

Salud & Ciencias Médicas

ISSN: 2773-7438



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ

ECUADOR - MANABÍ - VOLUMEN 2 NÚMERO 1 ENERO - JUNIO 2022



Enfermedad celíaca. Revisión

Celiac Disease A Review

Jordi Alberto Chonillo Franco

Medico Postgradista de gastroenterología Privolzhsky Research Medical University. Rusia
Médico Cirujano. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Ecuador
0000-0002-4782-4491 Jordich-94@hotmail.com

Hector Paul Mera Resabala

Médico Cirujano. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Ecuador
0000-0002-9093-7758 h_paulmera@hotmail.com

María Johanna Zambrano García

Medico Postgradista de gastroenterología Privolzhsky Research Medical University. Rusia
Médico Cirujano. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Ecuador
0000-0003-1873-6756 Johannazambranogarcia@hotmail.com

Angie Leonor García Zambrano

Médico Cirujano. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Ecuador
0000-0001-7356-0306 angelineleon@hotmail.es

Resumen:

Objetivo: La enfermedad celíaca (EC) es una patología crónica autoinmune caracterizada por enteropatía inflamatoria con hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria, producto de la exposición al gluten en personas genéticamente predispuestas. Posee manifestaciones clínicas variadas tanto intestinales como extra intestinales, siendo en la actualidad considerada una afección sistémica. El diagnóstico serológico a pesar de poseer alta sensibilidad y especificidad, debe ser confirmado con biopsia. La dieta libre de gluten constituye el tratamiento principal, acompañado de terapias nutricionales y de soporte. Para el seguimiento clínico, está indicada la serología. En la enfermedad mal controlada, las complicaciones más frecuentes son el linfoma y adenocarcinoma de intestino delgado. Nuevos métodos diagnósticos y terapias farmacológicas en un futuro serán útiles en el manejo de la EC.

PalabrasClaves: Enfermedad Celiaca; Gluten, ATGt-2, EMA, DGP, Atrofia vellositaria, Enteropatía.

Abstract: Celiac disease (CD) is a chronic autoimmune pathology characterized by inflammatory enteropathy with crypt hyperplasia and villous atrophy, a product of exposure to gluten in genetically predisposed people. It has varied clinical manifestations both intestinal and extra intestinal, being currently considered a systemic condition. The serological diagnosis, despite having high sensitivity and specificity, must be confirmed with biopsy. The gluten-free diet constitutes the main treatment, accompanied by nutritional and support therapies. For clinical follow-up, serology is indicated. Complications of CD such as lymphoma and adenocarcinoma of the small intestine are more frequent in the poorly controlled disease. New diagnostic methods and pharmacological therapies

in the future will be useful in the management of CD.

Keywords: Celiac Disease; Gluten, ATGt-2, EMA, DGP, Villous atrophy, Enteropathy.

Recibido: 10-12-2021 • **Aceptado:** 20-02-2022

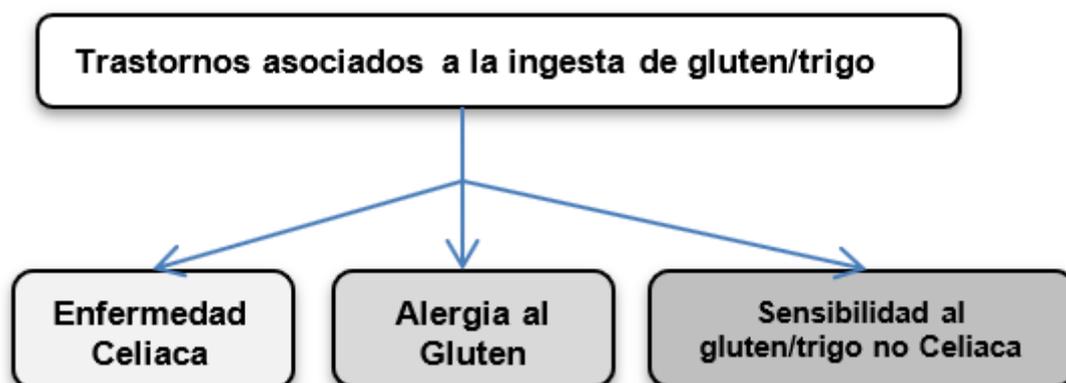
Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una patología crónica autoinmune, cuya tasa de diagnóstico en el mundo está aumentando, llegando a tener una incidencia del 1% en algunas poblaciones especialmente en países desarrollados (1). La EC se produce en personas genéticamente predispuesta tras exposición al gluten (presente en cereales como trigo, cebada, centeno, avena y sus derivados), se caracteriza por ser el desarrollo a nivel intestinal de enteropatía inflamatoria que ocasiona hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria, pero también se la considera como una afección sistémica porque expresa manifestaciones clínicas variadas, tanto intestinales como extra intestinales (2).

