

LA ENFERMEDAD CELÍACA EN CUBA DESDE UNA PERSPECTIVA INTEGRADORA.

José Armando Galván Cabrera.¹

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enteropatías más comunes ocasionadas por una intolerancia alimentaria en el hombre. Aunque el diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza mediante una biopsia intestinal que muestre los cambios histológicos característicos de la mucosa, los métodos serológicos, como la detección de anticuerpos antigliadinas (AGA), anticuerpos antiendomiso (EMA), y antitransglutaminasa (AATGt), resultan más baratos y a la vez menos invasivos.¹ Considerada una enfermedad de origen esencialmente europeo, y por ello, poco común en el continente americano, en la actualidad se reconoce que la incidencia de la enfermedad celíaca en los Estados Unidos y Canadá puede ser tan alta como la reportada en los países europeos.²⁻³ Otros estudios realizados en Brasil y Argentina evidencian que la EC también es frecuente en los países de Latinoamérica.⁴⁻⁵

La EC ha sido asociada con una mayor incidencia de linfoma intestinal cuando no es diagnosticada y tratada tempranamente. El tratamiento consiste en la alimentación con una dieta libre de gluten (DLG) de por vida para estos pacientes. Por lo tanto, se requiere de un diagnóstico precoz y certero de la enfermedad mediante la biopsia intestinal.⁶⁻⁸ Con el objetivo de reducir el número de biopsias necesario para el diagnóstico exacto de la EC, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición recomienda el uso de pruebas serológicas para evaluar los niveles de AGA, EMA y AATGt con muestras de suero de estos pacientes.

En Cuba, la EC ha sido investigada desde los 1980s, mediante la combinación del juicio clínico ante síntomas sugestivos y la biopsia intestinal.⁹⁻¹¹ A finales de los 1990s, el diagnóstico de la enfermedad se realizaba del ponderamiento de los síntomas y la determinación de AGA. En caso de que éstos resultaran positivos, el diagnóstico de EC se confirmaba con la biopsia del yeyuno. Dada la baja especificidad de tales anticuerpos, se realizaban biopsias intestinales innecesariamente en un número elevado de pacientes.^{1,8} Recientemente se ha puesto a disposición del médico actuante un inmunoensayo de evaluación visual desarrollado para la detección de AATGt,⁶⁻⁷ lo que ha permitido reducir considerablemente el número de biopsias confirmatorias que se realizan en los servicios de Gastroenterología del país, y además, ha permitido la posibilidad de pesquisar casos de EC tanto en grupos de riesgo como la población general.^{1,6-8,11-17} En el Anexo a este artículo se muestran las características operacionales del sistema HEBER FAST LINE® ANTITRANSGLUTAMINASA desarrollado en Cuba para el diagnóstico serológico de la EC.

¹ Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica.

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN VARIAS SUBPOBLACIONES CUBANAS

Sujetos con síntomas sugerentes de enfermedad celíaca: Los AATGt se determinaron en 637 pacientes con sintomatología sugerente de EC que fueron positivos para AGA, y por tanto, llenaban los criterios para la biopsia intestinal. De ellos, 88 (Mujeres: 55.7%) resultaron positivos para AATGt. La seroprevalencia fue del 13.81%. La edad promedio de estos pacientes fue de 12.0 ± 10.9 años. Se realizó biopsia de yeyuno en 57 de los pacientes AATGt-positivos para confirmar el diagnóstico serológico de EC. Cincuenta y seis (98.2%) de ellos mostraron un patrón histológico compatible con EC. Los hallazgos histopatológicos en el enfermo restante no justificaron el diagnóstico de EC, aun cuando la biopsia se repitió por segunda vez. Luego, la prevalencia de EC, ajustada según los resultados de la biopsia intestinal, fue del 8.9% en sujetos con sintomatología sugerente de EC.¹

Tabla 1. Prevalencia de la EC según la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en varias subpoblaciones cubanas. Se muestran los resultados anotados en varias publicaciones del autor

Subgrupo	Positivos	Negativos	Tamaño	Prevalencia, %	Referencia
Diabetes mellitus tipo 1	14	194	208	6.7 (2.8)*	[16]
Diabetes mellitus tipo 2	3	155	158	1.9	[13]
Síndrome de Down	6	257	263	2.0	[1,14]
Tiroiditis autoinmune	3	97	100	1.0	[1]
Giardiasis	2	38	40	5.0*	[1,8]
Hipertransaminasemia	1	114	115	0.9	[1]
Niños aparentemente sanos	7	588	595	1.2	[17]
Adultos aparentemente sanos	1	199	200	0.5*	[15]
Pacientes con síntomas sugerentes de EC	88	549	637	13.8 (8.9)*	[1]

