

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**Análisis de las nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad celíaca  
para la generación de recomendaciones acerca de su posible inclusión en los  
protocolos convencionales utilizados en centros de salud de Costa Rica**



**Nombre del sustente:  
Mariela Valverde Montoya**

**Tutor:  
Dr. Abdy Orozco Montoya**

**San José  
Abril, 2023**

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía**

## **I. Resumen**

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten. Se presenta con una gran heterogeneidad clínica en todos los grupos etarios, tiene una prevalencia cercana de 1 % de la población general y se considera que hay un número importante de pacientes asintomáticos no diagnosticados.

La presente investigación analiza las nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con EC para la generación de recomendaciones acerca de su posible inclusión en los protocolos de abordaje convencional utilizado en centros de salud de Costa Rica. El tipo de investigación empleada es la revisión bibliográfica de literatura que se asocia con el tema de investigación, se utiliza un enfoque cualitativo basado en la teoría fundamentada, pues se parte de datos ya expuestos y analizados anteriormente basados en la evidencia científica y no en datos subjetivos. Los resultados de esta investigación se obtuvieron de 19 artículos que respaldan los objetivos específicos A y B; asimismo, se analizó parte del protocolo de atención de las personas con EC de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), para respaldar el objetivo específico C, con el fin generar recomendaciones posibles a incluir en este.

Dentro de los resultados obtenidos, se puede destacar que la etiopatogenia de la enfermedad celíaca puede estar relacionada con una serie de patologías que provocan un impacto negativo sobre la calidad de vida de estos pacientes, hallándose una relación entre problemas ginecológicos de hasta 8 veces mayor en mujeres con enfermedad celíaca, se encontró que los niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), pacientes con trastornos tiroideos autoinmunes y pacientes con anemia por mala absorción tienen un riesgo mayor de desarrollar EC. Además, hay una mayor prevalencia de lesiones preneoplásicas en pacientes con EC. Asimismo, es importante subrayar que existen múltiples estrategias terapéuticas no dietéticas en estudio para esta patología; a través de diferentes tipos de investigación se ha demostrado una mejoría clínica e histológica en estos pacientes, tales como la atenuación de la mucosa duodenal, además de la producción de tolerancia ante la gliadina, reducción de marcadores inflamatorios y disminución de la respuesta inmune a los epítomos del gluten dominante. Sin embargo, ninguna ha sido aprobada para su uso habitual,

ya que la mayoría se encuentra en fases 1 y 2 de investigación y necesitan ser comprobados a través de estudios con mayores muestras y mejores técnicas para medir la eficacia y perfil de seguridad de cada tratamiento; hasta el momento, prometen ser, a futuro, un tratamiento coadyuvante a la dieta libre de gluten (DLG). El tratamiento actual para estos pacientes sigue siendo la DLG que debe aprobarse por indicación médica y acompañada estrictamente por un especialista en nutrición para evitar los riesgos asociados que se han documentado de este tipo de dieta, tales como riesgo de sobrepeso y obesidad, déficit de micronutrientes, ácido fólico y vitaminas, entre otros.

## **Abstract**

Celiac disease (CD) is an inflammatory disease of autoimmune origin that affects the mucosa of the small intestine in genetically susceptible patients and whose trigger is the ingestion of gluten. It presents with great clinical heterogeneity in all age groups, has a prevalence of close to 1 % in the general population, and it is considered that there is a significant number of undiagnosed asymptomatic patients.

The present investigation analyzes the new therapeutic strategies in patients with CD for the generation of recommendations about their possible inclusion in the conventional approach protocols used in health centers in Costa Rica. The type of research employee is the bibliographic review of literature that is associated with the research topic, a qualitative approach based on fundamental theory is used since it is based on data already exposed and previously analyzed based on scientific evidence and not subjective data. The results of this research were obtained from 19 articles that support specific objectives A and B, adding part of the care protocol for people with CD of the Costa Rican Social Security Fund, to support specific objective C, to generate recommendations possible to include in it.

Among the results obtained, the etiopathogenesis of CD may be related to a series of pathologies that cause a negative impact on the quality of life of these patients, finding a relationship between gynecological problems up to 8 times higher in women with CD, it was found that children and adolescents with DM1, patients with autoimmune thyroid disorders, and patients with malabsorption anemia have a higher risk of developing CD. In addition, there is a higher prevalence of preneoplastic lesions in patients with CD. There are multiple non-dietary therapeutic strategies under study for this pathology, some through different types of research have shown clinical and histological improvement in these patients, such as attenuation of the duodenal mucosa, in addition to the production of tolerance to gliadin, reduction of inflammatory markers and decreased immune response to epitopes of dominant gluten, among others studied. However, none have been approved for regular use since most of them are in this phase 1 and 2 of the research and need to be verified through studies with larger samples, and better techniques to measure the efficacy and safety profile of each treatment so far promises to be a future adjuvant treatment for GFD. The current treatment

for these patients continues to be GFD, which must be approved by medical indication and strictly supervised by a nutrition specialist to avoid the associated risks that have been documented in this type of diet, such as the risk of overweight and obesity, micronutrient deficiencies, folic acid, and vitamins among others.

## II. Agradecimientos

A Dios, mi Padre Celestial, se dirige mi primer agradecimiento, quien me ha brindado fuerza, sabiduría y el espíritu de la perseverancia durante toda esta carrera y mi vida. Doy gracias a Dios porque Él ha sido bueno y su gran amor me ha acompañado y me ha enseñado cada día a ser más justa. Agradezco que, a pesar de todas las adversidades vividas en este camino, siempre encontré esperanza en Dios.

A mi tío Jose Luis y a mi tía Lidia, a quien aprendí amar como a una madre, gracias por recibirme en su hogar y, sobre todo, por permitirme hacer de esté el mío, por hacerme sentir querida, chineada y siempre en casa.

A mi hermana Pamela y a mi primo Erick, porque creyeron en mí y por poner su voto de confianza sobre mi carrera; de igual manera, a mi padre German Hernández, quien ha sido un pilar en mi vida, a quien le agradezco inmensamente, por el apoyo que me ha brindado.

A mi madre Esmirna, por ser luz y por ser un ejemplo de valentía en mi vida, de igual manera, a mi familia, que de una u otra manera, han puesto un granito de arena para hacer de este sueño una realidad.

Por último, quiero agradecer especialmente a mi tutor de tesis, por haber aceptado este reto conmigo, por la paciencia, esfuerzo y guía que ha dedicado a mi lado a este trabajo final de graduación.

### **III. Dedicatoria**

Mi tesis la dedico con todo mi amor al cielo que tiene al ángel más bello, mi hermosa abuela a quien amé y amaré como a una madre.

A mi padre, German Hernández, ya que, gracias al apoyo de él, he logrado concluir mis estudios, agradezco la confianza que ha puesto en mí.

A mi bella madre, Esmirna Montoya, porque su amor, orgullo y alegría son los detonantes de mi felicidad, este trabajo representa parte del comienzo de mi esfuerzo y mis ganas de buscar lo mejor para ella.

Asimismo, a todas las personas que sufren de celiaquía, que han tenido que pasar limitaciones en la calidad de vida y las complicaciones que esta enfermedad puede conllevar.

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”.*

*-Mahatma Gandhi*

## IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	II
II. Agradecimientos.....	VI
III. Dedicatoria.....	VII
IV. Tabla de contenidos .....	VIII
V. Lista de tablas .....	XI
VI. Lista de figuras .....	XII
Lista de abreviaturas .....	XIV
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1    Introducción .....	2
1.2. Planteamiento del problema.....	3
1.3    Objetivos de la investigación.....	4
1.3.1    Objetivo general.....	4
1.3.2    Objetivos específicos.....	4
1.4 Justificación .....	5
1.5    Antecedentes .....	8
1.5.1    Antecedentes históricos .....	8
1.5.2    Antecedentes internacionales.....	10
1.5.3    Antecedentes nacionales .....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....	14
Enfermedad autoinmune.....	15
Componentes y fisiología del sistema inmune .....	15
Respuesta inmune.....	16
Antígeno .....	16
Respuesta inmune innata .....	16
Respuesta inmune adaptativa.....	16
Componentes celulares del sistema inmune .....	17
Tipos celulares del sistema inmune.....	18

Anatomía y fisiología del sistema gastrointestinal .....	22
Estructuras principales .....	22
Funciones principales .....	22
Funciones motoras del estómago .....	25
Funciones de almacenamiento del estómago .....	25
Movimientos del intestino delgado .....	26
Movimientos del colon .....	26
Morfología de la pared gastrointestinal .....	27
Enfermedad celíaca .....	34
Clasificación de la enfermedad celíaca .....	34
Trastornos relacionados con el gluten .....	35
Epidemiología de la enfermedad celíaca .....	37
Patogenia .....	38
Manifestaciones clínicas .....	44
Diagnóstico de la enfermedad celíaca .....	52
El gluten .....	67
Historia del gluten .....	68
Composición del gluten .....	69
Nuevas estrategias terapéuticas en estudio de la EC .....	70
Terapias basadas en la modificación del gluten .....	70
Alternativa terapéutica a base de probióticos .....	71
Detoxificación del gluten mediante proteasas orales .....	73
Terapias intraluminales .....	73
Tratamiento convencional: Dieta libre de gluten .....	81
Beneficios de la adherencia a la dieta sin gluten .....	87
Métodos para controlar la adherencia al tratamiento .....	87
Moda de las dietas sin gluten y efectos sobre la salud .....	88
Enfermedad celíaca y riesgo de cáncer .....	89
Linfoma no Hodgkin de células T asociada a enteropatía (EATL) .....	89
Adenocarcinoma de intestino delgado .....	90
Otros cánceres .....	90
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO</b> .....	91
3.1.1 Tipo de investigación .....	92
3.1.2 Diseño de la investigación cualitativa .....	92
3.1.3 Alcance de la investigación .....	92
3.2 Fuentes de información .....	93
3.3 Criterios de búsqueda .....	93
3.4 Criterios de inclusión y exclusión .....	95
3.5 Análisis de la información .....	95

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia .....	97
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	99
4.1. Resultados del primer objetivo específico .....	100
4.2. Resultados del segundo objetivo específico .....	106
4.3. Tratamiento utilizado actualmente en la EC: Dieta libre de gluten .....	109
4.4. Posibles recomendaciones a incluir en el protocolo de atención para las personas con enfermedad celíaca .....	113
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	115
5.1. Conclusiones .....	116
5.2. Recomendaciones.....	119
CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
Referencias bibliográficas .....	122
CAPÍTULO VII. ANEXOS .....	132
Anexos.....	133
Anexo 1. Algoritmo de atención del niño o la niña con sospecha de enfermedad celíaca. ....	133
Anexo 2. Algoritmo de atención en el servicio de gastroenterología Hospital Nacional de Niños. ....	134
Anexo 3. Algoritmo de atención en pacientes a partir de los 13 años de edad con sospecha de enfermedad celíaca. ....	135
Anexo 4. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia ...	136

## V. Lista de tablas

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en la enfermedad celíaca. ....	45
Tabla 2. Patologías autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca. ....	51
Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de atrofia de vellosidades. ....	53
Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos específicos para la enfermedad celíaca. ....	55
Tabla 5. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo ....	93
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión. ....	95
Tabla 7. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia. ....	97

## VI. Lista de figuras

Figura 1. Componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo. ....	18
Figura 2. Esquema representativo de las líneas de diferenciación de los distintos componentes celulares del sistema inmune. NK: <i>natural Killer</i> . ....	21
Figura 3. Mecanismo de deglución. ....	24
Figura 4. Anatomía fisiológica del estómago. ....	26
Figura 5. Esquema de las capas del estómago y composición celular de la glándula gástrica. ....	28
Figura 6. Esquema de la mucosa, las vellosidades, las criptas de Lieberkühn y las células que componen el intestino delgado. ....	29
Figura 7. Esquema de los componentes de la barrera del intestino delgado. ....	30
Figura 8. Control nervioso del tracto gastrointestinal. ....	32
Figura 9. Eje cerebro-intestino. ....	33
Figura 10. Diferencia entre enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. ....	37
Figura 11. Esquema de la fisiopatología de la enfermedad celíaca. ....	42
Figura 12. Síntomas y signos extraintestinales agrupados por órganos y sistemas de la EC. ....	48
Figura 13. Ilustración que relaciona la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca. ....	50
Figura 14. Disminución de pliegues duodenales. ....	57
Figura 15. Mucosa duodenal con patrón en mosaico evidente. ....	58
Figura 16. Aspecto festoneado de la mucosa duodenal. ....	58
Figura 17. Aspecto nodular de la mucosa del bulbo. ....	59
Figura 18. Vasos prominentes en el bulbo. ....	60
Figura 19. Clasificación de los niveles de atrofia vellositaria (escala de Marsh). ....	62
Figura 20. Evolución de los criterios ESPGHAN para el diagnóstico de la EC. ....	63
Figura 21. Pilares de las recomendaciones ESPGHAN 2012 y ESPGHAN 2020 para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes. ....	65
Figura 22. Algoritmo diagnóstico de la EC. ....	66
Figura 23. Consecuencia de errores en el diagnóstico de EC. ....	67

Figura 24. Certeza de las recomendaciones sobre el efecto de los probióticos en la enfermedad celíaca de acuerdo con la calidad de la evidencia científica utilizando la escala de evaluación GRADE. ....	72
Figura 25. Principales dianas patogénicas hacia las que se dirige las diferentes opciones terapéuticas en investigación para la enfermedad celíaca y sus complicaciones. ....	80
Figura 26. Anagrama internacional de producto sin gluten. ....	82
Figura 27. Clasificación de los alimentos elaborados por FACE. ....	83
Figura 28. Excepciones de la clasificación de los alimentos: especias. ....	84
Figura 29. Excepciones de la clasificación de los alimentos: Legumbres. ....	85
Figura 30. Excepciones de la clasificación de los alimentos: avena. ....	86
Figura 31. Cuadro de análisis de la información. ....	96

## **Lista de abreviaturas**

EC: Enfermedad celíaca

DLG: Dieta libre de gluten

EMA: Anticuerpos antiendomiso

IgA Inmunoglobulina A

AGA IgG: Anticuerpos antigliadina IgG

AAE: Anticuerpos antiendomiso.

ATGt: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

DH: Dermatitis herpetiforme

LH: Hormona luteinizante

FSH: Hormona foliculoestimulante

IFN: Interferón

NK: Natural Killer

NO: Óxido nítrico

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato

SNE: Sistema nervioso entérico

SNC: Sistema nervioso central

SNA: Sistema nervioso autónomo

HLA: Antígeno leucocitario humano

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

LIEs: Linfocitos T intraepiteliales

ECR: Enfermedad celíaca refractaria

EATL: linfoma intestinal de células T asociado con enteropatía

MMP: miofibroblastos intestinales

# **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

La presente revisión bibliográfica está fundamentada en el análisis de las nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad celíaca, para la generación de recomendaciones acerca de la posible inclusión en los protocolos del abordaje convencional utilizados en centros de salud de Costa Rica.

La enfermedad celíaca es una patología de origen autoinmune, que se presenta a nivel mundial y afecta a todos los grupos etarios, es por ello que la presente investigación describirá las características fisiopatológicas de forma general, con el fin de destacar sus efectos sobre la calidad de vida de las personas. Actualmente, se conoce que el tratamiento *gold standard* para la enfermedad celíaca (EC) es la dieta libre gluten (DLG) de manera estricta; sin embargo, diversos autores coinciden con que dicha dieta es difícil de llevar y que, en ocasiones, pero raras veces puede también fallar, debido a que se ha documentado que algunos pacientes que padecen la enfermedad persisten sintomáticos.

En relación con lo anterior, ha surgido el interés de investigar acerca de nuevas estrategias terapéuticas para la enfermedad celíaca. Actualmente, se pueden encontrar más de 20 alternativas que no están basadas en una DLG, sino que, más bien, el fin es modificar el gluten, entre ellas está la inmunomodulación y tolerancia al gluten, la inducción de tolerancia de la mucosa, la vacunación, la inhibición de algunas células, entre otras que se desarrollarán en la investigación. Además, se reporta que este tipo de terapias que inducen tolerancia inmune al gluten tienen el potencial de permitir la reinstauración del gluten en la dieta, esto sería un gran avance en cuanto al tratamiento de la EC, que mejoraría la calidad de vida de estos pacientes.

Es por esta razón que el propósito principal de esta tesis es analizar los posibles beneficios que traería el uso de las nuevas estrategias terapéuticas para la enfermedad celíaca, con el fin de generar posibles recomendaciones para el protocolo de abordaje convencional utilizado en los centros de salud de Costa Rica.

## **1.2. Planteamiento del problema**

De acuerdo con diversos autores, la EC representa una de las de las patologías crónicas digestivas más frecuentes, se conoce, además, que es una enfermedad sistémica inmunomediada, provocada por la ingesta del gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles. A pesar de que la primera descripción de la EC fue dada por Aretaeus de Capadocia en el siglo II, hoy en día, sigue habiendo muchos puntos de controversia e incertidumbre con respecto a su patogenia y el tratamiento para la enfermedad, esto ha despertado, en los últimos años, un interés por el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la EC.

Actualmente, se conoce que el único tratamiento recomendado para la EC es la DLG de manera estricta, la cual la mayoría de las veces conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y también a la normalización de la mucosa intestinal y a que se prevengan futuras complicaciones. Sin embargo, aunque en raras ocasiones suceda y que principalmente afecta a pacientes adultos mayores, la DLG estricta falla, porque los síntomas y las lesiones de la mucosa reaparecen a pesar de la dieta. Existe mucha controversia si esto puede ocurrir por una mala adherencia al tratamiento o por consumo no intencional de gluten.

En relación con lo anterior, en los últimos años surgió el interés científico de estudiar nuevas estrategias terapéuticas para la EC, que podrían generar una serie de efectos beneficiosos en la salud de los pacientes con dicho padecimiento. Es por lo anterior, que se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los beneficios de las nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad celíaca para generar recomendaciones de su posible inclusión en los protocolos de abordaje convencional utilizados en centros de salud de Costa Rica?

### **1.3 Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar las nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad celíaca para la generación de recomendaciones acerca de su posible inclusión en los protocolos de abordaje convencionales utilizados en centros de salud de Costa Rica.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

A. Describir las características fisiopatológicas generales de la enfermedad celíaca y sus efectos sobre la calidad de vida de las personas.

B. Identificar las nuevas estrategias terapéuticas y los tratamientos convencionales utilizados actualmente en pacientes con enfermedad celíaca.

C. Generar recomendaciones en torno al uso de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad celíaca posibles de incluir en los protocolos de abordaje empleados actualmente en los sistemas de salud de Costa Rica.

## 1.4 Justificación

De acuerdo con lo referido por Arias et al.<sup>1</sup> aproximadamente 1 % de la población en general padece de EC. Sin embargo, se considera que existe una población amplia que no se ha diagnosticado, ya sea por presentar un cuadro asintomático o porque no se ha estudiado lo suficiente. Además, refieren que, anteriormente, se pensaba que era una enfermedad de la población pediátrica, ya que la sintomatología se presentaba con la ablactación de los alimentos con gluten con un pico en la población de 1 a 3 años. No obstante, se ha hecho más evidente el subdiagnóstico en adultos, dejando en evidencia que la enfermedad puede presentar su debut a cualquier edad. Por último, los autores indican que la prevalencia de la EC en Costa Rica es desconocida. Moscoso et al.<sup>2</sup>, en relación con la epidemiología, refieren que la prevalencia suele ser mayor en países europeos y aumenta hasta un 45 % en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC demostrada con biopsias.

A partir de lo señalado anteriormente, se puede deducir que la población que padece celiaquía se encuentra en continuo aumento, por esto es conveniente reconocer las diferentes formas clínicas de la enfermedad y, además de esto, conocer cuáles son los mejores tratamientos o estrategias terapéuticas alternativas a la terapia convencional, que podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes con este padecimiento.

Es importante familiarizar al médico de atención primaria con la variabilidad de síntomas que pueden aparecer en la enfermedad celíaca, así como recordarle que las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo de la edad del paciente, que la sintomatología en los adultos suele ser atípica y presentar distintos patrones, por ejemplo, los síntomas pueden ser extraintestinales. Lo anterior con el objetivo de poder captar de forma temprana a estos pacientes, con el fin de instaurar el tratamiento adecuado, evitar las complicaciones futuras que pueden presentar estos pacientes y, sobre todo, mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

La investigación, además, pretende describir ampliamente los trastornos relacionados con la ingestión del gluten. En relación con lo anterior, Remes et al.<sup>3</sup> refieren que estos

trastornos presentan un incremento en su prevalencia y estiman que afectan a más del 5 % de la población mundial. Esto se menciona, con el fin de dar un adecuado abordaje y educación al paciente de la patología y las futuras complicaciones que podrían ocurrir.

Por otra parte, en relación con el tratamiento de la EC, diversos autores manifiestan que el *gold standard* es la DLG de forma estricta. Ahora bien, Franken et al.<sup>4</sup> indican que la DLG disminuye importantemente la morbimortalidad en los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, se ha observado una pequeña cantidad de pacientes al año de haber iniciado la dieta que no presentan mejoría en relación con la sintomatología, haciéndose notar la necesidad de implementar una estrategia terapéutica adicional al tratamiento convencional, para los pacientes con EC, o bien coadyuvante a la DLG.

Estos mismos autores, además, refieren que la DLG debe ser guiada por un nutricionista, debido a que los pacientes con EC presentan ya un déficit nutricional de ácido fólico, hierro, zinc, calcio, fibra y algunas vitaminas como la A, B12 y D. Los autores indican que la DLG carece también de algunos de estos nutrientes, por lo que se ha visto un riesgo aumentado de osteoporosis, alteraciones hormonales y trastornos depresivos. A la vez, mencionan que las DLG presentan grandes cantidades de carbohidratos y lípidos saturados por lo que presentan un riesgo elevado de padecer síndrome metabólico al transcurrir un año con la dieta<sup>4</sup>.