Además de ser una patología de base inmunitaria con fuertes factores de riesgo genéticos y ambientales, la relevancia de la EC está en su amplio espectro clínico de presentaciones y rango de edad de desarrollo (que puede preceder al diagnóstico por varios años) (1). Consideramos necesario su análisis, debido al incremento de la morbilidad y la mortalidad que se ha encontrado en la mayoría de los estudios realizados a nivel mundial.

La clasificación actual de los trastornos relacionados con la ingestión de gluten/trigo es evolutiva, actualmente se proponen varios mecanismos relacionados con la fisiopatogenia de estos trastornos, algunos bien definidos, mientras que otros aún son motivo de controversia (2) (fig. 1)

Figura 1. Representación esquemática de los trastornos asociados a la ingestión de gluten/trigo.



Epidemiología

La EC se creía que afectaba sólo a personas de raza blanca o caucásica de origen europeo, pero la prevalencia mundial de EC ha sido estudiada a lo largo de los años observándose un aumento destacable en numerosas regiones del mundo, estimándose que 1 de cada 100 individuos en la

población mundial padece la EC, aunque con grandes variaciones entre algunos países o áreas geográficas (3). En áreas como los Estados Unidos, el incremento de casos alcanza hasta 5 veces el promedio mundial. En América Latina los datos de prevalencia de la EC son muy similares a los europeos, en torno al 0,5%-1% de la población general (4,5).

A pesar que en la actualidad han mejorado los esquemas de diagnóstico, existe una gran cantidad de casos sin diagnosticar, alrededor del 75-80%, lo que supone un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad subclínica y un aumento de la mortalidad entre los pacientes (6).

Patogénesis

La EC se produce en pacientes genéticamente predispuestos tras la exposición al gluten en la dieta, pero se estima que el 1% de celíacos no poseen este componente genético (7). Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) están presente en los pacientes con EC, en el caso de HLA-DQ2 un 90-95% y de HLA-DQ8 un 5-10%. Sin embargo, no toda la población que manifiesta estos marcadores desarrolla la enfermedad, por lo que este componente genético solo contribuiría un 40% en la patogenia de EC, siendo estos marcadores no considerados suficientes, ni exclusivos (8).

El término gluten representa a la masa resultante del lavado del trigo que se compone de un 75-85% de proteínas una vez eliminado los componentes solubles. Las proteínas del gluten contienen un alto contenido en prolina (15-20%) y una alta dosis de glutamina (30-40%), estos compuestos son responsables de la digestión incompleta del gluten por enzimas gástricas, pancreáticas y las presentes en las vellosidades intestinales, como resultado se forman diversos péptidos a los que se les denomina péptidos tóxicos e inmunogénicos del gluten (GIP), estos producen activación de una respuesta inmune innata y también adaptativa. Los péptidos tóxicos se infiltran en la lámina propia del intestino delgado por vía transcelular o paracelular lo que desencadena una respuesta inmune innata, en cambio los péptidos inmunogénicos del gluten activan la respuesta inmune adaptativa que activan los linfocitos T en el interior del epitelio intestinal. Estas reacciones son responsables del desarrollo de la EC, aunque aún no se conoce exactamente cómo interactúan entre sí (9,10).

Además de los péptidos procedentes de la digestión incompleta del gluten, se suma un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y alteraciones en las uniones estrechas celulares permitiendo el paso de los péptidos a la lámina propia del intestino, lo que facilita el desarrollo de una respuesta inmune e inflamatoria. En la respuesta inmune innata, los péptidos conducen a la expresión de la interleucina 15 (IL-15) esto lleva a un incremento de linfocitos intraepiteliales que luego de unirse a su receptor se transforman en células Natural Killer (NK) ocasionando daño tisular. La respuesta inmune innata desencadena la activación de la enzima transglutaminasa (TG2) que realiza la desaminación de los péptidos inmunogénicos del gluten siendo estos los responsables de la respuesta inmune adaptativa (11,12).

La respuesta inmune adaptativa se produce de forma más lenta, la enzima TG2 genera ácido glutámico que ocasiona que los péptidos se unan a moléculas de HLA-DQ2/DQ8 por su carga negativa adquirida en células presentadoras de antígenos (CPAs), lo que favorece la activación de los linfocitos TCD4+ que producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias como IL-15,

IL-21 y el interferón gamma (IFN- γ), responsables del daño tisular debido a la degradación de los componentes de la matriz extracelular, producción de anticuerpos anti-gliadina y anti-TG2, y produce un círculo vicioso debido a la estimulación de los linfocitos TCD4+ para producir más IFN- γ (12,13).

Presentación clínica

El estudio y vigilancia de la EC a través de los años desde que fue descrita, ha aumentado y evolucionado notablemente. La manera más aceptada y práctica de clasificar la enfermedad, es según su presentación clínica propuesta por el consenso de Oslo (14) (tabla 1);

Tabla 1. Clasificación Clínica de EC.

