

# ARTÍCULO ORIGINAL: UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA TISULAR Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDAD CELÍACA EN PACIENTES DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE ENERO DEL 2008 A DICIEMBRE DEL 2010



*Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845*

ISSN  
2215-2741

Recibido: 29/03/2012  
Aceptado: 30/03/2012

Rándall Barahona Brenes<sup>1</sup>  
Paolo Duarte Sancho<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna. Hospital Max Peralta. Cartago, Costa Rica. [r\\_barahona007@yahoo.es](mailto:r_barahona007@yahoo.es)

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna. Asistente del Servicio de Medicina Interna No. 2, Hospital San Juan de Dios. Profesor Escuela de Medicina de la U.C.R. [paolo.duarte@ucr.ac.cr](mailto:paolo.duarte@ucr.ac.cr)

## RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad celíaca (EC) es un tipo de enteropatía que afecta el intestino delgado y se desencadena al ingerir alimentos que contienen gluten. El principal determinante antigénico que se ha encontrado es la antitransglutaminasa tisular (anti-tTG), una enzima del intestino delgado. Este estudio busca determinar la validez de los anti-tTG en la población del Hospital San Juan de Dios (HSJD) en el diagnóstico de EC ya que la experiencia clínica del centro sugiere una menor sensibilidad que la reportada en la literatura.

**Métodos:** se incluyó pacientes con edades mayores o iguales a doce años en los que se realizó medición de anti-tTG. Se excluyó pacientes con diagnósticos diferentes a EC, que estuvieran recibiendo esteroides o inmunosupresores, pacientes con cirugía gastrointestinal; portadores de

VIH/SIDA y pacientes que recibieran dieta libre de gluten. Se seleccionó aquellos casos con diagnóstico de EC, considerándose como portador cuando se tenía manifestaciones clínicas más histología compatible y/o respuesta a la dieta sin gluten. Se procedió a describir la edad, etnia, sexo, procedencia y enfermedades concomitantes así como a calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los anti-tTG IgA o IgG. Se describió el grado de severidad de las biopsias según la clasificación de Marsh así como la presencia de deficiencia de IgA.

**Hallazgos:** predominaron los pacientes del sexo femenino así como los grupos superiores de edad. La sensibilidad y especificidad encontradas para anti-tTG IgA fue del 17% y un 96% mientras que para la anti-tTG IgG se obtuvo 14.2% y 100% respectivamente. Los VPP y VPN fueron

75% y 100% en el caso de IgA y 65% y 62.5% en mediciones IgG. Muchas de las muestras histológicas fueron Marsh 3 o superior y no se encontró casos de deficiencia IgA en los pacientes estudiados.

**Conclusiones:** en cuanto a las variables epidemiológicas la EC se comporta de manera similar a lo descrito. No se encontró asociación con patologías clásicamente asociadas con la enfermedad. La validez de las pruebas anti-tTG en la población estudiada es mucho menor a la encontrada en la literatura.

### PALABRAS CLAVE

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Enfermedad celíaca. Clasificación de Marsh.

### ABSTRACT

**Background:** Celiac disease (CD) is a small intestine enteropathy that is caused by the ingestion of gluten protein in food. The main determinant found is the enzyme tissue transglutaminase, an enzyme of the small intestine. This study pretends to assess the validity of anti-tTG in patients admitted to HSJD with the diagnosis of CD, because the clinic experience suggests a fewer sensitivity as the report in literature.

**Methods:** The population studied was patients twelve years or older with positive serology for anti-tTG and excluded patients receiving steroids or immunosuppressive therapy, patients with gastrointestinal surgery, HIV/AIDS or being on a gluten-free diet. We consider patients as having CD those with symptoms, classic pathological changes and/or a response to free-gluten diet. Age, ethnicity, gender and frequency of chronic diseases were documented; and also sensitivity, specificity, PPV and NPV for anti-tTG was measured. A distribution according Marsh histological classification was made. The presence of IgA deficiency was evaluated.

**Findings:** We found CD was more frequent in women and older patients. The sensitivity and specificity found for anti-tTG IgA was 17% and 96%, whereas anti-tTG IgG was 14.2% and 100% respectively. The PPV and NPV were 75% and 100% in the case of IgA and 65% and 62.5% for IgG. Most of the histologic specimens were Marsh 3 or superior. IgA deficiency was not found.

**Interpretation:** The epidemiologic features in CD were similar to those describe in literature. It

was not found classic associated disorders to CD. The validity of anti-tTG for diagnosis of CD was lower as described.

### KEY WORDS

Celiac Disase. Tissue transglutaminase. Marsh classification.