* Prevalencia comprobada por biopsia de yeyuno

Pacientes infectados con *Giardia lamblia*: La biopsia yeyunal obtenida en 40 pacientes infectados con *Giardia lamblia* reveló una estructura vellositaria normal en 37 (92.5%) de ellos. Los 3 pacientes restantes presentaron una atrofia subtotal de las vellosidades con una infiltración linfocitaria intraepitelial, hallazgos compatibles con el diagnóstico de EC.⁷ La gravedad de las lesiones fue similar en estos 3 pacientes, y no fue posible diferenciarlas mediante la exploración histológica. De estos 3 pacientes, sólo 2 de ellos desarrollaron AATGt positivos, y por consiguiente se tuvieron como sospechosos de EC. Se les prescribió una DLG junto con el tratamiento antibiótico específico de la giardiasis. El tercer paciente, que presentó atrofia vellositaria subtotal junto con AATGt negativos, fue tratado solamente con Secnidazol: un anti-giardiasis de uso común. Se observó mejoría clínica en el seguimiento de los 2 pacientes sospechosos de EC. La recuperación histológica de la mucosa yeyunal se constató mediante una segunda biopsia intestinal. La obtención de AATGt negativos en la reevaluación confirmó el diagnóstico de EC, según los criterios revisados de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. En el tercer paciente, al que no se le suprimió el gluten dietético, también

se observó recuperación histológica después de completado el tratamiento anti-giardiasico. La segunda determinación de AATGt también fue negativa.⁸

Pacientes con Diabetes mellitus tipo I: De 208 pacientes conocidos como diabéticos tipo I, solo 14 (6.7%) resultaron positivos para los AATGt. De ellos, 9 eran del sexo femenino. De los 14 pacientes AATGt-positivos, solo 2 (14.3%) mostraban síntomas clínicos sugerentes de la EC, como el dolor abdominal, la diarrea y la anorexia. Ninguno de los 12 pacientes refirió síntoma propio de la EC. La confirmación de EC se realizó mediante biopsia de yeyuno. Sólo 6 de los pacientes dieron su consentimiento para ello. En todos ellos se observaron cambios morfológicos en el epitelio yeyunal consistentes con EC. Cinco de los pacientes presentaron una atrofia parcial moderada de las vellosidades intestinales junto con aumento del número de linfocitos intraepiteliales, mientras que el sexto restante mostró atrofia vellositaria subtotal. La prevalencia de EC, diagnosticada por biopsia intestinal en este grupo de riesgo, fue del 2.9%, estimada de la proporción de sujetos con hallazgos mucosales propios de la enfermedad respecto del tamaño del grupo. La edad de los pacientes diabéticos tipo I AATGt-positivos y daño mucosal confirmativo de EC fue de 9.0 ± 1.8 años, diferente de la propia de los diabéticos AATGt-negativos ($p < 0.01$). La edad del paciente en el momento del diagnóstico de la EC fue de 11.0 ± 4.6 años. El intervalo de tiempo transcurrido entre los diagnósticos de la Diabetes y la EC fue de 2.0 ± 4.0 años. La EC fue diagnosticada en el debut de la Diabetes en 4 de los 6 diabéticos celíacos. En los otros 2, la EC se diagnosticó a los 2 y 10 años del debut de la Diabetes, respectivamente. Ninguno de estos 2 pacientes mostraba síntomas sugerentes de EC en el momento del diagnóstico. Es de destacar que ninguno de los 14 pacientes diagnosticados tenía antecedentes familiares de EC de primer grado.

Pacientes con tiroiditis autoinmune: Se estudiaron 100 muestras de suero de pacientes con tiroiditis autoinmune. En 13 (13.0%) de ellos se pudo determinar la presencia de AAG. Los restantes 87 resultaron negativos para este marcador. Sin embargo, solo 3 (3.0%) de las 100 muestras resultaron positivas para los AATGt. Se ha evaluado la prevalencia de la EC en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune en múltiples estudios.¹⁸⁻²¹ Estos estudios son consistentes con informes publicados que mencionan que la EC ocurre en el 1.5% – 6.7% de estos pacientes, y del 3.0% (IC 95%: 2.3 – 3.8) cuando se ajusta según los resultados de la biopsia yeyunal. El hallazgo presentado en este apartado debe ser corroborado mediante el examen histopatológico de la mucosa intestinal.