<p>A. Enfermedad celíaca asintomática, subclínica o silente.</p>	<p>Pacientes sin síntomas que frecuentemente son diagnosticados durante programas de tamizaje de la enfermedad, generalmente familiares de pacientes con EC o condiciones asociadas (tabla 2).</p>
<p>B. Enfermedad celíaca clásica o típica.</p>	<p>Pacientes con manifestaciones gastrointestinales típicas (tabla 3; A), con anticuerpos positivos y biopsia diagnóstica. Estos pacientes frecuentemente tienen grados variables de desnutrición y deficiencias vitamínicas.</p>
<p>C. Enfermedad celíaca atípica.</p>	<p>Pacientes con manifestaciones atípicas (síntomas de intestino irritable, dispepsia, alteración de pruebas de función hepática) o extra-intestinales (tabla 3; B), con alteraciones histológicas evidentes y serología positiva.</p>
<p>D. Enfermedad celíaca potencial.</p>	<p>Pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos y sin cambios histológicos característicos. Frecuentemente con familiares en primer grado con diagnóstico ya establecido de enfermedad celíaca. El consenso de Oslo recomienda ya no usar el término “Enfermedad Celíaca Latente” por ser causa de confusiones.</p>
<p>E. Enfermedad celíaca resistente</p>	<p>Pacientes con síntomas y malabsorción persistente con evidencia de atrofia a pesar de una dieta libre de gluten en los últimos 12 meses. En la actualidad se identifican dos variantes: la tipo I se caracteriza porque los fenotipos de los linfocitos intraepiteliales son normales, mientras que la tipo II se distingue por tener clonas aberrantes (no expresan CD3, CD4 ni CD8) y</p>

	de mal pronóstico que puede asociarse con la aparición de linfomas.
--	---

Clasificación de EC según el Consenso de OSLO (14).

Tabla 2. Factor de Riesgo.

<p>Historia familiar de enfermedad celiaca (familiares en primer y segundo grado de enfermos celíacos)</p> <p>Psoriasis</p> <p>Talla baja</p> <p>Anemia por deficiencia de hierro</p> <p>Enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison)</p> <p>Infertilidad Primaria</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Síndrome de Turner</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Anemia por deficiencia de hierro de causa no explicada</p> <p>Elevación crónica de aminotransferasas de causa no explicada</p> <p>Síndrome de Williams-Beuren</p> <p>Deficiencia selectiva de IgA</p>
--

Poblaciones en riesgo para enfermedad celiaca y que se consideran susceptibles para realizar escrutinio (2)

Tabla 3. Manifestaciones Clínicas.

A. Manifestaciones gastrointestinales	B. Manifestaciones extra-intestinales
Diarrea	Alopecia
Dolor abdominal	Alteración de las pruebas de funcionamiento hepático
Pérdida de peso	Amenorrea
Estreñimiento	Anemia
Anorexia	Ansiedad
Dispepsia	Artralgias
Distensión	Artritis
Flatulencia	Ataxia
Náuseas	Cefalea
Vómitos	Depresión
	Estatura corta
	Estomatitis aftosa recurrente
	Fatiga crónica
	Hipoplasia dental y pérdida del esmalte
	Dermatitis herpetiforme
	Infertilidad
	Irritabilidad
	Mialgias
	Osteoporosis

Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca sintomática (2)

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de EC, primero es necesario sospechar su existencia a base de la combinación del historial médico, factores de riesgo, manifestaciones clínicas del paciente y posteriormente su confirmación con serología y biopsia de mucosa duodenal (15). Es importante sospecharla en pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente y tomar en cuenta manifestaciones clínicas que afectan a otros órganos y sistemas que la mayoría de ocasiones se pasan por alto y que, en la actualidad dominan el escenario clínico de gran parte de pacientes con EC. Por esta razón es necesario incrementar el índice de sospecha y buscar el diagnóstico de

manera dirigida en otras entidades que no suelen presentarse con molestias atribuibles al aparato digestivo (15,16).

Hay que tomar en cuenta que un diagnóstico certero no se basa en un dato aislado, este se debe realizar en base a un conjunto aspectos clínicos junto a resultados de exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea), cuantificación de auto-anticuerpos y las alteraciones histopatológicas compatibles, aunque no son exclusivas de EC (15).

Algunos estudios indican que existe una asociación de EC con ciertas condiciones patológicas, y sugieren que ante la presencia de ellas (tabla 1), se debe realizar pruebas escrutinio para descartar EC (13,15). Pero recientemente un estudio evidenció que la aplicación de este tipo de estrategia (identificando grupos de alto riesgo, a excepción del hipotiroidismo) para la detección de EC, en la práctica clínica no aporta diferencias significativas (16). Por lo tanto, en la actualidad se necesitan mejores estrategias para la identificación de nuevos casos.