### INTRODUCCIÓN

Dentro de los trastornos malabsortivos, la EC constituye una de las causas más importantes, con una prevalencia estimada de un 1% en poblaciones estadounidenses y europeas<sup>(1)</sup>. Dicha patología se relaciona con importante morbilidad y numerosas manifestaciones gastrointestinales y extraintestinales. Clásicamente se ha considerado como una enfermedad infantil sin embargo cada vez se diagnostica más frecuentemente en la población adulta entre la cual existe un mayor grado de presentaciones atípicas que dificultan su diagnóstico<sup>(1)</sup>.

La EC es una forma de enteropatía del intestino delgado que afecta a niños y adultos genéticamente predispuestos y que se desencadena al ingerir alimentos que contienen gluten. Muestra predisposición genética, relacionándose con los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en casi un 100% de los casos. Cabe destacar que dichos haplotipos también se encuentran también en un 20-30% de la población sana<sup>(1-2-3-4)</sup>.

Se denomina gluten a un tipo de proteína presente predominantemente en el trigo, el centeno y la cebada. Las proteínas del trigo se pueden clasificar en cuatro grupos: prolaminas (solubles en etanol), gluteninas (solubles en ácidos diluidos y soluciones alcalinas), globulinas (solubles en NaCl al 10 %) y albúminas (solubles en agua). El término gluten engloba tanto a las prolaminas como a las gluteninas. Asimismo las prolaminas son también conocidas como gliadinas<sup>(5-6)</sup>. Existen muchas secuencias de aminoácidos que pueden desencadenar respuestas inmunes aberrantes entre ellas hay una secuencia de 33 aminoácidos de la  $\alpha$ -gliadina que tiene la particularidad de sobrevivir a la digestión intestinal. Dicha secuencia logra penetrar la barrera epitelial llegando a la lámina propia donde interactúa con las células presentadoras de antígenos<sup>(1)</sup>.

Aunque es bien conocido que las gliadinas y gluteninas tienen un efecto tóxico en la EC se ha descrito que la avena puede ser bien tolerada en especial por pacientes con grados leves de la

enfermedad siempre que las cantidades ingeridas no sean mayores de 40 a 60 gramos (aproximadamente 2 oz). Aunque no es claro el mecanismo de tolerancia en caso de las avenas se propone que estas pudieran tener una cantidad menor de prolaminas o quizás aunque tengan secuencias homólogas al ser estas epítomos de menor tamaño no logren una activación adecuada de las células T<sup>(7)</sup>.

La presentación clínica incluye distensión y dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Junto a esto, existe una variedad de manifestaciones extraintestinales muchas de ellas producto de la malabsorción que incluyen: déficit de hierro, carencia de vitamina B12, osteopenia (por carencia de vitamina D), artritis. Asimismo la EC se asocia a una serie de patologías como Diabetes Mellitus tipo 1, patología autoinmune tiroidea, hepatopatía autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, miocarditis, dermatopatía por depósitos de IgA, síndrome de Down, pancreatitis, dermatitis herpetiforme y deficiencia de IgA. Por último, se ha descrito un riesgo aumentado de neoplasias en estos pacientes, principalmente linfomas y tumores gastrointestinales<sup>(1)</sup>.

Aparte de los elementos clínicos, se cuenta con una serie de métodos serológicos y de gabinete que ayudan al diagnóstico de esta patología. Entre los métodos citados se encuentran el estudio histológico del intestino delgado, pruebas serológicas (péptido gliadínico deaminado, anticuerpos IgA antiendomiso, anticuerpos anti-tTG tisular y anticuerpos antigliadina). También se puede aplicar pruebas dietéticas que involucran el retiro de productos ricos en gluten o la inclusión de estos<sup>(1)</sup>.

La literatura está a favor del uso de la medición de los anticuerpos antiendomiso y anti-tTG por su alta sensibilidad y especificidad siendo de 85-98% y 95-100% para los primeros y de 90-98% y 95-97% respectivamente para los segundos<sup>(8-9-10-11)</sup>.

La transglutaminasa tisular es una enzima que cataliza la transferencia de residuos de glutamina de una proteína a residuos de lisina de otra para formar un enlace covalente siempre que exista un ambiente rico en calcio. Asimismo esta enzima también deamida la glutamina, formando residuos de ácido glutámico que están cargados negativamente. Estos residuos calzan mejor en los sitios de unión de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 contribuyendo a aumentar la autoinmunidad en pacientes predisuestos<sup>(12)</sup>.

Nuestra institución cuenta desde hace varios años con la determinación de anticuerpos anti-tTG sin embargo la experiencia clínica de nuestro centro sugiere una sensibilidad mucho más baja sin que exista una explicación clara al respecto.

Se ha descrito varias causas que explican resultados falsamente negativos en la prueba de anti-tTG. Muchas de estas pruebas se basan en IgA y la deficiencia congénita de ésta se asocia con resultados falsamente negativos de la prueba. Además, en la EC se ha documentado un incremento de hasta 10 veces en la incidencia de deficiencia de IgA con respecto a la población general. Aun así la deficiencia de IgA en pacientes con EC es de solo un 2-3%<sup>(13-14)</sup>.