Pacientes con Síndrome de Down: La prevalencia de la EC en pacientes con Síndrome de Down oscila entre el 3% – 12%. Los análisis serológicos devuelven una prevalencia estimada del 8.0%, que se hace del 5.5% después de confirmación por biopsia yeyunal.²²⁻²⁴ Esto indica que el riesgo de la enfermedad celíaca en los pacientes con Síndrome de Down es, al menos, cinco veces mayor respecto de la población general. De igual forma a como ocurre en la población general, la EC en el paciente con Síndrome de Down está restringida a las personas con los alelos DQ2 y/o DQ8 del sistema HLA. Sin embargo, la prevalencia de los alelos DQ2/DQ8 en los pacientes con Síndrome de Down es similar a la de la población general.²⁵ Ello indica que existen factores todavía desconocidos que se asocian con el aumento del riesgo de la EC en el paciente con Síndrome de Down. La tipificación de HLA puede ser útil para ayudar a excluir la posibilidad del futuro desarrollo de la EC en estos pacientes.

Se deberían determinar los AATGt a modo de cribado en los individuos con Síndrome de Down que son incapaces de describir los síntomas gastrointestinales que inclinan a considerar la presencia de la EC. En un estudio orientado a evaluar la factibilidad de este enfoque, se estudiaron 263 pacientes con Síndrome de Down. El 23.9% de ellos resultaron AAG-positivos.

De estos 63 casos, solo 6 (2.2%) fueron positivos para los AATGt. Se recomendó la realización de una biopsia yeyunal confirmatoria a los 6 pacientes AATGt-positivos. La alta prevalencia de EC obtenida mediante los AAG pudiera explicarse por la inespecificidad de tales anticuerpos. Dada las implicaciones éticas, en este estudio no se pudo realizar la biopsia de yeyuno en los pacientes AATGt-positivos a los fines de confirmar la EC. No obstante, los resultados observados deben servir de alerta a las autoridades competentes sobre la necesidad del pesquiasaje rutinario de la EC en este subgrupo de pacientes, y la posibilidad del tipaje HLA como herramienta alternativa para el diagnóstico final de la EC en este grupo de riesgo.

Adultos aparentemente sanos: El estudio que se reseña en este apartado es el primero de su tipo en Cuba orientado a evaluar la prevalencia de la EC en 200 personas adultas aparentemente sanas. Solo un individuo resultó positivo para los AATGt en sangre total con el ensayo inmunocromatográfico aplicado en la consulta médica. En una indagación ulterior se comprobó la presencia de anemia en esta persona (Hemoglobina 10 g.L^{-1}) por déficit de hierro. Los AATGt positivos mediante el ensayo inmunocromatográfico fueron confirmados mediante el método ELISA Celikey IgA (Celikey Pharmacia & Upjohn, Diagnostics AB, Friburgo, Alemania). Las restantes 199 personas incluidas también en el estudio resultaron negativas cuando fueron examinadas con los procedimientos inmunoenzimáticos antes descritos para la determinación de los AATGt. La biopsia de yeyuno realizada en el sujeto AATGt-positivo reveló una atrofia parcial de las vellosidades con un marcado incremento de los linfocitos intrapiteliales (LIE): cambios morfológicos compatibles con EC. Además, se estableció la presencia de homocigocia alélica HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*02 cuando se completaron los estudios genéticos. Este individuo se clasificó como enfermo celíaco silente, y se le prescribió una dieta libre de gluten (DLG). Al año de seguimiento, se comprobó la desaparición de los AATGt, el incremento de las cifras de Hemoglobina en 20 g.L^{-1} , y mejoría histológica, con la observación de una mucosa normal, con persistencia de los LIE.

Estos resultados son interesantes, por cuanto la EC silente incluye tanto manifestaciones atípicas como la anemia, la osteoporosis, y las enfermedades neurológicas; como individuos asintomáticos que solo son detectados mediante pesquiasajes en grupos de riesgos o poblaciones no restringidas. Hay que recordar siempre que los síntomas de la EC pueden ser diversos, e incluso que la enfermedad puede ser asintomática.^{2,26} Por lo tanto, es evidente que sin un pesquiasaje serológico activo la mayoría de los casos con EC continuará sin ser diagnosticada.²⁷