Es por lo anterior que esta revisión bibliográfica se realiza con la finalidad de reflejar, mediante el análisis de la evidencia científica, el desarrollo de las nuevas estrategias terapéuticas, dirigidos hacia las diferentes dianas en la patogenia de la EC, que se espera que sean pronto aprobadas para el uso convencional en estos pacientes, tales terapias como: modificación del gluten para conseguir un gluten no inmunogénico, terapias endoluminales que degraden el gluten en la luz intestinal, favorecer la tolerancia al gluten, modulación de la permeabilidad intestinal o regulación de la respuesta inmune adaptativa.

Asimismo, se pretende generar la necesidad de una mayor conciencia social, muchas personas ignoran la gravedad de la EC. En consecuencia, González et al.<sup>5</sup> refieren que las enfermedades malignas son unas de las complicaciones más graves de la EC y se deben

sospechar ante la falta de respuesta a la DLG. Estos refieren que se podría sugerir la permeabilidad de carcinógenos ambientales, la inflamación crónica, la estimulación antigénica crónica, la liberación de citoquinas proinflamatorias, los problemas de vigilancia autoinmune y las deficiencias nutricionales ya anteriormente mencionadas que podría generar la DLG. Dentro de los cánceres que mayormente se ven relacionados con dicha patología se encuentran: los linfomas (fundamentalmente el tipo T) y otros tumores malignos, en particular el adenocarcinoma de intestino delgado y con menos frecuencia el carcinoma epidermoide de esófago o faringe.

Por último, considerando los aspectos anteriores, sin duda alguna, es importante la investigación científica que logre comprobar la eficacia de las nuevas estrategias terapéuticas actualmente en investigación, para la EC con el coadyuvante tratamiento convencional, para la posible inclusión a los protocolos de atención nacional en los diferentes centros de salud.

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Antecedentes históricos

García et al.<sup>6</sup> en un estudio realizado evaluaron la prevalencia de EC en donantes de sangre de la comunidad de Madrid. La muestra consistió en la participación de modo voluntario de 2215 donantes de sangre, todos ellos rellenaron una encuesta. Se determinó la IgA sérica total y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular. A los donantes con anticuerpos positivos, se les ofreció la realización de biopsia intestinal por endoscopia. La histología de la mucosa intestinal se graduó según los criterios de Marsh. Entre los resultados del estudio destaco que, mediante la encuesta, se identificaron 3 celíacos diagnosticados previamente; 11 donantes presentaban anticuerpos positivos, todos ellos asintomáticos; 4 rechazaron la biopsia intestinal; de los 7 a los que se realizó, 3 tenían atrofia vellositaria y 4 infiltrados linfocitarios con vellosidades normales. El número total de donantes con EC confirmada por biopsia fue de seis, lo que supone una prevalencia del 1/370. Considerando el grado I de Marsh, la prevalencia de la enteropatía por gluten sería de 1/222. La respuesta inmunológica anómala al gluten medida por la positividad de los anticuerpos fue de 1/201 que alcanza valores de 1/158, si consideramos los 3 celíacos diagnosticados previamente. Además, se concluye que los datos de prevalencia hallados en este estudio confirman que la EC constituye un problema sanitario de primer orden, que podría justificar la instauración de un programa de despistaje universal.

Por otra parte, Ciruello et al.<sup>7</sup> realizaron un estudio epidemiológico sobre la EC silente en una población infantil con una muestra de 3378 niños. A través de una metodología de determinación de anticuerpos antiendomiso (EMA), inmunoglobulina A (IgA) sérica y anticuerpos antigliadina IgG (AGA IgG), si existía déficit de IgA, a los escolares de 10 a 12 años del área IX de Madrid. Dentro de los resultados describen que 15 fueron EMA positivos y 1 al déficit de IgA tuvo AGA IgG positivos. La EC se confirmó mediante biopsia intestinal en 12 niños, lo que representa una prevalencia de EC silente de 1/281. Siete de los 12 niños mostraban hallazgos clínicos, entre los que los más frecuentes fueron ferropenia, aftas orales recurrentes y malnutrición leve. Se concluye que existe una elevada prevalencia de EC silente. La relación entre EC conocida y silente es una de las mayores de la bibliografía y

podría relacionarse con un importante nivel de alerta frente a esta enfermedad por parte de los pediatras.

Además, Casellas et al.<sup>8</sup>, en su estudio transversal sobre la percepción del estado de salud en la EC, analizaron el impacto de la EC en las personas que lo padecen, utilizando el método de estudio observacional transversal prospectivo en pacientes con EC, administrando dos cuestionarios genéricos de medida de la CVRS: 1 EuroQol-5D y el GastroIntestinal Quality of Life (GIQLI). Se estudió una muestra de 54 pacientes controlados con dieta sin gluten durante una mediana de 60 meses y 9 recién diagnosticados y que aún no habían iniciado la dieta sin gluten. Como resultado, se obtuvo que la puntuación global del GIQLI fue significativamente más alta. Concluyendo que la EC deteriora la percepción de salud de los individuos que la padecen y mejora hasta alcanzar resultados equiparables a los de la población general cuando siguen la dieta sin gluten.

Mancilla et al.<sup>9</sup>, en su estudio retrospectivo sobre la EC del adulto, revisaron los antecedentes clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos, de una muestra de 37 pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de EC atendidos y diagnosticados “de novo” durante los años 2001 a 2003 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en la Clínica Las Condes. El método que utilizaron para la pesquisa de los pacientes fue mediante la revisión de las biopsias duodenales y de los registros de pacientes que se realizaron anticuerpos AE y ATG en los respectivos laboratorios. El diagnóstico se fundamentó en los hallazgos histológicos característicos de EC en la biopsia duodenal obtenida de la segunda porción del duodeno durante una endoscopia digestiva alta o por la presencia de serología positiva AE, ATG o ambos. Se obtuvieron los siguientes resultados: de los 37 pacientes, 28 (76 %) eran mujeres y 9 (24 %) hombres, todos cumplían los criterios señalados para hacer el diagnóstico de EC, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de  $41 \pm 13$  años (15-69), el Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue de  $20,7 \pm 3,7$  (14,3-30), 11 (29 %) de los 37 pacientes presentaban IMC  $< 20$ . Las manifestaciones clínicas que mayor destacaron eran diarrea, dolor abdominal, bajo peso, distensión abdominal, esteatorrea, fatigabilidad y edema.

### 1.5.2 Antecedentes internacionales

Parada et al.<sup>10</sup>, en su artículo de revisión con respecto al sobrepeso y obesidad en la EC activa, hacen referencia a los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados, a través de una metodología de estrategia de búsqueda en Pubmed: “Celiac disease”, “Body mass Index”, “nutritional status”, artículos en español e inglés, todas las edades y años de publicación, señalando una relación como posible factor causal el elevado aporte nutricional de los alimentos libres de gluten y la mejoría de la enteropatía, luego de la adherencia al tratamiento. Los autores concluyen que los pacientes con EC recién diagnosticada sin DLG presentan sobrepeso y obesidad hasta en un 44 %. Las razones de esta presentación clínica no están claras y refieren que faltan estudios que expliquen la obesidad junto con la presencia de enteropatía y malabsorción a través de la evaluación de la capacidad de absorción, función intestinal y su relación con el microbiota en pacientes celíacos.

Baldera et al.<sup>11</sup> realizaron un estudio sobre la seroprevalencia poblacional de la EC en zonas urbanas del Perú; en lo que respecta a la población de estudio, su información demográfica y muestras biológicas del estudio PRE-VEN, se indica que hay mujeres y varones entre 18 y 29 años de 26 ciudades del Perú, fueron seleccionados a través de un muestreo por conglomerados multietápico en viviendas de zonas urbanas. Se seleccionó una muestra de 1208 muestras por muestreo aleatorio simple de 17 293 recolectadas entre el 2005 y 2007 por el estudio PRE-VEN. Los participantes completaron un cuestionario epidemiológico y proporcionaron muestras biológicas. Se concluyó que el presente estudio fue el primero realizado en el Perú con base en una muestra poblacional en adultos jóvenes, evidenciándose una prevalencia mayor a la reportada en otros estudios del continente americano, pero similar al promedio mundial. Estos autores sugieren más estudios de seroprevalencia en poblaciones atípicas a la EC, teniendo en cuenta sus distintas formas de presentación clínica, debido a que en la mayoría de los casos la celiaquía no evidencia sintomatología aparente.

Parada et al.<sup>12</sup> realizaron un estudio con respecto al sobrepeso y obesidad en EC y lo relacionaron con la expresión del perfil de interleuquinas Th17. Se reclutaron pacientes adultos con diagnóstico de EC (confirmados por biopsia), tratados en los centros médicos de la red de salud “UC-Christus” de Santiago de Chile, entre los meses de marzo de 2013 y junio de 2014. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) diagnóstico de EC por biopsia intestinal, y b) edad de diagnóstico > 18 años. Se concluyó que el grupo de pacientes con sobrepeso/obesidad presentó una alta frecuencia del genotipo HLA DQ2-DQ8 en comparación con el grupo con IMC normal, y esta diferencia fue significativa. Con respecto a la expresión de los genes evaluados, se encontró una tendencia a una mayor expresión de Th17F e IL-26 en el grupo de pacientes con sobrepeso/obesidad, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Por su parte, Sanjinés et al.<sup>13</sup> en un estudio de revisión de caso, en relación con la dermatitis herpetiforme como carta de presentación de la EC, presenta el siguiente caso clínico: paciente masculino a quien se le documenta lesiones en piel intensamente pruriginosas, localizadas en codo, rodillas, caracterizadas por eritema, vesículas y lesiones de rascado, caracterizadas por polimorfismo lesional dado por las placas eritematosas mal definidas sobre las que se asientan pápulas eritematosas, vesículas, excoriaciones y escasas ampollas tensas de contenido claro. Se tomaron biopsias de piel, se solicitan serologías para valorar enteropatía por sensibilidad al gluten y dosificación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD), se le indicó DLG y aplicación diaria de propionato de clobetasol al 0,05 % en crema en las lesiones. A partir del estudio, se concluyó que la dermatitis herpetiforme (DH) corresponde a la manifestación cutánea de la intolerancia al gluten, que la mayoría de los pacientes con DH se asocian con EC asintomática. Además, mencionan la importancia del rol del dermatólogo en el diagnóstico de esta patología, ya que a través de los hallazgos cutáneos podemos arribar el diagnóstico de una enfermedad con repercusión sistémica.

Por otra parte, Catañeda Guillot<sup>14</sup> realiza una revisión bibliográfica sobre la EC en Cuba y pone en práctica sus cuarenta años de experiencia y realidad en torno al diagnóstico de esta enfermedad, con el objetivo de describir los esfuerzos acerca del diagnóstico y tratamiento de EC a partir de los 70 del pasado siglo en niños, adolescentes y adultos en

Cuba. Como metodología menciona que se realizó una búsqueda acerca de la EC en publicaciones médicas nacionales e internacionales, informes de investigaciones realizadas, documentos inéditos disponibles publicados y no publicados, presentaciones en eventos nacionales y exterior con información detallada de la historia en Cuba, medidas desarrolladas para su diagnóstico, así como experiencias y limitaciones. Además, refieren que se destaca la demostración de celiaquía e impacto en la población infantil cubana, procedimientos adoptados por los gastroenterólogos pediatras y logros del sistema de salud. Concluyendo que el diagnóstico de enfermedad celíaca en la infancia representó un acontecimiento relevante para la época en Cuba. Las útiles medidas realizadas han tenido repercusión en países del Caribe y otros latinoamericanos de baja prevalencia.

### **1.5.3 Antecedentes nacionales**

Por su parte, Brenes et al.<sup>15</sup> en sus resultados preliminares de estudios de enfermedad celíaca, acerca de la biopsia intestinal y su interpretación, mencionan que los resultados preliminares en Costa Rica, del 2006 al 2012, del servicio endoscópico abierto del Hospital CIMA y en clínicas de endoscopia privadas enviadas al laboratorio de patología. Las biopsias fueron remitidas con una solicitud en donde se indicaron los datos del paciente, que incluyeron edad y sexo, con datos clínicos que incluían estudio por diarrea crónica, enfermedad celíaca o dolor abdominal. Se buscaron los casos en la base de datos de los laboratorios con el diagnóstico de duodenitis linfocítica, para un total de 643 pacientes con sus biopsias, y fueron analizadas por uno de los autores, clasificándolas con el sistema de Corazza-Villanici para definir los grados de atrofia. Se concluye que la experiencia del diagnóstico de EC en Costa Rica demuestra que los pacientes deben ser analizados de forma integral, por un equipo de profesionales que incluya gastroenterólogos con adecuado entrenamiento para la toma de biopsias del duodeno, en conjunto con patólogos que sepan interpretar los cambios a nivel tisular, ya que las biopsias podrían ser la primera llamada de atención para el estudio posterior del paciente. La serología de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso son fundamentales en el abordaje del paciente y deben tener un adecuado control de calidad para que los resultados sean confiables. Por último, los estudios de HLA-DQ2 deben formar parte básica de las pruebas para diagnosticar la EC; sin embargo, las características latinoamericanas no han sido estudiadas en su totalidad y es

necesario buscar otros haplotipos que se puedan relacionar también con la aparición de la enfermedad.

Camacho et al.<sup>16</sup> realiza una revisión de literatura sobre EC e infertilidad no explicada y la relaciona con el papel del tamizaje. Los autores refieren que los mecanismos patogénicos por los cuales se puede explicar el papel de la EC en los desórdenes obstétricos asociados no son claros aún. Sin embargo, mencionan que la deficiencia de zinc y selenio ha mostrado provocar alteración de la síntesis y secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), lo cual causa un eje hipófisis-ovárico anormal, amenorrea, abortos espontáneos y preeclampsia. Otra de las hipótesis planteadas como mecanismo autoinmune involucrado corresponde al efecto de los anticuerpos anti-TG en la angiogénesis endometrial. Se concluye que no se recomienda realizar tamizaje a pacientes asintomáticas por EC con historia de pérdidas gestacionales recurrentes. Se comprobó que no existe una relación estadísticamente significativa en las pacientes con EC y estos antecedentes obstétricos. Además, se documentó que las medidas como implementar una DLG, tampoco cambiará el pronóstico o resultado del embarazo.

Por otra parte, Suárez et al.<sup>17</sup> elaboran un estudio retrospectivo sobre la prevalencia de los haplotipos DQ2 Y DQ8 en pacientes que fueron referidos al CIHATA por estudio de EC en los años 2013-2015, usando una muestra de 201 pacientes (143 eran mujeres y 61 eran hombres), los cuales fueron referidos al centro nacional CIHATA en el período ya mencionado, además, refieren que a los pacientes se les tomó una muestra de sangre EDTA, de la cual se extrajo ADN con el *High Pure PCR Template Preparation Kit de Roche*. Se concluye lo siguiente: solo el 44 % presentó algunos de los haplotipos asociados con la enfermedad, por lo que el 56 % restante se puede descartar la enfermedad y estudiar otras posibles causas de la sintomatología, el 70 % de los pacientes referidos son mujeres, esto coincide con lo esperado, pues, al tratarse de una patología de origen inmunológico, se espera una mayor proporción de mujeres afectadas.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

## **Enfermedad autoinmune**

La EC es una patología de origen autoinmune, es por esto que antes de entrar en detalles, se hace necesario mencionar ciertas definiciones en contexto a esto. En relación con lo anterior, Jaude et al.<sup>18</sup> refieren lo siguiente:

Las enfermedades autoinmunes son patologías de gran complejidad clínica, difícil diagnóstico y complejo tratamiento cuya etiología es aún desconocida pese a los múltiples avances realizados en los últimos años. En la génesis de estas enfermedades participan múltiples factores que confluyen entre sí para dar origen a cada una de las patologías autoinmunes conocidas, sean estas órgano-específicas o sistémicas. Entre estos elementos se incluyen la pérdida de los mecanismos de tolerancia, factores de susceptibilidad genética (polimorfismos HLA, genes no HLA y mecanismos epigenéticos), factores ambientales (agentes vivos de enfermedad, agentes inorgánicos, hormonas y otros) y factores inmunológicos (linfocitos reguladores, citoquinas y moléculas coestimuladoras, entre otros)<sup>18</sup>.

## **Componentes y fisiología del sistema inmune**

Por otra parte, es importante repasar conceptos en relación con los componentes y fisiología del sistema inmune, con el fin de obtener una mejor comprensión de la relación que existe con la EC. En esa misma línea, Monserrat et al.<sup>19</sup> exponen lo siguiente:

Se puede definir al sistema inmune como el conjunto de células y moléculas capaces de diferenciar lo «propio» de lo «extraño», lo «ofensivo» de lo «inofensivo». Es un sistema que se caracteriza por su capacidad de reconocimiento molecular y por mantener la identidad bioquímica de nuestro organismo. Además, es un sistema de autodefensa que no solo se limita al reconocimiento de microorganismos patogénicos, sino que diariamente reconoce oncoproteínas y elimina células neoplásicas. Así, el sistema inmune proporciona los mecanismos críticos para el rápido reconocimiento y eliminación de los patógenos<sup>19</sup>.

## **Respuesta inmune**

Se define como la respuesta global y coordinada de todas estas células y moléculas ante los patógenos y células neoplásicas<sup>19</sup>.

## **Antígeno**

Los antígenos serían aquellas moléculas reconocidas por el sistema inmune que no forman parte de nuestro organismo y potencialmente son patogénicos. Ahora bien, todo lo extraño no es ofensivo, ni todo lo propio debe ser tolerado, como puede ser el caso de una partícula de polen, inofensiva y que no debería activar a las células defensivas o, por ejemplo, una célula propia neoplásica, que podría pasar desapercibida ante nuestro sistema defensivo. En principio, el sistema inmune está capacitado para realizar estas distinciones y ejercer su función protectora adecuadamente<sup>19</sup>.

## **Respuesta inmune innata**

Las respuestas inmunes innatas incluyen las barreras físicas, las barreras químicas y los componentes celulares y moleculares propios del sistema inmune. Dentro de los componentes celulares se encuentran los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos), los monocitos y macrófagos, las células dendríticas y de Langerhans y las células citotóxicas naturales (generalmente llamadas natural killer—NK—). Los componentes moleculares están representados principalmente por el complemento, las citocinas y las proteínas de fase aguda<sup>19</sup>.

## **Respuesta inmune adaptativa**

Las respuestas inmunes adaptativas están exclusivamente compuestas por reacciones antígeno-específicas mediadas por los linfocitos T y los linfocitos B, y son exclusivas de los animales superiores. La estirpe mieloide da lugar a toda la serie mieloide compuesta por los granulocitos, mastocitos, células dendríticas mieloides, monocitos y macrófagos. Por otro

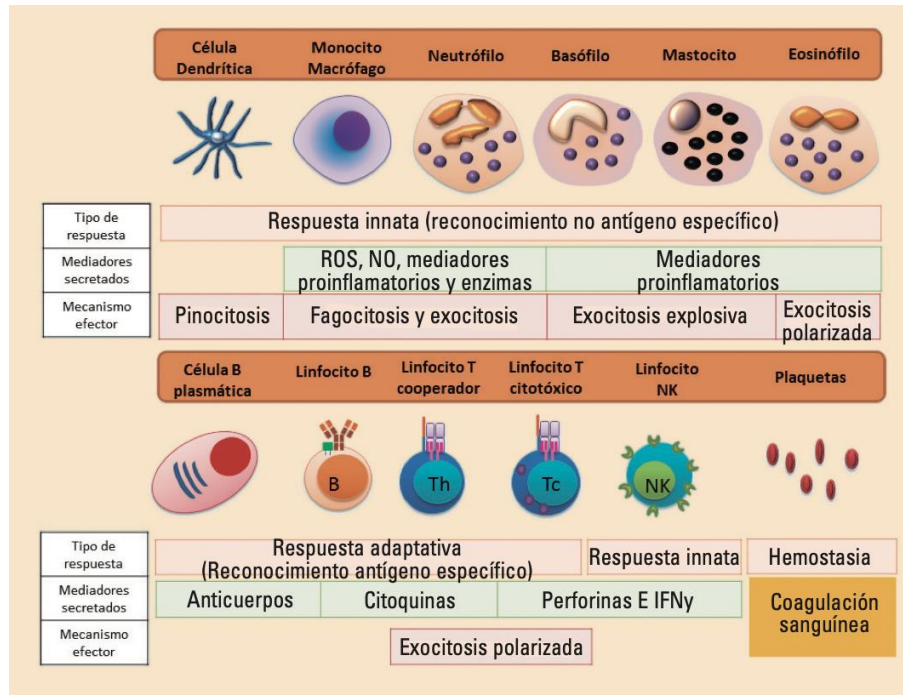
lado, la estirpe linfoide da lugar a los tres tipos de linfocitos: T, B y NK, y a las células dendríticas plasmacitoides<sup>19</sup>.

### **Componentes celulares del sistema inmune**

Los distintos componentes celulares del sistema inmune se distribuyen en capas, aumentando así la eficiencia defensiva ante los microorganismos infecciosos. En primer lugar, se encuentran los mastocitos, macrófagos y células dendríticas en forma de células centinela vigilando posibles entradas de los patógenos a través de la dermis o las mucosas. Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos se encuentran circulando en el torrente sanguíneo, vigilando y esperando una señal inflamatoria oportuna para extravasarse. Los linfocitos T y algunas células B recirculan por toda la sangre, órganos linfoides secundarios y tejidos buscando sus antígenos específicos para realizar su función defensiva<sup>19</sup>.

Todos estos componentes celulares del sistema inmune proceden de los órganos linfoides primarios. Durante las primeras fases del desarrollo, derivan parte del hígado fetal y posteriormente de la médula ósea y el timo. Las células del sistema inmune se diferencian a partir de un único precursor hematopoyético caracterizado por expresar el marcador CD34, situado principalmente en la médula; es decir, también podemos encontrar esta célula pluripotencial en la sangre periférica y en el cordón umbilical. A partir de este precursor, se generan dos grandes estirpes de diferenciación: la estirpe mieloide y la estirpe linfoide<sup>19</sup>.

**Figura 1. Componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo.**



Nota: La figura muestra los componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo. Las principales características en función del tipo de respuesta realizada, su mecanismo efector y los mediadores secretados. IFN: interferón; NK: *natural Killer*, NO; óxido nítrico, ROS; especies reactivas del oxígeno.

Fuente: Ilustración tomada de *Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato*<sup>19</sup>.

