

Enfermedad celíaca y lesiones preneoplásicas del tubo digestivo alto

Celiac disease and preneoplastic lesions of the upper digestive tract

Ana Mabel Vallejos-Rocabado¹, James Köller-Echalar²

Resumen

Objetivos: los trastornos motores, hormonales, neuroendocrinos y el estado de inmunodepresión que presenta el paciente celíaco conlleva al desarrollo de alteraciones digestivas, por lo que el presente estudio pretende determinar si la celiaquía se asocia al desarrollo de lesiones preneoplásicas del tubo digestivo superior y comparar dichos resultados con un grupo control (no celíaco). **Métodos:** se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles, en el Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés, Cochabamba, Bolivia. De forma aleatoria simple se obtuvo una muestra de 297 pacientes, para el grupo caso y control. Se utilizó el programa IBM SPSS v- 20, el análisis estadístico con la prueba de Chi cuadrado (con un valor de $p < 0,05$; 95% IC) y el análisis epidemiológico con el cálculo el Odds ratio (OR). **Resultados:** se observó una asociación estadística y epidemiológica significativa para el grupo celíaco con lesiones preneoplásicas en el tubo digestivo alto ($p = 0,0001$) OR 7,23 (IC 95% 5,387 -9,722) en comparación al grupo control que presenta una asociación estadística ($p = 0,03$); pero con una significancia epidemiológica negativa OR 0,708 (IC 95% 0,639-0,783). **Conclusiones:** existe mayor prevalencia de pacientes celíacos con lesiones preneoplásicas (metaplasia intestinal esofágica y gástrica, atrofia gástrica, displasias), frente al grupo no celíaco. Esto demuestra la importancia del diagnóstico y pesquisa temprana de esta entidad, evitando el desarrollo de lesiones que podrían considerarse irreversibles en el sistema digestivo.

Palabras clave: atrofia, enfermedad celíaca, metaplasia, tracto gastrointestinal.

Abstract

Objectives: the digestive, hormonal and neuroendocrine disorders and the state of immunosuppression that the celiac patient presents, leads to the development of digestive alterations, the present study aims to determine whether celiac disease is associated with the development of preneoplastic lesions of the upper gastrointestinal tract and compares the results with a control group (non-celiac). **Methods:** During the period January 2016 to January 2018 at Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés - Cochabamba, Bolivia an observational study was conducted, subtype analytical case-control, where 297 samples were obtaining of patients in a simple random way, both for the case and control group. The IBM SPSS v-20 program was used, the statistical analysis was performed using the Chi square test (with p value = $< 0,05$; 95% IC) and the epidemiological analysis with the calculation of the Odds ratio (OR). **Results:** a statistically and epidemiological significant association was observed for the celiac group with preneoplastic lesions in the upper gastrointestinal tract ($p = 0,001$) OR 7,23 (IC 95% 5,387 -9,722) compared to the control group that presents a statistical association ($p = 0,03$); but with a negative epidemiological significance OR 0,708 (IC 95% 0,639 -0,783). **Conclusions:** there is a higher prevalence of celiac patients with preneoplastic lesions (esophageal and gastric intestinal metaplasia, gastric atrophy, dysplasia), compared to the non-celiac group. This demonstrates the importance of early diagnosis and investigation of this entity, avoiding the development of lesions that could be considered irreversible in the digestive system.

Keywords: atrophy, celiac disease, metaplasia, gastrointestinal tract

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune, desencadenada por la ingesta de alimentos con gluten (trigo, cebada, centeno), en individuos genéticamente predispuestos¹; se presenta con síntomas digestivos (clásicos, no clásicos) y sintomatología extradigestiva^{2,3}. Hasta hace algunos años se la consideraba una entidad netamente digestiva: “Enteropatía con síntomas de malabsorción”, lo que ocasionó un infra diagnóstico de esta entidad, y en ocasiones fue considerada parte de las patologías y síndromes funcionales digestivos^{4,5}.

Su prevalencia fue en aumento en los últimos años, teniendo como reportes en población caucásica, España y países

occidentales una prevalencia de (1:100-1250), (1:357), y (1 al 2%) respectivamente^{6,7}. El metaanálisis realizado por Prashant Singh el año 2018 demostró una prevalencia en América del Sur que oscila entre 0,9 a 2,4%, siendo los países de mayor predominio Chile y Argentina⁸. Además, estudios anteriores como el realizado en Reino Unido mencionan un vínculo con la existencia de la enfermedad celíaca no tratada, y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y carcinoma esofágico⁹, o como lo menciona el estudio realizado en Buenos Aires Argentina por Gonzales R, et al, sobre el riesgo establecido de neoplasias de intestino delgado, estómago y esófago con enfermedad celíaca¹⁰.