En este estudio también se evaluó la utilidad del sistema inmunocromatográfico como herramienta para el diagnóstico de la EC en poblaciones aparentemente sanas. Tras comparación con el sistema ELISA Celikey IgA (Celikey Pharmacia & Upjohn, Diagnostics AB, Friburgo, Alemania), se comprobó plena concordancia entre ambos métodos, independientemente del tipo de muestra (sangre/suero/plasma) que se utilice en el ensayo inmunocromatográfico. Se debe destacar que pueden aparecer casos de falsos negativos con el uso de estos sistemas ELISA, debido a que hasta un 10% de los enfermos celíacos puede mostrar un déficit selectivo de IgA.²⁸ Por otra parte, y como se ha demostrado anteriormente, el sistema inmunocromatográfico HEBER FAST LINE TRANSGLUTAMINASA®© detecta indistintamente los anticuerpos IgA e IgG, lo cual provee a este sistema de una ventaja sobre aquellos que basan la detección de los AATGt en la determinación de anticuerpos IgA, por lo que irremediamente deben conducir un ensayo complementario de los AATGt del tipo IgG, a fin de despejar las causas de déficit selectivo de IgA.

Niños aparentemente sanos: En este otro estudio participaron 595 niños aparentemente sanos provenientes de la provincia de Pinar del Río, con edades comprendidas entre 3 años y 3

años 11 meses y 29 días, y sin antecedentes familiares de EC. Quinientos ochenta y ocho niños resultaron AATGt-negativos por ambos procedimientos. Los 7 (1.2%) restantes fueron AATGt-positivos por uno u otro método. Cinco de estos 7 niños fueron AATGt-positivos tanto por el sistema inmunocromatográfico HEBER FAST LINE TRANSGLUTAMINASA®© como por el Celikey IgA (Celikey Pharmacia & Upjohn, Diagnostics AB, Friburgo, Alemania), mientras que se encontraron 2 que resultaron AATGt-negativos por el método Celikey IgA (Celikey Pharmacia & Upjohn, Diagnostics AB, Friburgo, Alemania).

Se tienen informes que la prevalencia de EC en niños en edad escolar puede variar de país a país: Suecia: 1:285 a 1:77; Finlandia: 1:99 a 1:67; e Italia: 1:230 a 1:106.^{26,29,31} En los Estados Unidos, en un estudio hecho en niños de 5 años, se demostró que la prevalencia era de 1:104.³²

La EC clásica representa solo la punta del iceberg de la enfermedad: de cada paciente diagnosticado hay entre 3 – 7 sin diagnosticar.^{32,33} Algunos autores plantean que, debido al alto contenido de gluten en la dieta infantil, la mayoría de los niños con EC son sintomáticos.³⁴ Sin embargo, el estudio reseñado en este apartado sugiere una alta prevalencia de EC silente, confirmando los resultados de otros autores que sugieren que la EC generalmente ocurre sin síntomas, y que la mayoría de los casos no son diagnosticados.^{33,35-36}

No se observó completa concordancia entre los resultados devueltos por los métodos en comparación. De hecho, dos pacientes AATGt-negativos para la determinación de anticuerpos IgA transglutaminasa por el sistema Celikey IgA resultaron positivos por el ensayo inmunocromatográfico. Estas dos muestras, junto con las 5 restantes AATGt-positivas con ambos métodos, fueron corroboradas como positivas por el sistema comercial Celikey IgG (Celikey Pharmacia & Upjohn, Diagnostics AB, Friburgo, Alemania). Por esta razón, se sugiere que los pacientes que resultaron negativos con el sistema ELISA Celikey IgA pudieran presentar un déficit selectivo de IgA.

ALELOS HLA DQA1*0501 Y DQB1*02 EN CELÍACOS CUBANOS Y FAMILIARES DE PRIMER GRADO

La EC tiene una base genética conocida, y presenta una de las asociaciones más fuertes con los genes de la clase II del sistema HLA, los mismos que podrían contribuir al 40% de la predisposición genética.³⁷ Más del 95% de los pacientes con EC presentan los alelos de riesgo DQB1*02 y DQA1*0501 (DQ2) y/o DQB1*0302 y DQA1*03 (DQ8),³⁸⁻³⁹ mientras que aquellos casos DQ2/DQ8-negativo suelen tener, al menos, uno de los alelos de riesgo por separado (sean éstos el DQA1*0501 o el DQB1*02). Son muy raros los casos en los que ambos alelos están ausentes.⁴⁰ Por esta razón, se decidió estudiar por primera vez en Cuba la presencia de estos marcadores genéticos en una población de enfermos celíacos. Los resultados han sido publicados.¹² Se halló que el comportamiento de los alelos DQ2/DQ8 en la población cubana era similar a lo informado en la literatura para otras poblaciones,³⁸⁻³⁹ hallazgo más interesante cuando se ha establecido la fuerte ancestralidad europea de la misma.⁴¹

El estudio se condujo con 136 sujetos provenientes de varias provincias del país, tal y como se describe en la publicación.¹² De ellos, 22 eran celíacos diagnosticados por biopsia de yeyuno, 54 familiares de primer grado, y otros 60 sujetos que actuaron como controles. A todos los individuos se les realizó la determinación de AATGt en las muestras de suero, con resultados positivos en el 100% de los probandos, y el 19% de los familiares de primer grado, mientras que el 100% de los controles sanos resultaron negativos para esta determinación.