### **Tipos celulares del sistema inmune**

Siguiendo con lo expuesto por Monserrat et al.<sup>19</sup>, en relación con los tipos celulares del sistema inmune, refieren lo siguiente:

#### ***Granulocitos***

Los granulocitos, también denominados polimorfonucleados (PMN), debido a las formas multilobuladas que pueden presentar en su núcleo, se caracterizan por la presencia de abundantes gránulos localizados en su citoplasma, y mediante su avidéz

a distintas tinciones han dado lugar a sus denominaciones: neutrófilos, eosinófilos y basófilos<sup>19</sup>.

### ***Neutrófilos***

Los neutrófilos son el tipo celular defensivo más abundante en nuestra sangre, en torno al 60-70 % de los leucocitos en adultos, y representan la principal herramienta fagocítica que utiliza el sistema inmune en la eliminación de patógenos fagocitables. Son células que se reclutan muy rápidamente al foco de la infección, poseyendo un papel crítico defensivo frente a bacterias extracelulares y hongos. Además, son capaces de liberar grandes cantidades de citocinas y quimiocinas, siendo piezas clave de los procesos de inflamación<sup>19</sup>.

### ***Eosinófilos***

Los eosinófilos se localizan principalmente en el torrente sanguíneo, aunque también en las mucosas de las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. Su principal papel es la protección frente a infecciones originadas por parásitos, principalmente helmintos. Representan entre el 2-5 % de los leucocitos sanguíneos<sup>19</sup>.

### ***Basófilos***

Los basófilos se encuentran en la circulación en cantidades muy pequeñas, representando el 0,2-0,5 % de los leucocitos; no obstante, en condiciones de inflamación se pueden encontrar en los tejidos. Los basófilos presentan un papel defensivo frente a los parásitos; sin embargo, junto con los mastocitos, son los principales responsables de la inducción de las respuestas inflamatorias alérgicas. Son células de vida corta<sup>19</sup>.

### ***Mastocitos***

Los mastocitos, llamados clásicamente células cebadas, constituyen una de las primeras y más rápidas barreras innatas defensivas frente a la invasión de los patógenos. A diferencia de los basófilos, se encuentran preferentemente en el tejido conectivo y numerosas áreas donde exista facilidad de contacto con los patógenos como la dermis, cerca de los vasos sanguíneos, linfáticos y los nervios, mucosas y submucosas del tracto digestivo, en la conjuntiva, los alvéolos y las vías respiratorias. A diferencia de los basófilos, son células de vida larga. No presentan grandes números en nuestro organismo; sin embargo, su activación produce la liberación explosiva de moléculas tóxicas y proinflamatorias frente a los patógenos. Los mastocitos inician la inflamación y son responsables, junto con los basófilos y los eosinófilos, de reacciones severas del sistema inmune como las reacciones alérgicas<sup>19</sup>.

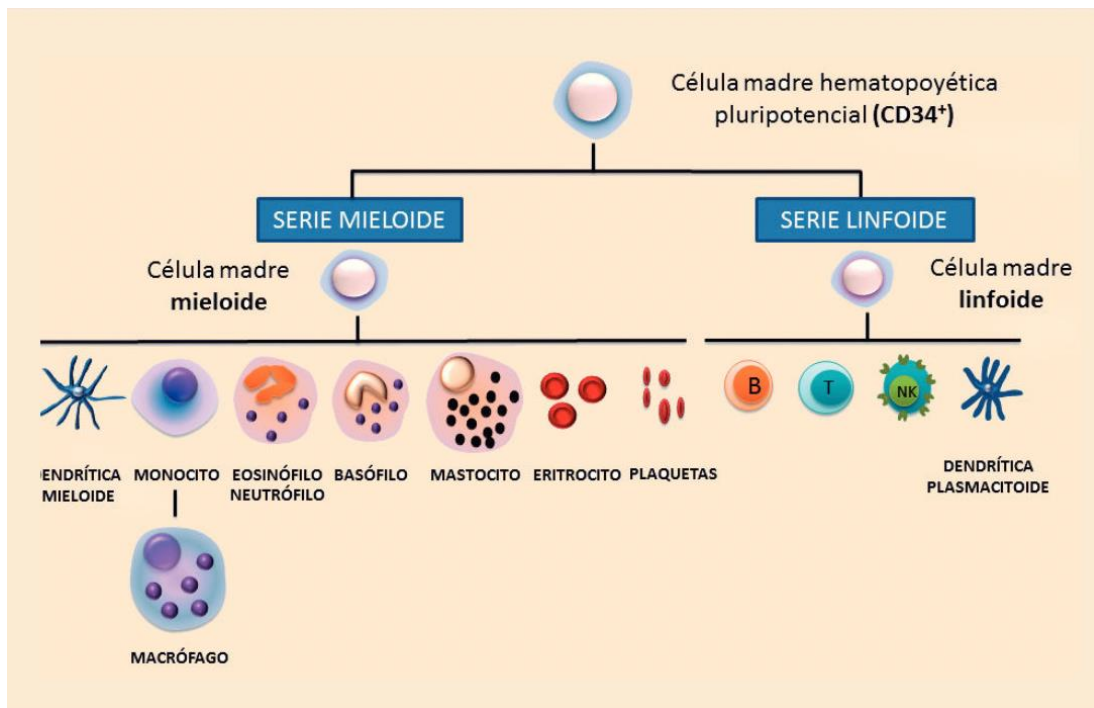
### ***Células dendríticas***

Las células dendríticas representan apenas entre el 0,2-0,5 % de los leucocitos sanguíneos circulantes; sin embargo, se encuentran mayoritariamente en los tejidos de nuestro organismo, esencialmente debajo de la piel y de todas nuestras mucosas, en el parénquima de los órganos y en los tejidos linfáticos. Presentan un aspecto morfológico arborescente con largas prolongaciones de la membrana, similar a las dendritas de las neuronas, de ahí su nombre. Su función principal consiste en enlazar el sistema inmune innato con el sistema inmune adaptativo. A diferencia de los monocitos, son células encargadas de detectar patógenos, procesarlos y trasladarse a los órganos linfoides secundarios más cercanos para presentar los antígenos. aquí se encargarán de activar a los linfocitos T y dirigirles en su diferenciación hacia la respuesta defensiva más adecuada. Pero, además, estas células exhiben una relevante y crucial función inmunorreguladora. No solo activan o desactivan al sistema inmune, además están implicadas en el establecimiento de los procesos de tolerancia central y periférica regulando de esta forma la autorreactividad y la autoinmunidad<sup>19</sup>.

## *Linfocitos natural killer*

Las células NK representan uno de los componentes celulares especializados más relevantes de nuestro sistema inmune, caracterizándose por presentar capacidades citotóxicas e inmunorreguladoras. Las células NK están implicadas en la primera línea de defensa frente a infecciones víricas, bacterias intracelulares y la eliminación de células neoplásicas, estando también involucradas en la patología de la autoinmunidad, las inmunodeficiencias o los trasplantes. De hecho, su denominación de NK o células citotóxicas naturales se debe a la observación inicial de ser capaces de eliminar células tumorales de forma espontánea, sin inmunización previa, es decir, células cuyo papel efector no estaba restringido por la presentación antigénica en el contexto de determinadas moléculas de histocompatibilidad clásicas de clase I o II <sup>19</sup>.

**Figura 2. Esquema representativo de las líneas de diferenciación de los distintos componentes celulares del sistema inmune. NK: *natural Killer*.**



Fuente: Ilustración tomada de *Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato*<sup>19</sup>.

## **Anatomía y fisiología del sistema gastrointestinal**

Por otra parte, es importante repasar definiciones y funciones del sistema gastrointestinal, ya que la EC está íntimamente relacionada con este sistema. En lo que respecta a lo anterior, Bruce et al.<sup>20</sup> proponen las siguientes descripciones:

### **Estructuras principales**

Las estructuras principales a lo largo del tubo son: boca y faringe, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, colon, recto y ano. Juntos, el duodeno, el yeyuno y el íleon conforman el intestino delgado, y el colon a veces recibe el nombre de intestino grueso. Asociadas con este tubo existen estructuras glandulares que son invaginaciones de la pared del tubo. Estas glándulas drenan sus secreciones a la luz intestinal (p. ej., las glándulas de Brunner que segregan grandes cantidades de HCO<sub>3</sub> al duodeno). Además, también hay órganos glandulares unidos al tubo a través de conductos por los que drenan secreciones a la luz del mismo, por ejemplo, las glándulas salivales y el páncreas<sup>20</sup>.

### **Funciones principales**

Las principales estructuras del tubo digestivo tienen muchas funciones. Una de las principales es el almacenamiento: el estómago y el colon son importantes órganos de almacenamiento de la comida digerida (también llamada quimo) y muestran especialización en relación con su anatomía funcional (p. ej., forma y tamaño) y sus mecanismos de control (características del músculo liso para producir contracciones tónicas) que les permiten realizar eficientemente su función. La función predominante del intestino delgado es la digestión y la absorción. La mayor especialización de esta región del tubo digestivo es la gran superficie con capacidad de absorción. El colon reabsorbe agua e iones para asegurar que no sean eliminados del organismo<sup>20</sup>.

Continuando con la idea anterior, Hall <sup>21</sup> del libro *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica* refiere lo siguiente en relación con el sistema gastrointestinal:

El aparato digestivo suministra al organismo un aporte continuo de agua, electrólitos, vitaminas y nutrientes, para lo que se requiere: 1) tránsito de los alimentos a lo largo de todo el tubo digestivo; 2) la secreción de los jugos digestivos y la digestión de los alimentos; 3) la absorción de los productos digeridos, el agua, las vitaminas y los distintos electrólitos; 4) la circulación de la sangre por las vísceras gastrointestinales para transportar sustancias absorbidas y 5) el control de todas estas funciones por los sistemas locales, nervioso y hormonal<sup>21</sup>.

### ***Ingestión de alimentos***

La cantidad de alimentos que una persona ingiere depende principalmente de su deseo intrínseco de ellos, es decir, del hambre. El tipo de alimento que se busca con preferencia es cada momento depende del apetito. Estos mecanismos constituyen sistemas de deglución automática muy importantes para mantener un aporte nutritivo adecuado al organismo<sup>21</sup>.

### ***Masticación***

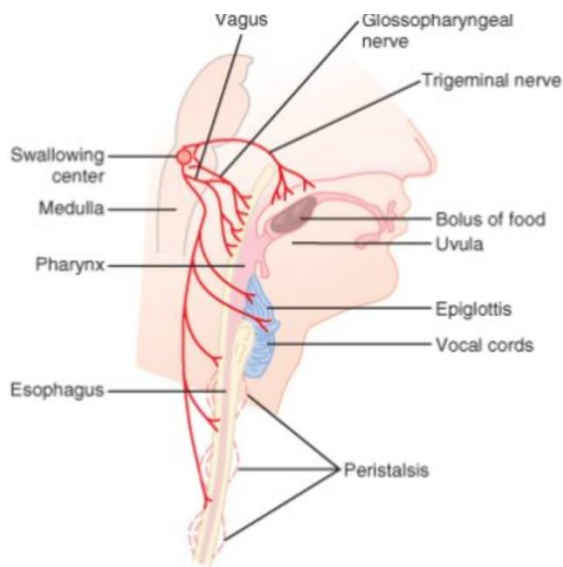
Los dientes están admirablemente diseñados para la masticación. Las piezas anteriores (incisivos) poseen una fuerte acción de corte, mientras que las posteriores (molares) ejercen acción trituradora. La acción conjunta de todos los músculos maxilares ocluye los dientes con una fuerza que puede llegar a 25 kg en los incisivos y a 100 kg en los molares<sup>21</sup>.

## ***Deglución***

Es un proceso complicado, sobre todo porque la faringe ejecuta una función tanto respiratoria como deglutoria y se transforma, durante solo unos pocos segundos cada vez en un conducto que propulsa los alimentos<sup>21</sup>. En general, la deglución puede dividirse en:

- 1) Fase voluntaria, que inicia el proceso de deglución.
- 2) Fase faríngea involuntaria que consiste en el paso de los alimentos hacia el esófago a través de la faringe.
- 3) Fase esofágica, también involuntaria, que ejecuta el paso de los alimentos desde la faringe al estómago.

**Figura 3. Mecanismo de deglución.**



Fuente: Imagen tomada de *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica*<sup>21</sup>.

## **Funciones motoras del estómago**

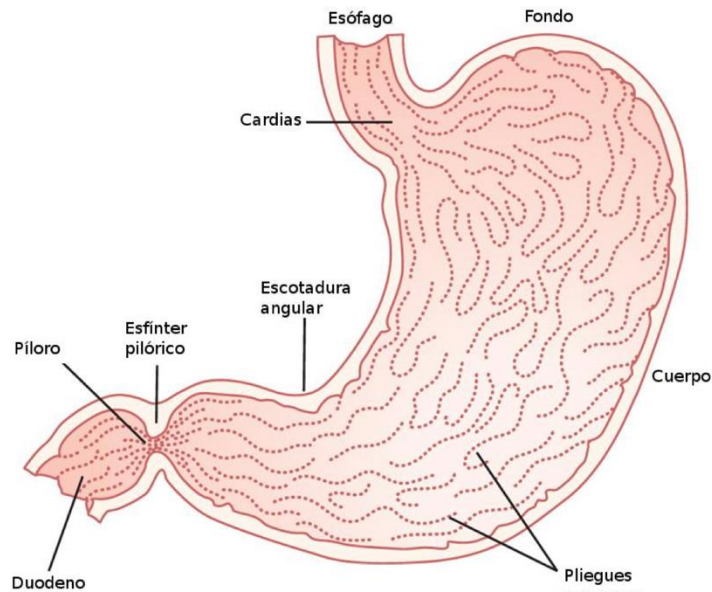
Las funciones motoras del estómago son tres:

1) almacenamiento de grandes cantidades de alimentos hasta que puedan ser procesados en el estómago, el duodeno y el resto del intestino; 2) mezcla de estos alimentos con las secreciones gástricas hasta formar una papilla semilíquida llamada quimo, y 3) vaciamiento lento del quimo desde el estómago al intestino delgado a un ritmo adecuado para que este último pueda digerirlo y absorberlo adecuadamente<sup>21</sup>.

## **Funciones de almacenamiento del estómago**

Cuando los alimentos penetran en el estómago, forman círculos concéntricos en la porción oral de modo que los más recientes quedan cerca de la apertura esofágica y los más antiguos se aproximan a la pared gástrica externa. Normalmente la distensión gástrica por entrada de los alimentos desencadena un reflejo vagovagal que parte desde el estómago hacia el tronco del encéfalo y vuelve al estómago para reducir el tono de la pared muscular del cuerpo gástrico, que va distendiendo para acomodar cantidades progresivas de alimento hasta alcanzar el límite de relación gástrica completa, situado en alrededor de 0,8 a 1,5 litros<sup>21</sup>.

**Figura 4. Anatomía fisiológica del estómago.**



Fuente: Imagen tomada de *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica*<sup>21</sup>.

### **Movimientos del intestino delgado**

Los movimientos de del intestino delgado, como los de cualquier otra porción del tubo digestivo, pueden clasificarse en contracciones de mezcla y contracciones de propulsión. Las contracciones de mezcla también llamadas contracciones de segmentación, suelen fragmentar el quimo dos tres veces por minuto, facilitando la mezcla progresiva del alimento con las secreciones del intestino delgado. Mientras que, los movimientos propulsivos pueden producirse en cualquier punto del intestino delgado y se mueven en dirección anal, en condiciones normales son débiles<sup>21</sup>.

### **Movimientos del colon**

Las funciones principales del colon son: 1) absorción de agua y electrolitos procedentes del quimo para formar heces sólidas, y 2) almacenamiento de la materia fecal hasta el momento de su expulsión. La mitad proximal del colon [...] interviene

sobre todo en la absorción, mientras que la mitad distal actúa como lugar de almacenamiento<sup>21</sup>.

Por su parte, Ganfornina Andrades<sup>22</sup> refiere lo siguiente en relación con el sistema gastrointestinal:

### **Morfología de la pared gastrointestinal**

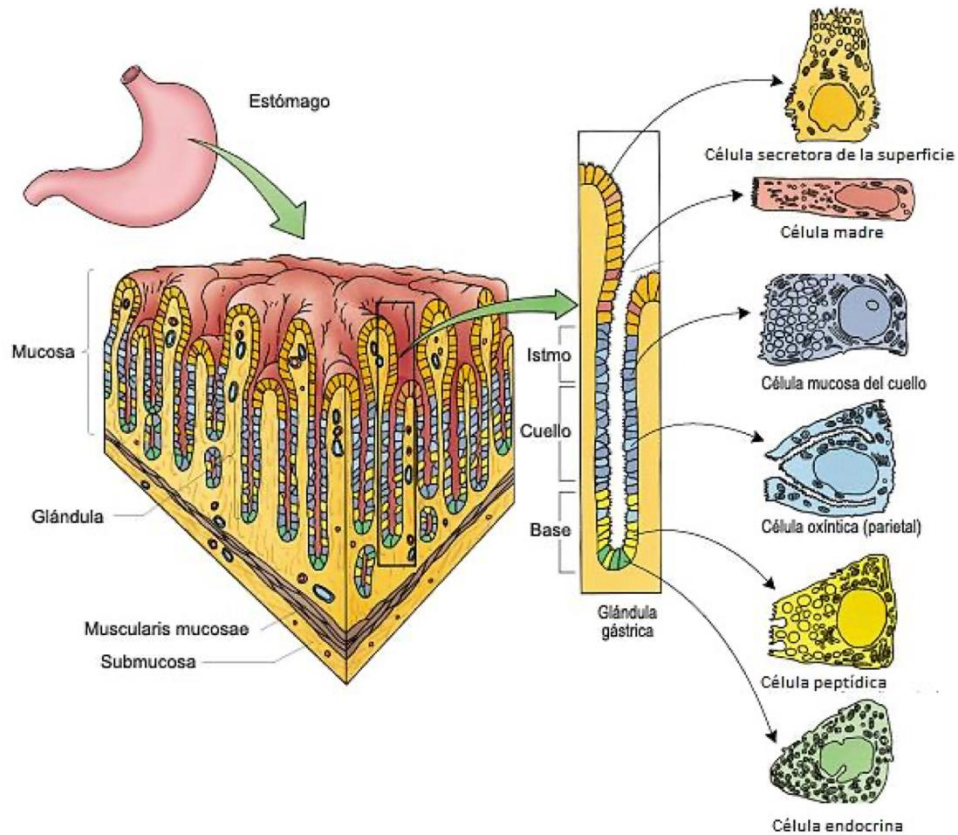
La pared gastrointestinal está formada por cuatro capas concéntricas: la mucosa, la submucosa, la muscular y la serosa. La estructura básica de dicha pared es similar en el estómago y en el intestino, aunque existe diversas variaciones. La capa mucosa es la más externa y se encuentra en contacto directo con la luz intestinal, se divide a su vez en tres subcapas: una capa simple de células epiteliales, una lámina propia subepitelial y una capa muscular delgada o *muscularis mucosae*<sup>22</sup>.

El epitelio gastrointestinal se renueva continuamente gracias a las células madre que dan lugar a los distintos tipos de células maduras. En el estómago, se observan las glándulas tubulares formadas por varios tipos de células epiteliales: células mucosas, que secretan moco; células peptídicas o principales, que secretan pepsinógeno; células parietales u oxínticas, que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco; y células endocrinas, como las células tipo enterocromafines que secretan histamina<sup>22</sup>.

Las células epiteliales del intestino delgado se pueden localizar en la parte más profunda de las criptas de Lieberkühn, como las células de Paneth, productoras de lisozima y péptidos antimicrobianos, o a lo largo de la vellosidad, como las células absortivas o enterocitos, las células caliciformes, que secretan moco, y las células enteroendocrinas que liberan hormonas. Como hormonas destacan la serotonina, que aumenta la motilidad intestinal y la secretina, que estimula la secreción de bicarbonato por el páncreas con el fin de neutralizar el ácido en el intestino delgado. Además, el intestino delgado presenta un tipo celular especializado, las células M. Son células epiteliales especializadas que recubren las placas de Peyer (grandes agrupaciones de folículos linfáticos), localizadas en el íleon. Estas células captan

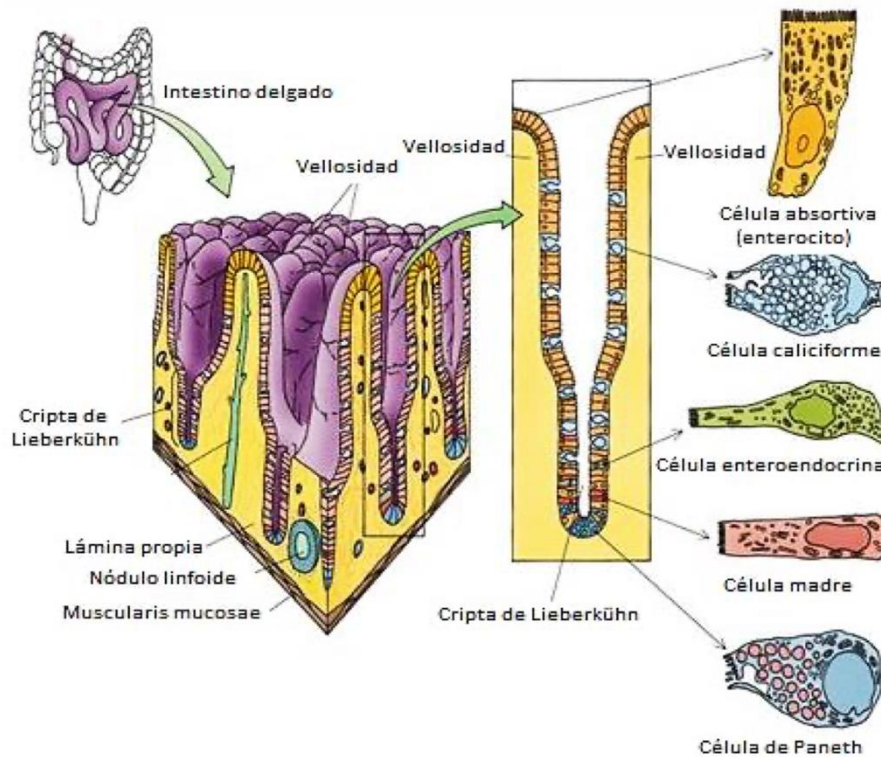
antígenos mediante endocitosis y los transportan a los macrófagos y linfocitos adyacentes iniciando una respuesta inmunológica<sup>22</sup>.