A lo largo del tiempo los criterios diagnósticos han variado constantemente. La última actualización fue dada en el 2020 por la Sociedad Europea de Pediatría, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) (17). Aunque es una guía orientada a pacientes pediátricos se puede adaptar para su aplicación en adultos, considerando 4 pilares básicos en el diagnóstico de EC:

- Clínica.
- Identificación de anticuerpos específicos en el suero (los más aceptados ATGt-2, EMA, DGP).
- Determinación de haplotipos característicos: genes de HLA tipo DQ2 y DQ8.
- Biopsia intestinal que evalúa la existencia de enteropatía característica con atrofia de las vellosidades (clasificación de Marsh) y aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE).

En las últimas guías ESPGHAN, se plantean que para el diagnóstico en niños y adolescentes, se podría excluir la realización de la biopsia intestinal en los casos que cumplan los siguientes criterios (18):

- Poseer síntomas típicos de EC.
- Poseer valores de anticuerpos ATGt-2 (Anti-transglutaminasa) 10 veces por encima del valor normal.
- Poseer valores positivos de EMA (anticuerpos antiendomiso).
- Poseer los genes HLA-DQ2 y/o DQ8 positivos.

Cuando se trata de pacientes menores de 2 años que no cumplen todos los criterios o que surge dudas en el diagnóstico, se recomienda realizar siempre la biopsia intestinal antes de establecer el diagnóstico de EC (17).

En el paciente adulto, siempre se recomienda realizar la biopsia por endoscopia, ya que el diagnóstico en este grupo etario es más complicado, tanto por los síntomas (asintomáticos, predominio de síntomas extra-digestivos, síntomas atípicos) como por la detección de anticuerpos (pueden ser negativos y sus valores solo se correlacionan con el grado de lesión intestinal cuando

la lesión es grave). Además la biopsia intestinal tiene alta sensibilidad para la detección de lesiones de bajo grado de la mucosa intestinal (Marsh1 o aumento de los LIE) (17).

Estos criterios se resumen en algoritmo diagnóstico para pacientes pediátricos y adultos modificado por Chonillo propuesto en este artículo, basado en la Guía ESPGHAN 2020 y Asociación Mexicana de Gastroenterología (fig. 2).

Marcadores

Existen variados marcadores que se pueden emplear en el diagnóstico de EC, pero existen 3 principales que por su elevada sensibilidad, especificidad y disponibilidad para realizarse son los que más se usan:

Anticuerpos Antitransglutaminasa (AATG)

Los AATG IgA son los primeros biomarcadores disponibles en el diagnóstico de la EC porque poseen una elevada sensibilidad y especificidad, además de que es accesible su realización por un método automatizado y objetivo (enzimoinmunoanálisis) lo que elimina el factor operador-dependiente (18).

Se evidenció en un metaanálisis reciente que los títulos elevados de AATG IgA, superiores a 10 veces su límite superior normal (LSN), pueden predecir con gran especificidad la existencia de lesión de las vellosidades intestinales (19). En algunas situaciones clínicas, como enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones, por reacción cruzada con anticuerpos se han observado valores falsos positivos, generalmente a títulos bajos.

Anticuerpos antiendomiso (EMA)

Los EMA reaccionan con el endomiso, tejido conectivo perivascular entre las fibras musculares lisas. Poseen una precisión diagnóstica muy elevada por una alta sensibilidad y especificidad. Pero presentan inconveniente al realizarlo ya que es operador-dependiente por su técnica de inmunofluorescencia indirecta, técnica semicuantitativa y subjetiva, con mayor costo económico, que requiere de personal experto y de más tiempo que la determinación de AATG (20).

Anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina (AAPDG)

Los péptidos de gliadina son desamidados por la transglutaminasa tisular, produciéndose un aumento importante de su inmunogenicidad, por esta razón se han desarrollado métodos que detectan anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina (AAPDG). Estos tienen la ventaja de realizarse por medio de una técnica objetiva por enzimoinmunoanálisis. Poseen una sensibilidad del 87,8% y especificidad del 94,1% (19).

Los AAPDG IgG son muy útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403319304175> - bib0305. Pero, de manera global no han superan a los AATG IgA y la medición aislada de estos anticuerpos da lugar a resultados falsos positivos ocasionando un aumento de endoscopias innecesarias (21).

Evaluación biopsia endoscópica

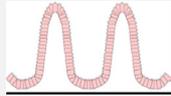
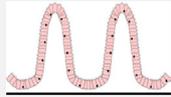
Aunque en paciente pediátricos existen criterios (ya analizados en este texto) propuestos por la ESPGHAN para excluir la realización de biopsia endoscópica en el diagnóstico, en adultos la biopsia de duodeno es indispensable para confirmar el diagnóstico de EC y establecer la gravedad del daño a la mucosa, ya que la detección de autoanticuerpos tanto AATG IgA como de los anti-EMA aunque tienen excelente rendimiento, en ciertas ocasiones se ven limitados en identificar de manera certera enfermos celíacos (17,18). Por lo tanto se debe asegurar el diagnóstico antes de iniciar una dieta libre de gluten que además de ser instaurada de por vida, también resulta costosa, limitante y difícil de seguir por parte de los pacientes (22).

