

ENFERMEDAD CELÍACA

Atención primaria: Rosa Albañil Ballesteros y Basilia Pérez López (Dirección Asistencial Oeste)

Atención especializada: M^a Luz Cilleruelo Pascual (H. Puerta de Hierro), Sonia Fernández Fernández (H. Severo Ochoa), Carmen Miranda Cid (H. Infanta Cristina), Gloria Rodrigo García (H. Infanta Cristina), Enriqueta Román Riechmann (H. Puerta de Hierro), Nieves Romero Hombrebueno (H. del Tajo), Ana Isabel Ruiz Díaz, (H. El Escorial), Pedro Urruzuno Tellería (H. Doce de Octubre), Mercedes Sebastián Planas (H. Móstoles).

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad **sistémica inmunomediada** producida por la **ingesta de gluten y prolaminas relacionadas**, contenidas en el trigo, la cebada, el centeno y la avena, en individuos **genéticamente susceptibles**. Se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes de la ingesta de gluten, la presencia de anticuerpos específicos, la existencia de enteropatía y la presencia de los haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8.

La EC tiene una prevalencia actual aproximada de 1/100. Estos datos se han obtenido a partir de diferentes estudios de despistaje realizados en población sana asintomática, escolares o donantes de sangre, existiendo un gran número de personas celíacas sin diagnosticar (según diversos estudios por cada caso diagnosticado hay entre 5 y 10 sin diagnosticar). Probablemente esto sea debido a que las formas clásicas de la misma, las más conocidas, no son las más frecuentes, existiendo formas atípicas y asintomáticas, para las que también existe un tratamiento eficaz, y situaciones de riesgo para su desarrollo en las que es preciso realizar una vigilancia activa.

La instauración de una dieta exenta de gluten conduce a la desaparición de los síntomas y a la normalización de la mucosa intestinal. Esta intolerancia, en el momento actual, se considera permanente.

Puede ser diagnosticada a **cualquier edad** y puede presentar una amplia variedad de **síntomas, tanto intestinales como extraintestinales, incluyendo la ausencia** de los mismos.

Hasta muy recientemente se ha utilizado una clasificación de la enfermedad considerando formas clásicas, atípicas, asintomáticas, latentes y potenciales. El hecho de que en la actualidad sean más frecuentes las formas atípicas que las clásicas ha hecho que las nuevas recomendaciones de la ESPGHAN consideren formas **sintomáticas, formas asintomáticas (silentes), latentes y potenciales** (Tabla 1).

La forma sintomática se puede manifestar con **síntomas y signos gastrointestinales**, más frecuentes en niños pequeños, y con **síntomas y signos extraintestinales**, equivalente a las antes llamadas formas atípicas (Tabla 2). Se acompañarían de anticuerpos séricos positivos y patrón histológico alterado.

La forma silente no tiene manifestaciones clínicas pero sí lesiones histológicas características (de mayor o menor intensidad), marcadores serológicos positivos y HLA compatible. El diagnóstico suele ser casual y ocurre más frecuentemente en familiares de primer grado de enfermos celíacos.

La forma latente se define por la existencia de HLA compatible sin lesión histológica en un paciente que presentó enteropatía dependiente de gluten en algún momento de su vida. Puede o no cursar con síntomas y con o sin positividad de marcadores serológicos.

La forma potencial está caracterizada por la presencia de anticuerpos específicos y HLA compatible sin alteraciones histológicas. Pueden o no presentar signos o síntomas y pueden o no desarrollar posteriormente la enfermedad.

Tabla 1. Formas de enfermedad celíaca

	Síntomas	Anticuerpos	HLA	Anatomía Patológica
Sintomática	+	+	+	+
Silente	No	+	Compatible	Compatible
Latente	Si/No	Si/No	Compatible	No*
Potencial	Si/No	Si	Compatible	No

* Sí, en algún momento de la evolución

Diagnóstico de la Enfermedad Celíaca

1.- INDICACIONES DE ESTUDIO

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de la EC, el concepto de enfermedad sistémica con signos y síntomas que afectan a múltiples aparatos y sistemas, la existencia de un tratamiento eficaz, el elevado porcentaje de formas atípicas y silentes y la multiplicidad de situaciones que se definen como de riesgo para padecerla, está indicado la realización de estudio ante las siguientes situaciones:

Síntomas y signos que pueden presentarse en la enfermedad celíaca:

(Tabla 2)

- **Intestinales:** diarrea crónica o intermitente, falta de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal recurrente, estreñimiento, hábito intestinal irregular, flatulencia, distensión abdominal.
- **Extraintestinales:** alteraciones del carácter como apatía, introversión y tristeza, retraso en la pubertad, irregularidades menstruales, artralgias y artritis, astenia, calcificaciones intracraneales, malnutrición, retraso ponderoestatural, talla baja, hipotrofia y/o debilidad muscular, aftas orales, hipoplasia del esmalte, osteopenia, fracturas patológicas, ferropenia y/o anemia ferropénica y aumento de transaminasas.
- **Dermatitis herpetiforme.** Es la expresión cutánea de la EC. Se presenta en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana. Si bien menos de un 30% de los individuos con dermatitis herpetiforme presentan síntomas del tracto digestivo, es habitual la presencia de la lesión intestinal característica de la EC.

