

El efecto de la dieta libre de gluten en la alanina-aminotransferasa (ALT) en pacientes celíacos

The effect of a gluten-free diet on alanine aminotransferase (ALT) in celiac patients

Simone Aiko Hatanaka¹, Natanael de Oliveira e Silva¹, Esther Buzaglo Dantas-Corrêa, MD, PhD², Leonardo de Lucca Schiavon, MD, PhD², Janaina Luz Narciso-Schiavon, MD, PhD²

¹ Estudiante de Medicina. Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

² Profesor Adjunto en Gastroenterología. Núcleo de Estudios en Gastroenterología y Hepatología (NEGH), Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

Núcleo de Estudios en Gastroenterología y Hepatología (NEGH), Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC), Santa Catarina, Brasil.

Fecha recibido: 17-07-15
Fecha aceptado: 20-10-15

Resumen

Introducción: la enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune provocada por la ingestión de gluten que afecta aproximadamente al 0,5%-1% de la población mundial. Las señales extraintestinales incluyen elevados niveles de alanina-aminotransferasa (ALT). **Objetivo:** evaluar los efectos de una dieta libre de gluten en los niveles ALT en pacientes con enfermedad celíaca. **Métodos:** este estudio transversal se llevó a cabo en la clínica ambulatoria de gastroenterología de un hospital universitario. **Resultados:** se incluyeron veintiséis pacientes con enfermedad celíaca con edad de $34,1 \pm 11,4$ años; 15,4% fueron hombres. Los sujetos del estudio tenían un nivel promedio de ALT de $54,6 \pm 36,3$ (mediana 40,5) U/L. Hubo una mayor proporción de individuos con hepatitis B en el grupo con ALT ≥ 50 U/L en comparación con sujetos con ALT < 50 U/L. Entre los pacientes evaluados después del tratamiento con dieta libre de gluten se observó una reducción significativa de los valores de ALT (36,0 versus 31,0 U/L; $p = 0,008$). **Conclusión:** el treinta y cinco por ciento de los pacientes con enfermedad celíaca tenía ALT por encima del tercil superior. Se encontraron niveles más altos de ALT en pacientes con hepatitis viral B y en aquellos que no se adherieron a la dieta. Hubo una reducción de aminotransferasas como resultado de una dieta libre de gluten.

Palabras clave

Transaminasas, enfermedad celíaca, alanina-transaminasa, aminotransferasas aspartato, dieta, libre de gluten.

Abstract

Introduction: Celiac disease is an autoimmune disease triggered by ingestion of gluten. It affects approximately 0.5% to 1% of the world population. Extra intestinal manifestations include elevated alanine aminotransferase (ALT) levels. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the effects of a gluten-free diet on ALT levels in patients with celiac disease. **Methods:** This cross-sectional study was conducted in the gastroenterology outpatient clinic of a university hospital. **Results:** Twenty-six patients with celiac disease were included. Average patient age was 34.1 ± 11.4 years, and 15.4% of the patients were men. Study subjects had a mean ALT level of 54.6 ± 36.3 U/L (median 40.5). There was a higher proportion of individuals with hepatitis B in the group with ALT ≥ 50 U/L than in the group of subjects with ALT < 50 U/L. Among patients tested after treatment with a gluten-free diet, we observed a significant reduction in ALT values (36.0 vs. 31.0 U/L; $P = 0.008$). **Conclusion:** Thirty-five percent of celiac disease patients had ALT levels above the upper tertile. Higher ALT levels were found in patients with viral hepatitis B and in those who do not adhere to the diet. There was a reduction of aminotransferases with a gluten-free diet.

Keywords

Transaminases, celiac disease, alanine transaminase, aspartate aminotransferases, diet, gluten-free.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune desencadenado por el gluten en la dieta. El gluten es un complejo proteínico que se encuentra en el trigo, el centeno y la cebada. La enfermedad celíaca se caracteriza por un estado inflamatorio crónico de la mucosa proximal del intestino delgado que se cura cuando los alimentos que contienen gluten se excluyen de la dieta y retorna cuando se reintroducen estos alimentos (1). El trastorno se caracteriza por una heterogeneidad clínica diversa que va desde asintomática a severa sintomática, se manifiesta con franca mala absorción, diarrea crónica, pérdida de peso y distensión abdominal. Otras manifestaciones incluyen la deficiencia de hierro con o sin anemia, dolor abdominal recurrente, estomatitis aftosa, baja estatura, altos niveles de aminotransferasa, cansancio crónico y reducción de la densidad mineral ósea (2). Manifestaciones poco comunes de la enfermedad celíaca incluyen la dermatitis herpetiforme y la ataxia por gluten, incluso sin síntomas del tracto gastrointestinal (3).