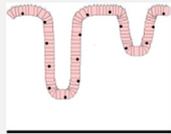
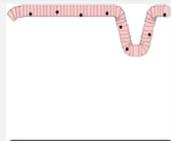
Para el seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento en pacientes con EC, también es necesaria la confirmación histológica, como en pacientes que siguen una dieta restrictiva y no responden de manera adecuada o persisten presentando títulos altos de autoanticuerpos, su realización es necesaria para la tipificación correcta de EC refractaria o resistente al tratamiento, demostrando la presencia de daño tisular en la mucosa del intestino delgado (22).

Para un buen análisis histológico se requieren al menos 4 biopsias tomadas de la segunda porción del duodeno. Con respecto al sitio de toma de biopsia se ha evidenciado un mayor grado de atrofia de vellosidades en las biopsias tomadas del cuadrante “entre las 9 y las 12” (sensibilidad 96.4%), a diferencia de las obtenidas “entre el de las 12 y las 3” (65%) (23).

Es necesario emplear métodos estandarizados para la correcta orientación e interpretación de la biopsia duodenal. La clasificación de Marsh modificada por Oberhuber (24) (tabla 4), es la más empleada y aceptada para categorizar las lesiones histológicas. Para el diagnóstico de EC se requiere la presencia de lesión Marsh 2 o 3, aunque ninguna lesión es patognomónica (25).

Tabla 4. Clasificación de Marsh modificada por Oberhuber (24).

Tipo 0 Preinfiltrativa		Mucosa normal
Tipo 1 Infiltrativa		Aumento LIE con arquitectura vellositaria conservada
Tipo 2 Hiperplásica		Hiperplasia críptica y aumento de LIE

<p>Tipo 3 Destructiva</p>		<p>Atrofia vellositaria con hiperplasia críptica y aumento de LIE</p>	<p>Subdivisión establecida por Oberhüber, en función del grado de atrofia vellositaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3a AV parcial - 3b AV subtotal - 3c AV total
<p>Tipo 4 Hipoplásica</p>		<p>Lesión atrófica irreversible de la mucosa</p>	<p>No responde a la dieta exenta de gluten, tras el establecimiento de un clon de células T maligno en el tracto intestinal</p>

AV: atrofia vellositaria

LIE: linfocitos intraepiteliales

El aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE), hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades no constituyen signos exclusivos de la EC por lo que la presencia de atrofia de vellosidades intestinales con autoanticuerpos para EC negativos, obligan a descartar otras enfermedades como giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano, uso de algunos medicamentos (olmesartán, antiinflamatorios no esteroideos), esprúe tropical, alergia a la proteína de la soja o de la leche, enteropatía autoinmune, enfermedad de injerto contra huésped o enfermedad inflamatoria intestinal (2).

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de EC, el tratamiento primordial es la aplicación de una dieta estricta libre de gluten cuyo resultado es que cerca del 70% de los pacientes muestra alivio de los síntomas después de dos semanas de tratamiento, pero las alteraciones histológicas persisten por varios meses (dos a tres meses) (22). Además se ha demostrado que también se disminuyen las deficiencias nutricionales (por ejemplo, anemia por deficiencia de hierro), osteoporosis e incluso evita la aparición de neoplasias gastrointestinales, en especial los linfomas (26).

El objetivo en los pacientes con EC, es lograr el apego estricto a una dieta libre de gluten, algo no tan sencillo teniendo en cuenta que esto implica un cambio importante en su estilo de vida del paciente (en especial si se trata de niños o adolescentes) y de los familiares cercanos. Frecuentemente los pacientes pueden tener un sentimiento de exclusión social debido a las restricciones en su alimentación, por lo que se recomienda involucrar a otros miembros de la familia en este tipo de dietas, para lograr un sentimiento de inclusión y asegurar un apego al tratamiento (27).

El consumo de alimentos que contienen entre 20 y 100 ug/mL de gluten se consideran tolerables, los que contienen menos de 20 ug/mL de gluten (se clasifican como “exentos o libres de gluten”) se consideran seguros para los pacientes con EC (28).

En pacientes que presentan absorción deficiente e intolerancia a la lactosa, secundaria a la atrofia de vellosidades intestinales, es recomendable una dieta libre de lactosa, lo que favorecerá a disminuir los síntomas mientras la atrofia se revierta (29). En pacientes pediátricos, la ESPGHAN, no recomienda establecer una dieta sin lactosa de forma rutinaria, solo cuando sea necesario debe indicarse por períodos cortos (17).

Recientemente se ha demostrado que los pacientes con EC tienen riesgo de desarrollar síndrome metabólico y esteatosis hepática después de comenzar una dieta sin gluten, además que el consumo de inhibidores de bombas de protones (IBP) añade un riesgo adicional en estos pacientes, por eso el uso de IBP debe limitarse a indicaciones estrictas (30). Pero a pesar de esto, la dieta sin gluten es obligatoria para los pacientes con enfermedad celíaca.