Grupos de riesgo

Se consideran grupos de riesgo para padecer la EC aquellos grupos de población en los que se ha demostrado una mayor incidencia de la enfermedad que en la población general tales como: los familiares de primer grado de enfermos celíacos y los pacientes con enfermedades asociadas a la EC.

***Familiares de primer grado.** Son un grupo de riesgo elevado en el que la prevalencia de la enfermedad oscila entre el 10% y el 20% (hasta el 30% si son DQ2 positivos). La mayoría permanecen asintomáticos o con formas clínicas de expresión leve.

***Enfermedades asociadas.** Su asociación se produce con más frecuencia que la esperada. Suelen preceder a la enfermedad celíaca, pero a veces coinciden o se diagnostican posteriormente. En consecuencia cuando aparezca alguna de ellas se deberá hacer despistaje de EC (Tabla 3).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación

	Niños	Adolescentes	Adultos
Síntomas y signos gastrointestinales	Diarrea Estreñimiento Anorexia Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal	Frecuentemente asintomáticos Dolor abdominal Estreñimiento Hábito intestinal irregular Distensión abdominal	Dispepsia Diarrea crónica Dolor abdominal Síndrome del intestino irritable
Síntomas y signos extraintestinales	Malnutrición Apatía Hipotrofia muscular Retraso ponderoestatural Anemia ferropénica Hipertransaminasemia	Aftas orales Hipoplasia del esmalte Retraso puberal Debilidad muscular Talla baja Artritis/artralgias osteopenia Ferropenia Anemia ferropénica Hipertransaminasemia	Malnutrición con o sin pérdida de peso Edemas periféricos Talla baja Neuropatía periférica Dolores óseos y articulares Infertilidad, abortos recurrentes Parestesias, tetania Miopatía proximal Anemia ferropénica Hipertransaminemia Hipoesplenismo

Tabla 3.- Enfermedades más frecuentemente asociadas a la Enfermedad Celíaca

Enfermedades autoinmunes:	Otras asociaciones:
<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes tipo I - Déficit selectivo de IgA - Tiroiditis autoinmune - Nefropatía por IgA - Hepatitis crónica autoinmune - Artritis crónica juvenil 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Down - Síndrome de Turner - Síndrome de Williams

2.- ESTUDIO SEROLÓGICO.

La elevada precisión de algunos de los anticuerpos específicos de la EC hace que su determinación sea la herramienta diagnóstica inicial en un niño con sospecha clínica de esta enfermedad (Tabla 4). Es importante que el paciente esté realizando una dieta normal mientras se efectúa el estudio, puesto que el efecto de la dieta sin gluten sobre la serología y el estudio histológico es impredecible. Asimismo, debe cuantificarse la inmunoglobulina A sérica, ya que los anticuerpos más eficaces, y habitualmente utilizados en la detección de esta enfermedad, determinan el isotipo IgA. Si el paciente presenta niveles bajos de IgA (IgA sérica inferior a 20 mg/dl) se realizará la determinación de estos mismos anticuerpos pero de clase IgG.

Los anticuerpos que circulan en el suero de los enfermos celíacos y que se utilizan para su diagnóstico son de dos tipos: anticuerpos frente a un antígeno alimentario, la gliadina, como son los anticuerpos antigliadina (AGA) y una nueva generación de éstos, los anticuerpos anti-péptidos deaminados de la gliadina (PDG), y los dirigidos frente a la transglutaminasa tisular tipo 2, como son los anticuerpos antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa (anti-TG2).

El laboratorio debe informar el valor numérico de los anticuerpos, especificar qué tipo de inmunoglobulina se está midiendo y el valor considerado como el límite alto de la normalidad.

La determinación de los anticuerpos de la EC es importante para:

- 1.- Identificar aquellos niños para los cuales la biopsia es necesaria.
- 2.- Realizar el seguimiento de pacientes de riesgo (enfermedades asociadas y familiares de primer grado)
- 3.- Controlar la adherencia a la dieta.
- 4.- Facilitar el diagnóstico diferencial.
- 5.- Realizar estudios epidemiológicos de la enfermedad.

Anticuerpos antigliadina

Son anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos de la alfa-gliadina. Se realizan mediante técnicas de enzimo-inmunoanálisis (ELISA). Su presencia indica sensibilización al gluten pero no necesariamente lesión intestinal. Son poco sensibles para la detección de celíacos poco sintomáticos o silentes, como los pertenecientes a los grupos de riesgo y su sensibilidad disminuye cuando aumenta la edad. Por el contrario, pueden ser positivos en enfermedades que cursan con aumento de la permeabilidad intestinal (enfermedad de Crohn, intolerancias alimentarias, síndromes postenteritis) o incluso aparecer en sujetos sanos, sobre todo los de tipo IgG. Todo ello hace que su sensibilidad (probabilidad de que un paciente enfermo tenga un test positivo) y especificidad (probabilidad de que una persona sana tenga un test negativo) sean bajas. En la actualidad no se recomiendan para la detección de la EC, salvo en niños menores de 2 años en los que pueden ser más sensibles que los EMA y anti-TG2. Su principal utilidad está en el control del seguimiento de la dieta, ya que detecta mejor las transgresiones ocasionales que otros anticuerpos.

Anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina

Han sido los últimos anticuerpos descritos y, por tanto, la experiencia con ellos es aún limitada. Son anticuerpos frente a péptidos sintéticos que se corresponden a secuencias de gliadina deaminada. Se determinan mediante ELISA y miden anticuerpos de clase IgA e IgG. Tienen una sensibilidad y especificidad superiores a los AGA nativos. Sin embargo, los de tipo IgA no han demostrado ser

superiores a los anti-TG2 IgA. Los de clase IgG son los que aportan más al diagnóstico de la EC puesto que parecen presentar una elevada especificidad, al tiempo que permiten diagnosticar pacientes con déficit de IgA y son válidos en niños menores de 2-3 años. Actualmente se consideran útiles para ser empleados en casos dudosos como en niños, sobre todo menores de 2 años, con fuerte sospecha clínica de EC pero con anticuerpos negativos.

Anticuerpos antiendomiso

Son anticuerpos frente al endomiso, que es el tejido amorfo que rodea las fibras musculares lisas. En realidad son anticuerpos frente a la transglutaminasa extracelular, por lo que miden lo mismo que los anti-TG2. Se determinan mediante inmunofluorescencia indirecta, pudiéndose visualizar un patrón en nido de abeja de fluorescencia brillante a nivel de la *muscularis mucosae* del substrato utilizado, bien sea esófago de mono o cordón umbilical, siendo este último muy adecuado por su bajo coste y gran disponibilidad. Requiere experiencia por parte del profesional que realiza su lectura, lo que hace que existan más variaciones interobservador que con otras técnicas automatizadas. Son anticuerpos de muy elevada especificidad, por lo que se consideran de confirmación en caso de que los anti-TG2 sean positivos. Su presencia guarda relación con la existencia de lesión en la mucosa intestinal. Por este motivo, no detectan trasgresiones ocasionales de la dieta y su desaparición tras la retirada del gluten es más lenta que la de los AGA, tardando aproximadamente 6 meses en comenzar a desaparecer.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular

Son anticuerpos dirigidos contra la transglutaminasa tisular o transglutaminasa 2, que ha sido identificada como el principal antígeno de los EMA, con los que presentan una excelente correlación. Los de tipo IgA, por su elevada sensibilidad y determinación mediante técnica automatizada (ELISA), se consideran los anticuerpos de elección en el despistaje de la EC. Las concentraciones elevadas de estos anticuerpos, sobre todo si exceden 10 veces el valor normal, son altamente predictivos de atrofia vellositaria. Tras la dieta sin gluten estos anticuerpos siguen una dinámica similar a la de los EMA y, al igual que estos, no detectan las trasgresiones ocasionales de la dieta.

En los pacientes con déficit de IgA, el seguimiento serológico de la enfermedad se realizará mediante los anticuerpos de clase IgG. La respuesta de estos anticuerpos a la retirada del gluten suele ser lenta y, aunque presenten un descenso significativo, pueden mantener valores positivos en algunos pacientes, a pesar de la normalidad de la mucosa intestinal.

Test inmunocromatográficos de lectura rápida

Otra forma de determinar los anticuerpos de la EC es la utilización de los test inmunocromatográficos. Estos test se realizan en unas gotas de sangre capilar y detectan al mismo tiempo los isotipos IgA e IgG de los anti-TG2, para obviar el problema de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Es un test semicuantitativo cuya sensibilidad y especificidad parecen ser elevadas. Aunque son de interpretación sencilla, la experiencia del operador del test tiene importancia en la fiabilidad de los resultados. Si son positivos deben ser siempre confirmados mediante la determinación en suero de anti-TG2 o EMA. Los test inmunocromatográficos estarían especialmente indicados en estudios epidemiológicos puesto que son sencillos y rápidos y suponen una mínima molestia para el paciente.

Tabla 4.- Sensibilidad y especificidad de los diversos anticuerpos de la enfermedad celíaca. (Modificado de Giersiepen K, 2012)

Test	Sensibilidad %	Especificidad %
AGA IgA	60,9-96	79,4-93,8
AGA IgG*	85 (42-100)*	80 (50-94)*
EMA IgA	82,6-100	94,7-100
Anti-TG2 IgA	73,9-100	77,8-100
Anti-TG2 IgG	12,6-99,3	86,3-100
Anti-DPG IgA	80,7-95,1	86,3-93,1
Anti-DPG IgG	80,1-98,6	86-96,9
Anti-TG2 POC	94,7-98,8	96,6-98,6

*Los datos de AGA IgG se han obtenido de Leffler DA, Shuppan D. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 2520-2524

3.- ESTUDIO HISTOLÓGICO.

Es el estándar en el diagnóstico de la EC, si bien en el momento actual y en casos seleccionados puede realizarse el diagnóstico de la enfermedad sin realizar biopsia.

Las alteraciones de la mucosa intestinal en la EC se van produciendo de forma secuencial y han sido descritas por Marsh en su clasificación modificada de gran utilidad clínica, tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento (Tabla 5).

La lesión se inicia con un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE) en la mucosa del intestino delgado. Se acepta que existe un incremento de LIE cuando aparecen más de 25 linfocitos por 100 enterocitos superficiales. Esta alteración histológica es, sin embargo, inespecífica y puede darse en otras enfermedades intestinales. En las formas latentes, el incremento de LIE es a menudo el único hallazgo.