Los estudios multicéntricos realizados en Europa y Estados Unidos mostraron que la prevalencia de la enfermedad celíaca es de alrededor de 0,5% a 1% (4,5). Entre los países europeos la positividad de autoanticuerpos se describe como de 0,3% a 2,4% de la población y es menos común en Alemania y más en Finlandia. (5-7). En São Paulo la prevalencia de la enfermedad celíaca es del 0,6%, la cual es similar a las tasas reportadas en Portugal e Italia (5,7,8). Un diagnóstico positivo de la enfermedad celíaca se lleva a cabo por la presencia de transglutaminasa anti-tejido (tTG) y anticuerpos endomisiales (EMA) en los exámenes serológicos. Cuando resultan positivos, estos confirman el daño inmunológico. Es necesario realizar una biopsia del intestino delgado para demostrar el daño de tejido. Las características histológicas incluyen el aumento de los linfocitos intraepiteliales, atrofia de las vellosidades e hiperplasia cripta (3). El tratamiento consiste en llevar una dieta libre de gluten, lo que permite la remisión clínica y restaura la negatividad de anticuerpos. La curación histológica se produce entre 6 y 24 meses después de haber comenzado la dieta (9).

La afectación hepática en la enfermedad celíaca se ha estudiado durante más de treinta años, pero el impacto de la enfermedad celíaca en varias etiologías de la enfermedad hepática está aún por determinarse (10). La lesión hepática se describe a menudo en la enfermedad celíaca y puede ocurrir de dos maneras diferentes: criptogénica y asociada a enfermedades hepáticas autoinmunes. Los trastornos criptogénicos son más comunes, por lo general asintomáticos, caracterizados por una elevación leve de transaminasas y son parcialmente reversibles con una dieta libre de gluten (11). En estos casos, la histopatología hepática puede mos-

trar una hepatitis reactiva inespecífica (12), sin embargo hay casos de personas con enfermedad celíaca que fueron diagnosticados con cirrosis criptogénica e hipertensión portal de etiología desconocida (13,14).

La enfermedad celíaca ha sido previamente descrita como relacionada a la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune, donde la lesión hepática es crónica y progresiva (11, 15-17). El efecto de una dieta libre de gluten en estas situaciones es controversial (11,18). Debido a que existe una falta de información sobre anomalías hepáticas relacionadas con la enfermedad celíaca, el presente estudio intenta describir el comportamiento de las transaminasas en la enfermedad celíaca, con el fin de identificar los factores asociados las tasas de alanina aminotransferasa (ALT) que se elevan por encima del tercil superior y de comparar las tasas del suero antes y después de una dieta libre de gluten.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que evaluó a los pacientes adultos con enfermedad celíaca. La evaluación de los sujetos se llevó a cabo en la Clínica de Gastroenterología del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) entre agosto de 2013 y febrero de 2014. Los pacientes que carecían de información clínica o datos de laboratorio en sus registros médicos fueron excluidos de este estudio, así como los que se negaron a participar.

En cita médica de rutina se invitó a las personas a participar en el estudio, los que aceptaron firmaron un documento de consentimiento informado por duplicado. Los datos clínicos, de laboratorio e histológicas fueron recopilados del servicio de registros médicos del HU/UFSC. Los sujetos fueron analizados de acuerdo a las siguientes variables clínicas y epidemiológicas: género, edad y presencia de diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, dolor abdominal, diarrea, anemia, e historia familiar de enfermedad celíaca.

Las variables de laboratorio fueron EmA, anti-tTG, hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), ancho de distribución de eritrocitos (ADE), suero de hierro, ferritina y albúmina. Los exámenes bioquímicos se expresaron en valores absolutos. ALT y aspartato-aminotransferasa (AST), se analizaron utilizando el sistema Dimension® (Siemens Healthcare Diagnostics, EE.UU.) con el reactivo Flex (Siemens Healthcare Diagnostics, EE.UU.) a una temperatura de 37° C. El nivel de ALT se considera que es normal cuando está por debajo de 78 U/L y AST se considera normal cuando está por debajo de 37 U/L. Los niveles de ALT se caracterizaron en terciles.