Muchos de los pacientes a los que se les efectúa la medición pueden estar consumiendo dieta libre de gluten ya sea por iniciativa propia o por recomendación médica lo cual también se ha asociado a resultados negativos en las serologías<sup>(15)</sup>. Las mediciones de anti-tTG IgA que utilizan inmunoabsorción ligada a enzimas son ligeramente inferiores a sus contrapartes basadas en inmunofluorescencia<sup>(16)</sup>.

Por otro lado se ha observado una relación entre los resultados serológicos de anti-tTG con la severidad de los cambios histológicos siendo que a menor severidad de estos menor la sensibilidad de la prueba<sup>(17-18-19-20)</sup>.

Por último existe una gran variedad de trastornos con una presentación clínica similar y que a su vez se asocian a atrofia de vellosidades intestinales lo que dificulta aún más el diagnóstico. En casos dudosos la presencia de HLA-DQ2/DQ8 es de utilidad en el diagnóstico, siempre que se tome en cuenta que puede encontrarse también en la población general<sup>(21)</sup>.

El propósito del estudio es conocer la utilidad de la determinación de anticuerpos anti-tTG en el diagnóstico de EC en pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios. En este centro de salud se ha utilizado varios tipos de medición de anti-tTG (IgA, IgG o ambas) de acuerdo tipo de kit y marca que la C.C.S.S. compró en los periodos respectivos. Los kits de laboratorio más utilizados en el HSJD son *D-Tek BlueWell* (TTCO2-96) que mide IgA e IgG de forma cualitativa y semicuantitativa así como el kit *Elia Celikey* que mide IgA o IgG siendo que el kit que compra la institución es a base de IgA. Por razones de economía de reactivos no se realizan mediciones cuantitativas o semicuantitativas en el HSJD.

La importancia de este trabajo radica en conocer la utilidad de dichos anticuerpos en el diagnóstico de EC como se describe en la literatura. Esto debido a que la experiencia clínica en nuestro centro parece contradecir la alta sensibilidad de la prueba en nuestra población y por lo tanto su utilidad. Este conocimiento sería útil debido a:

- La EC muchas veces es de difícil diagnóstico y este puede retrasarse mucho tiempo desde el comienzo de los síntomas. La medición de anticuerpos anti-tTG ha simplificado esta situación ya que tiene gran sensibilidad y especificidad y constituye un valioso elemento que orienta al clínico; sin embargo, de cuestionarse su validez no podría descartarse la enfermedad con base en un único criterio serológico.
- Ampliaría el conocimiento de la enfermedad y su comportamiento en nuestros pacientes y a la vez podría plantear interrogantes sobre el comportamiento de la misma y sus bases inmunológicas lo cual puede emplearse en futuras investigaciones.

### POBLACION Y MÉTODOS

Se incluyó a todos aquellos pacientes de 12 años o más de cualquier sexo o grupo étnico atendidos en el HSJD en los que se realizó medición de anticuerpos anti-tTG de enero de 2008 a diciembre de 2010 según el programa *LabCore* que se utiliza en dicho centro.

De los pacientes citados anteriormente se procedió a excluir a los siguientes:

- Pacientes con trastornos malabsortivos diferentes de la EC.
- Pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal que predisponga a síndromes de malabsorción ya que por sí mismos pueden dar síntomas y deficiencias nutricionales similares a los de la EC.
- Pacientes con infección por VIH debido a que dichos pacientes son propensos a sufrir de infecciones oportunistas y neoplasias del tracto gastrointestinal que son causas de diarrea crónica y cuyo diagnóstico diferencial sería difícil de lograr para los propósitos del estudio.
- Encontrarse recibiendo dieta libre de gluten al momento del diagnóstico: este criterio elimina a los pacientes en los cuales la medición se hizo con fines de seguimiento por

ser causa conocida de negativización de las pruebas anti-tTG.

- Pacientes recibiendo terapia con esteroides o inmunosupresores ya que podría verse afectada la histología así como las manifestaciones clínicas.

Una vez aplicados estos criterios se logró reunir un total de 79 expedientes para revisar. Seguidamente se buscó cuáles de estos pacientes tenían diagnóstico compatible con EC independientemente de si tenían el anticuerpo positivo o no. Se consideró a un determinado paciente como portador de EC cuando se le describía clínica compatible, más hallazgos histológicos y/o respuesta clínica a la dieta libre de gluten. Se encontraron 27 pacientes que cumplían el criterio de portador de EC.

Se tomaron como manifestaciones clínicas compatibles: diarrea, meteorismo, flatulencia, pérdida de peso, signos y síntomas de deficiencia de hierro y vitamina B12, deficiencia de vitamina D, osteopenia, osteoporosis, cefalea y neuropatía periférica (atribuible o no a carencia de vitamina B12).