La determinación de subpoblaciones de LIE mediante técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo es de gran utilidad, sobre todo en lesiones infiltrativas (Marsh I). El aumento de LIE TcR $\gamma\delta$ se considera casi patognomónico de la EC, observándose también una disminución constante de LIE CD₃- CD₇₊ (NK-like). La presencia de depósitos de Ig A anti-TG2 en la mucosa parece ser específica de la EC.

Cuando la lesión avanza se observa una hiperplasia de las criptas (Marsh II) que es el primer cambio de la arquitectura de la mucosa y ya se considera una lesión compatible con la EC.

Por último, se desarrollan diversos grados de atrofia de las vellosidades intestinales (Marsh III). El cociente normal vellosidad/cripta es mayor de 2,5, considerándose atrofia si el cociente es menor.

Según las nuevas guías de la ESPGHAN para el diagnóstico de la EC, se recomienda la obtención de biopsias mediante endoscopia que permita observar la apariencia de la mucosa y la toma de múltiples biopsias dado el carácter parcheado de la lesión. Se aconseja la obtención de al menos cuatro muestras de segunda o tercera porción de duodeno y al menos una biopsia de bulbo duodenal, seguidas de una correcta preparación histológica de las mismas.

Tabla 5. Clasificación histológica de la enfermedad celiaca de Marsh modificada

Grado de Marsh		LIE*	Criptas	Vellosidades
0	Mucosa normal	<25	Normal	Normal
I	Lesión infiltrativa	>25	Normal	Normal
II	Lesión hiperplásica	>25	Hiperplasia	Normal
IIIa	Lesión destructiva	>25	Hiperplasia	Atrofia leve
IIIb	Lesión destructiva	>25	Hiperplasia	Marcada atrofia
IIIc	Lesión destructiva	>25		Mucosa plana

* **LIE:** número de linfocitos epiteliales por cada 100 células epiteliales

4.- ESTUDIO GENÉTICO.

La EC tiene un carácter hereditario y muestra una fuerte asociación con la región del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase II, presente en el cromosoma 6. Más del 95% de los pacientes celíacos son portadores del heterodímero HLA-DQ2 y el resto suelen portar un segundo heterodímero, el HLA-DQ8.

La expresión del HLA DQ2 y/o DQ8 es necesaria pero no suficiente. El 30-40% de la población general caucásica tiene el heterodímero DQ2.

Los estudios más recientes confirman la alta sensibilidad y el importante valor predictivo negativo de éstos heterodímeros, de forma que existe una muy baja posibilidad de padecer la enfermedad si el individuo es DQ2-DQ8 negativo.

El principal valor de los marcadores genéticos es excluir la enfermedad o hacerla improbable.

Por tanto, desde un punto de vista práctico, según las últimas recomendaciones de la ESPGHAN se utilizaran en los siguientes casos:

- Exclusión de enfermedad cuando el diagnóstico es incierto.
- Selección de individuos susceptibles de desarrollar la EC entre pacientes con enfermedades asociadas y familiares de primer grado, en los que es preciso realizar un seguimiento serológico continuado si el estudio es positivo.
- Refuerzo del diagnóstico con un HLA compatible en los casos con alta sospecha clínica y elevado título de anticuerpos (confirmados con antiendomiso), en los que se podría obviar la realización de biopsia intestinal

5.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

El mayor conocimiento de la patogenia de la EC y la mejora de las técnicas diagnósticas disponibles han conllevado un cambio en cuanto a su definición y las condiciones necesarias para su diagnóstico en las últimas décadas.

El diagnóstico de la EC considerada clásicamente como una enteropatía inducida por gluten precisaba siempre de un estudio histológico inicial compatible.

En el año 1969 se estableció que el diagnóstico definitivo venía dado por la realización de 3 biopsias intestinales. La primera con dieta libre demostrando la lesión característica, una segunda para confirmar una normalidad histológica tras la retirada del gluten y una tercera tras reintroducir el gluten en la dieta y comprobar la recaída. En las sucesivas revisiones de las guías diagnósticas se ha mantenido la necesidad de una biopsia inicial que evidenciase la lesión mucosa característica, siendo suficiente para el diagnóstico junto con la remisión de la sintomatología tras la retirada del gluten. La negativización de los marcadores serológicos servía de apoyo al diagnóstico. Se eliminó la realización sistemática de la provocación con gluten junto con la biopsia pre y post-provocación quedando reservada para pacientes con diagnóstico dudoso, biopsia intestinal inicial no concluyente, menores de 2 años de manera individualizada o personas a las que se había retirado el gluten sin biopsia previa.

Recientemente la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) ha publicado la revisión de sus guías diagnósticas (Enero 2012) manteniendo muchas de sus recomendaciones pero reflejando cambios en cuanto a la definición de enfermedad y aportando nuevos algoritmos diagnósticos.

En la actualidad la EC se define como un trastorno sistémico, inmunológico que se desarrolla en sujetos con una susceptibilidad genética. El conocimiento de estas alteraciones más allá del hallazgo concreto de una lesión vellositaria permite tener una visión multifactorial de la etiopatogenia. Así surgen los nuevos algoritmos diagnósticos basados en una combinación variable de manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos de la enfermedad, enteropatía y presencia de los haplotipos HLA DQ2/DQ8.