Los pacientes con enfermedad celíaca confirmada fueron sometidos a dieta libre de gluten de por vida. No se ofreció

otro tratamiento a estos pacientes en el presente estudio. La ALT se recogió antes del tratamiento y un año después del inicio del tratamiento (± 6 meses). La detección de la enfermedad celíaca se realizó mediante exámenes serológicos de anticuerpos anti-tTG y EmA (19,20). Para la identificación de EmA se utilizó una prueba de inmunofluorescencia, la cual consiste en una lámina de una huella de hígado de rata o Hep2 adquirida comercialmente. El Anti-tTG se detectó utilizando un análisis de enzima inmunoenzimático comercial (ELISA; Quanta Lite, EE.UU.). Se indicaron endoscopia digestiva alta y biopsia duodenal para personas con serología positiva para la enfermedad celíaca. Fragmentos duodenales fueron fijados en formol al 10%, procesados con parafina y teñidos con hematoxilina y eosina (HE). Para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, se analizaron las siguientes variables histológicas: Infiltrado linfocítico, atrofia de las vellosidades e hiperplasia cripta (1,20).

Análisis estadístico

Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a los niveles de ALT. Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores relacionados con los niveles de ALT por encima del tercil superior (≥ 50 U/L). Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba Mann-Whitney, según correspondiera. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas antes y después del tratamiento se evaluaron mediante la prueba t de Student para las distribuciones normales o la prueba de Wilcoxon para distribuciones no normales. Los valores p menores de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los exámenes se realizaron utilizando el *Paquete Estadístico para la Ciencia Social* (SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.), versión 17.0.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio se ajustó a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por la junta de revisión de la Universidad Federal de Santa Catarina como Número de Estudio 358.045.

RESULTADOS

Características de la muestra

Entre agosto 2013 y febrero 2014 veintinueve pacientes con enfermedad celíaca y quienes estaban siendo tratados en esta institución fueron considerados para la inscripción. Tres pacientes fueron excluidos debido a la falta de aminotransferasas. Veintiséis pacientes con enfermedad celíaca

se incluyeron; la edad media fue de $34,1 \pm 11,4$ (mediana 32,0) años y el 15,4% de los pacientes fueron hombres. Las características clínicas fueron las siguientes: 70,8% tenía dolor abdominal, 50,0% tenía diarrea, 47,8% tenía deficiencia de hierro con o sin anemia y un paciente tenía dermatitis herpetiforme. Se conocían antecedentes familiares de enfermedad celíaca eran en 35% de los pacientes.

Los Valores EmA fueron positivos en el 72,7% de los pacientes y los anticuerpos anti-tTG IgA fueron positivos en el 91,3%. Ningún paciente tuvo un déficit de IgA. Se exhibieron patrones histológicos sugestivos de enfermedad celíaca en 91,67% de los pacientes. La endoscopia digestiva alta y la biopsia duodenal fueron positivas en dos pacientes (enfermedad celíaca latente). Durante la evaluación, diecisiete pacientes (65,4%) siguieron una dieta libre de gluten. Entre estos pacientes hubo una reducción de los síntomas en 88,2% de ellos, pero solo 82,3% resultó negativo para anticuerpos. Las características clínicas y de laboratorio se resumen en la **Tabla 1**.

Los individuos en este estudio mostraron un valor promedio de $54,6 \pm$ ALT $36,3$ (mediana 40,5) U/L. Nueve pacientes presentaron valores de ALT por encima del tercil superior (ALT ≥ 50). De los cuatro pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie (HBsAg) de la hepatitis B todos tuvieron los niveles de ALT por encima del tercil superior. Dos pacientes fueron positivos para HBsAg, anti-HBe reactiva y ambos presentaron baja carga viral (< 2000 UI/L) resaltando, por lo tanto, a portadores inactivos que no necesitaron antivirales. Los otros dos pacientes fueron reactivos anti-HBe con alta carga viral, fibrosis avanzada caracterizando la hepatitis crónica como *precore* mutante y estuvieron bajo tratamiento antiviral, uno con tenofovir y otro entecavir.