En este estudio genético se pudo comprobar que el 86.3% de los enfermos fueron positivos para el alelo DQA1*0501, el 90.2% para el DQB1*02, y el 86.3% para ambos alelos. La frecuencia de distribución alélica en familiares de primer grado fue como sigue: DQA1*0501: 70%; DQB1*02: 90%; Ambos alelos: 70%; respectivamente. Por su parte, los alelos se distribuyeron en los sujetos controles de la manera siguiente: 56.6%, 45.0%, y 20.0%. Es notable que, de los 10 familiares de primer grado que fueron AATGt-positivos, 7 tenían ambos alelos del HLA DQ2, y de éstos, 5 mostraron daños mucosales tras la biopsia de yeyuno.¹²

Los resultados del Cluster Genético Europeo de EC muestran que el 83.8% de los pacientes de Italia, y el 83.8 % de los franceses, fueron positivos para el heterodímero del DQ2.³⁸ Esta proporción fue de un 91.0% en Finlandia, 91.4% en Noruega y Suecia, y 87.7% en el Reino Unido. El 92.0% de los celíacos españoles era DQ2-positivo.⁴² Un estudio argentino informó que el 95.0% de los celíacos argentinos era positivo para el alelo DQ2.⁴³ No se cuentan con datos de estudios similares en diseño que se hayan realizado en Centroamérica y/o el Caribe. Por lo tanto, y de acuerdo con el estado actual del conocimiento, éste es el primer estudio en el área geográfica de inserción de Cuba orientado a la identificación de los genes HLA DQ2 y DQ8 en celíacos, y evaluar el riesgo asociado a estos genes en la población cubana.

En los familiares de primer grado de los celíacos se encontró una proporción del 70.0% de individuos DQ2-positivos, comparado con un 20.0% en sujetos controles sanos. Se conoce que la EC es más común en ciertos grupos de riesgo, tales como los familiares de enfermos celíacos conocidos.⁴⁴⁻⁴⁶ La determinación de AATGt puede ser utilizada para detectar enfermos antes de que desarrollen serias complicaciones.⁴⁷⁻⁴⁹ Por otra parte, el tipaje de HLA ha demostrado ser una herramienta útil en especial para excluir la enfermedad, dado su alto valor predictivo negativo. En el estudio reseñado se encontraron que de los 54 familiares de primer grado, 10 (18.5%) fueron AATGt-positivos, y 7 de ellos tenían el gen DQ2. A estos 7 individuos se les realizó biopsia de yeyuno, y 5 de ellos mostraron cambios en la mucosa yeyunal, por lo que fueron clasificados como “celíacos silentes”. Por su parte, los 2 sujetos en los que se comprobó ausencia de daño mucosal yeyunal, junto con valores positivos de AATGt y presencia del gen DQ2 fueron catalogados como “celíacos latentes”.

CONCLUSIONES

Los estudios de prevalencia realizados tanto en grupos seleccionados de riesgo como subpoblaciones infantiles y adultas aparentemente sanas, muestran que la enfermedad celíaca no es infrecuente en Cuba. Todo ello refuerza la necesidad de realizar estudios más abarcadores de prevalencia de esta enfermedad en nuestro país. En el estudio de genotipaje asociado a EC, realizado por primera vez en el país, se pudo determinar que la proporción de pacientes celíacos que portan el HLA DQ2 es muy similar al de otras poblaciones con diferente fondo genético al cubano. Es frecuente encontrar familiares de primer grado de enfermos celíacos que muestran positividad para los anticuerpos AATGt, en los que la enfermedad se presenta de forma silente, y en los que la biopsia de yeyuno es necesaria para desechar la presencia de daño mucosal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sorell L, Galván JA, Acevedo B. Screening of celiac disease in Cuba. En: The Global Village of Coeliac Disease. Perspectives on Coeliac Disease (Editores: Catassi C, Fasano A, Corazza GR). Volumen II. AIC Press. Roma: 2005. pp 131-5.