El cribado inicial en sujetos sintomáticos se realiza con el estudio serológico. En el caso de positividad, en estos pacientes el estudio histológico juega un papel determinante. Sin embargo, podría omitirse en casos seleccionados: elevación de los anticuerpos antitransglutaminasa 10 veces mayor al límite superior del valor normal (por su concordancia con la presencia de atrofia vellositaria) junto con la existencia de unos anticuerpos antiendomiso positivos (verificados en una muestra de sangre diferente para evitar falsos positivos) y la presencia del haplotipo HLA DQ2/DQ8. En este caso el seguimiento de los pacientes debe mostrar una mejoría

clínica significativa y una normalización de los valores serológicos. Para el resto de los pacientes sigue siendo necesario un estudio histológico compatible aceptando un estadio Marsh II y Marsh III como característico de lesión. Si la lesión histológica corresponde a un estadio Marsh I o no es concluyente, el aumento de linfocitos intraepiteliales $\gamma\delta$ o la presencia de depósitos tisulares de anti-TG2 apoyan el diagnóstico de EC (Algoritmo 1).

En sujetos asintomáticos pertenecientes a los grupos de riesgo el estudio genético sería la primera prueba a realizar, seleccionando de esta manera aquellos individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad. Aquellos con un estudio genético compatible precisan de un seguimiento serológico. En el caso de positividad de este último es necesario completar con un estudio histológico para diagnosticar la enfermedad (Algoritmo 2).

No se precisa de más biopsias salvo circunstancias especiales como la no respuesta clínica a la retirada del gluten. La provocación con gluten (con biopsia pre-provocación) queda reservada para casos en los que existe duda en el diagnóstico inicial.

Tratamiento

Dieta sin gluten.

El tratamiento de la EC es la exclusión del gluten de la dieta de manera estricta y de por vida, intentando no obstante mantener una alimentación sana y equilibrada ajustada a las necesidades de cada paciente.

El gluten está presente en los alimentos que contienen trigo, centeno, cebada y avena, constituyendo el 90% de las proteínas de estos cereales. No todas las fracciones del mismo son igualmente dañinas para los enfermos celíacos, siendo las prolaminas las que han demostrado su toxicidad. El nombre de las mismas es distinto en cada cereal: gliadina en el trigo, secalina en el centeno, hordeína en la cebada y avenina en la avena; así como el porcentaje en cada grano, siendo 5 veces menor en la avena que en el resto.

Durante mucho tiempo no ha existido un método de detección fiable del contenido del gluten de los alimentos, ya que los sistemas ELISA tradicionalmente utilizados detectan exclusivamente las prolaminas del trigo y del centeno con una sensibilidad de 20-40 ppm. Actualmente está aprobado como método tipo I por el Codex el sistema ELISA-R5, creado por el Centro Nacional de Biotecnología del CESIC, que supera ampliamente en sensibilidad a los ELISA tradicionales. Utiliza un anticuerpo monoclonal que detecta por igual las prolaminas de trigo, cebada y centeno, con una sensibilidad de 1,5 ppm, lo que permite reducir considerablemente el contenido de gluten de los alimentos. Este método permite además la detección de gluten parcialmente hidrolizado, así como el análisis de alimentos cocinados.

El paciente celíaco eliminará de la dieta cualquier producto o derivado de los cereales anteriormente citados, pudiendo tomar todo tipo de alimentos naturales que no contengan gluten en su origen. El consumo de productos manufacturados obliga a comprobar la relación de ingredientes teniendo en cuenta la presencia de derivados o almidones modificados (E-1404, E-1410...) que pueden contener gluten. Con la intención de informar a los pacientes celíacos sobre los alimentos

permitidos para su consumo se constituyen las Asociaciones de Celíacos, integradas en la Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE), que elaboran listas de productos permitidos. Actualmente el CODEX Alimentario Internacional (comisión dependiente de la OMS encargada de las normativas para el control e identificación de alimentos) permite, en alimentos naturalmente exentos de gluten, un contenido máximo de 20 ppm (20 mg de gluten/Kg) y, en los elaborados con almidón de trigo, hasta un máximo de 200 ppm (200 mg de gluten/Kg).

El consumo de pequeñas cantidades de gluten puede causar trastornos clínicos, biológicos e histológicos. En un estudio multicéntrico se ha demostrado que cantidades de 50 mg de gluten al día producen lesión intestinal. No obstante, la elevada variabilidad individual característica de la presentación clínica de esta patología dificulta enormemente establecer la dosis máxima de gluten tolerada en los pacientes celiacos. Aunque las estimaciones realizadas sugieren que el valor de 20 ppm de gluten es seguro para la mayoría de los celiacos.

En los últimos tiempos se está cuestionando la introducción de la avena en la dieta. Este hecho está basado en el pequeño porcentaje de prolaminas en este cereal comparado con el trigo, cebada y centeno. No obstante, y aunque hay trabajos que demuestran la tolerancia sin recaída clínica ni histológica, existen otros que demuestran un aumento de la tasa de linfocitos intraepiteliales en estos pacientes. Por otra parte, la alta posibilidad de contaminación con otros cereales, junto con el escaso seguimiento en el tiempo de los estudios realizados que no descartan la alteración histológica a largo plazo, hacen que por el momento se excluya de la dieta.

Seguimiento y Complicaciones

Es recomendable realizar un seguimiento periódico por el gastroenterólogo de los pacientes celíacos a fin de reforzar la realización correcta de la dieta, comprobar la desaparición de la sintomatología inicial y valorar el correcto desarrollo ponderoestatural y madurativo.