Se debe mencionar que el aumento en la prevalencia se debe al reconocimiento de las formas no clásicas digestivas, extra intestinales y al mejor conocimiento de la fisiopatología sensorial, motora y hormonal que provoca una dismotilidad gastrointestinal en el paciente celíaco, que predisponen al desarrollo de lesiones crónicas en el tubo digestivo^{11,12}. Nachman

¹Médica Gastroenteróloga, Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés-Cochabamba. <https://orcid.org/0000-0002-7285-6006>.

²Médico Gastroenterólogo- Endoscopista, Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés- Cochabamba. <https://orcid.org/0000-0002-9998-5115>.

*Correspondencia a: Ana Mabel Vallejos Rocabado

Correo electrónico: anamabelvallejosroocabado@gmail.com

Recibido el 09 de octubre de 2020. Aceptado el 12 de abril de 2021.

et al. en Buenos Aires informa una asociación sorprendente entre la enfermedad celíaca no tratada y los síntomas de reflujo gastro esofágico con el desarrollo de lesiones crónicas en el tubo digestivo. Por otra parte, la alteración de la función neuroendocrina, lleva a presentar concentraciones importantes de hormonas gastrointestinales, desencadenando una enteritis marcada, y anomalías en la motilidad gastrointestinal. A todo esto, se añade la mala digestión de disacáridos que aumenta la fermentación bacteriana, exacerbando los síntomas de vaciamiento gástrico y reflujo¹³.

Además, el estado de inmunodepresión que presenta el paciente celíaco, aumenta la reactividad linfocítica¹⁴, predisponiendo al incremento en la infección por *Helicobacter pylori* y considerando a esta bacteria como agente pre cancerígeno.

Algunos estudios mencionan que existe 4,5 a 9 veces más riesgo de desarrollar lesiones pre neoplásicas, si no se realiza un diagnóstico precoz y seguimiento oportuno en el paciente celíaco^{15,16}.

Teniendo en cuenta esta situación y viendo que en Bolivia y específicamente en el Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés (Cochabamba- Bolivia) no cuenta con datos estadísticos de la enfermedad celíaca, ni de patologías crónicas gastrointestinales a las que se asocia, el presente estudio pretende determinar si la enfermedad celíaca se asocia al desarrollo de lesiones pre neoplásicas del tubo digestivo superior y comparar dichos resultados en la población control (no celíaca), de esta manera se podrá conocer y concientizar sobre la importancia del diagnóstico precoz, seguimiento adecuado y oportuno de esta patología.

Material y métodos

En el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés (Cochabamba, Bolivia), durante el periodo de enero del 2016 a enero del 2018, se realizó el presente estudio con enfoque cuantitativo, tipo observacional, analítico de casos y controles.

El tamaño del universo fue de 1 104 pacientes de ambos géneros entre 15 a 90 años, los cuales fueron divididos en

grupo casos (552 pacientes celíacos) y grupo control (552 pacientes no celíacos) todos con sintomatología gastrointestinal inespecífica (dispepsia, dolor abdominal, flatulencia fétida y no fétida, distensión abdominal) y con endoscopia digestiva alta realizada, de los cuales de forma aleatoria simple se obtuvo una muestra de 297 pacientes tanto para el grupo caso y control (nivel de confianza de 95% y un margen de error admitido de 4%), se excluyeron del estudio pacientes con hemorragia digestiva, menores de 15 años, pacientes considerados celíacos que no cumplían con los criterios diagnósticos, aquellos que no presentaban estudio de endoscopia e histología y pacientes con patología neoplásica determinada.

Los datos se obtuvieron tras la revisión del expediente clínico del sistema computarizado del servicio de consulta externa, endoscopia y patología, registrando los resultados en fichas de recolección de datos.

Se utilizó el programa IMB SPSS v-20, registrando los resultados en tablas de contingencia y frecuencia, la relación entre variables se comprobó con el test de chi cuadrado (con un valor de $p < 0,05$; 95% IC), y el análisis epidemiológico con el cálculo el Odds ratio (OR).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado, autorizado y consentido por el comité de bioética e investigación del Gastroenterológico Boliviano Japonés.

Resultados

De 297 pacientes evaluados que presentaban sintomatología digestiva alta inespecífica, fueron excluidos 60 sujetos; por presencia de hemorragia digestiva, datos no confirmatorios de enfermedad celíaca y proceso neoplásico presente, teniendo finalmente con $n=237$ pacientes (80%), tanto para el grupo de casos y controles.