Análisis comparativo de acuerdo sobre el tercil superior de alanina-transaminasa

Cuando los pacientes con ALT ≥ 50 U/L se compararon con aquéllos con ALT < 50 U/L (véase **Tabla 1**) observamos una mayor proporción de infección por hepatitis B en el grupo ALT ≥ 50 (datos no presentados). No se encontraron diferencias entre los grupos en términos de género, edad, diabetes, dislipidemia, hipotiroidismo, dolor abdominal, diarrea, anemia, antecedentes familiares de enfermedad celíaca, la EmA positiva, o anti-tTG positivo entre el grupo ALT ≥ 50 U/L y el grupo ALT < 50 U/L. De manera similar, no observamos ninguna diferencia cuando evaluamos las siguientes variables de laboratorio: hemoglobina, VCM, ADE, suero de hierro, ferritina y albúmina. En el grupo con ALT ≥ 50 U/L hubo una mayor proporción de personas que no se adhieron a una dieta libre de gluten (42,9% frente a 93,3; $p = 0,021$), remisión de los

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio asociadas a valores de alanina-aminotransferasa (ALT) por encima del tercil superior (ALT ≥50 U/L)

Características	Total n = 26	ALT ≥50 n = 9	ALT <50 n = 17	p
Sexo masculino (%)	15,1	22,2	11,8	0,591 ^f
Edad (años)*	34,1 ± 11,4 (32,0)	38,9 ± 7,4 (40,0)	31,4 ± 1,9 (27,0)	0,121 ^t
Diabetes mellitus (%)	18,2	9,1	9,1	0,345 ^f
Dislipidemia (%)	13,0	0,0	20,0	0,526 ^f
Hipotiroidismo (%)	16,7	0,0	22,2	1,000 ^f
Dolor abdominal (%)	70,8	77,8	66,7	0,069 ^f
Diarrea (%)	50,0	55,6	46,7	1,000 ^f
Anemia (%)	47,8	55,6	42,9	0,680 ^f
Antecedente familiar (%)	35,0	14,3	46,2	0,329 ^f
EmA positivo (%)	72,7	75,0	71,4	1,000 ^f
anti-tTG positivo (%)	91,3	100,0	85,7	0,502 ^f
Hemoglobina*	13,2 ± 1,8 (13,4)	13,8 ± 1,8 (13,2)	13,3 ± 1,1 (13,5)	0,441 ^t
VCM*	85,9 ± 7,5 (86,0)	88,7 ± 4,9 (90,5)	86,0 ± 5,3 (84,1)	0,248 ^t
ADE*	13,2 ± 1,3 (13,0)	13,7 ± 1,6 (13,5)	12,9 ± 1,1 (12,8)	0,246 ^t
Hierro sérico*	78,3 ± 31,3 (67,0)	70,7 ± 36,7 (50,0)	82,2 ± 31,2 (72,5)	0,636 ^t
Ferritina*	45,3 ± 58,7 (27,6)	84,7 ± 130,2 (10,8)	39,1 ± 30,5 (28,3)	0,607 ^t
Albumina [#]	3,4	3,4	3,6	0,885 ^m

ADE: ancho de distribución de eritrocitos; anti-tTG: transglutaminasa antitejido; EMA: anticuerpos endomisiales; VCM: volumen corpuscular medio; *: media; ±: desviación estándar; #: mediana; ^t: prueba t de Student; ^m: Mann-Whitney; ^f: prueba exacta de Fisher.

síntomas (50,0% frente a 100%; $p=0,021$) y remisión de autoanticuerpos (50,0% versus 91,7%; $p=0,035$). No hay correlación entre ALT, edad, peso, hemoglobina, VCM; se observó ADE, hierro, ferritina, o albúmina.

Evaluación de las variables de laboratorio antes y después de una dieta libre de gluten

Entre los pacientes que fueron examinados después del tratamiento de la enfermedad celíaca observamos una reducción significativa en los valores de ALT después de una dieta libre de gluten (36,0 versus 31,0 U/L; $p=0,008$). No se observaron diferencias en AST, Hb, VCM, o ADE (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Se realizaron estudios de los donantes de sangre en diferentes regiones del país para determinar la seroprevalencia de la enfermedad celíaca en Brasil. Sobre la base de los niveles de EmA y anti-tTG, la prevalencia de la enfermedad celíaca en Sao Paulo fue del 0,6% y en Curitiba del 0,3% (8,21). En Brasilia, entre 2045 donantes de sangre, 62 mostraron resultados positivos al examen de anticuerpos gliadina y dos presentaron EmA positivo (22). En los individuos con

Tabla 2. Análisis comparativo de las variables de laboratorio en los pacientes antes y después de iniciar una dieta libre de gluten