2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
3. Cranney AB, Zarkadas M, Graham ID, Switzer CM. The Canadian celiac health survey- The Ottawa chapter pilot. *BMC Gastroenterol* 2003;3:1-11.
4. Gandolfi L, Pratesi R, Cordova JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brasil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689-92.
5. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Mota G, de Barrio S, Castelleto R, Echevarria R, Su gay E, Vázquez H, Maurino E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 6:2700-4
6. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet* 2002;359(9310):945-6.
7. Galván JA, Acevedo B, Novoa LI, Palenzuela DO, Rubí JA, Torres E, Leal V, Castellanos M, Talavera C, Blanco R, Muñoz M, Benítez L, Machín Y, López B, Roche D, Díaz T, Rodríguez A, Cintado A, Marchena L, López E. Desarrollo, validación y registro del sistema HeberFast Line® Anti-Transglutaminasa. Contribución al diagnóstico de la enfermedad celiaca en Cuba. *Biotechnol Apl* 2008;25:62-5.
8. Sorell L, Garrote JA, Galván JA, Velazco C, Edrosa CR, Arranz E. Celiac Disease Diagnosis in patients with giardiasis: high value of antitransglutaminase antibodies. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1330-2.
9. Rabasa B, Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C, Gra B. Demonstration of celiac disease in Cuba. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1980;37:587-97
10. Rabasa E, Sagaró E, Fragoso T, Castañeda C, Gra B. Coeliac disease in Cuban children. *Arch Dis Child* 1981;56:128-31
11. Sagaró E, Jimenez N. Family studies of celiac disease in Cuba. *Arch Dis Child* 1981;56: 132-3.
12. Cintado A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Castañeda C, Fragoso T, Camacho H, Ferrer A, Companioni O, Benítez J, Nazábal M, Dueñas M, Novoa LI. HLA DQA1*0501 and DQB1*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol* 2006;67:639-42.
13. Sánchez JC, Cabrera Rode E, Sorell L, Galván JA, Hernández A, Molina G, Perich PA, Licea ME, Domínguez E, Díaz-Horta O. Celiac disease associated antibodies in persons with latent autoimmune diabetes of adult and type 2 Diabetes. *Autoimmunity* 2007;40:103-7.
14. Castañeda C, Alvarez Fumero R, Sorell L, Galván JA, Carvajal F. Screening for celiac disease in risk groups in Cuba. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (Suppl)* 2004;39: S211-2.
15. Galván JA, Lemos G, Fernández de Cossio ME, Ruenes C, Martínez Y, Tejeda Y, Roca J, Palenzuela DO, Novoa LI, Nazabal M. Silent celiac disease in a cohort of healthy adults. *Autoimmunity* 2009;42:705-8.
16. Galván JA, Cabrera Rode E, Molina G, Díaz Horta O, Palenzuela DO, Novoa LI, Martínez L, Díaz A, González P. Celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetes patients in Cuba. *Biotechnol Apl* 2008;25:47-50.
17. Galván JÁ, Castañeda C, Rodríguez EA, Alvarez Fumero R; Turcaz N; Novoa LI; Palenzuela DO. Screening for celiac disease in a healthy Cubans children cohort from Pinar del Río province. *Biología Aplicada (Cuba)* 2010. Aceptada para publicación.

18. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves's hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol* 2005;62:303-6.
19. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:277.
20. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and coeliac disease: a role for a glutenfree diet? *J Clin Gastroenterol* 2002;35:245-8.
21. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:137-40.
22. Rumbo M, Chirido FG, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R. Evaluation of coeliac disease serological markers in Down syndrome patients. *Dig Liver Dis* 2002;34:116-21.
23. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, Quartino AR, Giannotti A, Castro M, Balli F, Lecora M, Andria G, Guariso G, Gabrielli O, Catassi C, Lazzari R, Balocco NA, De Virgiliis S, Culasso F, Romano C. Prevalence and clinical picture of coeliac disease in italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:139-43.
24. Bonamico M, Rasore-Quartino A, Mariani P, Scartezzini P, Cerruti P, Tozzi MC, Cingolani M, Gemme G. Down syndrome and coeliac disease: usefulness of antigliadin and antiendomysium antibodies. *Acta Paediatr* 1996;85:1503-5.
25. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of coeliac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98:70-4.
26. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haaplahti M, Karttunen T, Clonen J, Laurila K, Dahlbom I, Asno T, Hopfl P, Knip M. Prevalence of coeliac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348:2517-2524.
27. Green PH. The many faces of coeliac disease: clinical presentation of coeliac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128:S74-S78.
28. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corraza Gr. IgG(1) antiendomysium and IgG anti-tissue Transglutaminase (anti-t TG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. *Gut* 2000; 47:366-9.
29. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for coeliac disease in healthy 2.5 year old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42-5.
30. Cavell B, Stemhammar L, Asher H, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, Lindquist B. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden. Result of a national study. *Acta Paediatr* 1992;8:589-92.
31. Hoffenberg EG, Mackenzie T, Barriga KJ, Eizenbarth GS, Bao F, Haas J, Erlich H, Bugawan TI, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M. A prospective study of the incidence of childhood coeliac disease. *J Pediatr* 2003; 143:308-14.
32. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349:1755-9.
33. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994; 343(8891):200-3.
34. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighboring countries. *Arch Dis Child* 1993;69:375-80.
35. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M *et al*. Coeliac Disease Working Group. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology,