La **provocación** no está indicada en la mayoría de los casos de EC, tan solo se efectuará en los pacientes en los que el diagnóstico inicial no fue concluyente. La provocación, de realizarse, no se hará antes de los 5 años ni durante la pubertad. Siempre se realizará biopsia intestinal previa para comprobar la normalidad intestinal y la dieta comenzará con la cantidad de ingesta normal de gluten. La provocación se considerará positiva si se detectan anticuerpos positivos y clínica compatible y/o alteraciones histológicas.

Complicaciones

Se han descrito numerosas complicaciones en pacientes celiacos expuestos al gluten durante largo tiempo, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y de la adherencia a la dieta de manera estricta posteriormente.

Parece evidente que los pacientes celíacos con un diagnóstico tardío tienen una mayor tasa de osteoporosis y osteopenia asociando, por tanto, un alto riesgo de fracturas. Tras la instauración de la dieta, y fundamentalmente en el primer año de tratamiento, la densidad mineral ósea aumenta, existiendo, no obstante, una marcada diferencia individual de cada paciente en la respuesta. Otra complicación conocida en pacientes adultos no diagnosticados, son los problemas importantes de fertilidad así como alteraciones en el embarazo. En cuanto a la posibilidad de

desarrollar un síndrome linfoproliferativo intestinal, está descrito un aumento de incidencia en pacientes con un diagnóstico tardío y que por tanto han estado expuestos al gluten durante largos periodos. Parece que el riesgo de padecer una malignización disminuye enormemente a los 5 años de tratamiento de la enfermedad.

Es sabido que en enfermos celíacos existe un aumento de prevalencia de enfermedades autoinmunes (enfermedades tiroideas, diabetes mellitus y enfermedades del tejido conectivo), relación que parece explicada por un factor genético común. Aunque parece que el desarrollo de estas enfermedades puede depender del tiempo de exposición al gluten, han surgido estudios contradictorios al respecto. Durante el seguimiento, por tanto, habrá que valorar la presencia de síntomas o signos relacionados con estas patologías. Existe, así mismo, un aumento de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes celíacos, por lo que será necesario prestar atención a nuevos síntomas digestivos.

Prevención

Una revisión sistemática y meta-análisis que ha valorado todos los estudios epidemiológicos observacionales ha estudiado el efecto de la lactancia materna en el desarrollo de la EC y ha concluido que los niños que están siendo lactados en el momento de la introducción del gluten tienen una reducción del riesgo de desarrollar EC de un 52%. Sin embargo, en los estudios analizados no queda claro si la lactancia materna proporciona una protección permanente frente a la EC o si lo observado es un retraso en el comienzo de los síntomas. En relación con estos resultados, la ESPGHAN recomienda, en el momento actual, la introducción gradual del gluten entre los 4 y los 7 meses de vida mientras que el niño está con lactancia materna como medida de prevención de la EC.

En el resto de los factores epidemiológicos (tipo de parto o procesos infecciosos) no se ha demostrado su implicación.

Nuevas perspectivas terapéuticas

Aunque la dieta exenta de gluten es el paradigma de tratamiento del enfermo celíaco, el conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad ha permitido desarrollar nuevas perspectivas en este tratamiento, intentando paliar las barreras para el seguimiento correcto de la dieta como son, además de la escasa palatabilidad y el elevado coste de los productos sin gluten, los problemas con el etiquetado de los alimentos y las barreras psicológicas para la adherencia a la dieta.

La enfermedad celíaca es un modelo de enfermedad inmunológica compleja desencadenada por la ingestión de gluten. Este contiene una gran cantidad de secuencias repetidas ricas en glutamina y prolina, lo que le hace muy resistente a la hidrólisis por las enzimas digestivas. En la actualidad se considera que la patogenia de la enfermedad contempla dos tipos de respuesta:

- **innata**, producida por péptidos capaces de generar una respuesta muy rápida en la mucosa (efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio). Incluirían algunos péptidos procedentes del gluten como p31-49 o p31-43 de la α -gliadina, asociándose esta respuesta inmediata inducida a la expresión de IL-15. Esta interleukina favorece la supervivencia, activación y proliferación de los linfocitos intraepiteliales (LIE) y contribuye a debilitar las uniones de tipo *tight-junctions* localizadas entre los enterocitos, facilitando el aumento de la permeabilidad intestinal y el paso del gluten a la lamina propia.

- **adaptativa**, producida por los péptidos considerados inmunogénicos, mediada por linfocitos CD4⁺, con restricción HLA-DQ2/8 y liberación de IFN γ . Entre los péptidos inmunogénicos estarían péptidos de la gliadina como el de 33 aminoácidos 33-mer (56-88 de la α -gliadina), resistente a las proteasas intestinales. Es deaminado por la transglutaminasa tisular y puede ligarse a las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 expresadas por las células presentadoras de antígenos y activar así los linfocitos intestinales CD4⁺, con liberación de citocinas inflamatorias de perfil Th1 (IFN γ). Este perfil Th1 de citocinas es responsable de la lesión característica.

En este contexto, las **principales líneas de investigación** son dos, incluyendo alternativas terapéuticas complementarias:

1.- Eliminación de los péptidos tóxicos de la dieta

- Cereales sin las fracciones tóxicas del gluten obtenidos por ingeniería genética.