**Figura 5. Esquema de las capas del estómago y composición celular de la glándula gástrica.**



Fuente: Imagen tomada de *El estrés y el sistema digestivo*<sup>22</sup>.

**Figura 6. Esquema de la mucosa, las vellosidades, las criptas de Lieberkühn y las células que componen el intestino delgado.**



Fuente: Imagen tomada de *El estrés y el sistema digestivo*<sup>22</sup>.

Continuando en la misma línea, Ganfornina Andrades<sup>22</sup> expone lo siguiente:

### ***Barrera gastrointestinal***

La barrera gastrointestinal es una unidad funcional que se organiza en varias capas. Su función es prevenir la entrada de microorganismos patógenos y sustancias tóxicas y regular la absorción de nutrientes, electrolitos y agua desde el lumen hasta la circulación sanguínea. Desde la capa más externa a la más interna, la barrera intestinal está formada por microbiota, moco, células epiteliales y células inmunes<sup>22</sup>.

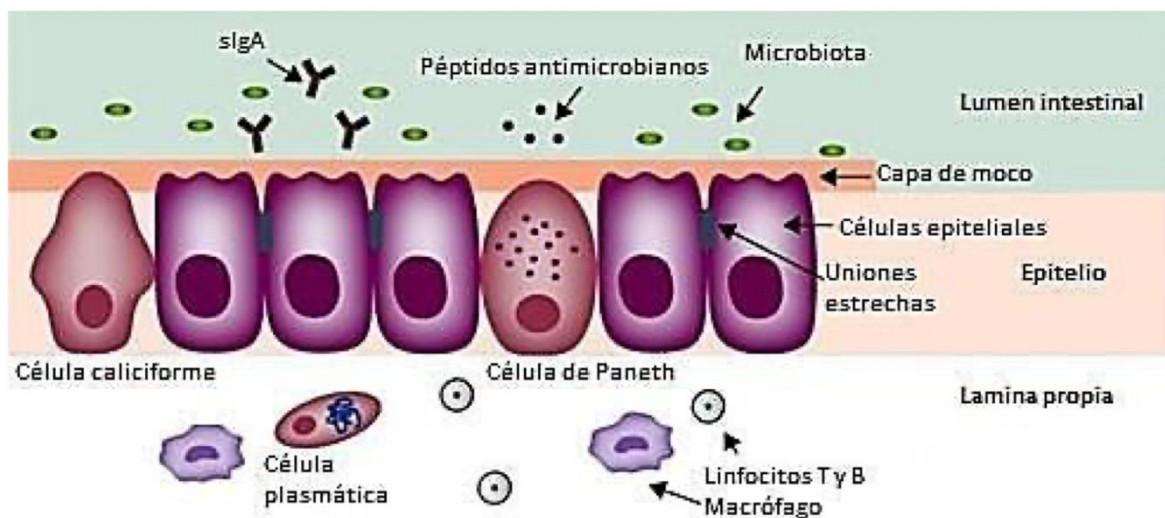
El moco es la primera barrera física que las bacterias encuentran en el tracto digestivo separando el contenido luminal de las capas más internas. Contiene inmunoglobulina A secretora (IgAS) y péptidos antimicrobianos de manera que protege al epitelio de

los microorganismos y antígenos patógenos, pero también actúa como agente lubricante<sup>22</sup>.

Además, refiere que la mucosa está formada por dos subcapas, como se explica enseguida

[...] una interna, fuertemente adherida a las células epiteliales que no permite que las bacterias penetren, y otra externa, que es más gruesa, está menos adherida y constituye el hábitat del microbiota intestinal. La mucina altamente glicosilada, secretada por las células caliciformes, se combina con otras proteínas secretadas formando la capa mucosa. A continuación de esta capa mucosa, aparecen las uniones estrechas que conectan las células epiteliales adyacentes muy fuertemente originando de nuevo una barrera física<sup>22</sup>.

**Figura 7. Esquema de los componentes de la barrera del intestino delgado.**



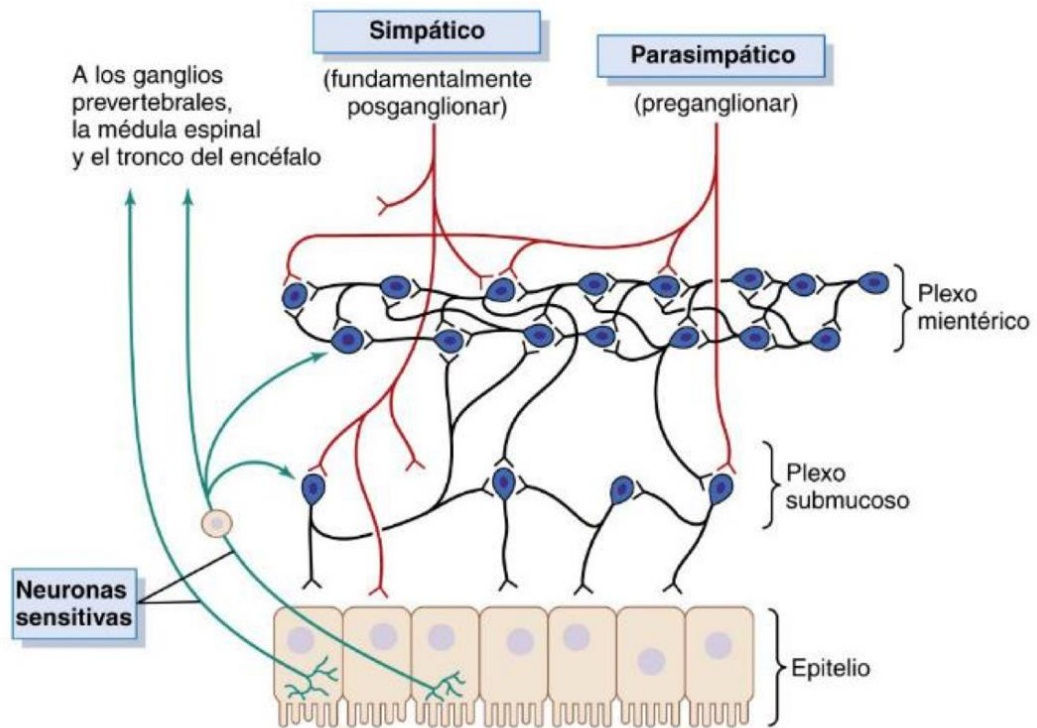
Fuente: Imagen tomada de *El estrés y el sistema digestivo*<sup>22</sup>.

## ***Regulación nerviosa***

Al respecto, el autor indica lo siguiente:

El tubo digestivo tiene un sistema nervioso propio, llamado sistema nervioso entérico (SNE), que se distribuye desde el esófago hasta el ano. Está formado por un plexo externo situado entre las capas musculares longitudinal y circular y denominado plexo mientérico o de Auerbach, y un plexo más interno localizado en la submucosa, llamado plexo submucoso o de Meissner. Aunque el sistema nervioso entérico puede funcionar por sí solo, recibe inervación extrínseca simpática y parasimpática. Además, también presenta inervación sensitiva. Las fibras sensitivas se dirigen desde el epitelio intestinal a los plexos y desde ellos a los ganglios prevertebrales de la médula espinal y luego, a la médula espinal y al tronco del encéfalo. La estimulación parasimpática aumenta la motilidad y las secreciones gastrointestinales. Por el contrario, la estimulación simpática inhibe la actividad gastrointestinal<sup>22</sup>.

**Figura 8. Control nervioso del tracto gastrointestinal.**



Fuente: Imagen tomada de *El estrés y el sistema digestivo*<sup>22</sup>.

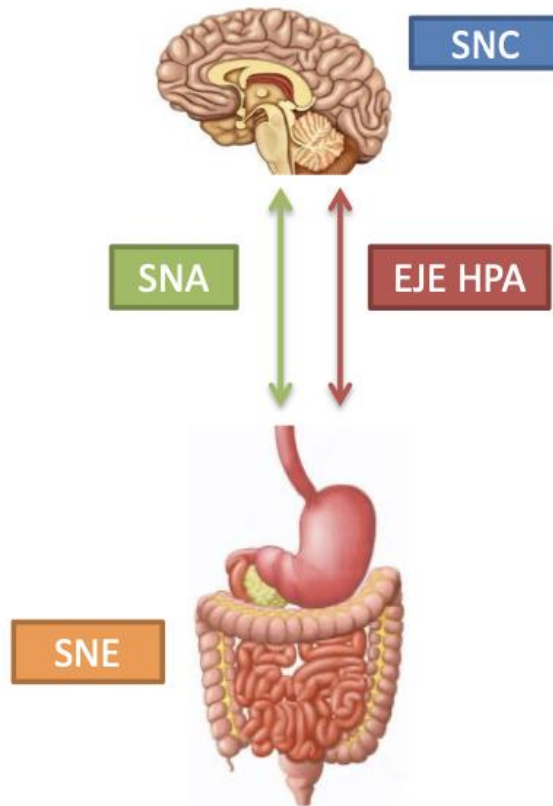
### ***Eje cerebro-intestino***

Por otra parte, en cuanto al eje cerebro intestino, Ganfornina Andrades<sup>22</sup> refiere que:

[...] es una red neuroendocrina que permite la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico que recibe el nombre de eje cerebro-intestino. Este complejo sistema de comunicación conecta los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones y mecanismos intestinales periféricos. La comunicación es posible gracias a mediadores neuroinmunoendocrinos. El eje cerebro-intestino está formado por el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE) y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA). El SNC comunica

con diferentes dianas intestinales a través del SNA, principalmente a través del nervio vago<sup>22</sup>.

**Figura 9. Eje cerebro-intestino.**



Nota: La imagen muestra la comunicación bidireccional entre el cerebro y el aparato digestivo.

Fuente: Imagen tomada de *El estrés y el sistema digestivo*<sup>22</sup>.

## **Enfermedad celíaca**

Entrando propiamente a la enfermedad celíaca, lo primero que cabe mencionar es la definición de esta. En relación con lo anterior, Chonillo et al.<sup>23</sup> refieren lo siguiente: “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 predisuestas”.

### **Clasificación de la enfermedad celíaca**

Además, Chonillo et al.<sup>23</sup> refieren la siguiente clasificación de la EC:

#### ***Enfermedad celíaca asintomática, subclínica o silente:***

“Pacientes sin síntomas que frecuentemente son diagnosticados durante programas de tamizaje de la enfermedad, generalmente familiares de pacientes con EC o condiciones asociadas”<sup>23</sup>.

#### ***Enfermedad celíaca clásica o típica:***

Pacientes con manifestaciones gastrointestinales típicas (diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, estreñimiento, anorexia, dispepsia, distensión, flatulencia, náuseas y vómitos.) con anticuerpos positivos y biopsia diagnosticada. Estos pacientes frecuentemente tienen grados variables de desnutrición y deficiencias vitamínicas<sup>23</sup>.

#### ***Enfermedad celíaca atípica:***

Pacientes con manifestaciones atípicas (síntomas de intestino irritable, dispepsia, alteración de función hepática) o síntomas extraintestinales (alopecia, alteraciones de pruebas de funcionamiento hepático, amenorrea, anemia, ansiedad, artralgias, artritis, ataxia, cefalea, depresión, estura corta, estomatitis aftosa recurrente, fatiga crónica, hipoplasia dental y pérdida del esmalte, dermatitis herpetiforme entre otros)<sup>23</sup>.

### ***Enfermedad celíaca potencial:***

Pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos y sin cambios histológicos característicos. Frecuentemente con familiares en primer grado con diagnóstico ya establecido de EC. El consenso de Oslo recomienda ya usar el término “Enfermedad celíaca latente” por ser causa de confusiones<sup>23</sup>.

### ***Enfermedad celíaca refractaria:***

Pacientes con síntomas y malabsorción persistente con evidencia de atrofia a pesar de una DLG en los últimos 12 meses. En la actualidad se identifican dos variantes: las de 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 de mal pronóstico que puede asociarse con la aparición de linfomas<sup>23</sup>.

## **Trastornos relacionados con el gluten**

En este apartado, se mencionarán los trastornos relacionados con el gluten, con el fin de poder diferenciar adecuadamente a los pacientes y hacer un adecuado abordaje de cada patología. Cobos et al.<sup>24</sup> refieren lo siguiente en cuanto a trastornos relacionados con el gluten:

### ***Sensibilidad al gluten no celíaca***

La sensibilidad al gluten no celíaca es una afección mal definida que agrupa a personas con síntomas similares a los del síndrome de intestino irritable y que carecen de los marcadores serológicos y de la predisposición genética que caracteriza a la EC. De acuerdo con el consenso de Oslo, el término sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) implica síntomas gastrointestinales que son precipitados por la ingesta de gluten en sujetos a los que se les ha excluido el diagnóstico de EC mediante serología

e histología. Esta afección, a diferencia de la EC, se visualiza como una enfermedad sintomática en la que no existe ningún riesgo y ninguna complicación; sin embargo, se desconoce cuál es el efecto de la exclusión del gluten de la dieta a largo plazo en estos pacientes<sup>24</sup>.

Por otra parte, los autores mencionan que parece ser más frecuente (6 % de la población) que la EC y, aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, se han descrito alteraciones en la permeabilidad intestinal y producción de interleucinas y otras citocinas. En relación con lo anterior, ha surgido el papel protagónico del gluten en la aparición de síntomas, sobre todo en las personas con sensibilidad al gluten no celíaca, provocando un crecimiento desmedido de la industria de alimentos libres de gluten que se ha convertido en una de las industrias más rentables y lucrativas del mundo <sup>24</sup>.

Cobos et al.<sup>24</sup> también mencionan como trastorno relacionado con la ingesta de gluten la alergia al trigo e indican lo siguiente:

### ***Alergia al trigo***

[...] es una afección mucho menos frecuente y se caracteriza por una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE que se distingue por la aparición de síntomas gastrointestinales, manifestaciones dermatológicas y sistémicas que, incluso, pudieran ser desencadenadas por otros componentes del trigo diferentes al gluten. Esto es mucho menos común y se estima que ocurre en 0.1 % de la población mundial (menos de 300,000 pacientes). Como en todas las alergias, la sensibilización antigénica ocurre desde el nacimiento y la fisiopatológica radica en reacciones cruzadas entre alérgenos, basófilos y mastocitos mediados por IgE<sup>24</sup>.

**Figura 10. Diferencia entre enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.**

	<b>Enfermedad celíaca</b>	<b>Sensibilidad al gluten no celíaca</b>
Patogénesis	Autoinmunitaria (inmunidad adaptativa)	Reacción inmunológica no esclarecida, probablemente innata, reacción a otros compuestos diferentes al gluten
HLA	HLA DQ2/DQ8 (95% de los casos)	Desconocido
<b>Auto anticuerpos</b>		
Transglutaminasa tisular	++	--
Endomisiales	++	--
Gliadinas	++	Pueden estar positivos
Hallazgos histológicos	Linfocitosis intraepitelial, atrofia variable a severa	No existe enteropatía (ni atrofia ni linfocitosis)
Tiempo transcurrido entre la exposición al gluten y los síntomas	Semanas a años	Horas a días
Síntomas	Intestinales, extra intestinales, atípicos ( <b>Cuadro 1</b> )	Dolor, distensión abdominal, a veces se confunde con síndrome de intestino irritable, fatiga, mente nublada

Fuente: Imagen tomada de *Trastornos relacionados con el gluten: Panorama actual*<sup>24</sup>.

### **Epidemiología de la enfermedad celíaca**

En relación con la epidemiología, Moscoso et al.<sup>2</sup> refieren lo siguiente:

La EC tiene una prevalencia entre 0.75-1 % de la población general diagnosticada por serología y/o biopsia, se presenta tanto en niños como en adultos, en este último grupo la prevalencia del diagnóstico llega al 0.48 % de la población general. Es 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres, relación que decrece luego de los 65 años. Su prevalencia tiende a ser mayor en países europeos y aumenta hasta 4.5 % en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC demostrada con biopsia<sup>2</sup>.

Además, mencionan que la mortalidad de la EC es dos veces mayor que en la población general. Las causas más frecuentes son las cardiovasculares (con un leve mayor

riesgo que la población general) y las neoplasias malignas, principalmente linfoma no Hodgkin (11 veces más riesgo que la población general)<sup>2</sup>.

En relación con lo anterior, se puede hacer una relación directa que el mejor diagnóstico serológico de la enfermedad ha significado que su incidencia vaya en franco aumento. Además de esto, se puede intuir que esta enfermedad es una dolencia aun infradiagnosticada en nuestro medio. Por otra parte, las diferentes revisiones bibliográficas investigadas, no aportan algún dato estadístico a nivel nacional, mencionando diversos autores que la prevalencia de la EC en Costa Rica es aún desconocida.

### **Patogenia**

En lo que respecta a la fisiopatología de la EC, Herrera et al.<sup>25</sup> mencionan que en la patogenia de la EC participan varios factores genéticos, ambientales e inmunológicos y refieren lo siguiente:

La EC se hereda de manera poligénica con participación de genes HLA y no HLA. Los genes HLA contribuyen mayoritariamente representando, al menos, la mitad de la predisposición genética. Los genes HLA, DQ-2 (presente en 80 %-95 % de los pacientes) y DQ-8 son necesarios para el desarrollo de esta enfermedad. La ausencia de genes DQ-2 o DQ-8 predice negativamente el desarrollo de EC, lo cual es de utilidad para descartar su diagnóstico. Sin embargo, muchos pacientes que portan estos alelos no desarrollan EC, por lo que su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Por otra parte, individuos que son homocigotos para estos genes HLA presentan, al menos, 5 veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, que los heterocigotos<sup>25</sup>.

En cuanto a lo anterior, la EC se asocia con un gran número de patologías que comparten su origen autoinmune, tales como la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), DH, entre otras que se mencionarán más adelante, lo cual puede atribuirse a la existencia común de genes predisponentes.

A continuación, se presentan los factores involucrados en la patogenia de la EC mencionados por Herrera et al.<sup>25</sup>, donde refieren lo siguiente:

## **Factores ambientales**

### **Dieta.**

El gluten, presente en el trigo, es utilizado como genérico para referirse a las proteínas desencadenantes de la enfermedad. Sin embargo, otras proteínas, como las hordeínas y las secalinas presentes en la cebada y el centeno, respectivamente, también son ricas en glutamina y prolina, lo cual determina una difícil digestión en el tracto digestivo superior, debido a la ausencia de enzimas con actividad prolil-endopeptidasa. La digestión incompleta de estas proteínas, conduce a la acumulación de péptidos grandes, de hasta 50 aminoácidos, en el intestino delgado. Entre estos, destaca la gliadina, integrante de la fracción alcohol soluble del gluten, y sus isoformas  $\gamma$  y  $\alpha$  se consideran causantes de la patogenia de esta enfermedad<sup>25</sup>.

Por otra parte, Herrera et al.<sup>25</sup> mencionan también que la lactancia prolongada y la introducción tardía del gluten durante los primeros años de vida, se asocia con una menor prevalencia de EC, lo cual podría deberse a un comienzo más tardío de la enfermedad.

### **Permeabilidad intestinal.**

En condiciones fisiológicas, el epitelio intestinal es impermeable a macromoléculas lumbinales, como el gluten. En pacientes con EC la permeabilidad epitelial aumenta, facilitando el paso de la gliadina a la lámina propia. Esta característica no es atribuible al daño epitelial por la respuesta inflamatoria, ya que también se ha demostrado una mayor permeabilidad epitelial previa al desarrollo de la EC y en familiares no enfermos. La permeabilidad intestinal puede verse aumentada por diversos factores, como la acción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-17 e IFN- $\gamma$ ), la interacción bacteriana con los enterocitos, la migración de células inflamatorias a través del

epitelio, la activación de transportadores de nutrientes, agentes tóxicos externos, o no tener una causa aparente. La mayor permeabilidad intestinal, presente en esta enfermedad, se explicaría por defectos de las uniones estrechas, lo cual persiste posdieta sin gluten<sup>25</sup>.

### **Infecciones.**

El riesgo de desarrollar EC aumenta en relación al número de infecciones gastrointestinales antes de los 6 meses de edad, y en los niños nacidos en verano. La inflamación e infecciones a nivel intestinal pueden aumentar la permeabilidad intestinal. Las infecciones frecuentes por rotavirus producen mayor riesgo de desarrollar EC en individuos con predisposición genética conocida<sup>25</sup>.

Además, las infecciones por adenovirus tendrían un papel central en el desarrollo de la enfermedad. La proteína EIB del adenovirus presenta una estructura similar a la  $\alpha$ -gliadina. Sin embargo, anticuerpos específicos contra esta proteína EIB no han sido identificados en los pacientes celíacos, ni tampoco reactividad cruzada entre LT específicos para gliadina con la proteína viral<sup>25</sup>.

### **Flora comensal.**

Un desbalance en la flora comensal podría contribuir en la patogenia de la EC. La microflora de pacientes celíacos y sus familiares de primer grado se encuentra alterada respecto a la población control. Estudios han demostrado una menor cantidad de Lactobacilo y Bifidobacterium en pacientes celíacos activos e inactivos, respecto a controles. Por otro lado, la concentración de bacterias Gram (-), en especial E coli y Bacteroides, es mayor en pacientes con enfermedad activa, en relación a inactivos y controles<sup>25</sup>.