- Hepatology, and Nutrition Consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:214-9.
36. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:S68-S73.
 37. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unraveling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105-17.
 38. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64:469-477.
 39. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. Gliadin-specific, HLA-DQ ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*0201$) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993;178:187-96.
 40. Polvi A, Arranz E, Fernández Arquer M, Collin P, Mäki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, de la Concha EG, Partanen J. HLADQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998;59:169-75.
 41. Cintado A, Companioni O, Nazabal M, Camacho H, Ferrer A, De Cossio ME, Marrero A, Ale M, Villarreal A, Leal L, Casalvilla R, Benitez J, Novoa L, Diaz-Horta O, Dueñas M. Admixture estimates for the population of Havana City. *Ann Hum Biol* 2009;36:350-60.
 42. Arranz E, Telleria J, Sanz A, Martin J, Alonso M, Calvo C, Blanco Quiroz A. HLA-DQA1*0501 and DQB1*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish celiac patients. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:286.
 43. Herrera M, Theiler G, Augustovski F, Chertkoff L, Fainboim L, DeRosa S, Cowan EP, Satz ML: Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of Latin American Caucasian origin. *Tissue Antigens* 1994;43:83.
 44. Dolinsek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Micetic-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:8.
 45. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234.
 46. Houlston RS, Ford D. Genetics of celiac disease. *QJ Med* 1996;89:737.
 47. Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, Persson LA, Hernell O. Screening for adult coeliac disease- which serological marker(s) to use? *J. Internal Med* 2001; 250:241.
 48. Schuppan D, Hahn EG. IgA anti-tissue transglutaminase: setting the stage for celiac disease screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:635-7.
 49. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillet H, Riecken O, Schuppan D. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317.

ANEXO

Anexo 1. Sistema HEBER FAST LINE[®] ANTITRANSGLUTAMINASA.

El diagnosticador HEBER FAST LINE[®] ANTITRANSGLUTAMINASA para la detección de los anticuerpos antitransglutaminasa de las familias IgG e IgA en suero, plasma o sangre humana, es un ensayo rápido y simple, de un solo paso, sin procesamiento previo de las muestras de sangre, y con un tiempo de desarrollo de 15-20 minutos que puede ser realizado incluso en condiciones de campo. El diagnosticador consiste en un juego compacto especialmente desarrollado para la operación manual y la lectura visual de los resultados (Figura 1). Su empleo es recomendable en el pesquisaje de pacientes con síntomas clínicos sugerentes de EC, el diagnóstico de individuos asintomáticos con antecedentes familiares de EC, el estudio de pacientes afectados de enfermedades en los que la EC ha sido reportada con mayor frecuencia, como la Diabetes mellitus dependiente de insulina, el Síndrome de Down, y la deficiencia selectiva de IgA; el seguimiento del cumplimiento de la “Dieta Libre de Gluten” en pacientes celíacos, y la realización de estudios poblacionales de prevalencia de la enfermedad (Figura 2). Este diagnosticador fue galardonado en el año 2007 con el Premio de la Academia de Ciencias de Cuba y el Premio Nacional de Salud en la categoría de innovación tecnológica.

Figura 1. Diagnosticador HEBER FAST LINE[®] ANTITRANSGLUTAMINASA para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa. Izquierda: Envase por 25 determinaciones. Derecha: Envase abierto para mostrar las tiras reactivas, el prospecto, las lancetas y el contenedor de los tubos capilares.