- Adición de bacterias productoras de ácido láctico a la masa en fermentación para hacer pan, para inducir la proteólisis de los péptidos ricos en prolina y glutamina.

- Tratamiento oral con proil-endopeptidasas exógenas (ALV003 y AN-PEP, con estudios en fase 2), que degradarían los péptidos tóxicos antes de que alcancen la mucosa.

2.- Disminución de los efectos inmunoestimuladores de estos péptidos

- Cierre de las uniones intercelulares densas (*tight-junctions*) mediante el acetato de larazotido, octapéptido inhibidor de la descomposición de las uniones intercelulares densas del epitelio intestinal (estudios en fase 2).

- Inhibición de la transglutaminasa tisular, mediante compuestos derivados del dihidroisoxazol. Podría inhibirse la transglutaminasa de otras localizaciones y, además, hay otros péptidos tóxicos que no necesitan deamidación.

- Bloqueo de la unión a HLA-DQ2, mediante la competición con péptidos sintéticos análogos sin capacidad de estimular a los linfocitos.

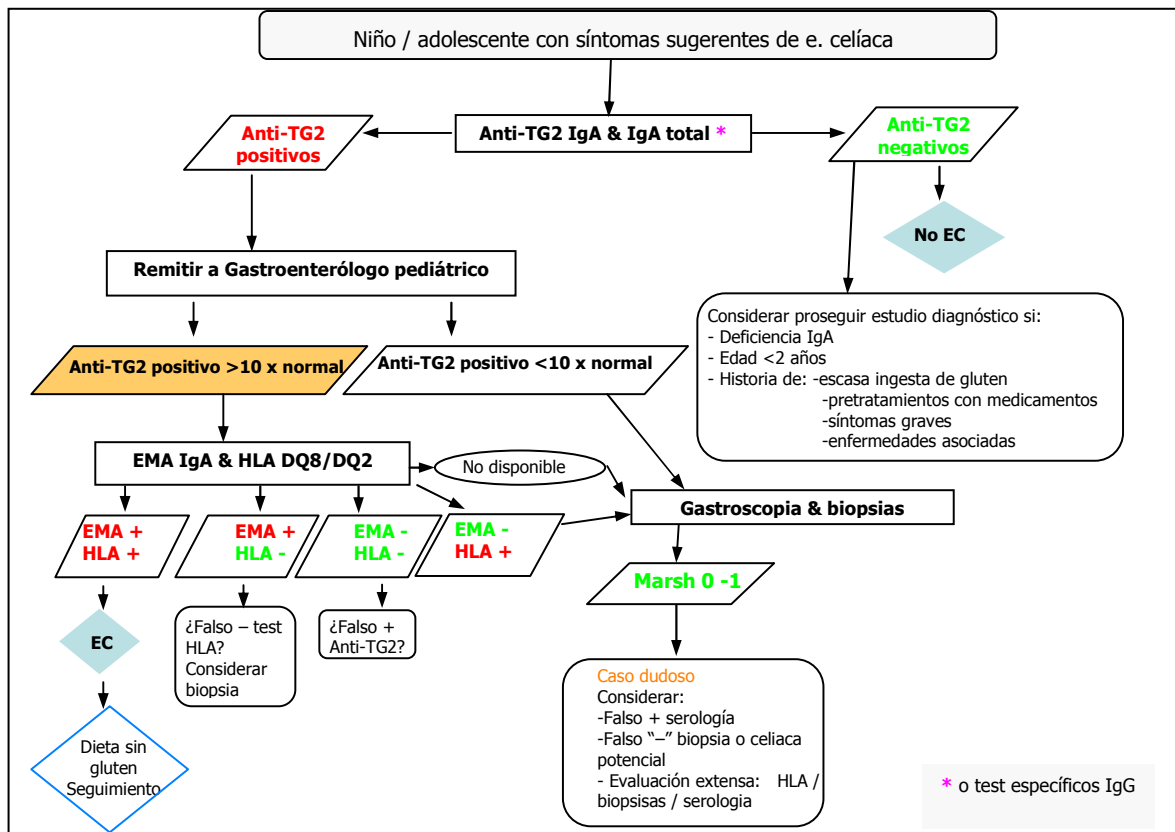
- Inmunoterapia:

- o Neutralización de los mediadores de inflamación: esteroides, anticuerpos monoclonales (anticuerpos específicos frente al IFN γ) y bloqueo de interleucinas (anticuerpos neutralizantes anti IL-15).