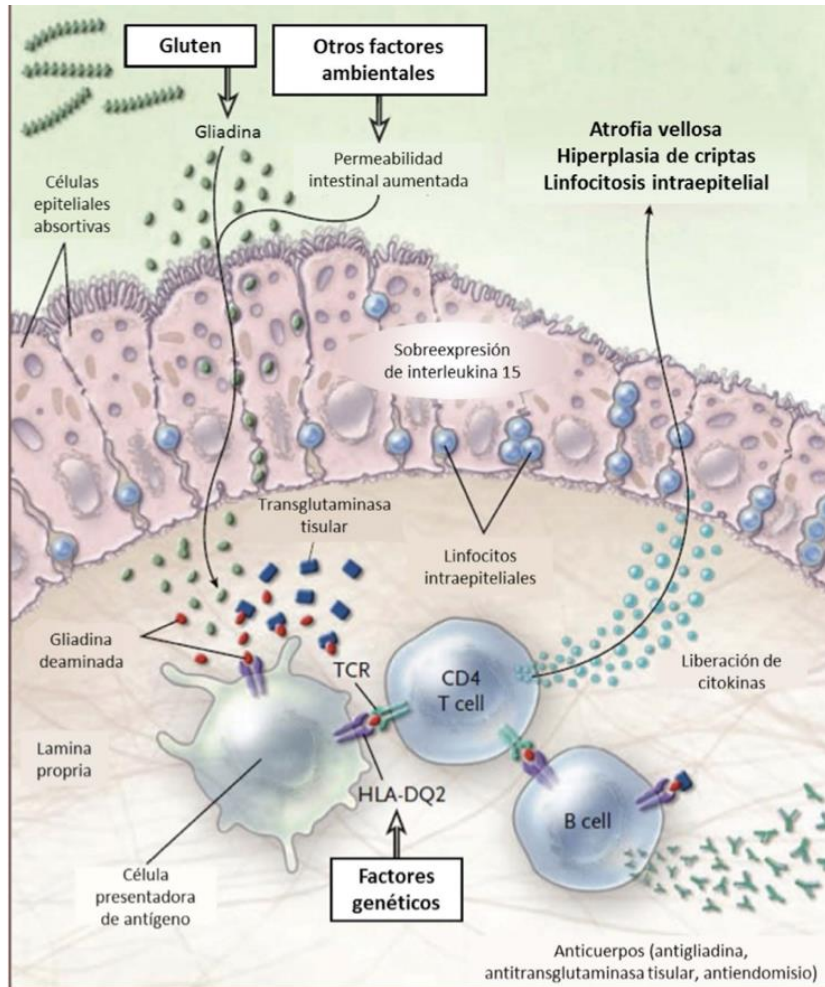
## **Inmunología del intestino.**

La mucosa intestinal, cuenta con un complejo sistema inmune (GALT, gut associated lymphoid tissue). El continuo estímulo antigénico activa la inmunidad de mucosas que constantemente debe discriminar entre antígenos patógenos y de la dieta. Las placas de Peyer (PP), lámina propia y los ganglios mesentéricos, forman parte del GALTs, donde se localizan las células dendríticas (CDs). El material antigénico proveniente de células epiteliales, alimentos o bacterias comensales puede presentarse por las CDs a células T presentes en los GALTs. En un ambiente no inflamatorio se induce un estado de inactivación del linfocito, generando tolerancia inmunológica<sup>25</sup>.

Por su parte, Moscoso et al.<sup>2</sup> realizan el siguiente aporte en cuanto a la relación en la patogenia de la EC y la respuesta inmune y adaptativa de nuestro cuerpo, exponiendo lo siguiente:

En la EC existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata en la EC se caracteriza por una sobre expresión de interleukina 15 por los enterocitos que determina la activación de linfocitos intraepiteliales del tipo *natural killer*. Estos linfocitos ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I en situaciones de inflamación. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ anti-gliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citoquinas proinflamatorias, especialmente interferón. Lo anterior genera una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y daño de las vellosidades. Ambos tipos de respuesta inmune determinan el daño de intestino delgado caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en lámina propia y epitelio y atrofia vellositaria<sup>2</sup>.

**Figura 11. Esquema de la fisiopatología de la enfermedad celíaca.**



Nota: El gluten es digerido en el lumen y ribete en cepillo intestinal a péptidos, principalmente gliadina. La gliadina induce cambios a través de la inmunidad innata en el epitelio y de la inmunidad adaptativa en la lámina propia. En el epitelio el daño provoca sobreexpresión de interleukina 15, que, a la vez, activa los linfocitos intraepiteliales. Estos linfocitos se tornan citotóxicos y dañan los enterocitos que expresan proteínas de stress en su superficie. En situaciones de aumento de la permeabilidad intestinal, como en las infecciones, la gliadina entra a al lamina propia donde es deaminada por la enzima transglutaminasa tisular, permitiendo la interacción con el HLA-DQ2 o HLA-DQ8 de la superficie de las células presentadoras de antígenos. La gliadina es presentada entonces a los linfocitos T CD4+ resultando en mayor producción de citocinas que causan daño. Todo esto lleva a la

atrofia vellositaria e hiperplasia de criptas, y a la expansión de linfocitos B con la consecuente producción de anticuerpos.

Fuente: Imagen tomada de *Enfermedad Celiaca: revisión*<sup>2</sup>.

Por su parte, la Federación de Asociaciones de Celíacos de España<sup>26</sup> en su manual de la EC aporta lo siguiente en cuanto a la patogenia:

### ***Enfermedad celíaca y fallo de tolerancia***

En el caso de la EC esta tolerancia al propio organismo falla y el sistema inmunitario reconoce de forma anómala a un componente que se encuentra de forma normal en las paredes del intestino y en otros de nuestros tejidos (llamado transglutaminasa). En el caso de la EC, el gluten atraviesa la pared intestinal y es deaminado (deshace su estructura en fragmentos más pequeños) por la transglutaminasa tisular<sup>26</sup>.

Los fragmentos de gliadina (presentes en el gluten) son presentados y unidos a HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y activan a los linfocitos T. Estos pondrán en marcha un proceso inflamatorio que libera citoquinas que son capaces de reclutar, potenciar y mantener la respuesta, llevando a la destrucción de tejido y su remodelado<sup>26</sup>.

Los linfocitos B también se activan y producirán autoanticuerpos frente a la transglutaminasa tisular y endomisio, así como anticuerpos frente a otros componentes del gluten. Sin embargo, estos autoanticuerpos no parecen ser los principales causantes del daño en el tejido intestinal, ya que parece que está mediado principalmente por mecanismos de citotoxicidad celular por parte de los linfocitos T intraepiteliales (LIEs). Como consecuencia de todo esto, se produce una atrofia de las vellosidades, una inflamación de la mucosa y una disminución en la absorción de nutrientes<sup>26</sup>.

### ***Moléculas de complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA)***

Las moléculas codificadas por los genes del complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA, del inglés, Human Leucocyte antigen) tienen como función presentar péptidos (trozos de diferentes sustancias) a los linfocitos T y activar el sistema inmunitario<sup>26</sup>.

La característica más relevante de los genes HLA es que son altamente polimórficos, es decir, que su estructura tiene miles de variantes, no siendo ninguna de ellas causante de enfermedades. Sin embargo, diversas variantes HLA se han visto distribuidas con mayor frecuencia en algunas poblaciones de individuos con enfermedades determinadas, lo que ha permitido establecer una asociación estadística<sup>26</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

De acuerdo con, las diferentes fuentes bibliográficas estudiadas, se puede mencionar que la EC tiene un amplio espectro que va desde el síndrome de mala absorción hasta pasar de manera asintomática, siendo así que los síntomas gastrointestinales pueden ser muy inespecíficos. Cabe mencionar que la literatura ha descrito varios conceptos que relacionan las manifestaciones de la EC, tales como: EC típica, atípica, potencial, silente y latente, entre otros, las cuales ya fueron anteriormente mencionados. Las manifestaciones clínicas de la EC pueden agruparse en menores o mayores, como lo ejemplifica la tabla 1.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas en la enfermedad celíaca.**

<b>Manifestaciones menores</b>	<b>Manifestaciones mayores</b>
Pacientes con molestias transitorias, inespecíficas o aparentemente no relacionadas, como dispepsia, distensión abdominal, alteraciones leves del tránsito intestinal similares al síndrome de intestino irritable, anemia de causa no precisada, fatiga aislada, hipertransaminasemia de causa no precisada, infertilidad, alteraciones neurológicas centrales y periférica, osteoporosis, talla baja, defectos del esmalte dental, dermatitis herpetiforme.	Pacientes con evidentes síntomas de mala absorción (diarrea, esteatorrea, baja de peso y otras características de malnutrición como calambres, tetania, edema periférico debido a alteraciones electrolítica e hipoalbuminemia).

Fuente: Elaboración propia con base en *Enfermedad Celíaca Revisión* <sup>2</sup>

### ***Síntomas extraintestinales de la enfermedad celíaca***

Cabe mencionar que, como ya se mencionó anteriormente, la EC es una enfermedad de origen autoinmune sistémica, proporcionando esto una relación directa de afectación sistémica, por lo cual se pueden encontrar síntomas extraintestinales. En relación con lo anterior, la Federación de Asociaciones de Celíacos de España<sup>26</sup> refiere lo siguiente:

#### **Dermatitis herpetiforme.**

Está considerada como la manifestación cutánea de la EC. Es una enfermedad ampollosa autoinmune poco frecuente que sufren entre 11,5 y 75 personas de cada 100.000. Se caracteriza por presentarse en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. Cabe destacar que paradójicamente es más frecuente en hombres que en mujeres (a pesar de que la EC es más frecuente en mujeres) y que cada vez es menos frecuente (a pesar de que cada vez la prevalencia de EC es mayor). Se trata de una erupción cutánea extremadamente pruriginosa compuesta de protuberancias y ampollas o vesículas que aparecen usualmente en los codos, las rodillas, la espalda y los glúteos. En la mayoría de los casos, la erupción es del mismo tamaño y se forma

en ambos lados. El diagnóstico es muy complejo porque al ser una enfermedad muy pruriginosa cuando los pacientes llegan a la consulta suelen tener lesiones de rascado que son difíciles de valorar y se pueden confundir con otras enfermedades dermatológicas. Sin embargo, no todas las personas celiacas manifiestan dermatitis herpetiforme pero todas las personas con este tipo de dermatitis son celiacas<sup>26</sup>.

Por su parte, Montoro et al.<sup>27</sup> hacen referencia a lo siguiente en relación con los síntomas extraintestinales:

La prevalencia de manifestaciones extraintestinales en la EC es muy elevada entre los pacientes adultos, especialmente si se realiza una búsqueda intencionada. Más del 90% de los pacientes presentan síntomas o signos sistémicos, siendo los más frecuentes astenia y lasitud, anemia ferropénica, aftas orales, distimia, osteoporosis y lesiones cutáneas. No es infrecuente que una de estas sea el motivo de consulta inicial, ya que algunos síntomas digestivos menores han podido pasar desapercibidos y nunca fueron motivo de consulta. En ocasiones, estos síntomas y signos vienen condicionados por la malabsorción de nutrientes y en otros, la relación con la malabsorción puede no ser tan clara<sup>27</sup>.

A continuación, se mencionan y explican los más destacados, referidos por estos mismos autores:

### **Anemia.**

La anemia es un hallazgo común entre los enfermos celíacos y su origen suele relacionarse con malabsorción de hierro o folato, cuando se afecta el intestino proximal. En algunos casos también se aprecia malabsorción de vitamina B12, cuando existe afectación concomitante del íleon. En formas graves, la anemia puede ser el resultado de una diátesis hemorrágica debida a malabsorción de vitamina K, o a hemorragia gastrointestinal secundaria a yeyunoileitis ulcerativa o linfoma<sup>27</sup>.

### **Osteopenia y osteoporosis.**

La prevalencia de osteopenia y de osteoporosis entre los pacientes con EC es alta, tanto en niños, como en adultos, y es la consecuencia de una suma de factores como deficiencias en el transporte del ion calcio a través de la mucosa intestinal, malabsorción de Vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, que promueve la movilización del calcio óseo, agravando la osteopenia, y el efecto de los mediadores de la inflamación. Nótese que la osteopenia y el riesgo de fracturas también aparece en pacientes con formas de enteropatía leve, incluso sin atrofia vellositaria<sup>27</sup>.

### **Síntomas neurológicos.**

La asociación entre EC y alteraciones neurológicas ha sido ampliamente documentada. Algunos pacientes con EC pueden desarrollar síntomas neurológicos, debidos a la malabsorción de vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) y vitamina E.<sup>88</sup> Este tipo de deficiencias, es inusual salvo en formas con grave y extensa afectación del intestino. Otros síntomas neurológicos frecuentemente observados en los pacientes con EC incluyen cefalea, vértigos y neuropatía periférica, consistente en sensación de quemazón, parestesias y entumecimiento de manos y piernas, síntomas que pueden aparecer hasta en el 50 %, antes del diagnóstico<sup>27</sup>.

### **Síntomas psiquiátricos.**

Clásicamente se describe que los pacientes con EC, especialmente los niños, presentan irritabilidad, así como frecuentes cambios de humor en el estado de ánimo. La asociación de EC con depresión en el adulto no está clara, como una variable independiente de otras condiciones clínicas<sup>27</sup>.

**Figura 12. Síntomas y signos extraintestinales agrupados por órganos y sistemas de la EC.**

Órgano o sistema implicado.	Mecanismo
<b>Hematológicas</b>	
Anemia	Malabsorción de Fe, Folato, Vitamina B12 o deficiencia de Piridoxina.
Diátesis hemorrágica	Déficit de Vitamina K. Trombocitopenia debida a déficit de folato. Existe una asociación epidemiológica entre EC y púrpura trombocitopénica idiopática. <sup>211-217</sup>
Trombocitosis	Hipoesplenismo.
<b>Esquelético</b>	
Osteopenia/osteoporosis	Malabsorción de calcio y vitamina D
Fracturas patológicas	Osteopenia / osteoporosis.
<b>Muscular</b>	
Atrofia	Malnutrición debida a malabsorción / Osteoporosis.
Tetania	Malabsorción de calcio, vitamina D y de magnesio
Debilidad	Atrofia muscular, hipokaliemia.
<b>Cutáneas</b>	
Dermatitis herpetiforme	Equivalente cutáneo de la EC.
Edema	Hipoproteinemia
Equimosis y petequias	Malabsorción de Vitamina K
Hiperqueratosis folicular	Malabsorción de Vitamina A y complejo B
Lesiones psoriasiformes	Enfermedad asociada de origen inmune.
<b>Neurológicas</b>	
Neuropatía periférica	Deficiencias de Vit B12 y tiamina.
Ataxia	Daño del cerebelo y columnar posterior.
Lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central.	Mecanismo no aclarado.
Vértigo	Mecanismo no aclarado.
<b>Endocrinológicas</b>	
Amenorrea, infertilidad, impotencia	Malnutrición, disfunción hipotálamo-hipofisiaria.
Hiperparatiroidismo secundario	Déficit de absorción de calcio y Vitamina D.
<b>Hepáticas</b>	
Elevación de aminotransferasas	Mecanismo no aclarado.

Fuente: Imagen tomada de *Enfermedad Celíaca en el adulto*<sup>27</sup>.

### ***Otras condiciones relacionadas con EC***

Además de las patologías previamente mencionadas, hay otras condiciones clínicas que podrían resultar de la EC. En relación con lo anterior, Solano et al.<sup>28</sup> refieren entre las patologías más frecuentes asociadas a la EC, las enfermedades tiroideas autoinmunes, la DM y la infertilidad. Estos autores refieren lo siguiente:

#### **Trastornos tiroideos autoinmunes.**

Entre 4,1 % a 9,3 % de los pacientes con EC presentan enfermedades tiroideas de origen autoinmune. La asociación con EC resulta de varios factores de riesgo compartidos como son las alteraciones en niveles de interleuquinas, pertenecer al sexo femenino, ciertos subtipos de HLA clase II y la herencia poligénica. Además, se ha descrito que en pacientes celíacos, la mala absorción de selenio, yodo y vitamina D actúan como factores predisponentes a lesión de la glándula tiroidea<sup>28</sup>.

#### **Infertilidad.**

Se ha estudiado la relación existente entre los mecanismos fisiopatológicos de la EC y la infertilidad, donde se ha determinado que procesos autoinmunes específicos y/o deficiencia nutricional al momento o previo a la concepción, pueden conducir a deficiencia ovárica. Por ejemplo, la disminución en el consumo de nutrientes como el zinc y el selenio, es capaz de provocar alteración de la síntesis y secreción de hormonas como la luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), induciendo un eje hipófisis-ovárico anormal, preeclampsia y abortos espontáneos<sup>28</sup>.

#### **Diabetes Mellitus tipo 1.**

Existe una asociación principalmente de prevalencia entre esta y la EC, donde se estima que al menos el 4 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 también cursan con enfermedad celíaca. Esta asociación se encuentra explicada desde la

susceptibilidad genética, ya que el HLA DR3-DQ2 y el DR4-DQ8 son compartidos por ambas enfermedades<sup>28</sup>.

**Figura 13. Ilustración que relaciona la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca.**



Fuente: Imagen tomada de *Manual de la enfermedad celíaca*<sup>26</sup>.

**Tabla 2. Patologías autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca.**

Diabetes Mellitus tipo 1
Tiroiditis autoinmune
Miocardopatía idiopática dilata
Miocarditis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Hepatitis autoinmune
Colangitis autoinmune
Psoriasis
Artritis idiopática juvenil
Cirrosis biliar primaria
Deficiencia de inmunoglobulina A
Enfermedad de Adisson
Nefropatía por inmunoglobulina A
Alopecia areata
Atopia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Vasculitis sistémica cutánea
Poliomiositis
Anomalías neurológicas

Fuente: Elaboración propia con base en *Enfermedad Celíaca Revisión<sup>2</sup>*.

## **Diagnóstico de la enfermedad celíaca**

De acuerdo con diversos autores, el diagnóstico de la enfermedad debe ser basado en 4 pilares, los cuales incluyen la sospecha clínica de la enfermedad, la serología, pruebas genéticas y la biopsia duodeno yeyunal.

### ***Biopsia intestinal***

En relación con lo anterior, Buedo et al.<sup>29</sup> mencionan lo siguiente:

El patrón oro es la biopsia intestinal, preferentemente de la segunda o tercera porción duodenal por vía endoscópica, realizándose el diagnóstico definitivo si en ella se encuentra atrofia de vellosidades asociada con hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial. La biopsia se practica después de realizar la serología de anticuerpos específicos para la EC<sup>29</sup>.

### **Biopsia intestinal y sus limitaciones.**

Además de esto, estos autores indican las limitaciones de la biopsia intestinal, las cuales son:

La EC habitualmente presenta lesiones en parche, encontrándose porciones sanas del intestino, pudiendo confundirse los resultados de la biopsia con falsos negativos; además los hallazgos inflamatorios y de lesión intestinal no son específicos de la EC, sino que pueden corresponder a otros trastornos<sup>29</sup>.

Además, mencionan que la biopsia es un estudio invasivo, en niños es necesario utilizar la anestesia general para su realización, con los riesgos que ello implica. Además, la toma de muestra y evaluación de las biopsias intestinales requiere de cierto nivel de experiencia y habilidad<sup>29</sup>.

A continuación, se muestra la tabla 3 con una serie patologías que pueden presentar atrofia de las vellosidades en una biopsia intestinal.

**Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de atrofia de vellosidades.**

Tuberculosis	Esprúe tropical
Giardiasis	Gastroenteritis eosinofílica
Enfermedad de Crohn	Hipoglobulinemia
Linfoma intestinal	Enteropatía idiopática del SIDA
Malnutrición severa	Hipersensibilidad a las proteínas exógenas
Isquemia intestinal	Enfermedad de Whipple
Esprúe celíaco	Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
Esprúe colágeno	Alfabetalipoproteinemia

Fuente: Elaboración propia con base en *Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada*<sup>29</sup>.

En relación con lo anterior, Parra et al.<sup>30</sup> refieren acerca de biopsia intestinal lo siguiente:

#### **La toma de biopsia.**

Estos autores refieren que para confirmar el diagnóstico de la EC se debe tomar biopsias del duodeno, mientras el paciente ingiere una dieta que contiene gluten. Además, mencionan que deben tomarse de 4 a 6 biopsias para hacer el diagnóstico, incluyendo muestras del bulbo duodenal. Sugieren una estrategia de múltiples biopsias para disminuir el riesgo de falsos negativos, dado que la afectación de la mucosa puede ser salteada, lo que se conoce como “atrofia vellositaria en parches”. Es por ello que, como se dijo, la recomendación es tomar entre 4 a 6 biopsias, una o dos del bulbo y el resto de la segunda porción duodenal para obtener los mejores resultados<sup>30</sup>.

Además, los autores mencionan que, hace más de dos décadas, la biopsia solo se efectuaba en pacientes con síntomas floridos (diarrea, pérdida de peso o distensión abdominal) o con alteraciones de laboratorio significativas (déficit de minerales, proteínas o

lípidos), o con anticuerpos positivos. En los últimos años, con la aparición de nuevos anticuerpos más sensibles y la difusión de la enfermedad en otras especialidades, la indicación de la biopsia duodenal fue aumentando. La biopsia intestinal debe realizarse siempre que se sospeche la enfermedad celíaca y antes de retirar el gluten de la dieta. En relación con técnicas diagnósticas para la EC, la Federación de Asociaciones de Celíacos de España<sup>26</sup> simplifica lo siguiente:

### **Marcadores serológicos.**

Son los anticuerpos específicos en sangre que se obtienen de una muestra de sangre periférica. Los anticuerpos a determinar son:

- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo IgA (ATG): test de elección por su alta sensibilidad.
- Anticuerpos anti endomisio tipo IgA (EMA): test de confirmación por su alta especificidad.
- Anticuerpos de clase IgG (ya sean antitransglutaminasa o antipeptidos deamidados de gliadina): en pacientes con déficit de IgA<sup>26</sup>.

### **Marcadores genéticos.**

Variantes genéticas HLA de riesgo (DQ2 y/o DQ8). Se obtienen mediante una muestra de saliva o de sangre del paciente. Se utilizan principalmente para excluir el diagnóstico de EC:

- Un resultado negativo (la no presencia de estos genes) descarta la posibilidad de padecer EC con un 99 % de probabilidades.

- La positividad de esta prueba no tiene capacidad diagnóstica por sí sola ya que el 30 % de la población general presenta el DQ2 y/o DQ8 positivo y solo un 2-3 % de los pacientes que tienen estos genes desarrollan la enfermedad<sup>26</sup>.

En relación con los anticuerpos de la EC, la tabla 4 especifica la sensibilidad y especificidad de cada uno.

**Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos específicos para la enfermedad celíaca.**

<b>PRUEBA</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
AAG IgG	57-100 %	42-98 %	20-95 %	41-88 %
AAG IgA	52-100 %	65-100 %	28-100 %	65-100 %
Aae IgA	75-98 %	96-100 %	98-100 %	80-95 %
ATGt IgA	90-98 %	95-97 %	98 %	94 %

Nota: VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. AAG: Anticuerpos antigliadina. AAE: Anticuerpos antiendomisio. ATGt: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

Fuente: Elaboración propia con base en *Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada*<sup>29</sup>.

### ***Hallazgos endoscópicos en la enfermedad celíaca***

Es importante regresar a lo dicho por Parra et al.<sup>30</sup>, ya que expone el papel de la endoscopia en la EC, donde refieren lo siguiente:

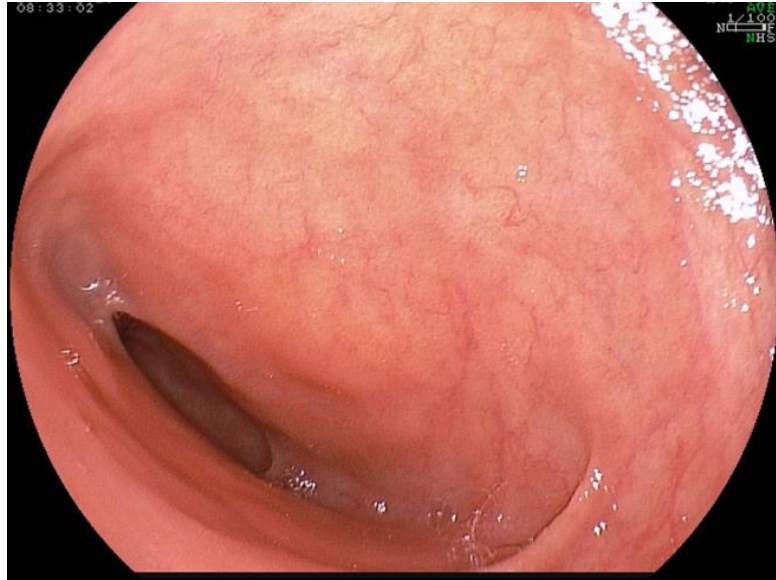
La endoscopia representa por diferentes motivos una técnica importante en el diagnóstico de la EC. En primer lugar, actualmente constituye el método más empleado para la toma de biopsias duodenales. Por otra parte, existen cambios en la mucosa duodenal que pueden hacer sospechar la existencia de EC, lo cual podría permitir el diagnóstico en casos en los que no se haya considerado esta patología<sup>30</sup>.

Numerosos autores han descrito hallazgos endoscópicos en el duodeno, y los han relacionado con la existencia de atrofia vellositaria en las biopsias duodenales y, por lo tanto, podrían teóricamente permitir predecir la existencia de EC. Los más citados son: la disminución de los pliegues en la segunda porción del duodeno, los pliegues festoneados, el patrón en mosaico de la mucosa, la nodularidad de la mucosa y la visualización de los vasos submucosos. Las características y definiciones de cada una de estas alteraciones en la mucosa se detallan a continuación:

### **Disminución de pliegues duodenales.**

La pérdida de los pliegues duodenales fue descrita por primera vez en los años 70 por Nicollet y Tully en estudios radiológicos de intestino delgado con bario siendo publicada por primera vez su descripción endoscópica el año 1988 por Brochi et al. quienes describieron la pérdida de pliegues en el duodeno, definiéndolo como la visión de sólo tres pliegues en la segunda porción duodenal, con máxima insuflación. Evaluado en pacientes con enfermedad celíaca describieron sensibilidad de 88 % y especificidad del 83 %<sup>30</sup>.

**Figura 14. Disminución de pliegues duodenales.**



Nota: Se observa la mucosa duodenal con práctica desaparición de los pliegues duodenales.

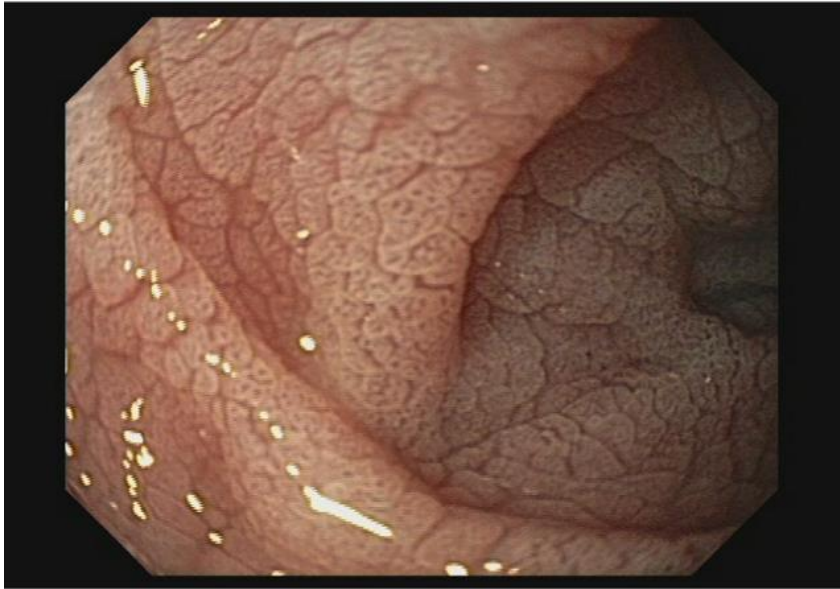
Fuente: Imagen tomada de *Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización*<sup>30</sup>.

#### **Patrón en mosaico y pliegues festoneados.**

En 1988 se describió por primera vez el aspecto festoneado de los pliegues, en los enfermos con enfermedad celíaca; la inspección correcta fue descrita como aquella que se realiza con insuflación máxima. En población pediátrica tuvo una sensibilidad de 88 % y especificidad del 87 % para el diagnóstico de atrofia vellositaria<sup>30</sup>.

Los surcos en la mucosa duodenal que aparentan un patrón en mosaico entre los pliegues también han sido asociados a esta enfermedad y son probablemente manifestaciones del mismo proceso, que provoca el festoneado de los pliegues cuando los surcos avanzan. Los pliegues festoneados por sí solos no son específicos de enfermedad celíaca, y se pueden observar en pacientes con inmunodeficiencia, esprúe tropical, giardiasis y gastroenteritis eosinofílica<sup>30</sup>.

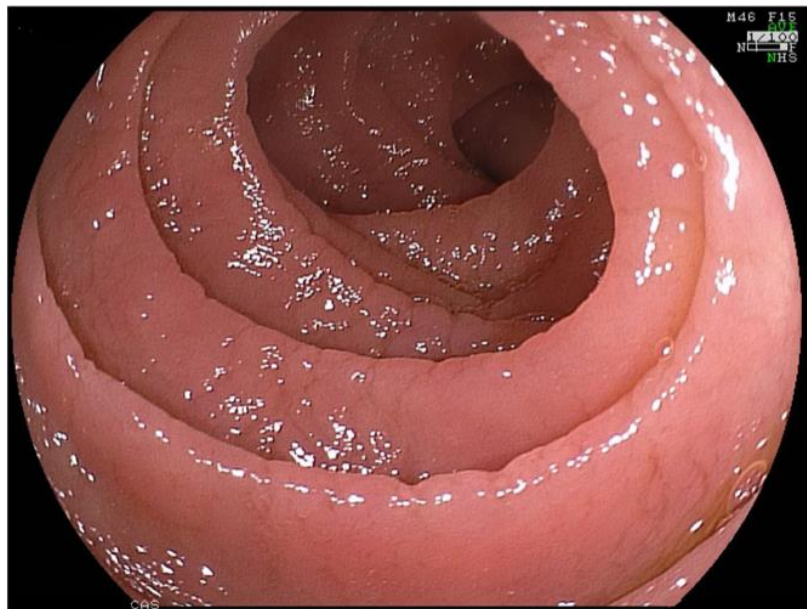
**Figura 15. Mucosa duodenal con patrón en mosaico evidente.**



Nota: Se observa la mucosa duodenal con un patrón en mosaico.

Fuente: Imagen tomada de *Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización*<sup>30</sup>.

**Figura 16. Aspecto festoneado de la mucosa duodenal.**



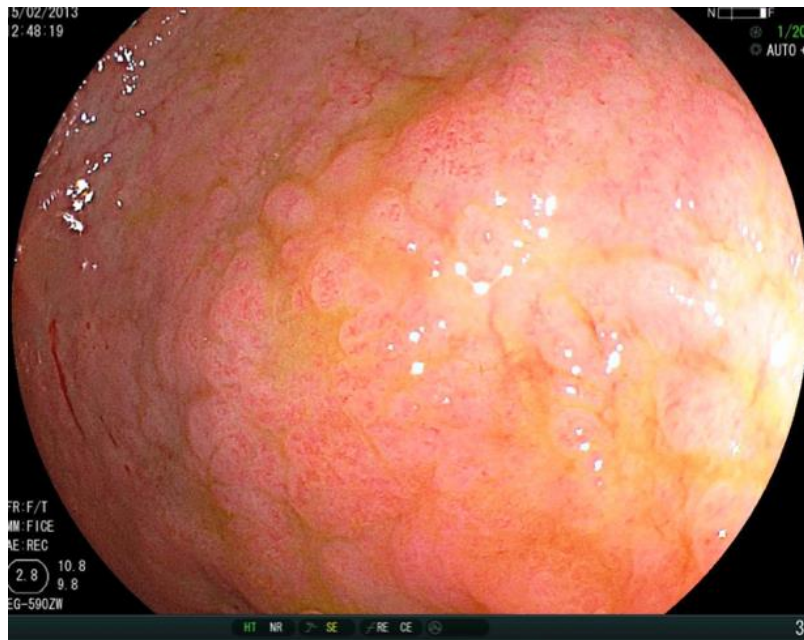
Nota: Se observa la mucosa duodenal con un aspecto festoneado.

Fuente: Imagen tomada de *Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización*<sup>30</sup>.

### **Nodularidad de la mucosa.**

En la gran mayoría de los pacientes celíacos estudiados por vía endoscópica, los hallazgos característicos (mencionados previamente) han sido encontrados en el duodeno descendente. Sin embargo, describieron la nodularidad en el bulbo en un paciente de 14 años con enfermedad celíaca y sin alteraciones en la segunda porción del duodeno<sup>30</sup>.

**Figura 17. Aspecto nodular de la mucosa del bulbo.**



Nota: Se observa la mucosa del bulbo con un aspecto nodular.

Fuente: Imagen tomada de *Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización*<sup>30</sup>.

### **Visualización de vasos submucosos.**

La primera descripción de este hallazgo corresponde a Stevens y McCarthy en el año 1976; posteriormente Jabbari describió la prominencia de los vasos submucosos duodenales en pacientes con enfermedad celíaca. Estudios posteriores encontraron para este hallazgo endoscópico una sensibilidad de 2 %, 5 % y 14 % respectivamente en pacientes que eran sometidos a biopsia de duodeno. Por lo tanto, este signo parece el menos relevante y confiable de los revisados<sup>30</sup>.

**Figura 18. Vasos prominentes en el bulbo.**



Fuente: Imagen tomada de *Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización*<sup>30</sup>.

### ***Cambios histológicos observados en la enfermedad celíaca***

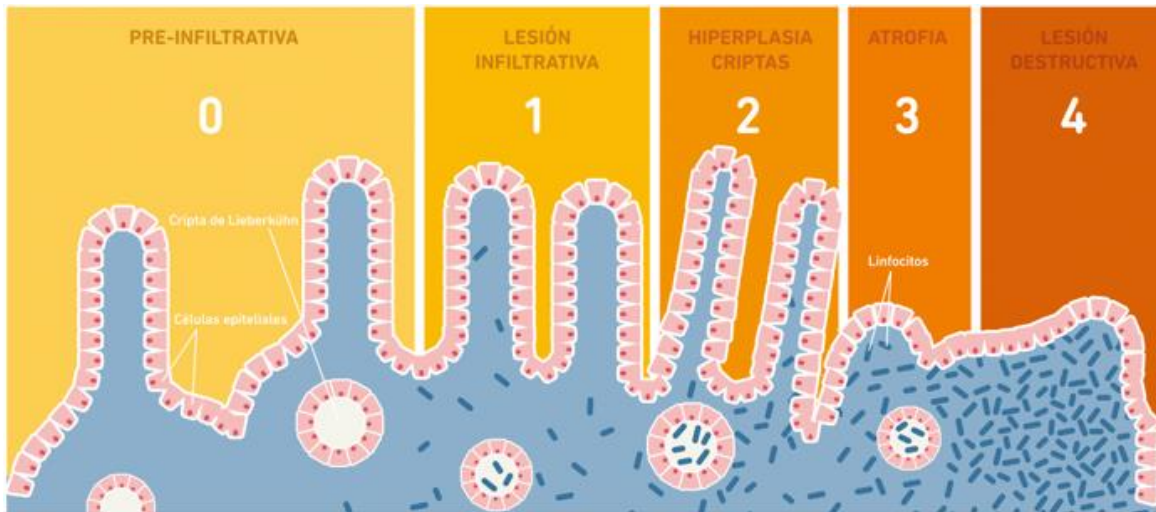
En relación con los cambios histológicos que pueden presentarse en la EC, Bai<sup>31</sup> hace referencia a que la combinación del hallazgo de anomalías en las vellosidades intestinales vista en las biopsias junto con pruebas serológicas positivas, es uno de los criterios o patrones de oro para el diagnóstico preciso de EC. Sin embargo, recalca que los

cambios histológicos observados en la EC se consideran característicos, no son patrimonio exclusivo de la enfermedad, puesto que cambios similares se pueden ver en varias otras condiciones, incluyendo la enfermedad tropical, infecciones parasitarias, la inmunodeficiencia común variable, inclusive el uso de algunos medicamentos como el metrotexato y algunas formas de alergia a alimentos. Además, refiere que, al microscopio óptico, los hallazgos histológicos más característicos en pacientes con enfermedad celíaca que están ingiriendo una dieta que contiene gluten son:

- Aumento de la densidad de los linfocitos intraepiteliales ( $> 25/100$  células epiteliales)
- Hiperplasia de las criptas con una disminución del cociente vellosidades / criptas.
- Vellosidades romas, atróficas o con desaparición absoluta y dominio del componente glandular (críptico) en la mucosa.
- Infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

Por otra parte, el autor refiere que la clasificación Marsh es la más utilizada universalmente en la práctica clínica. Se han propuesto otras clasificaciones para minimizar la variabilidad inter observador. Un factor muy importante en el proceso de obtención de muestras y su elaboración para llegar a un análisis de estas por los patólogos es el lograr una correcta orientación del material para que se logren cortes histológicos perpendiculares a la superficie intestinal. La adecuada orientación de las muestras es esencial para lograr material de calidad y evitar los errores diagnósticos<sup>31</sup>.

**Figura 19. Clasificación de los niveles de atrofia vellositaria (escala de Marsh).**



Fuente: Imagen tomada de *Manual de la enfermedad celíaca*<sup>26</sup>.

### ***¿Dieta sin gluten como pilar diagnóstico?***

Cabe mencionar que hay autores que recomiendan enviar a pacientes con una dieta estricta sin gluten, con el objetivo de probar si existe mejoría sintomática posterior a la suspensión completa del gluten. No obstante, la mayoría concluye que esto no debería ser así. Real Delor<sup>32</sup> hace referencia a lo siguiente: “solo debe realizarse como tratamiento al confirmarse la EC. Además, refiere que “no es un método diagnóstico y no debe utilizarse como prueba terapéutica”. Por otra parte, menciona que la respuesta a la dieta en sujetos sintomáticos intestinales es bastante rápida, una a cuatro semanas, y nunca más de 12 meses. En caso de falta de respuesta pasado el mes de tratamiento debe evaluarse estrictamente el cumplimiento de la dieta.

### ***Evolución de los criterios para el diagnóstico***

De acuerdo con Román et al.<sup>33</sup>, en 1969 la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) estableció por primera vez unos criterios estrictos para el diagnóstico de EC en población pediátrica: los llamados criterios de Interlaken, donde establecían como obligatoriedad la demostración de atrofia de las

vellosidades intestinales, en una primera biopsia intestinal (BI) consumiendo gluten, normalización histológica tras la retirada del gluten y reaparición de la lesión tras su reintroducción (prueba de provocación) para diferenciar la EC de otras causas de enteropatía.

A continuación, en la figura 20 se muestra la evolución de los criterios ESPGHAN para el diagnóstico de la EC, siendo la última actualización disponible la del 2020.

**Figura 20. Evolución de los criterios ESPGHAN para el diagnóstico de la EC.**

Criterios 1969	Criterios 1990	Criterios 2012	Criterios 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son imprescindibles 3 BI para establecer el diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es imprescindible al menos una primera BI para establecer el diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes sintomáticos con AATG &gt; 10 × LSN, AAE positivos (en una segunda muestra) y HLA DQ2/DQ8 podría establecerse el diagnóstico omitiendo la primera BI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En algunos pacientes asintomáticos que cumplan los criterios específicos podría establecerse el diagnóstico de EC omitiendo la primera BI</li> <li>• No es necesario el estudio HLA para el diagnóstico sin BI</li> <li>• En los déficits de IgA y en pacientes asintomáticos con DM1 es obligatoria la BI</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prueba de provocación es obligatoria en todos los casos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prueba de provocación es obligatoria en todos los niños menores de 2 años y cuando existen dudas en el diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prueba de provocación solo es obligatoria cuando existen dudas en el diagnóstico</li> </ul>	
Tiempo de confirmación diagnóstica según los criterios aplicados			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En todos los casos el diagnóstico se confirma tras 5-6 años de seguimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la mayoría de los casos el diagnóstico se confirma tras 5-6 años de seguimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la mayoría de los casos el diagnóstico queda confirmado tras 1-3 meses de seguimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la mayoría de los casos el diagnóstico queda confirmado tras 1-3 meses de seguimiento</li> </ul>

Nota: AAE: anticuerpos antiendomiso; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa; BI: biopsia intestinal; DM1: diabetes mellitus 1; EC: enfermedad celíaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LSN: límite superior de la normalidad.

Fuente: Ilustración tomada de *Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca*<sup>33</sup>.

Además, Román et al.<sup>33</sup> mencionan los criterios ESPGHAN 2012 y la actualización del 2020 y exponen lo siguiente:

*Crterios European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012*

Teniendo en cuenta la excelente correlación de los AATG IgA y los AAE IgA con la presencia de lesión intestinal, las Guías ESPGHAN 2012 contemplaron la posibilidad de efectuar el diagnóstico de EC sin necesidad de BI solo y exclusivamente en pacientes con:

- Sintomatología sugestiva.
- Títulos de AATG IgA superiores a 10 veces el LSN.
- AAE IgA positivos como test de mayor especificidad,
- efectuados en una muestra posterior, para confirmar y minimizar la posibilidad de error de la técnica o del etiquetado en la determinación de los AATG.
- HLA-DQ compatible (DQ2 y/o DQ8).

*Actualización criterios 2020*

Por todo lo anterior, las Guías 2020:

- Confirman que los AATG IgA deben determinarse en primer lugar en el estudio de la EC junto con la cuantificación de IgA sérica. Si existe déficit de IgA, en un segundo paso hay que estudiar los anticuerpos isotipo IgG.
- Plantean la posibilidad de realizar el diagnóstico de EC en pacientes asintomáticos sin necesidad de realizar una BI, siguiendo los mismos pasos que en los casos sintomáticos. No obstante, al ser menor el valor predictivo positivo de los niveles altos de AATG, la decisión de no realizar la BI debe ser evaluada de forma individualizada y consensuada con los padres y el paciente, si este tiene la edad adecuada.

- No consideran la posibilidad de diagnóstico de EC sin BI en los pacientes con DM1 asintomáticos, puesto que la evidencia científica en este grupo de pacientes no es suficiente.
- Mantienen la necesidad de diagnóstico con BI en los casos de déficit de IgA, por la falta de datos sobre el valor predictivo de lesión intestinal de los anticuerpos IgG.
- Establecen que el estudio de HLA no es necesario en aquellos pacientes en los que hay que realizar biopsia o los AATG son más de 10 veces el LSN. Estaría indicado solo para cribado de población de riesgo y en casos dudosos.