La mejoría histológica a diferencia de los niños en donde la mucosa duodenal se recupera casi íntegramente, los adultos casi la mitad de ellos muestran solo mejoría parcial debido a un bajo apego y seguimiento a la dieta libre de gluten, o situaciones especiales como; el consumo de alimentos que en su preparación pueden estar contaminados de gluten como preparaciones de helados o salsas, entre otros (31).

La malnutrición presente en estos pacientes como consecuencia de la malabsorción derivada de la atrofia de las vellosidades, obliga a que además de la dieta, el tratamiento debe ser orientado en corregir estas falencias, por lo tanto deben recibir hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y suplementos de vitaminas o minerales (18).

En conclusión, la ingesta de una dieta libre de gluten permite el alivio y desaparición de los síntomas, remisión de anticuerpos y resolución de la enteropatía en un periodo relativamente largo de tiempo, siendo más rápida la recuperación en pacientes pediátricos que en adultos, en los que puede tardar años.

Seguimiento

Los marcadores nutricionales (hierro, folato, vitamina B12, vitamina D, zinc) deben valorarse al momento del diagnóstico, y los hallazgos anormales deben volver a evaluarse después de 1 año de adherencia a la dieta libre de gluten, para evaluar la resolución de la deficiencia nutricional (2,17).

Los niveles de autoanticuerpos AATG IgA para EC deben valorarse cada 6 a 12 meses después del inicio de la dieta libre de gluten, hasta que estos se normalicen, permitiendo valorar la adherencia a la dieta y la recuperación mucosa que se asume que se ha recuperado cuando los niveles de los autoanticuerpos se han normalizados (2,29).

Se ha evidenciado que una mínima porción de pacientes adultos, generalmente hombres y ancianos, no alcanzan una recuperación de la mucosa intestinal a pesar de mostrar remisión de autoanticuerpos AATG IgA y de seguir una dieta libre de gluten, aun después de 2 años de manejo clínico (32). En estos pacientes el signo histopatológico persistente más común es el aplanamiento de las vellosidades intestinales, por lo tanto, se recomienda realizar seguimiento endoscópico para determinar la recuperación. Para evaluar la respuesta al tratamiento se consideran tanto la mejoría de los síntomas como la resolución de la enteropatía (33).

Pronóstico de la enfermedad celíaca

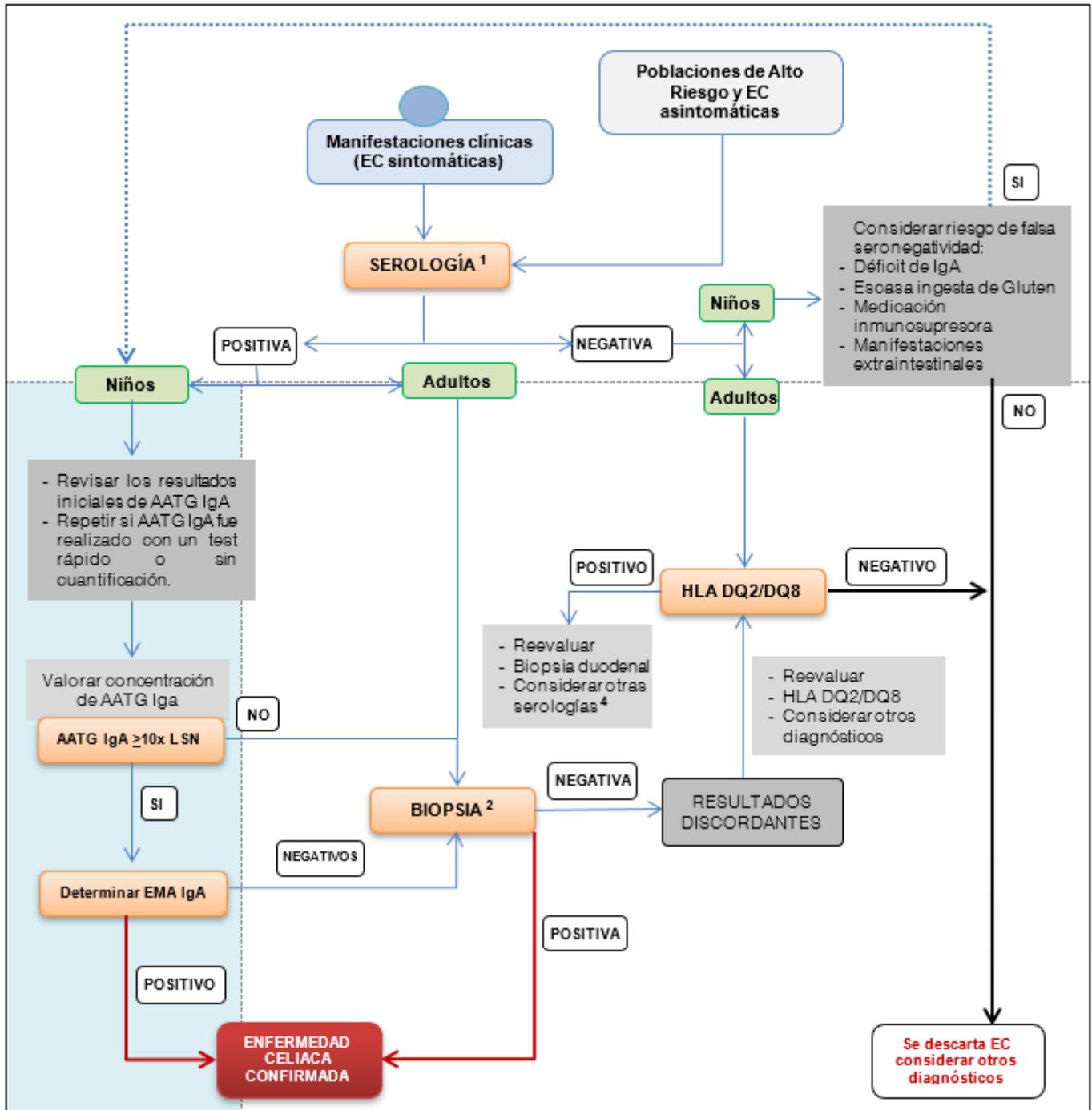
La instauración de la dieta libre de gluten previene una posible morbilidad y mortalidad asociadas a una EC no tratada (29). Algunas investigaciones sugieren que la dieta sin gluten en pacientes con EC puede tener un efecto protector contra enfermedades autoinmunes como la enfermedad tiroidea (31). En la actualidad se ha expuesto que el desarrollo de algunos cánceres, como los linfoproliferativos y gastrointestinales están asociando a la EC (33).

