⁵²⁾; el porcentaje de familiares con EC detectados aumenta de forma significativa respecto a los datos publicados con cribado serológico⁽⁵³⁾, a expensas de sujetos con enteropatía leve (tipo I de Marsh), los cuales no presentan serología positiva en sangre periférica, pero sí en el sobrenadante del cultivo de mucosa duodenal. Un aspecto a destacar en algunos estudios recientes es que el 80% de los pacientes con enteritis linfocitaria (tipo I de Marsh) tenían síntomas sugestivos de EC, y que estos mejoraban tras la exclusión del gluten de la dieta⁽⁵⁴⁾. No obstante, son necesarios más estudios para poder saber con certeza cuál es el papel de los estudios genéticos como método de cribado de EC en grupos de riesgo o condiciones asociadas, además de ser necesarias más evidencias del beneficio de tratar con dieta sin gluten formas leves de enteropatía por sensibilidad al gluten.

Como conclusión, podemos decir que un mayor conocimiento de las formas de manifestarse la EC, junto a la mejor definición de los grupos de riesgo o condiciones asociadas a la misma, ha permitido diseñar estrategias diagnósticas de búsqueda de casos que implican a distintos estamentos asistenciales, así como el uso de distintos métodos de detección (serología, endoscopia, genética).

BIBLIOGRAFÍA

- Schuppan D. Current concepts of coeliac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42.
- Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.

3. Mäkki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
4. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res* 1992; 2: 14-24.
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Perdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti-gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996; 85 (Suppl 41): 29-35.
6. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
7. Riestra S, Fernández E, Bousoño C, Rodrigo L. Enfermedad celiaca del adulto. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 515.
8. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki Imiao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343-51.
9. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-8.
10. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet* 2002; 359: 945-6.
11. Gómez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, et al. Value of screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2785-90.
12. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-61.
13. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-71.
14. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, Torchio P, Valentini RA, Galatola G, et al. Serological screening of celiac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 1994; 35: 771-5.
15. Cursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 219-21.
16. Weile B, Cavell B, Nivenius K, Krasilnikoff PA. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 64-8.
17. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 165-71.
18. Vitoria JC, Sojo A, Martín E, Zuazo E, Corera M, Escudero F. Incidencia de la enfermedad celiaca en Vizcaya. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 251-3.
19. Garfia C, Acuña-Quiros D, García-Novo MD, Asensio J, Zancada G, Manzanares J. Prevalencia de la enfermedad celiaca en donantes de sangre de la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96 (Suppl 1): 19-20.
20. Cilleruelo-Pascual ML, Román-Riechmann E, Jiménez-Jiménez J, Rivero-Martín MJ, Barrio-Torres J, Castaño-Pascual A, et al. Enfermedad celiaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 321-6.
21. Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao R, Rica I, et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 80-4.
22. Ribes C. Prevalencia de la enfermedad celiaca. I.ª Jornada Andaluza sobre la Enfermedad Celiaca. Sevilla, 28 de enero de 2005.
23. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, Corrao G, Petrolani S, Giulianelli G, et al. The smaller size of the coeliac iceberg in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 917-9.
24. Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, et al. Undiagnosed celiac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004; 328: 322-3.
25. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-5.
26. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318: 164-7.
27. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Milford Ward A, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407-13.
28. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Pehkonen E, Laippala P, et al. High incidence and prevalence of adult celiac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1129-33.
29. López-Rivas L. Enfermedad celiaca en el Área Sanitaria de Avilés. Importancia de la coordinación entre Atención Primaria y Digestivo. VI Reunión Nacional sobre Enfermedad Celiaca. Oviedo, 18 de marzo de 2005.
30. Sinclair D, Duncan H. GAT happens to patients with positive tissue transglutaminase and endomysium antibody results in general practice? *J Clin Pathol* 2004; 57: 943-5.
31. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB, for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000; 46 (Suppl IV): iv1-iv5.
32. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 153-6.
33. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 132-7.

34. Ransford RAJ, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 228-33.
35. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004; 97: 30-4.
36. Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK, Lo TCN. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing celiac disease patients with iron deficiency anemia. *Postgrad Med J* 2004; 80: 475-77.
37. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in the evaluation of iron deficiency anaemia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 756-60.
38. Unsworth DJ, Lock RJ, Harvey RF. Improving the diagnosis of coeliac disease in anaemic women. *Br J Hematol* 2000; 111: 898-901.
39. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed celiac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55: 754-7.
40. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
41. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. 2.^a edición. *Gut* 2003; 52 (Suppl V): v1-v15.
42. Cuomo A, Romano M, Rocco A, Budillon G, Del Vecchio Blanco C, Nardote G. Reflux oesophagitis in adult coeliac disease: beneficial effect of a gluten free diet. *Gut* 2003; 52: 514-7.
43. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, Radaelli F, Velio P, Quatrini M, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1489-91.
44. Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, Sivak MV. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 407-15.
45. Harewood GC. Economic comparison of current endoscopic practices: Barrett's surveillance vs. ulcerative colitis surveillance vs. biopsy for sprue vs. biopsy for microscopic colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1808-14.
46. Harewood GC, Holub JL, Lieberman DA. Variation in small bowel biopsy performance among diverse endoscopy settings: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1790-4.
47. Patterson RN, Johnston SD. Iron deficiency anaemia: are the British Society of Gastroenterology guidelines being adhered to? *Postgrad Med J* 2003; 79: 226-8.
48. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741-4.
49. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F, Quatrini M, Bianchi PA, Conte D. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 714-6.
50. Vjero K, Martucci S, Alvisi C, Broglia F, Viera FT, Perigo M, et al. Defining a proper setting for endoscopy in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 675-8.
51. Collin P, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Laippala P, Kaukinen K. The hunt for celiac disease in primary care. *Q J Med* 2002; 95: 75-7.
52. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Salas A, et al. Early diagnosis of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives: usefulness of HLA-DQ^{**} typing, biopsy finding and autoantibodies in the culture supernatant of duodenal biopsy. *Gastroenterology* 2005; 125 (Suppl 2): A-254.
53. Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2344-9.
54. Esteve M, Fernández-Bañares F, Rosinach M, et al. Celiac disease: should be patients with Marsh I (lymphocytic enteritis) be treated with a gluten-free diet? *Gastroenterology* 2004; 126: 246A.