Del total de casos incluidos ($n=237$) se obtuvo 154 (69%) pacientes con lesiones preneoplásicas y potenciales para el desarrollo de las mismas en el tubo digestivo alto; y 83 (35%) pacientes sin lesión en la endoscopia digestiva (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes celíacos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	83	35,0	35,0	35,0
Esófago MI S/D*	59	24,9	24,9	59,9
Esófago MIC/D*	5	2,1	2,1	62,0
Esófago Displasia	3	1,3	1,3	63,3
Esófago Células Azules	37	15,6	15,6	78,9
Estomago MI S/D*	31	13,1	13,1	92,0
Estomago MI C/D*	14	5,9	5,9	97,9
Estomago- Atrofia	4	1,7	1,7	99,6
Total	237	100,0	100,0	100,0

Fuente : elaboración propia

*MI: Metaplasia intestinal completa e incompleta; S/D sin displasia; C/D con displasia

Tabla 2. Pacientes no celíacos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal	192	81,0	81,0	81,0
	Esófago MI S/D*	4	1,7	1,7	82,7
	Esófago - Células Azules	5	2,1	2,1	84,8
	Estomago MI S/D*	29	12,2	12,2	97,0
	Estomago MI C/D*	7	3,0	3,0	100,0
	Total	237	100,0	100,0	

Fuente : elaboración propia

*MI: Metaplasia intestinal completa e incompleta; S/D sin displasia; C/D con displasia

Del grupo control (n=237), 45 (19%) pacientes fueron identificados con lesiones preneoplásicas y potenciales a las mismas en la endoscopia digestiva, y 192 (81%) pacientes con mucosa digestiva normal tras el estudio endoscópico (Tabla 2).

Se observó una asociación estadística y epidemiológica significativa para el grupo de celíacos y las lesiones preneoplásicas en el tubo digestivo alto (p= 0,0001) OR 7,23 (IC 95% 5,387 -9,722). Para el grupo control se observó una asociación estadística (p=0,03); pero, la significancia epidemiológica es negativa OR 0,708 (IC 95% 0,639-0,783) (Tabla 3).

Como dato extra al estudio planteado se obtiene que , de los 1 1780 pacientes que acudieron al Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés, durante enero de 2016 a enero de 2018, 552 pacientes tienen el diagnóstico de enfermedad celíaca lo que corresponde a 4,6 % de prevalencia durante esa gestión.

Discusión

No se dispone muchos datos bibliográficos sobre la posible presencia de metaplasia especializada y/o displasia en esófago, estómago y atrofia en la mucosa gástrica en pacientes adultos celíacos. Pero podemos mencionar el estudio de casos y controles realizado el año 2005 por Mairon R; et al. en el Hospital Santa María Della Misericordia, que concluyen la existencia de mayor prevalencia con un OR de 3,9 para la

metaplasia esofágica en pacientes con celiaquía no tratada, este hallazgo sería el resultado de las anomalías motoras que conducen al reflujo ácido crónico, además de la exposición directa de la gliadina en la mucosa esófago gástrica del paciente celíaco, resultados similares se encontraron en el presente estudio, donde el paciente celíaco presenta un OR:7,3 que se traduce en la mayor probabilidad de presentar lesiones preneoplásicas en el tubo digestivo alto¹⁷. La misma teoría de alteración motora esófago gástrico, mal vaciamiento gástrico y el aumento de la infección por *Helicobacter pylori* lo menciona Santarelli L, et al. con un estudio realizado en Roma, Italia el año 2006 indicando que existe una interacción importante entre la enfermedad celíaco no tratada con el desarrollo de lesiones crónicas en la mucosa gástrica¹⁸. De la misma manera Voutilainen M, et al, en Finlandia, demuestra la relación directa entre la metaplasia intestinal en la mucosa gástrica con el paciente celíaco no tratado¹⁹.

En el metaanálisis realizado por Han et al, que incluyeron un total de 17 estudios con 79 365 pacientes celíacos, identificaron 67 pacientes con cáncer de esófago de células escamosas, con un Odds ratio de 3,72 para el cáncer de esófago, lo que sugiere que los pacientes con enfermedad celíaca (EC) presentar mayor posibilidad de desarrollar cáncer de esófago²⁰, pero estos resultados no tienen una relación directa con los hallados en el presente estudio, ya que se obtuvo un 27% de metaplasia intestinal especializada (Esófago de Barret) en el grupo caso, frente al 1,7 % del paciente no celíaco.