Características	Antes	Después	P
ALT [#] (n = 16)	36,0	31,0	0,008 ^m
AST [#] (n = 16)	20,0	20,5	0,753 ^m
Hemoglobina [#] (n = 17)	13,7	13,4	0,477 ^m
VCM [#] (n = 14)	87,2	87,8	0,551 ^m
ADE* (n = 11)	13,2 ± 1,1 (12,8)	13,0 ± 1,0 (12,8)	0,551 ^t

ADE: ancho de distribución de eritrocitos; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; VCM = volumen corpuscular medio; *: media; ±: desviación estándar; #: median; ^t: prueba t de Student; ^m: Mann-Whitney; ^f: prueba exacta de Fisher.

enfermedad celíaca la edad promedio varió entre 32 y 37 años, de manera similar a la encontrada en el presente estudio (23-25). Se sabe que esta enfermedad es más común en las mujeres, llegando del 73% al 80%; este patrón ha sido descrito por muchos autores (23,25,26). Sin embargo, en ocasiones, la enfermedad celíaca ha sido descrita como más frecuente entre los hombres, sobre todo en la evaluación de ensayos que utilizaron bancos de sangre; esto ocurre porque la mayoría de los donantes de sangre son hombres (27,28). En este estudio, al momento del diagnóstico, el

34,6% de los pacientes mostró niveles elevados de ALT por encima del tercil superior ($ALT \geq 50$ U/L). La hipertransaminasemia se encontró entre el 9,18% y el 40,4% de las personas con enfermedad celíaca (23-26,29). El comportamiento de ALT en este grupo de pacientes, después de una dieta libre de gluten, ha sido analizado en diversos estudios (23-26,29,30). Este es el primer estudio realizado en Brasil para evaluar esto.

Novacek y sus colegas (1999) realizaron un estudio retrospectivo de 178 pacientes con enfermedad celíaca. En el 40,4% de estos individuos, los niveles de AST y/o de ALT fueron elevados. Después de un año de seguir una dieta libre de gluten, los niveles ALT y AST se normalizaron en todos, excepto en ocho casos (4,6%). Se consideró que cuatro pacientes no cumplieron los requisitos y los otros tenían esteatosis hepática debido a una diabetes mellitus mal controlada, enfermedad hepática autoinmune o enfermedad del hígado graso alcohólico (23).

La prevalencia de la hipertransaminasemia y el efecto de una dieta libre de gluten fueron evaluados por Bardella y sus colegas (1995) en 158 pacientes celíacos adultos. Al momento del diagnóstico, 67 pacientes (42%) tenían niveles elevados de aspartato y/o transaminasas alanina (media, 47 UI/L, rango, 30-190; y 61 UI/L, rango, de 25 a 470, respectivamente). Al año se observó una mejora muy significativa en la histología intestinal en ambos grupos ($P < .0001$), y los niveles de transaminasas se había normalizado en 60 individuos (95%). En los casos en que la ALT se mantuvo alta, la biopsia hepática mostró infiltración grasa, hepatitis activa crónica, infección crónica por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, o una condición autoinmune (25).

Casella y colaboradores (2013) estudiaron los datos de 245 pacientes con enfermedad celíaca no tratados y se encontraron con que 43/245 (17,5%) pacientes tenían valores elevados de una o ambas aminotransferasas, la elevación era leve (< 5 veces el límite superior de referencia) en 95% y marcada (> 10 veces el límite superior de referencia) en los restantes 2 (5%) pacientes. Después de un año de llevar una dieta libre de gluten, los niveles de aminotransferasa se normalizaron en todos menos en cuatro pacientes con infección por hepatitis C o cirrosis biliar primaria (26).

Recientemente Korpimaki y colaboradores (2011) y Moghaddam (2013) evaluaron pacientes celíacos y también observaron reducciones de transaminasas después de seguir una dieta libre de gluten (29,30). En el estudio de Korpimaki, aunque los valores de transaminasas séricas estaban dentro del rango normal en la mayoría de los pacientes no tratados, los niveles de enzimas hepáticas inicialmente disminuyeron significativamente tras el inicio de una dieta libre de gluten (30).