Los casos considerados como portadores de EC fueron separados según variables como edad, sexo, etnia, procedencia y enfermedades concomitantes. Debido a la falta de información en la mayoría de los expedientes no se pudo determinar el grupo étnico de los pacientes.

Se procedió a determinar también que tipo de medición de anticuerpo anti-tTG se usó (IgA e IgG), así como el número y porcentaje de resultados positivos verdaderos y falsos así como resultados negativos verdaderos y falsos. De esta forma se pudo determinar la determinar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cada tipo de prueba.

Aquellos pacientes a los que se les había realizado biopsia intestinal se dividieron según la Clasificación de Marsh por ser la de mayor uso.<sup>(24)</sup> La misma se describe a continuación:



### Clasificación de Marsh

- **Tipo 0:** Mucosa normal.
- **Tipo 1:** Lesión infiltrativa aumento de linfocitos intraepiteliales.
- **Tipo 2:** Lesión hiperplásica: Tipo 1 + elongación de criptas
- **Tipo 3:** Lesión destructiva: Tipo 2 + atrofia vellositaria. Se divide en tres grupos:
  - 3a Atrofia vellositaria parcial
  - 3b Atrofia vellositaria subtotal
  - 3c Atrofia vellositaria total
- **Tipo 4:** Lesión hipoplásica: Atrofia total + Hipoplasia de criptas.

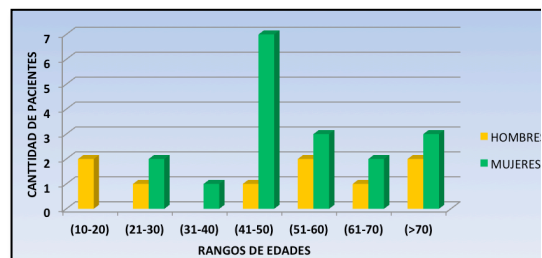
Por último se procedió a clasificar aquellos pacientes con diagnóstico comprobado de EC según la presencia de deficiencia de IgA definida como niveles menores de 7 mg/dL (deficiencia completa) o mayores de 7 mg/dL pero menores de 2 desviaciones estándar del valor ajustado para la edad (deficiencia parcial).

El estudio cumple con los principios fundamentales de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia, así como toda implicación bioética concerniente en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y las Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, así como los lineamientos institucionales establecidos con el fin de evitar cualquier tipo de daño a los participantes de la investigación. Asimismo se respetó en todo momento la privacidad de los participantes en todo momento.

### RESULTADOS

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 79 casos de los cuales se encontraron 27 pacientes que se identificaron como portadores de EC. De ellos 9 (33%) eran hombres y 18 (67%) mujeres. Siete pacientes (26%) se encontraron en el rango de 41 a 50 años, siendo esta la edad más frecuente entre los diagnosticados. La distribución por grupos de edad fueron bastante similares en los hombres, no así para las mujeres cuyo número fue evidentemente mayor en el grupo de los 41-50 años siendo que la predominancia en ese rango de edad se da principalmente en base al grupo de mujeres tal y como se representa en la Fig. 1.

Fig. 1. Pacientes con EC según edad y sexo.



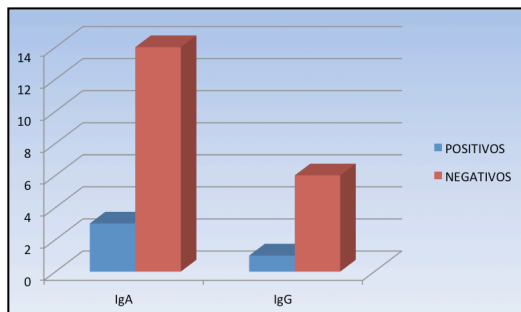
Tomando en cuenta el total de los casos se encontró tres pruebas positivas verdaderas (6.8%) y un falso positivo (2.27%) en las determinaciones de anti-tTG IgA así como una medición positiva verdadera (5.8%) y ningún falso negativo en las determinaciones de tipo IgG.

Asimismo los resultados negativos verdaderos falsos fueron 26 (59%) y 14 (31.8), 16 (58.8%) y 6 (35%) respectivamente según se midiera IgA o IgG. Hubo solo un falso positivo en el grupo de la IgA. Este era el caso de un paciente que se estaba estudiando por anemia por deficiencia de hierro que tenía serología positiva por IgA pero cuya biopsia fue normal.

En el grupo de pacientes con diagnóstico comprobado de EC solo se encontró 3 casos que tuvieran algún tipo de anticuerpo anti-tTG positivo y en la gran mayoría (89%) la medición fue negativa. A 17 pacientes se les midió IgA, 7 pacientes se les midió IgG y en 10 casos se reportaron negativos por Ig Total sin especificarse si se trataba de una inmunoglobulina o de otra.