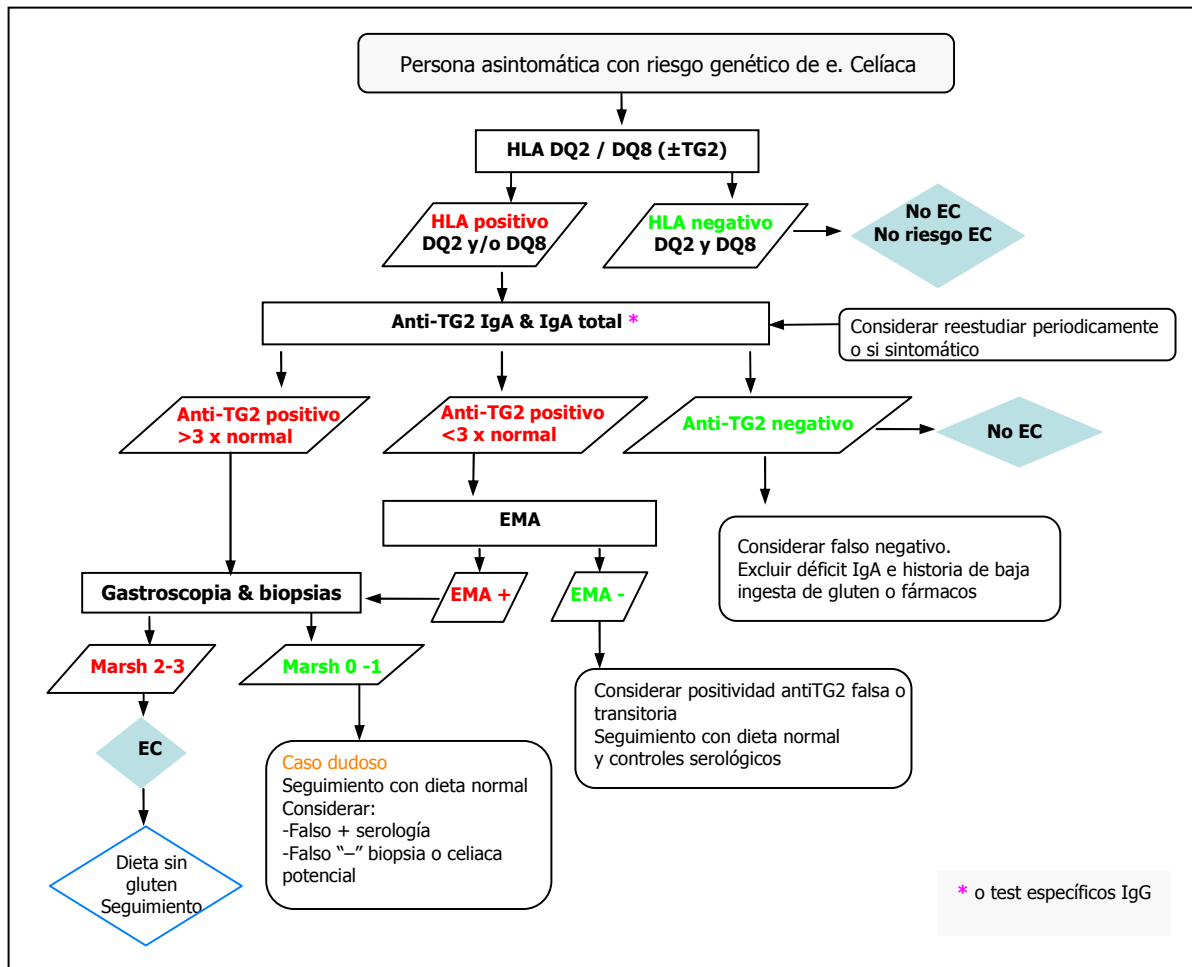
- Fármacos inmunomoduladores, como el inhibidor de los receptores de los linfocitos T (Traficet-EN®, estudios en fase 2).
- Modulación de la inmunidad mediante la infección con parásitos (*Necator americanus*), que cambiaría el tipo de respuesta inmune del organismo (estudios en fase 2).
- Análogos peptídicos vía subcutánea para la inducción de tolerancia (vacuna NexVax2, estudios en fase 1).
- Inducción de tolerancia oral mediante administración intranasal de α -gliadina.

Se ha propuesto que cualquier nuevo agente terapéutico debe ser capaz de inducir una buena tolerancia oral y sistémica al gluten, no presentar antigenicidad ni efectos secundarios indeseados y permitir la administración dirigida a la localización específica en el intestino. Según lo expuesto previamente, ya se disponen de varios estudios en fase 2 de algunas de estas alternativas y ninguno en fase 3. La ausencia de un modelo animal para el diseño de estudios preclínicos hace difícil establecer la seguridad, eficacia y aplicabilidad de estas nuevas terapias. Otro punto importante es la ausencia de un marcador subrogado de actividad de la enfermedad para valorar la eficacia de los nuevos tratamientos. Por todo ello, en el momento actual el seguimiento de una dieta estricta sin gluten sigue siendo el único tratamiento eficaz y seguro en esta enfermedad, contemplándose los nuevos posibles tratamientos como coadyuvantes de la misma.

ALGORITMO 1 (ESPGHAN Guías para el diagnóstico de la EC)



ALGORITMO 2 (ESPGHAN Guías para el diagnóstico de la EC)



Bibliografía

1. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 :99-110.
2. Arranz Sanz E, Crespo Pérez L, Castillejo de Vilasante G. Nuevas estrategias terapéuticas. En: *Enfermedad celíaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca.* E Arranz, JA Garrote, eds. Ergon, Madrid, 2011; pag 277-234.
3. Giersiepen K, Leigemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody for coeliac disease in children: Summary of an evidence report. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 229-241.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearín ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease, *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-160.
5. Leffler DA, Shuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2520-2524
6. Mendez E, Vela C, Immer U, Janssen FW. Report of a collaborative trial to investigate the performance of the R5 enzyme linked immunoassay to determine gliadin in gluten-free food. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(10):1053-63.
7. - Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med.* 2012; 269: 604-13