Actualización.

Los criterios diagnósticos ESPGHAN de EC han tenido una evolución a lo largo los años llevando a las actuales recomendaciones Tabla 3. Hay un gran debate sobre la introducción temprana del gluten en la dieta del lactante, por un lado la ESPGHAN recomienda no introducir el gluten tanto de manera temprana (antes de los 4 meses de vida) como tardía (a partir de los 7 meses) porque se estima que su introducción a la dieta incrementa el riesgo de desarrollar EC y otras patologías relacionadas como la alergia al trigo (34). Por otro lado, existen estudios recientes que aseguran que el retraso en la introducción del gluten no influye en el desarrollo de la EC en población de riesgo genético, aunque si retrasa el momento de su aparición. Este resultado cuestiona las recomendaciones de la EPSGHAN, pero sin embargo recomiendan introducir el gluten en la dieta de forma gradual, en pequeñas cantidades y acompañado de la lactancia materna (35).

Conclusión.

La enfermedad celiaca en la actualidad representa un reto diagnóstico-terapéutico debido a que dentro del amplio espectro de trastornos relacionados con el gluten se incluyen; EC, alergia al gluten y sensibilidad no celiaca al gluten/trigo. Todas ellas enfermedades que pueden tener complicaciones y efectos nocivos para la salud, siendo imprescindible confirmar su diagnóstico de manera certera. El diagnóstico se establece mediante sospecha clínica, confirmación serológica (ATGt-2, EMA, DGP) y realización biopsia endoscópica para evidenciar los cambios morfológicos intestinales típicos de la enfermedad. Su confirmación es sumamente necesaria para poder sustentar una dieta libre de gluten, ya que esta constituye el pilar del tratamiento, medida que es de por vida e implica varias limitantes para el paciente, pero que es la única terapéutica capaz de mejorar la calidad de vida y reducir la morbimortalidad del celiaco. Además, se recalca que para la población general libre de EC o en casos en el que el diagnóstico no esté debidamente establecido y comprobado, no se recomienda la instauración de dietas que excluyen el gluten, puesto que pueden ocasionar falsos negativos en las estrategias de tamizaje de la enfermedad.



EC: enfermedad celíaca. AATG: anticuerpos antitransglutaminasa. IgA: inmunoglobulina A. LSN: límite superior de la normalidad. EMA: anticuerpos antiendomiso. HLA: antígeno leucocitario humano. (DQ2 Y DQ8)

1. Se recomienda realizar IgA, transglutaminasa tisular-IgA y péptidos desaminados de gliadina-IgG mientras los sujetos estén recibiendo una dieta con gluten.
2. Al menos 4 biopsias de la segunda porción del duodeno y una a 2 de bulbo duodenal.
3. Decisión de realizar prueba genética debe individualizarse (en la mayoría de los enfermos no será necesaria).
4. Considerar realización de anti-endomisiales EMA.