Zanini y colaboradores (2013) evaluaron los factores que afectaban la hipertransaminasemia en 683 pacientes

con enfermedad celíaca y 304 con síndromes funcionales. Se detectó hipertransaminasemia en 20% y se asoció con malabsorción y aumento de la gravedad de las lesiones de la mucosa. Se detectó hipertransaminasemia en el 7% del grupo con síndrome gastrointestinal funcional y se asoció con las categorías de IMC de la Organización Mundial de la Salud. El nivel de transaminasas fue significativamente mayor en los pacientes celíacos al inicio ($25,2 \pm 16,9$ U/L AST) que en los pacientes con síndromes funcionales ($20,6 \pm 9,9$ AST, $p < 0,0001$). Al seguir una dieta libre de gluten, los niveles de AST en suero disminuyeron de $25,2 \pm 16,9$ U/L al inicio a $19,9 \pm 6,6$ U/L ($p < 0,0001$). Un efecto similar se observó para ALT ($28,1 \pm 21,7$ versus $20,4 \pm 9,5$ U/L, $p < 0,0001$) y hubo una reducción de la prevalencia de hipertransaminasemia del 13% al 4% (24).

Al igual que en los estudios descritos anteriormente, este estudio mostró que la ALT disminuyó después de una dieta libre de gluten, pero el mismo comportamiento no se observó con la AST. Una posible limitación pudo haber sido la falta de control sobre los factores que afectan los niveles de ALT y AST, tales como día de la recolección, índice de masa corporal, actividad física, almacenamiento de recolección, anemia hemolítica y lesiones musculares (31-34). Ya que se trataba de un estudio retrospectivo, no se midieron los niveles de ALT y AST en momentos específicos en relación con el diagnóstico o el comienzo de la dieta, pero ambas aminotransferasas se midieron en la misma recolección, lo cual refleja el día a día de la atención clínica a estos pacientes.

Se ha señalado en la literatura médica que los pacientes con enfermedad celíaca y enfermedad hepática coexistente por otras causas no muestran una reducción en los niveles de ALT después de comenzar una dieta libre de gluten (25). En este estudio, un paciente con hepatitis B mostró una reducción de ALT tras seguir una dieta libre de gluten; este individuo tenía unos niveles previos a la dieta de ALT de 51 U/L y AST de 26 U/L; los niveles posdieta se redujeron a 46 U/L y 25 U/L respectivamente. En la literatura médica no hay ejemplos similares ya que los estudios que evalúan aminotransferasas antes y después de una dieta libre de gluten excluyen a los individuos que son seropositivos a la hepatitis B, ya que es un factor de confusión para la hipertransaminasemia. Se necesitan más estudios para determinar si una dieta libre de gluten también puede mejorar los niveles de transaminasas en pacientes con enfermedad hepática crónica.

El mecanismo de lesión hepática en personas con enfermedad celíaca es poco entendido. Las aminotransferasas séricas se normalizan con una dieta libre de gluten, lo cual sugiere una relación causal entre la ingestión de gluten y las lesiones en el hígado y el intestino. Los pacientes con hipertransaminasemia tienen un aumento de la permeabi-

lidad intestinal en comparación con aquéllos que tienen niveles normales (23). Este aumento de la permeabilidad intestinal puede conducir a la absorción aumentada de toxinas o antígenos en la sangre portal, y esto puede conducir a la lesión hepática observada en estos individuos (35). Además, el tTG está presente en el hígado y en otros tejidos además de la membrana basal intestinal, lo cual sugiere la posibilidad de un rol patológico de la inmunidad humoral (anti-tTG) en la lesión hepática observada en los pacientes con enfermedad celíaca (36).

Hay algunas limitaciones en este estudio. Se trata de un estudio retrospectivo e incluye un número limitado de individuos teniendo en cuenta la alta prevalencia de descendientes europeos en el sur de Brasil y la prevalencia de la enfermedad celíaca en esta población. Sin embargo, el Hospital de la Universidad es un centro de referencia para los trastornos gastrointestinales y atiende a personas de todo el estado de Santa Catarina, el cual es uno de los estados más pequeños de Brasil. Además, la muestra del estudio es similar a otras muestras de pacientes con enfermedad celíaca (37). Sin embargo, esto refleja la realidad observada en nuestra práctica médica y el estudio tiene un diseño similar a otros que han sido previamente publicados (23,26,30). En el presente estudio no realizamos una biopsia hepática en los pacientes con el fin de definir qué individuos presentaban lesiones histológicas. No obstante, la relación de causalidad entre hipertransaminasemia y enfermedad celíaca es bien conocida; en la actualidad una biopsia hepática solo se recomienda para los pacientes con niveles de aminotransferasas que no se normalizan después del inicio de una dieta libre de gluten. En este estudio no hubo personas que mantuvieron niveles elevados de ALT.