**Figura 21. Pilares de las recomendaciones ESPGHAN 2012 y ESPGHAN 2020 para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes.**

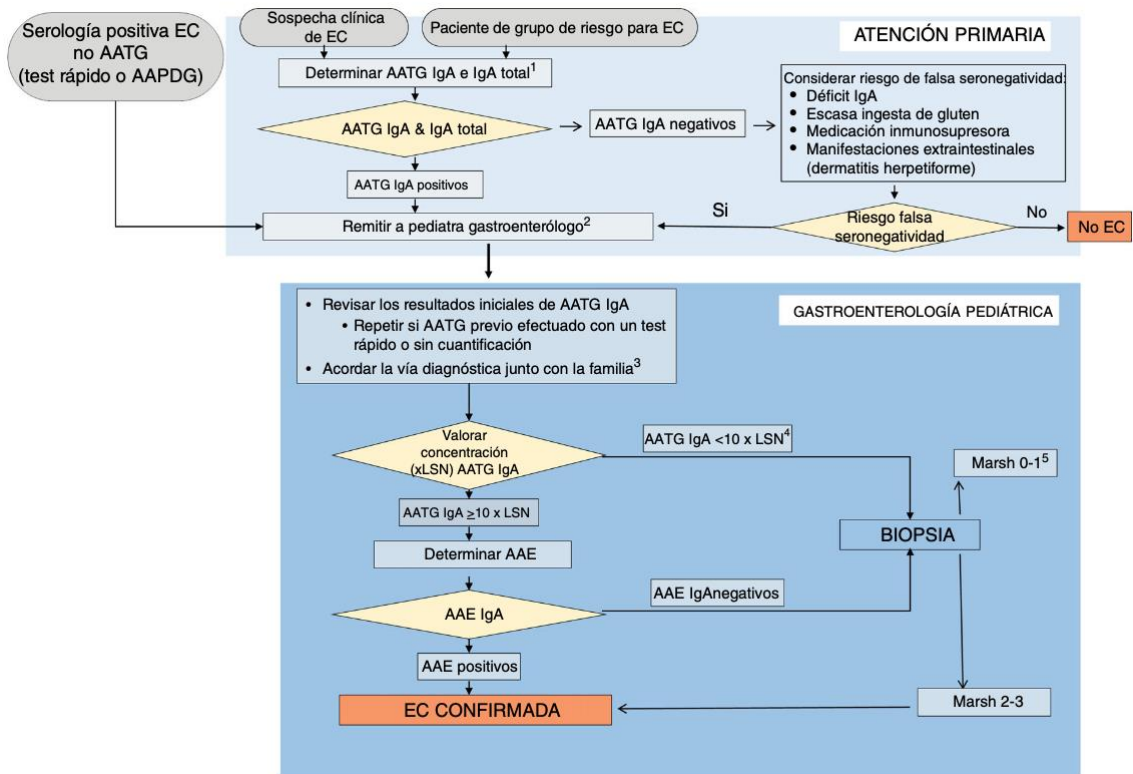
- El primer eslabón en el proceso diagnóstico debe ser la determinación de niveles séricos de IgA total y de anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) IgA.
- En ausencia de anticuerpos de EC (AATG o AAE), el diagnóstico en niños es muy improbable
- Se podría establecer el diagnóstico de EC sin BI en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC con AATG IgA > 10 × LSN, confirmados por AAE (en una 2.ª muestra) en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica
- Se podría aplicar el mismo protocolo de diagnóstico sin BI a niños asintomáticos, pero cada caso debe ser evaluado de forma individual en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica
- En los casos de déficit de IgA o niños con DM1 asintomáticos es obligatorio realizar la BI para confirmar el diagnóstico
- Los individuos no DQ2/DQ8 tienen muy poca probabilidad de desarrollar una EC. El estudio HLA no es imprescindible para el diagnóstico sin biopsia en los casos con AATG IgA > 10 × LSN, confirmados por AAE. Estaría indicado para cribado de población de riesgo y en casos dudosos

Nota: AAE: anticuerpos antiendomiso; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2; BI: biopsia intestinal; DM1: diabetes mellitus 1; EC: enfermedad celíaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LSN: límite superior de la normalidad.

Fuente: Ilustración tomada de *Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca*<sup>33</sup>.

Para facilidad de comprensión, en la figura 22, se adjunta el algoritmo diagnóstico de la EC, propuesto por la ESPGHAN.

**Figura 22. Algoritmo diagnóstico de la EC.**



Nota: AAE: anticuerpos antiendomiso; AAPDG: anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina; AATG: anticuerpos antitransglutaminasa; EC: enfermedad celíaca; LSN: límite superior de la normalidad.

1. Déficit de IgA: valores por debajo de los que el laboratorio determine para la edad o  $< 0,2\text{ g/l}$  en mayores de 3 años. 2. Evitar que la familia inicie una dieta baja o sin gluten antes de ser valorado en una Unidad de Gastroenterología Pediátrica. 3. Confirmar el mensaje de que, independientemente de cómo se haga el diagnóstico, el tratamiento con dieta sin gluten es de por vida. 4. Si AATG IgA positivos, pero con valores bajos, confirmar ingesta suficiente de gluten. Valorar repetirlos añadiendo los AAE. 5. Considerar: a) revisión de la biopsia; b) resultado AATG falso positivo y determinar AAE (si positivo = EC potencial); c) estudios adicionales (HLA, depósitos de transglutaminasa, citometría, etc.); d) plantear seguimiento y repetir estudios asegurando ingesta normal de gluten; e) valorar la importancia de los síntomas.

Fuente: Ilustración tomado de *Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca*<sup>33</sup>.

Por último, en relación con el diagnóstico de la EC, se ha documentado una serie de consecuencias relacionadas con errores al diagnosticar dicha enfermedad. Es por lo anterior que es importante familiarizar a los médicos con esta patología.

A continuación, en la figura 23 se presentan las consecuencias que podrían ocurrir a partir de los errores en el diagnóstico de la EC.

**Figura 23. Consecuencia de errores en el diagnóstico de EC.**

Infradiagnóstico (mantenimiento de dieta con gluten)	Sobrediagnóstico (restricción innecesaria de gluten)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Afectación de la calidad de vida por persistencia de sintomatología</i></li> <li>– <i>Riesgo de alteración del crecimiento y desarrollo</i></li> <li>– <i>Complicaciones a largo plazo</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Problemas de esterilidad/osteopenia</li> <li>– Neoplasias gastrointestinales</li> <li>– Enfermedades autoinmunes</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Afectación de la calidad de vida de pacientes y familia</i></li> <li>– <i>Repercusión económica</i></li> <li>– <i>Riesgo de dieta desequilibrada: posible déficit de vitaminas y oligoelementos</i></li> <li>– <i>Riesgo de estreñimiento y sobrepeso</i></li> </ul>

Fuente: Ilustración tomada de *Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca*<sup>33</sup>.

Antes de entrar en detalle, en relación con las nuevas estrategias terapéuticas en estudio, es importante conocer más qué es el gluten, para qué sirve y el rol en la industria de la panificación. En lo que respecta a lo anterior, Villanueva Flores<sup>34</sup> refiere lo siguiente:

### **El gluten**

El gluten es la proteína del trigo que le confiere a la harina propiedades únicas para obtener una masa viscoelástica y cohesiva capaz de retener gas y preparar productos horneados aireados y livianos como panes, bizcochos y galletas. No hay harina sucedánea capaz de formar una masa con propiedades viscoelásticas similares. El

gluten está formado por dos proteínas: gliadina (una prolamina) y glutenina (una glutelina)<sup>34</sup>.

### **Historia del gluten**

Además, refiere parte de la historia del gluten y menciona lo siguiente:

El trigo se consume desde hace miles de años, y que el descubrimiento es relativamente reciente. Jacopo Bartholomew Beccari, un profesor de Química de la Universidad de Bolaña, descubrió el gluten en 1728, cuando lo aisló, lavando a mano una masa de harina, lo describió como un material gelatinoso, observo que este material gelatinoso, una vez aislado, no era capaz de ser mezclado más con agua y tenía propiedades físicas únicas<sup>34</sup>.

El siguiente paso en la investigación del gluten ocurrió en 1823, cuando Osborne y Voorhes desarrollaron el procedimiento de fraccionamiento hasta hoy utilizado. Las proteínas del gluten fueron separadas en cuatro fracciones sobre la base de diferencias en solubilidad en el sistema clásico de cuatro solventes: agua, sal diluida, 70 % etanol y ácido/álcali diluidos, que corresponden a albuminas, globulinas, prolaminas y glutelinas, respectivamente. Ninguna de las proteínas individualmente podía ser clasificada correctamente como gluten. Sin embargo, la combinación de prolamina y glutelina produjeron el producto descubierto por Beccari dos centurias antes. Osborne (1907) describió sus componentes proteicos como fracción gliadina monomérica y fracción glutenina polimérica muy agregada<sup>34</sup>.

El tercer descubrimiento mayor, que cambió el entendimiento del gluten, fue la publicación de Balls y Hale (1936), en donde describe el desdoblamiento del gluten después de la adición de agentes reductores. Los autores examinaron la pérdida de integridad del gluten en presencia de compuestos como cisteína y glutatión, pero no fueron capaces de identificar el fenómeno y pensaron que podía estar relacionado con la activación de una enzima que trozaba los enlaces disulfuros. El hallazgo

inadvertido fue el reconocimiento de que los enlaces disulfuros son necesarios para la estructura y funcionalidad del gluten<sup>34</sup>.

Estos tres descubrimientos claves ocurrieron en tres siglos diferentes y fueron vitales para el entendimiento inicial del gluten del trigo. Menciona que este ritmo de investigación fue acelerado con el paso del tiempo hasta la actualidad. Sin embargo, a pesar de toda la investigación realizada en el gluten del trigo, estamos todavía lejos de entendimiento completo de estas proteínas<sup>34</sup>.

### **Composición del gluten**

Siguiendo con lo referido por Villanueva Flores<sup>34</sup> refiere lo siguiente en cuanto a la composición del gluten:

El gluten del trigo contiene alrededor de 80 % de proteínas, 5 a 10 % de lípidos, almidón residual, carbohidratos y proteínas insolubles en agua atrapadas en la masa. Está compuesto de dos clases principales de proteínas: gliadina (una prolamina) y gluteína (una gluteína)<sup>34</sup>.

Las gliadinas son un grupo de proteínas con propiedades similares, que se caracterizan por su solubilidad en carbinos alifáticos inferiores, especialmente etanol y en algunos carbinos aromáticos como el fenol, se le conoce además como proteínas solubles en alcohol, teniendo un peso molecular promedio de 40, 000, son de cadena simple y extremadamente pegajosa cuando se hidratan. Además muestran poca o ninguna resistencia a la extensión y parecen ser las responsables de la cohesión de la masa, refiere además que presentan un polimorfismo intervarietal muy marcado y sus patrones electroforéticos<sup>34</sup>.

Las gluteninas que son un grupo heterogéneo de proteínas, que se caracterizan por su solubilidad en ácidos y álcalis diluidos. Son de cadena múltiple y peso molecular variable de (10,000 a varios millones) que comprende a gluteninas de bajo y elevado

peso molecular, resiente y gomosa, pero propensa a la ruptura. Las gluteninas, aparentemente proporcionan a la masa la propiedad de resistencia a la extensión. Estudios de reconstitución han indicado que para una cosecha de una variedad en particular de trigo la cantidad relativa de glutenina está directamente relacionada con la resistencia a la extensión de la masa. Sin embargo, debido a la solubilidad inconsistente de las fracciones de gliadina y glutenina, y a la superposición de sus componentes, resulta difícil demostrar esta relación para diferentes variedades y cosechas<sup>34</sup>.

### **Nuevas estrategias terapéuticas en estudio de la EC**

Cabe mencionar que en la actualidad el único tratamiento aceptado para la EC es el seguimiento de forma estricta de la dieta sin gluten. Sin embargo, este tipo de dieta puede ocasionar una disminución de la calidad de vida de los pacientes, además de dificultades sociales y económicas. Por lo tanto, son frecuentes las transgresiones dietéticas que pueden perpetuar el daño intestinal. Es por lo anterior que nace la necesidad en los últimos años de investigar, con el fin de desarrollar numerosos tratamientos, dirigidos a diferentes dianas de la patogenia de dicha enfermedad, dentro de las cuales destacan: modificación del gluten para conseguir un gluten no inmunogénico, terapias endoluminales que degraden el gluten en la luz intestinal, favorecer la tolerancia al gluten, modulación de la permeabilidad intestinal o regulación de la respuesta inmune adaptativa<sup>35</sup>. En este apartado se describirán estas líneas terapéuticas en estudio para la EC y los tratamientos enfocados al control de las complicaciones de la enfermedad.

#### **Terapias basadas en la modificación del gluten**

Este tipo de terapia lo que intentan desarrollar a base de una nueva tecnología es reducir la toxicidad de la harina de trigo destinada a pacientes con EC, con el objetivo futuro de que el gluten tratado pueda ser consumido, por estos pacientes con seguridad. En relación con lo anterior, Vaquero et al.<sup>35</sup> exponen lo siguiente:

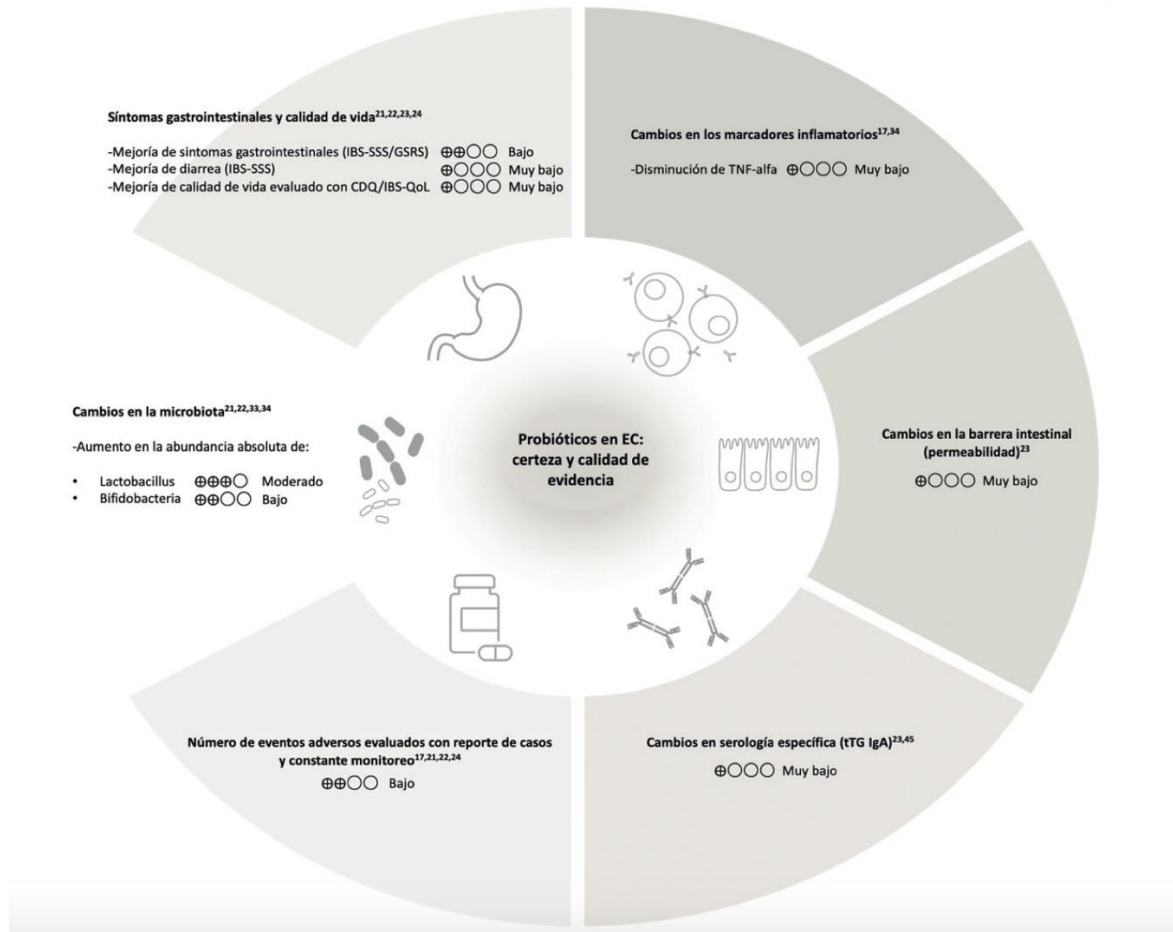
Las variantes de trigo utilizadas actualmente se consideran más inmunogénicas que variantes ancestrales o salvajes como el tritordeum o el triticum. Existen variables diploides de trigo modificadas mediante ingeniería genética que carecen por completo o presentan una cantidad limitada de péptidos inmunogénicos de gluten, pero son especies difíciles de cultivar y de desarrollar. Entre las estrategias utilizadas por ingeniería genética se encuentra la interferencia de ARN para silenciar genes de gluten que contienen epítomos para la EC, o seleccionar variantes de trigo con un contenido reducido de epítomos inmunogénicos como cepas de trigo hexaploide generado a partir de especies de trigo diploide y tetraploide de más de miles de años de antigüedad<sup>35</sup>.

### **Alternativa terapéutica a base de probióticos**

Por otro lado, se describe el uso de probióticos, como el *lactobacillus* como medida terapéutica, ya que estos tienen peptidasas que al añadir las a la masa madre para la fermentación son capaces de hidrolizar péptidos de gluten ricos en glutamina y prolina, incluyendo al péptido de la gliadina altamente inmunogénico<sup>36</sup>.

En esta misma línea, Rueda et al.<sup>36</sup> refieren lo siguiente: “Estudios con probióticos en poblaciones pediátricas y adultas con EC mostraron mejoría de síntomas a partir de diferentes mecanismos, que incluyeron efectos inmunomoduladores, cambios en la permeabilidad intestinal y modificaciones en la inhibición del crecimiento de bacterias patógenas”. Sin embargo, los autores refieren que, si bien, existen estudios en población adulta y pediátrica sobre el efecto de probióticos en la EC como tratamiento adyuvante a la DLG, la evidencia científica actual sobre el uso de los probióticos en diferentes aspectos de la EC, tiene un bajo grado de certeza. Lo anterior se puede ver en la figura 24, que se muestra a continuación:

**Figura 24. Certeza de las recomendaciones sobre el efecto de los probióticos en la enfermedad celíaca de acuerdo con la calidad de la evidencia científica utilizando la escala de evaluación GRADE.**



Nota: Grado de certeza muy bajo: el efecto real probablemente sea marcadamente diferente del efecto estimado. Grado de certeza bajo: el efecto real puede ser marcadamente diferente al estimado. Grado de certeza moderado: los autores creen que el efecto real probablemente se acerque al estimado. Grado de certeza alto: los autores tienen mucha confianza que el efecto real es similar al estimado.

Fuente: Imagen tomada de *Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica?*<sup>36</sup>.

## **Detoxificación del gluten mediante proteasas orales**

Siguiendo con lo expuesto por Vaquero et al.<sup>35</sup>, estos autores refieren lo siguiente en cuanto a esta alternativa terapéutica en estudio:

Las proteínas del gluten son moléculas de difícil digestión por su alto contenido en prolina y glutamina. Esta característica le confiere resistencia a la proteólisis gástrica y pancreática por las endopeptidasas del borde en cepillo intestinal o por las exopeptidasas. Como resultado de esta resistencia se acumulan largos oligopéptidos, como el 33-mer o 26-mer, con alta afinidad por las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. Estos complejos de péptidos deaminados- HLA-DQ pueden activar a los linfocitos T en sujetos celíacos. Una estrategia para impedir que estos péptidos alcancen la lámina propia es el uso de propil-endopeptidasas (PEP). Se trata de un grupo de proteasas con capacidad para hidrolizar las uniones peptídicas en las que participa el grupo carboxilo de un residuo interno de prolina que no se han sido detectados por las secreciones digestivas corporales<sup>35</sup>.

Asimismo, los autores mencionan que esta es la manera que la adición del PEP a nivel gastrointestinal se contempla como un sistema terapéutico que complementaría la acción de las proteasas pancreáticas, degradando y evitando el acumulo de estos péptidos ricos en glutamina y prolina.

## **Terapias intraluminales**

Además, Vaquero et al.<sup>35</sup> explican las terapias intraluminales y mencionan lo siguiente:

### ***Polímeros que secuestran gluten.***

La utilización de una resina polimérica oral para secuestrar a la gliadina intraluminal se sugirió como una estrategia para impedir el acceso de los péptido de gluten

inmunotóxicos a la mucosa intestinal. Esta resina se denomina P-HEMA-co-ss (poli-hidroxietil-metacrilato-co-estireno-sulfonato). Además, refieren que estudios in vitro demostraron que este polímero atrapa de forma específica las moléculas de gliadina e impide su digestión a péptidos inmunogénicos<sup>35</sup>.

Por otra parte, refieren que “los estudios in vivo realizados sobre ratones transgénicos HLA-DQ81 previamente sensibilizados frente a la gliadina evidenciaron que la utilización de estas resinas disminuye el daño intestinal ocasionado”<sup>35</sup>.

### ***Anticuerpos neutralizantes del gluten***

En relación con esta nueva alternativa en estudio, menciona que:

Se pueden administrar por vía oral anticuerpos IgG que pueden unirse específicamente a antígenos intraluminales e inactivarlos. Además, mencionan que estos anticuerpos podrían ser etiquetados como aditivo alimentario y utilizarse como terapia adyuvante al consumo de alimentos con gluten, en circunstancias puntuales como viajes, reuniones, acontecimientos sociales o familiares, negocios. Sin embargo, no evita el consumo diario de la DLG, pero permitiría realizar transgresiones puntuales<sup>35</sup>.

### ***Inmunomodulación y tolerancia al gluten.***

#### **Infecciones por anquilostomas.**

Con respecto a esta alterativa terapéutica investigada, se ha creado una posible hipótesis que consiste en que:

Entre las medidas utilizadas para controlar la actividad inmunorreguladora se encuentra la infección con helmintos, especialmente *tricocéfalos* del cerdo (*Trichuris suis*) y la anquilostomiasis humana (*Necator americanus*), con un éxito desigual. Se ha propuesto que la infección crónica por helmintos como anquilostomiasis puede

alterar la respuesta inmune Th1 y así controlar diferentes patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad celíaca<sup>35</sup>.

### **Inducción de tolerancia de la mucosa.**

Por otra parte, se describe lo siguiente:

La inducción de la tolerancia de la mucosa intestinal que ha sido estudiada en modelos de roedores con EC. En ratones transgénicos HLA-DQ8, tras la inmunización periférica de la mucosa se administra por vía intranasal gliadina, observando posteriormente una disminución de los niveles de INF- y una menor proliferación de los linfocitos T y un incremento de los niveles de IL-10. Los mecanismos para inducir la tolerancia específica al gluten se basan en la administración de péptidos de gliadina inmunogénicos previamente tratados por *Lactococcus lactis*. Como resultado se obtiene un epítipo inmunodominante de gliadina desaminada restringida para el HLA-DQ8.<sup>35</sup>.

### **Vacunación frente al gluten.**

Vaquero et al.<sup>35</sup> también menciona lo que se muestra a continuación:

La vacunación frente al gluten como una estrategia terapéutica actualmente en investigación, mencionando que, el objetivo de la vacunación frente a las enfermedades de origen autoinmune es la inducción de células T reguladoras con la intención de suprimir la inflamación mediada por los linfocitos T. En la EC esta terapia se propone para cambiar la respuesta de las células T a partir de regular la actividad proinflamatoria cuando se ingiere gluten. Se intenta favorecer «la tolerancia al gluten»<sup>48</sup>. La vacunación se basa en la administración de péptidos 16-mer de gliadina, gliadina y horneína, que representan el 60 % del gluten. Esta vacuna frente al gluten ha sido estudiada en modelos murinos donde se administraban estos tres péptidos por vía subcutánea. Como respuesta a la vacunación se observó una reducción de la proliferación de los linfocitos T expuestos a los tres péptidos en cuestión y de los niveles de IL-2 y IFN- a través del incremento de las células T

reguladoras. La vacuna se denomina ImmusanT, Nexvax2 y ha sido desarrollado inicialmente en Australia<sup>35</sup>.