El número de pruebas realizadas en total fue mayor al de los pacientes estudiados debido a que en ocasiones se reportaba un tipo específico de anti-tTG o varios en un mismo paciente de acuerdo a la disponibilidad de reactivos existente al momento de la prueba, esto tomando en cuenta el total de casos. Ahora bien, entre los 27 pacientes estudiados se realizaron 24 mediciones de anti-tTG de los cuales 17 (70.8%) fueron de tipo IgA y 7 (29.2%) fueron de tipo IgG. Los resultados que se reportaron como Ig total no pudieron incluirse dentro de los cálculos por no poderse identificar el tipo de inmunoglobulina que se midió en la mayoría de los casos. Dentro de los pacientes en los que se reportó Ig total y eran portadores de EC se encontró un caso positivo (que correspondía a IgA) y 13 pruebas negativas (Fig. 2).

**Fig. 2. Anticuerpos anti-transglutaminasa según subtipo.**



La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los diferentes tipos de Anti-tTG se exponen en la Tabla 1.

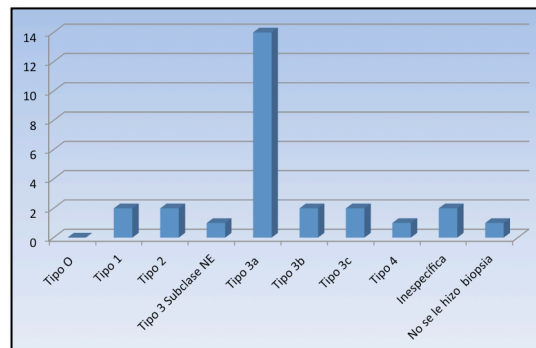
**Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) según tipo de anticuerpo antitransglutaminasa.**

	IgA	IgG
Sensibilidad (%)	17	14,2
Especificidad (%)	96	100,0
VPP (%)	75	100,0
VPN (%)	65	62,5

Solo se les realizó cuantificación de IgA a doce pacientes (44.4%), sin embargo en los pacientes en los que se les midió no se encontró ningún caso de deficiencia de IgA.

Cuando se ordenó a los pacientes según los hallazgos histológicos se observó que 19 (73%) correspondían al tipo 3a de la clasificación de Marsh y 21 (80.8%) tenían clasificaciones de tipo 3 o superior. Hubo dos casos cuya biopsia fue inespecífica y el diagnóstico se hizo con base en la presencia de manifestaciones clínicas y respuesta a la dieta libre en gluten. Asimismo en uno de los casos no se encontró reporte histológico. El paciente se había realizado biopsia duodenal en un centro privado pero no se anotaba el reporte de este en el expediente, se incluyó en el estudio por tener clínica compatible y respuesta franca a la dieta (Fig. 3).

**Fig. 3. Distribución de pacientes según hallazgos histológicos (Clasificación de Marsh)**



Asimismo dentro de las enfermedades concomitantes que tenían estos pacientes se encontró ocho (29.6%) pacientes con dislipidemia así como tres pacientes con Hipertensión Arterial, tres pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, cuatro con Hipotiroidismo y dos con Osteopenia. Se documentaron algunos pacientes con enfermedades aisladas entre los que se encuentran: un paciente con cardiopatía isquémica, uno con dermatitis herpetiforme, un paciente migrañoso, uno con colelitiasis, uno con hiperprolactinemia (que se encontraba en estudio), uno asmático y un paciente portador de artrosis severa. Estos últimos cuatro por padecer condiciones no asociadas a EC se agruparon bajo la categoría “otros” (Ver Tabla 2).

**Tabla 2. Enfermedades concomitantes en pacientes con EC.**

Enfermedades concomitantes	Casos
Dermatitis herpetiforme	1
Migraña	1
Osteopenia	2
Hipertensión Arterial	3
Diabetes Mellitus tipo 2	3
Hipotiroidismo	4
Dislipidemia	8
Otros	4

**DISCUSIÓN**

Se encontró un predominio claro de mujeres en la muestra, hallazgo que concuerda con lo reportado en la literatura que describe una incidencia por género de aproximadamente dos a uno. Asimismo la edad más frecuente de presentación correspondió al grupo de los 41-50 años lo cual

coincide con los estudios reportados en la literatura cuya edad media se reporta en 45 años<sup>(4-22)</sup>. A esto se suma el hecho de que la mujer tiende a utilizar más los servicios de salud por factores socioculturales.