No se realizó un análisis multivariado debido a la cantidad limitada de pacientes con ALT por encima de la tercil superior ($n=9$). Aunque esto no es una regla rígida, la mayoría de las autoridades recomiendan un mínimo de diez eventos por variable al realizar análisis de regresión logística. Esto se basa en estudios que muestran que menos de diez eventos (especialmente menos de cinco) conducen a un aumento de polarización y variabilidad, cobertura de intervalo de confianza no confiable y problemas de convergencia.

CONCLUSIÓN

Entre los pacientes con enfermedad celíaca, el 34,6% presentó niveles de ALT por encima del tercil superior. Se encontraron niveles de ALT más altos en las personas que no se adhirieron a una dieta libre de gluten. Es necesario realizar estudios específicos para establecer el mecanismo de daño hepático en pacientes celíacos.

Reconocimiento

Este trabajo fue presentado en cumplimiento parcial de los requisitos para el grado de Doctor en Medicina (MD) de la Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC).

Fuentes de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002.
2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, 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;163:286-92.
3. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr*. 2014;168:272-78.
4. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1538-44; quiz 1537, 1545.
5. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42:587-95.
6. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003;52:960-5.
7. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sá C, Gonçalves C, Cleto P, Garcia F, et al. [First determination of the prevalence of celiac disease in a Portuguese population]. *Acta Med Port*. 2006;19:115-20.
8. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado L, Damião AO, Abrantes-Lemos CP, Leite AZ, Brito T, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:1013-8.
9. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419-26.
10. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Is screening for Celiac Disease Needed in Patients with Liver Disease? *International Journal of Celiac Disease* 2015;3(3):91-94.
11. Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, Smyrk T. The liver in celiac disease: clinical manifestations, histologic features,

- and response to gluten-free diet in 30 patients. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:128-37.
12. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet.* 1998;352:26-9.
 13. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122:881-8.
 14. Singh P, Agnihotri A, Jindal G, Sharma PK, Sharma M, Das P, Gupta D, et al. Celiac disease and chronic liver disease: is there a relationship? *Indian J Gastroenterol.* 2013;32:404-8.
 15. Sima H, Hekmatdoost A, Ghaziani T, Alavian SM, Mashayekh A, Zali MR. The prevalence of celiac autoantibodies in hepatitis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010;9:157-62.
 16. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet.* 1978;1:230-3.
 17. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998;42:120-2.
 18. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36:62-70.
 19. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007;46:1650-58.
 20. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med.* 2006;57:207-21.
 21. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AO, Alencar ML, Abrantes-Lemos CP, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6546-50.
 22. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689-92.
 23. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:283-88.
 24. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Pigozzi MG, Ricci C, Lanzarotto F, et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):804-10.e2.
 25. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995;22:833-6.
 26. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, Villanacci V, Fanini L, Baldini V, Bassotti G. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int.* 2013;33:1128-31.
 27. Kochhar R, Sachdev S, Aggarwal A, Sharma V, Prasad KK, Singh G, Nain CK, et al. Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from north India. *Dig Liver Dis* 2012;44:530-32.
 28. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:697-700.
 29. Alavi Moghaddam M, Rostami Nejad M, Shalmani HM, Rostami K, Nazemalhosseini Mojarad E, Aldulaimi D, et al. The effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease. *Int J Prev Med.* 2013;4:700-4.
 30. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, Kurppa K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1689-96.
 31. Cordoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei AT. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. In: *Hepatology.* Volume 28. United states, 1998;1724-25.
 32. Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry. An update: collated data, 1988-1991. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116:916-23.
 33. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin Chem.* 1991;37:720-723.
 34. Ono T, Kitaguchi K, Takehara M, Shiiba M, Hayami K. Serum-constituents analyses: effect of duration and temperature of storage of clotted blood. *Clin Chem.* 1981;27:35-8.
 35. Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasemia of unknown origin. *Dig Liver Dis.* 2001;33:420-5.
 36. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, Fesus L, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004;53:641-8.
 37. Caglar E, Ugurlu S, Ozenoglu A, Can G, Kadioglu P, Dobrucali A. Autoantibody frequency in celiac disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:1195-1200.