Como se mencionó en la parte introductoria existe un infra

Tabla 3. Contingencia Hallazgo endoscópico * Pacientes

		Pacientes		Total	
		Pacientes celíacos	Pacientes no celíacos		
Hallazgo endoscópico	Lesión Preneoplásica	Recuento	154	45	199
		% dentro de Pacientes	65,0%	19,0%	42,0%
	Sin lesión Preneoplásica	Recuento	83	192	275
		% dentro de Pacientes	35,0%	81,0%	58,0%
Total		Recuento	237	237	474
		% dentro de Pacientes	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente : elaboración propia.

Tabla de 2 x 2 pacientes lesiones preneoplásicas en pacientes celíacos y no celíacos.

Tabla 4: Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Hallazgo endoscópico (Lesión Pre neoplásica / Sin lesión Pre neoplásica)	7,916	5,200	12,051
Para la cohorte Pacientes = pacientes celíacos	2,564	2,110	3,116
Para la cohorte Pacientes = Pacientes no celíacos	0,324	0,248	0,424
N de casos válidos	474		

Fuente : elaboración propia. Estimación de riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas en el tubo digestivo alto en pacientes celíacos versus no celíacos.

diagnóstico de esta entidad a nivel local y tal vez nacional, ya que no se cumplen con todos los criterios requeridos para realizar el diagnóstico de la enfermedad celíaca; además, de no reconocer las formas no clásicas y extra digestivas de esta patología, lo cual nos llevó a presentar dificultades para obtener la muestra para el estudio.

Con los resultados ya obtenidos se concluye que existe mayor prevalencia de pacientes celíacos con lesiones preneoplásicas y que la estimación de riesgo para el desarrollo de las mismas es 7,9 veces mayor frente al grupo no celíaco; demostrando la importancia del diagnóstico, pesquisa y tratamiento precoz de esta patología, para evitar el desarrollo de lesiones que podrían considerarse irreversibles tanto en el

sistema gastrointestinal, como extra digestivo.

Con todo lo plasmado nacen nuevas interrogantes, tales como: ¿cuál es la motilidad digestiva el paciente celíaco en nuestra población?, ¿Qué otros factores, pueden influir para el desarrollo de estas lesiones en el paciente celíaco?, ¿A qué otras patologías se asocian? O saber si nuestra población médica y no médica está consciente de la importancia del seguimiento, tratamiento de la esta patología.

Con estas interrogantes se espera que este sea el inicio, para el seguimiento y desarrollo de nuevas investigaciones en base a este tema.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27(1):79-92.
- Ardaya M, Bascuñán K. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(6):658-65.
- Protocolo para el diagnóstico precoz de la Enfermedad Celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). 2018.
- Petrarca L, Nenna R, Mastrogiorgio G, Florio M, Brighi M, Pontone S. Dyspepsia and celiac disease: Prevalence, diagnostic tools and therapy. *World J Methodol.* 2014;4(3):189-196.
- Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):65-76.
- Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(12):1258-1268.
- Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, et al. Diagnosis of Celiac Disease. Comparative Effectiveness Reviews. 2016;162(1):162:1-262.
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-836.e2.
- Freeman HJ. Malignancy adult celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1581-1583
- Gonzales R, et al. Riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana.* 2012; 42(2).
- Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1428-1435.
- Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer.* 2011;117(6):1163-1171.
- Leffler DA, Kelly CP. Celiac disease and gastroesophageal reflux disease: yet another presentation for a clinical chameleon. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):192-193.
- Arranz E ME, Garrote JA. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca. Barcelona, España: Omnia Science ed. En Rodrigo L y Peña AS e, editor 2012. 26.
- Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(3):30-36.
- Aydogdu S CM, Ali Yuksekkaya H, Tumgor G, Baran M, Arikian C, Yagci R. Infección por *Helicobacter pylori* en niños con enfermedad celíaca. *Journal of Gastroenterology.* 2008;43(9):1088-93.
- Maieron R, Elli L, Marino M, et al. Enfermedad celíaca y metaplasia intestinal del esófago (esófago de Barrett). *Enfermedades y Ciencias Digestivas.* Enero de 2005; 50 (1): 126-129. DOI: 10.1007 / s10620-005-1289-6.
- Santarelli L GM, Santoliquido A, Cuoco L, Cazzato A, Candelli M, et al. Interaction between *Helicobacter pylori* infection and untreated coeliac disease on gastric histological pattern. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2006;41(5):532-5.
- Voutilainen M, Juhola M, Färkkilä M, Sipponen P. Gastric metaplasia and chronic inflammation at the duodenal bulb mucosa. *Dig Liver Dis.* 2003;35(2):94-98.
- Yuehua Han WC, Peiwei Li, Jun Ye. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicina (Baltimore)* 2015;94(38):1612.