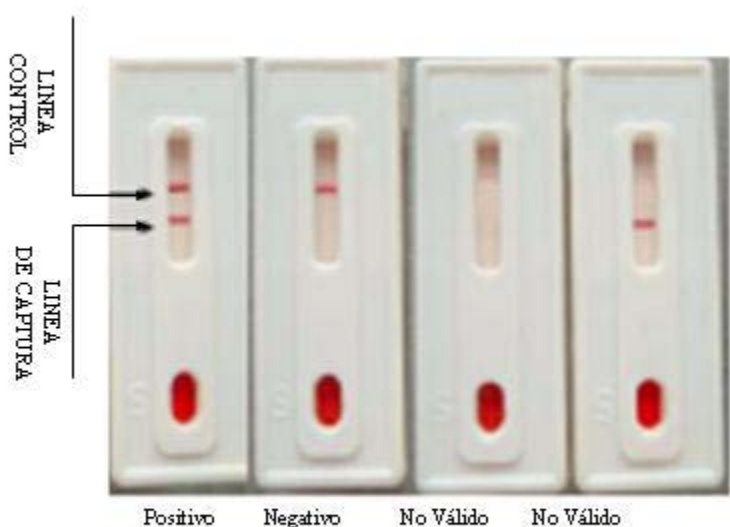
***Características operacionales del diagnosticador.***

En un ensayo de evaluación del desempeño del diagnosticador, realizada con muestras de suero de 50 pacientes celíacos sin tratamiento y diagnosticados según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición, se obtuvo una tasa de sensibilidad del

100% (IC al 95%: 92.9-100.0%).¹ Las mismas 50 muestras se ensayaron con el test comercial ELISA Celikey IgA (Celikey Pharmacia & Upjohn, Freiburg, Germany) para la determinación de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular; y un test de inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos IgA contra endomisio de mono (BioSystems, Barcelona, España). Las tasas respectivas de sensibilidad fueron como sigue: ELISA Celikey IgA: 94.0% (IC al 95%: 88.2-98.4%); Inmunofluorescencia Biosystems: 96.0% (IC al 95%: 89.1-99.0%).

Para la evaluación de la especificidad diagnóstica se ensayaron muestras de 40 pacientes tenidos como “no celíacos” que presentaban desórdenes intestinales. Todas las muestras resultaron negativas por los tres sistemas de ensayo, resultando en una especificidad del 100.0% (91.2-100.0%). La sensibilidad y especificidad diagnósticas de los 3 sistemas de ensayo (inmunocromatográfico, ELISA, inmunofluorescencia indirecta) se calcularon sobre la base del resultado de la biopsia de yeyuno como estándar de oro para la EC.¹

Figura 2. Diagnosticador HEBER FAST LINE[®] ANTITRANSGLUTAMINASA para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa. Posibles resultados.



El sistema HEBER FAST LINE[®] ANTITRANSGLUTAMINASA constituye el primer sistema en el mundo para el diagnóstico de la EC que detecta anticuerpos de clase IgA e IgG en un mismo ensayo, lo que permite reducir en más del 30% los estudios por biopsia de yeyuno que se realizan en los Servicios de Gastroenterología en Cuba, con significativos ahorros de recursos y costos de ingresos hospitalarios. Con esta prueba se evita la ejecución de la biopsia yeyunal en aquellos pacientes en los que los resultados de la misma pueden resultar dudosos. Por la alta especificidad del ensayo inmunocromatográfico de AATGt, se puede proceder con la confirmación de la EC mediante biopsia yeyunal sin riesgo apreciable de que el resultado sea positivo.

Con la introducción del diagnosticador en el Sistema nacional de Salud también puede ser posible la pesquisa masiva de EC en Cuba, lo que ubicaría a la Medicina cubana en la vanguardia mundial en el estudio de esta enfermedad. El sistema resulta novedoso comparado con los que existen actualmente en el mercado internacional para estos fines, que son por lo general del tipo ELISA, que consumen mucho más tiempo, y requieren de ensayos independientes para la detección de anticuerpos tanto de clase IgA como IgG. El diagnosticador es fácil de manipular, no requiere de equipamiento de laboratorio para la interpretación de los resultados ni de personal especializado para su realización, lo que resultaría de gran importancia, sobre todo para los países tropicales y otros en vías de desarrollo, donde los recursos diagnósticos son habitualmente son escasos.

El sistema HEBER FAST LINE[®] ANTITRANSGLUTAMINASA posee registro sanitario aprobado en Cuba y patentes otorgadas en Cuba, EEUU, Canadá, CEE, Rusia, Argentina y México. Se ha solicitado la patente del sistema además en Venezuela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet* 2002;359(9310):945-6.