Se observó también una prevalencia alta en los grupos de la población de más edad siendo que un 29% es mayor de 50 años y un 18.5% supera los 60 años lo cual es similar a los rangos encontrados en diversas publicaciones que reportan un rango de 19-34 % en dicha población<sup>(4-23)</sup>. Este fenómeno podría estar relacionado con el mayor conocimiento que existe en la población sobre la enfermedad; al retraso en el diagnóstico por la mayor frecuencia de presentaciones atípicas en este grupo etario, así como a la existencia de nuevos y mejores métodos diagnósticos.

En cuanto a los lugares de procedencia casi todos los pacientes estudiados provienen de San José algo que no es de extrañar pues la mayoría del área de atracción del Hospital San Juan de Dios es de esa provincia. Sin embargo la distribución específica por cantón muestra una predilección por áreas urbanas y de mayor bienestar socioeconómico. La relación de la EC con el estado socioeconómico no se ha estudiado mucho aunque algunos estudios sugieren que el bajo nivel socioeconómico y ciertas condiciones de higiene asociada a este pudieran funcionar como un factor protector contra la EC al igual que otras enfermedades autoinmunitarias. Se plantea que la mayor exposición a antígenos ambientales y microbianos de forma temprana genera una mayor maduración del sistema inmunitario previniendo la aparición de reacciones aberrantes de este<sup>(24)</sup>. Aunque muchos de los casos en el presente estudio provienen de áreas urbanas, existen sectores de mayor o menor nivel socioeconómico dentro de cada una de ellas y por el tipo de estudio realizado no se pudo determinar la procedencia exacta de cada paciente en los cantones respectivos. Lo anterior constituye una limitación del estudio pues no se puede afirmar con certeza el status socioeconómico de los casos estudiados.

La medición de anticuerpos anti-tTG fue poco sensible y aunque no se realizaron los dos tipos de medición (IgA e IgG) en todos los pacientes la sensibilidad sigue siendo baja para los dos grupos de mediciones, ninguna de las cuales supero el 17%. La especificidad, sin embargo, es similar a lo que se describe en la literatura manteniéndose siempre superior al 96%. Esta carencia de sensibilidad no puede explicarse por el tipo de prueba anti-tTG utilizada pues los resul-

tados fueron uniformemente bajos en todos los tipos de prueba. Se ha demostrado que la medición de anti-tTG tipo IgG tiene una menor sensibilidad que es cercana al 70% pero nunca tan baja como la observada en el estudio<sup>(1-17)</sup>. El hecho de no se reportaran los mismos tipos de prueba en todos los pacientes constituye una limitación de estudio. Además el hecho de no poderse especificar el tipo de inmunoglobulina medida en los casos que se reportaron como Ig total disminuye el número de casos utilizables y por tanto el poder del estudio.

Si bien es cierto el tamizaje por deficiencia de IgA se realizó en menos de la mitad de los pacientes no se encontró un solo caso de esta entre el grupo de pacientes celíacos por lo que no se puede justificar la baja sensibilidad de la anti-tTG con base en esta deficiencia.

Cuando se examinan los resultados de las muestras histológicas se observa que existe una tendencia hacia los tipos más avanzados de la enfermedad en especial al estadio 3, lo cual es congruente con lo encontrado por otros investigadores<sup>(22)</sup>. Es conocida la existencia de casos de EC con serología negativa pero esto se asocia casi siempre a tipos histológicos bajos<sup>(25-26-27)</sup>. El predominio de casos con atrofia en la biopsia intestinal va evidentemente en contra de que este factor juegue un papel importante en el fenómeno.

Está descrito que la EC puede tener un compromiso en parches de la mucosa y por tanto el número de biopsias tomadas puede reducir el porcentaje de positividad de las mismas. Esta podría ser una limitante debido a que el número de muestras tomadas no se describe en los reportes de muchas de las endoscopías o se anota con términos vagos como "varias" o "múltiples biopsias". Esto puede haber disminuido la cantidad de pacientes considerados portadores de EC. Sin embargo, se espera que el impacto de este factor en los resultados sea escaso, pues de tomarse al menos 2 biopsias la sensibilidad puede elevarse al 90%. Idealmente debería de tomarse al menos cuatro muestras, hecho de esa forma la sensibilidad se eleva a 100%<sup>(28)</sup>.

Por otro lado desde el punto de vista molecular una posibilidad es que haya otras proteínas distintas de la antitransglutaminasa actuando como factor antiendomiso<sup>(1-29)</sup>. También hay que recordar que la prueba usada en nuestro hospital es una prueba cualitativa y no cuantitativa por lo que podría tener un corte diferente al usado en la

mayoría de la literatura que ya de por sí es variable en los diversos estudios<sup>(30)</sup>. Por último se han descrito una serie de trastornos que se presentan con atrofia intestinal en la biopsia y otros hallazgos que pueden confundirse con EC entre las que se encuentran: sobrecrecimiento bacteriano, linfoma intestinal, síndrome de Zollinger-Ellison, enteropatía autoinmune, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, sprue tropical, giardiasis e inmunodeficiencia común variable. Al ser un estudio retrospectivo no puede darse seguimiento a los casos estudiados por lo que no se puede descartar del todo la presencia de muchos de estos trastornos<sup>(31)</sup>.