Referencias

1. Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac Disease. *The Lancet*. 2018;391(10115):70-81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
2. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, de la Barca AC, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, et al. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of celiac disease in Mexico. *Rev Gastroenterol México*. 2018;83(4):434-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.005>
3. Gallegos C, Merkel R. Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children With Celiac Disease. *Gastroenterology Nursing*. 2019;42(1):41-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/sga.0000000000000365>
4. Muñoz Tello P. Prevalencia mundial de la enfermedad celíaca. Tesis de grado. Universidad de Sevilla 2018; Disponible en: <https://n9.cl/5j108>
5. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2419-26. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp1113994>
6. Roy A, Mehra S, Kelly CP, Tariq S, Pallav K, Dennis M, et al. The association between socioeconomic status and the symptoms at diagnosis of celiac disease: a retrospective cohort study. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2016;9(4):495-502. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756283x16637532>
7. Catassi GN, Naspi L, Catassi C. Non-Celiac Gluten Sensitivity. En: *Diagnosis and Management of Gluten-Associated Disorders* [Internet]. Springer; 2021. p. 197-203. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-56722-4_16
8. Andrés JP. Isolation, identification and characterization of microorganisms involved in gluten metabolism: implications for celiac disease and human health [PhD Thesis]. Universidad de León; 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18002/10612/8862>
9. Becker D, Wieser H, Koehler P, Folck A, Mühling KH, Zörb C. Protein composition and techno-functional properties of transgenic wheat with reduced α -gliadin content obtained by RNA interference. *Journal of Applied Botany and Food Quality*. 2012;85(1):23. Disponible en: <https://ojs.openagrar.de/index.php/JABFQ/article/view/1995>
10. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. En: *Seminars in immunopathology* [Internet]. Springer; 2012. p. 551-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0316-x>
11. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Saturni L. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. *Nutrients*. 2012;4(4):243-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0316-x>

org/10.3390/nu4040243

12. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015;12(9):497. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102016/>

13. Piscaglia AC. Intestinal stem cells and celiac disease. *World journal of stem cells*. 2014;6(2):213. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v6.i2.213>

14. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 1 de enero de 2013;62(1):43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>

15. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(1):16-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.09.018>

16. Hujoel IA, Van Dyke CT, Brantner T, Larson J, King KS, Sharma A, et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(10):1358-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910260/>

17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. enero de 2020;70(1):141-56. Disponible en: <https://n9.cl/jlk2p>

18. Román Riechmann E, Castillejo de Villasante G, Cilleruelo Pascual ML, Donat Aliaga E, Polanco Allué I, Sánchez-Valverde F, et al. Rational application of the new European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 criteria for the diagnosis of coeliac disease. *An Pediatría*. 2020;92(2):110.e1-110.e9 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.001>

19. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(12):1258–1268. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10395>

20. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho M-L, Popp A, Laurila K, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PloS One*. 2013;8(10):e76163. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076163>

21. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, et al. IgG Antibodies against Deamidated Gliadin Peptides for Diagnosis of Celiac Disease in Patients with IgA Deficiency. *Clinical Chemistry*. 2010;56(3):464-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.128132>

22. Rubio-Tapia A, Barton SH, Murray JA. Celiac disease and persistent symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):13. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cgh.2010.07.014>
23. Lebwohl B, Bhagat G, Markoff S, Lewis SK, Smukalla S, Neugut AI, et al. Prior endoscopy in patients with newly diagnosed celiac disease: a missed opportunity? *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1293-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10620-012-2551-3>
24. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. octubre de 1999;11(10):1185. Disponible en: <https://n9.cl/3bwjs>
25. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho M-L, Popp A, Laurila K, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One*. 2013;8(10):e76163. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076163>
26. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(8):921-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076163>
27. Forbes GM. Safety of gluten in gluten-free foods. *United European Gastroenterology Journal*. 2016;4(1):152-152. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050640615594750>
28. Food US. Drug Administration Food labeling; Gluten-free labeling of foods. *Federal Register*. 2013;78:47154-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23923139/>
29. Poddar U. Pediatric and adult celiac disease: similarities and differences. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2013;32(5):283-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0339-9>
30. Imperatore N, Tortora R, Testa A, Gerbino N, Caporaso N, Rispo A. Proton pump inhibitors as risk factor for metabolic syndrome and hepatic steatosis in coeliac disease patients on gluten-free diet. *J Gastroenterol*. 2018;53(4):507-16. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-017-1381-7>
31. Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Quiles Blanco MJ, Majid Abu Naji JA, González Iglesias MJ. Celiac disease and new gluten-related pathologies. *Nutr Hosp*. 2016 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.345>
32. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu T-T, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2881171/>

33. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *JAMA*. 2017;318(7):647-56. Disponible en: <https://n9.cl/6jmu4>
34. Marugán de Miguelsanz JM. Novedades en alimentación complementaria. *Bol pediatr*. 2010;193-6. Disponible en: <https://n9.cl/x27h9a>
35. Koninckx CR, Serra JD, Villares JM, Martín JD, de Villasante GC, Allue IP. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *An Pediatría Engl Ed*. 2015;83(5):355-e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.09.009>
-