Llama la atención la carencia de condiciones clásicamente asociadas con la EC como la osteopenia y la dermatitis herpetiforme en los pacientes del estudio. En este sentido se debe tomar en cuenta que estas por lo general son poco buscadas y en muchos de los casos no se había efectuado ningún estudio para detectar su existencia. La asociación con hipotiroidismo es de sobra conocida e incluso se ha propuesto que los mismos anticuerpos anti-tTG reaccionen con el tejido tiroideo causando su disfunción. La predominancia de hipotiroidismo sobre hipertiroidismo también coincide con la literatura aunque su frecuencia (14.8% de los pacientes) parece ser mayor que la reportada de 1.5-6.7%. Sin embargo debido al escaso número de pacientes del presente estudio y al tratarse de un trabajo efectuado en un solo centro de salud no puede corroborar con certeza que exista o no un aumento en la frecuencia de patología tiroidea entre los pacientes celíacos a nivel local<sup>(32)</sup>.

Existe un 11% de los pacientes en lo que se documentó Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus 2. A ninguna de las dos entidades se les ha descrito asociación con la EC pero debemos recordar que son enfermedades muy prevalentes y que su prevalencia general en la población costarricense es similar a lo encontrado en el presente estudio. Esto sobre todo si se toma en cuenta el grupo de edad al que pertenecen las personas estudiadas. Al igual que las dos patologías anteriores el porcentaje de pacientes dislipidémicos (26%) es similar al encontrado en los estudios nacionales e incluso en dichos estudios se reporta prevalencias de hasta 44 % en los grupos mayores de edad<sup>(33)</sup>.

Aunque los hallazgos del presente estudio deben confirmarse con un mayor número de pacientes los datos sugieren que en su mayor parte la enfermedad parece comportarse epidemiológica-

mente similar a lo descrito en la literatura. Existe además una discrepancia entre el grado histológico avanzado de la EC con la positividad de las serologías, lo que nos lleva a sugerir que en nuestro país el diagnóstico de esta enfermedad no puede descartarse únicamente con base en serologías pues como se ha visto no son lo suficientes para en su diagnóstico.

## CONCLUSIONES

En cuanto a las variables epidemiológicas como edad, sexo o enfermedades asociadas no hubo discordancias con lo encontrado en la literatura aunque el tamaño de la muestra impide sacar conclusiones certeras en cuanto en este sentido.

En concordancia con la experiencia clínica en el HSJD se encontró una sensibilidad muy baja de la medición de anticuerpos anti-tTG. Si bien es cierto el estudio se realizó en un solo centro de salud y cuanta con un número pequeño de pacientes, los resultados sugieren que no se puede descartar la EC con base en las serologías que tenemos disponibles.

Es llamativa la poca uniformidad en los reporte de anti-tTG lo cual dificulta la interpretación de los datos del trabajo e incluso de cada caso en particular. La variabilidad de marcas producto de la comprar de los kits de laboratorio hace difícil comparar un equipo sobre otro y añade la limitación de no poderse determinar con cuál de estos productos se hizo una u otra medición. Aun así la inesperadamente baja sensibilidad de los mismos no parece justificarse por la calidad de los kits. A esto hay que agregar que los reactivos se utilizan poco y existe el riesgo de que sobrepasen su fecha de vencimiento.

Otro problema importante fue la variabilidad en los reportes de las biopsias los cuales no se apeaban en muchos casos a la clasificación de Marsh o contenían términos vagos o inespecíficos por lo que hubo que eliminar muchos pacientes de la muestra. Igualmente esa terminología vaga hace altera los sistema de registro haciendo muy difícil la localización de biopsias compatibles con EC desde los sistemas automatizados. Todos estos aspectos son motivo de reflexión que pueden servir para mejorar nuestros sistemas de reportes y registros y podrían facilitar la realización de futuras investigaciones sobre el tema.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Gastroenterological Association (AGA) Institute *Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease*. Gastroenterology 2006;131:1981-2002.
2. Bai J Zeballos E Fried M *et al*. *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines: Celiac Disease*. 2007. [http://www.worldgastroenterology.org/global\\_guidelines.html](http://www.worldgastroenterology.org/global_guidelines.html)
3. Kelly CP. *Celiac Disease: Non Invasive Test to Screen for Gluten Sensitive Enteropathy and to Monitor Response to Dietary Therapy*. Dublin University, Trinity College, Dublin. 1995.
4. Megiorni F Mora B Bonamico M Barbato M Montuori M Viola F *et al*. *HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects*. Am J Gastroenterol 2008;103:997-1003.
5. Troncone R Auricchio S De Vincenzi M Donatiello A Farris E Silano V. *An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987;6:346-350.
6. Vader LW Stepniak DT Bunnik EM Kooy YM de Haan W Drijfhout JW *et al*. *Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains*. Gastroenterology 2003;125:1105-1113.
7. Schmitz J. *Lack of oats toxicity in celiac disease*. BMJ 1997;314:159
8. Kelly CP Feighery CF Gallagher RB Gibney MJ Weit DG. *Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva and intestinal secretions*. Dig Dis Sci 1991;36:743-751.
9. Hopper AD Cross SS Hurlstone DP McAlindon ME Lobo AJ Hadjivassiliou M *et al*. *Pre-endoscopy Serological Testing for Coeliac Disease: Evaluation of a Clinical Decision Tool*. BMJ 2007;334:729
10. Hopper AD Hadjivassiliou M Hurlstone DP *et al*. *What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:314-320.
11. Tonutti E Visentini D Bizzaro N Caradonna M Cerni L Villalta D *et al*. *The role of anti-tissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of celiac disease: a French-Italian multicentre study*. J Clin Pathol 2003;56:389-393.
12. Dieterich W Ehnis T Bauer M Donner P Volta U Riecken EO *et al*. *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease*. Nat Med 1997;3:797-801.
13. Cataldo F Marino V Bottaro G Greco P Ventura A. *Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency*. J Pediatr 1997; 131:306-308.
14. Collin P Mäki M Keyriläinen O Hällström O Reunala T Pasternak A. *Selective IgA deficiency and coeliac disease*. Scand J Gastroenterol 1992;27:367-371.
15. Leffler DA Dennis M Edwards George JB Jamma S Magge S Cook EF *et al*. *A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey For Adults With Celiac Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:530-536.
16. Sulkanen S Halttunen T Laurilla K Kolho KL Korponay-Szabó IR Sarneto A *et al*. *Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease*. Gastroenterology 1998;115: 1322-1328.
17. Rostom A Dube C Cranney A Saloojee N Sy R Garrity C *et al*. *Celiac disease*. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2004;104:1-6.
18. Rostami K Kerckhaert J Tiemessen R von Blomberg Meijer JW Mulder CJ. *Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice*. Am J Gastroenterol 1999;94:888-894.
19. Fernández L De la Torre Ferrera N Velayos B *et al*. *Problemas diagnósticos en la enfermedad celiaca del adulto*. Rev Esp Enferm Dig 2008;100:24-28.
20. Kurppa K Collin P Viljamaa M *et al*. *Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized controlled clinical study*. Gastroenterology 2009;136:816-823
21. Hadithi M Von Blomberg B Crusius J *et al*. *Accuracy of serologic test and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease*. Ann Intern Med 2007;147:294-302
22. Fasano A Berti I Gerarduzzi T Not T Colletti RB Drago S *et al*. *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the*

- United States: a large multicenter study.* Arch Intern Med 2003;163:286-292.
23. Rashtak S Murray JA. *Celiac Disease in the Elderly.* Gastroenterol Clin N Am 2009;38: 433-446.
  24. Kondrashova A Mustalahti K Kaukinen K Viskari H Volodicheva V Haapala AM *et al.* *Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease.* Ann Med 2008;40:223-231.
  25. Ludvigsson JF Brandt L Montgomery SM Granath F Ekbom A. *Validation study of villous atrophy and small intestinal inflammation in Swedish biopsy registers.* BMC Gastroenterol 2009;9:19-31.
  26. Giangreco E D'agate C Barbera C Puzzo L Aprile G Naso P *et al.* *Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia.* World J Gastroenterol 2008;14:6948-6953.
  27. Abrams JA Diamond B Rotterdam H Green PH. *Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy.* Dig Dis Sci 2004;49:546-550.
  28. Pais WP Duerksen DR Pettigrew NM Bernstein CN. *How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease?* Gastrointest Endosc 2008; 67:1082-1087.
  29. Uhlig HH Lichtenfeld J Osman AA Richter T Mothes T. *Evidence for existence of coeliac disease autoantigens apart from tissue transglutaminase.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:1017-1020.
  30. Mariné M Fernández-Bañares F Alsina M Farré C Cortijo M Santaolalla R *et al.* *Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population.* World J Gastroenterol 2009;15:1331-1338.
  31. Shah VH Rotterdam H Kotler DP Fasano A Green PH. *All that scallops is not celiac disease.* Gastrointest Endosc. 2000;51:717-720.
  32. Naiyer AJ Shah J Hernandez L Kim SY Ciacco EJ Cheng J *et al.* *Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction.* Thyroid 2008;18:1171-1178.
  33. Caja Costarricense del Seguro Social. *Encuesta Multinacional de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Asociados.* San José. 2004.