Siguiendo con lo expuesto por Vaquero et al.<sup>35</sup>, estos también describen las siguientes alternativas terapéuticas en la EC:

### ***Modulación de la permeabilidad intestinal***

Los autores mencionan el papel de las uniones *Tight Junctions* entre los enterocitos, refiriendo que:

En los individuos sanos, las *Tight Junctions* entre células epiteliales intestinales regulan el paso y la exposición a diferentes macromoléculas y componentes bacterianos a nivel subepitelial que pueden desencadenar la respuesta inmune. Una de estas moléculas afectadas son los péptidos derivados del gluten, que provocarían la estimulación de los linfocitos T a través de las células presentadoras de antígenos. Los pacientes con EC activa tienen un defecto en estos *Tight Junctions* que puede provocar un aumento de la permeabilidad intestinal a los péptidos del gluten inmunodominantes para alcanzar la lámina propia y originar la respuesta inmune. La zonulina es un precursor de prehaptoglobina-2 que se considera un regulador de la permeabilidad epitelial y presenta una sobre expresión en el tejido intestinal de los pacientes con EC respecto a sujetos sanos. Esta proteína tiene un efecto similar a la toxina Zonula Occludens Toxin (ZOT) expresada por *Vibrio cholerae* que ocasiona una alteración de la permeabilidad del epitelio secundario al daño de las *Tight Junctions*<sup>35</sup>.

### ***Regulación de la respuesta inmune adaptiva***

#### **Inhibidores de la enzima transglutaminasa tisular.**

Por otra parte, Vaquero et al.<sup>35</sup> mencionan a los inhibidores de las enzimas transglutaminasa tisular como una terapia alternativa en estudio, refiriendo lo siguiente:

La enzima transglutaminasa tisular tiene un papel fundamental en la patogenia de la EC. Los péptidos derivados del gluten están unidos a las moléculas HLA DQ2/8 de la superficie celular de las células presentadoras de antígenos, y posteriormente contactan con los linfocitos T. En esta situación los péptidos de gliadina precisan ser deaminados mediante la transglutaminasa tisular para aumentar la afinidad a las moléculas HLA, obteniendo un antígeno con una presentación más eficaz y con una capacidad de desarrollar una respuesta inmune más eficaz. La inhibición de la deaminación de los péptidos de gliadina mediante inhibidores de la transglutaminasa tisular 2 reduce la afinidad de la unión de los péptidos con las células presentadoras de antígenos. Varios tipos de inhibidores competitivos, reversibles e irreversibles de transglutaminasa se han propuesto como un potencial de compuestos para el tratamiento de la EC, los trastornos neurológicos y algunos tipos de cáncer<sup>35</sup>.

### **Inhibidores de HLA-DQ2.**

En la misma línea, mencionan a los inhibidores de HLA- DQ2 e indican que:

El bloqueo de las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 es una atractiva diana terapéutica para prevenir la activación de la respuesta inmune por parte del gluten. Este método se ha explorado previamente para otras enfermedades asociadas al sistema HLA, pero ha sido ineficaz, principalmente debido a la dificultad para depositar los fármacos encargados de realizar el bloqueo en los órganos afectados. Sin embargo, la administración a través de la vía oral permite alcanzar el epitelio intestinal en celíacos. Varios péptidos con alta afinidad por HLA-DQ2 han sido diseñados mediante la sustitución de aminoácidos y la dimerización o la colocación de grupos aldehído. Actualmente se están desarrollando estudios que investigan la inhibición del HLA-DQ2 para identificar un antagonista no tóxico, con alta afinidad por el HLA DQ2, altamente específico y no inmunogénico para poder evaluar su eficacia y su utilidad<sup>35</sup>.

### ***Tratamientos dirigidos contra células inmunes: enfermedad celíaca refractaria y enteropatía asociada a linfoma de células T***

Además, Vaquero et al.<sup>35</sup> mencionan también los tratamientos dirigidos contra células inmunes, para la EC refractaria y enteropatía asociada a linfomas de células T. Siendo así, en este apartado se revisan los nuevos tratamientos dirigidos hacia dos de las complicaciones más graves de la EC: EC refractaria (ECR) y el linfoma intestinal de células T asociado con enteropatía (EATL). Lo autores explican lo siguiente:

#### **Inhibición de la interacción CD40-CD40L.**

La interacción entre las moléculas CD40, localizadas en la célula presentadora de antígenos, y su ligando CD40L, situado en los linfocitos T, constituye una señal fundamental para la activación de los linfocitos T. El efecto y la actividad de la interacción CD40 y CD40L han sido estudiados en biopsias duodenales en pacientes celíacos con y sin gluten, y en sujetos sanos. La expresión fue superior en celíacos con dieta con gluten y muy inferior en sujetos sanos. Además, cuando se añadía el anticuerpo anti-CD40L en las biopsias de los celíacos se observaba una disminución de la producción de IFN- $\gamma$  y otras citoquinas implicadas en la EC que en último término ocasionaba una inhibición de la respuesta inmune. Estos hallazgos sugieren que el bloqueo de la interacción entre CD40 y CD40L puede ser una prometedora opción terapéutica en el futuro en la ECR<sup>35</sup>.

#### **Terapias anti-IFN- $\gamma$ y anti-TNF- $\alpha$ .**

Las citoquinas proinflamatorias IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  son importantes moléculas implicadas en la patogenia de la EC secretadas por las células T en respuesta al gluten. Estas citoquinas estimulan la secreción de metaloproteinasas de la matriz de los miofibroblastos intestinales (MMP), las cuales originan una remodelación de la arquitectura intestinal favoreciendo la atrofia vellositaria. El bloqueo intestinal de estas moléculas proinflamatorias podría ayudar a controlar la cascada inflamatoria y prevenir la activación de MMP proteolíticas. El anticuerpo monoclonal anti-IFN- $\gamma$ , fontolizumab, fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la enfermedad

inflamatoria intestinal (EII); sin embargo, aunque era bien tolerado por los pacientes, su desarrollo parece detenido actualmente y no se han previsto ensayos clínicos para su uso en la EC. Los anticuerpos monoclonales contra el TNF-  $\alpha$  (infliximab y adalimumab) son usados en la práctica clínica en la EII, y diferentes publicaciones establecen que pueden ser útiles en la ECR<sup>35</sup>.

### **Antagonistas de la IL-15.**

Por otra parte, los autores indican como terapia en estudio a los antagonistas de la IL-15 y explican lo siguiente:

La molécula IL-15 es una de las principales citoquinas proinflamatorias implicadas en el desarrollo de la y su evolución hacia la ECR o EATL. Los anticuerpos monoclonales anti-IL-15 han demostrado revertir el daño intestinal en modelos animales con ratones transgénicos que presentaban la enteropatía inmune ocasionada por una sobreexpresión de IL-15. La neutralización de la IL-15 es una opción terapéutica potencial para la EC y para la ECR-II, dado que la expansión de los linfocitos premalignos y malignos es condicionada por la IL-15<sup>35</sup>.

### **Antagonistas de la IL-10.**

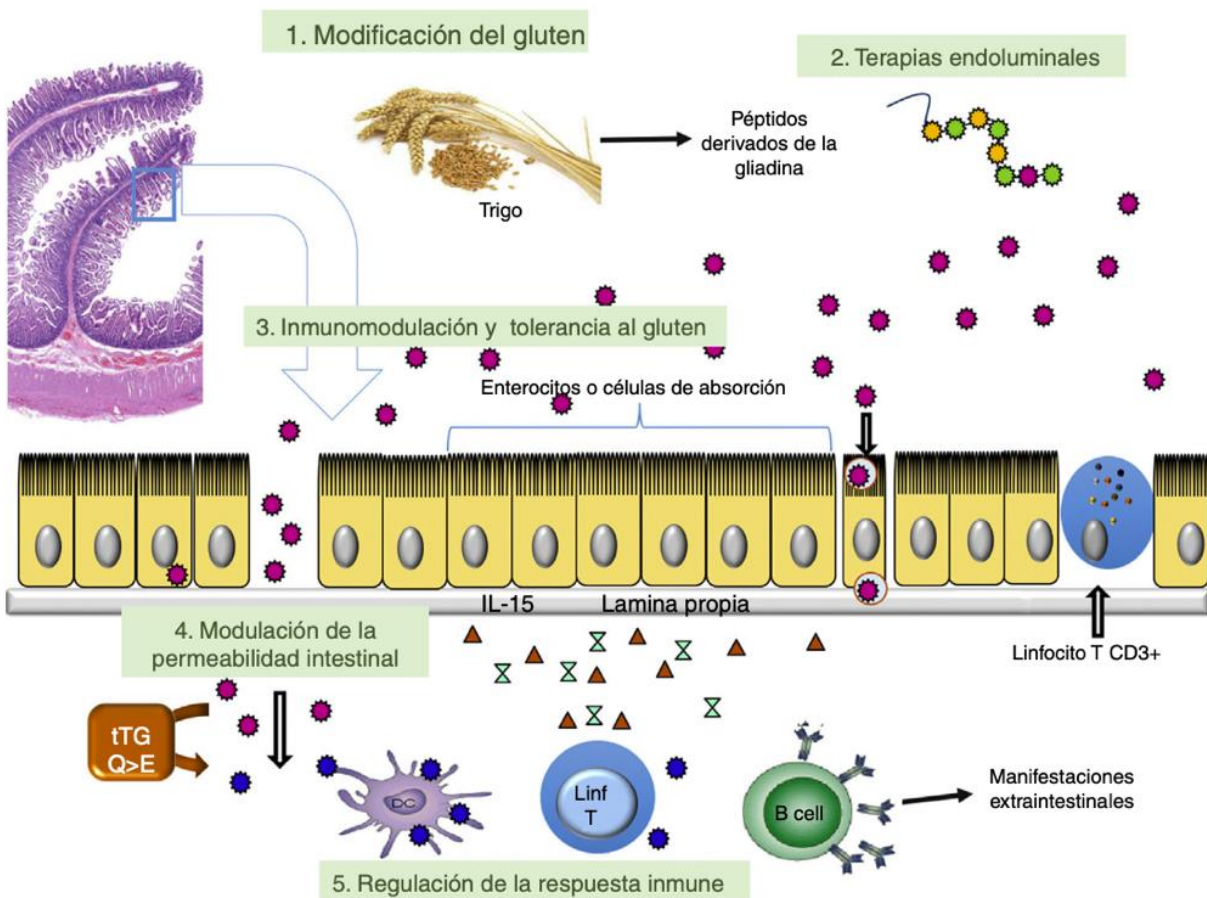
La IL-10 inhibe la secreción de las citoquinas proinflamatorias secretadas por los linfocitos Th1. Por lo tanto, en teoría un agonista de IL-10 podría ser utilizado para tratar los trastornos autoinmunes mediados por Th1, como la EC o la EII<sup>35</sup>.

### **Trasplante de médula ósea.**

También hacen referencia a que el trasplante autólogo de células hematopoyéticas ya se realizó a pacientes que no respondieron adecuadamente a tratamiento con dosis altas de cladribina, fludarabina y melfalán. Refiriendo que trece pacientes fueron trasplantados con éxito, con una tasa de supervivencia a 4 años del 66 %<sup>35</sup>.

Por último, en la figura 25 se representan de forma esquemática los diferentes puntos de la etiopatogenia de la EC, sobre los que se dirigen las actuales líneas de investigación terapéutica.

**Figura 25. Principales dianas patogénicas hacia las que se dirige las diferentes opciones terapéuticas en investigación para la enfermedad celíaca y sus complicaciones.**



Fuente: Imagen obtenida de *Nuevas terapias en la enfermedad celíaca y sus complicaciones*<sup>35</sup>.

## **Tratamiento convencional: Dieta libre de gluten**

Actualmente, el único tratamiento aceptado para la EC es seguir una DLG de manera estricta, posterior al diagnóstico, es por esto que se vuelve vital conocer en qué consiste una DLG, cuánto es mucho gluten, los alimentos que lo contienen, los que podrían contener y los que son 100 % libres de este, además de conocer el etiquetado y la legislación de estos productos *gluten free* y los efectos que conduce llevar esta dieta, entre otros aspectos importantes a destacar.

### ***¿En qué consiste una DLG?***

Ballesteros<sup>37</sup> refiere que consiste en la eliminación permanente de los siguientes alimentos:

- a) Los alimentos elaborados a base de harina de trigo, centeno, cebada, kamut, espelta, triticale; y sus derivados: sémola, salvado de trigo...
- b) Alimentos cuyos ingredientes incluyan alguno de los cereales citados anteriormente.

Además, explica el hecho de que no es sencillo seguir una dieta sin gluten, debido a que el trigo es el cereal más extendido y consumido en el mundo y que es utilizado para la elaboración de muchos productos, debido a que es de gran utilidad para la industria alimentaria, a causa de sus propiedades tecnológicas como conservante, humectante, espesante, emulsionante, relleno y fortificante, por su favorable cohesividad y elasticidad<sup>37</sup>.

### ***¿Cuánto es mucho gluten?***

Según el reglamento Europeo No 828/2014, los productos etiquetados con la mención «sin gluten» deben contener menos de 20mg/kg (20 ppm) de gluten, con lo que se consideran aptos y seguros; además, este reglamento también incluye a los alimentos etiquetados como “muy bajo en gluten”, mencionando que solamente podrá utilizarse cuando los alimentos que contengan trigo, centeno, cebada, avena o sus variedades híbridas, o que uno o más ingredientes estén hechos a partir de estos cereales, que se hayan procesado específicamente para reducir su contenido de gluten, contenga entre 20 y 100 mg/kg de gluten en el alimento tal como se vende al consumidor final<sup>37</sup>.

En relación con lo anterior, Ballester<sup>37</sup> refiere que la espiga barrada (figura 26) es el símbolo internacional de los productos libres de gluten, que está regulado por la AOECS (Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa). Además, indica que las empresas que utilicen este símbolo deben certificarse bajo el sistema de licencia Europeo (ELS) y que el símbolo debe ir siempre acompañado de un código alfanumérico de 8 dígitos, que emite la asociación certificadora y determina el número de licencia y/o registro de dicho producto. Por último, se menciona que este símbolo registrado garantiza al consumidor un contenido de gluten inferior a 20 ppm en el producto final.

**Figura 26. Anagrama internacional de producto sin gluten.**



Nota: Este símbolo refiere que el contenido en gluten es inferior a 20 ppm (mg/kg).

Fuente: Imagen tomada de *Efecto de la dieta sin gluten en el estado nutricional de personas con enfermedad celíaca*<sup>37</sup>.

La Federación de Asociaciones de Celíacos de España<sup>26</sup> realizó una clasificación de los alimentos, dividiendo estos en genéricos y no genéricos, donde refieren que los genéricos corresponden a los alimentos libres de gluten por naturaleza, no genéricos: clasificándolos en dos grupos: convencionales, como aquellos que por su proceso de elaboración o formulación pueden resultar contaminados con gluten, y los específicos, que son los que están

formados específicamente para personas celíacas y, por último, los alimentos no aptos que contienen cereales con gluten o derivados de estos, los cuales se ejemplifican en la figura 27:

**Figura 27. Clasificación de los alimentos elaborados por FACE.**

GENÉRICOS	NO GENÉRICOS		
	Convencionales	Específicos	No aptos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frutas frescas, congeladas, en almíbar, en compota y en su jugo.</li> <li>• Mermeladas y confituras.</li> <li>• Verduras, tubérculos y hortalizas frescas, congeladas, deshidratadas, cocidos y/o en conserva al natural.</li> <li>• Jamón ibérico y serrano y jamón cocido calidad extra.</li> <li>• Carnes y vísceras frescas, congeladas o en conserva sin cocinar.</li> <li>• Pescados y mariscos frescos, congelados o en conserva sin cocinar.</li> <li>• Huevos frescos, líquidos, deshidratados y/o cocidos.</li> <li>• Leche con y sin lactosa entera, semi y desnatada.</li> <li>• Yogures naturales y griegos.</li> <li>• Nata (excepto para cocinar).</li> <li>• Cuajada fresca natural.</li> <li>• Quesos con y sin lactosa, entero, cuña o medio (no incluye quesos rallados).</li> <li>• Legumbres (excepto lentejas. Nunca a granel.)</li> <li>• Arroz, maíz, quinoa, amaranto, mijo, sorgo, teff y trigo sarraceno/alforfón.</li> <li>• Conservas de carne y pescado al natural, al ajillo y/o en aceite.</li> <li>• Tinta de calamar.</li> <li>• Tomate triturado.</li> <li>• Mantequilla tradicional.</li> <li>• Azúcar y miel.</li> <li>• Aceite de oliva y girasol, sal y vinagre de manzana y vino.</li> <li>• Aceitunas y encurtidos sin aliño.</li> <li>• Néctares y zumos de frutas.</li> <li>• Frutos secos al natural con y sin cáscara.</li> <li>• Especies en grano, hebra y rama (no procesadas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantequillas fáciles de untar y margarinas.</li> <li>• Salsas (tomate frito, ketchup, mostaza, mahonesa, etc.).</li> <li>• Aceitunas rellenas y/o con aliño.</li> <li>• Kikos, pipas, palomitas de maíz y patatas fritas de aperitivo.</li> <li>• Azúcar glass y aromatizados.</li> <li>• Horchatas.</li> <li>• Chocolates a la taza, solubles e instantáneos.</li> <li>• Chocolates y bombones.</li> <li>• Crema de cacao.</li> <li>• Crema de frutos secos.</li> <li>• Frutos secos fritos y/o tostados.</li> <li>• Derivados cárnicos (carne picada, albóndigas, hamburguesas, etc.).</li> <li>• Bacon, panceta, chistorras, salchichas, chorizos, fuet, morcillas, morcones, salamis y salchichón, mortadelas y lunch.</li> <li>• Jamones, codillos y paletas cocidas.</li> <li>• Patés y sobrasadas.</li> <li>• Condimentos y sazónadores.</li> <li>• Especies procesadas (molidas, trituradas, desecadas, mixes, etc.).</li> <li>• Crema de vinagre.</li> <li>• Pimentón.</li> <li>• Pastillas de caldo.</li> <li>• Sopas y caldos preparados.</li> <li>• Golosinas, caramelos y caramelos de goma.</li> <li>• Helados y granizados.</li> <li>• Patatas prefritas congeladas.</li> <li>• Verduras y hortalizas cocinados.</li> <li>• Yogures de sabores.</li> <li>• Platos preparados y precocinados.</li> <li>• Lentejas cocidas.</li> <li>• Levadura química.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harinas y almidones de cereales sin gluten.</li> <li>• Helados de barquillo y cucurucho sin gluten.</li> <li>• Levadura de cerveza sin gluten.</li> <li>• Pescados empanados o rebozados sin gluten.</li> <li>• Carnes empanadas o rebozadas sin gluten.</li> <li>• Pan rallado sin gluten.</li> <li>• Pan y pan de molde sin gluten.</li> <li>• Galletas sin gluten.</li> <li>• Bollería sin gluten.</li> <li>• Pasta y pizza sin gluten.</li> <li>• Avena sin gluten.</li> <li>• Barritas de cereales y snacks sin gluten.</li> <li>• Cereales para el desayuno sin extracto de malta, copos y mueslis sin gluten.</li> <li>• Tortitas de cereales sin gluten.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cereales para el desayuno.</li> <li>• Harinas y almidones de cereales con gluten.</li> <li>• Trigo.</li> <li>• Avena.</li> <li>• Cebada.</li> <li>• Centeno.</li> <li>• Espelta.</li> <li>• Triticale.</li> <li>• Helados de barquillo y cucurucho.</li> <li>• Levadura de cerveza.</li> <li>• Pescados empanados o rebozados.</li> <li>• Carnes empanadas o rebozadas.</li> <li>• Pan rallado.</li> <li>• Pan y pan de molde.</li> <li>• Galletas.</li> <li>• Bollería.</li> <li>• Pasta.</li> <li>• Cualquier tipo de productos a granel.</li> </ul>

Fuente: Imagen tomada de *Manual de la enfermedad celíaca*<sup>26</sup>.

Además, la FACE menciona una serie de excepciones de la clasificación de los alimentos, que es importante conocer, mencionadas en las figuras a continuación.

**Figura 28. Excepciones de la clasificación de los alimentos: especias.**

**Especias.** Todas aquellas especias en rama, hebra y grano en su estado natural desecadas y/o deshidratadas serán consideradas genéricas, a excepción del comino en grano que es la única especia en la que hay que asegurar la ausencia de gluten en cualquier estado en el que se encuentre (grano, molido, etc.). Sin embargo, cuando algunas de estas especias son sometidas a un proceso de liofilizado, troceado y/o molido hay que cerciorarse de que están libres de contaminación cruzada y que por tanto el producto final sea sin gluten.

**¿Que especias, condimentos y sazónadores consideramos no genéricos?**

Especias procesadas (trituradas, molidas/en polvo o liofilizadas). Ejemplos: orégano triturado, perejil picado, pimienta molida, etc.

Pimentón.

Condimentos y sazónadores.

Cremas de vinagre.

Sal.

Vinagre de manzana, Módena, vino o sidra.

Condimentos aromáticos, especias y hierbas naturales en rama, hebra y grano en su estado natural, desecadas o deshidratadas. Ejemplos: pimienta en grano, hoja de laurel, vaina de vainilla, raíz de jengibre, canela en rama, perejil en rama, nuez moscada en grano, etc. (El comino no se considera genérico).


**¿Que especias, condimentos y sazónadores consideramos genéricos?**

[celiacos.org](http://celiacos.org)

**Infusiones.** FACE ha colaborado con la Asociación Española de Té e Infusiones (AETI) analizando más de 100 muestras de infusiones llegando a la conclusión de que si hubiese algo de gluten en la bolsita, no pasa al líquido infusionado. No obstante, se recomienda leer con cautela el etiquetado.

Fuente: Imagen tomada de *Manual de la enfermedad celíaca*<sup>26</sup>.

**Figura 29. Excepciones de la clasificación de los alimentos: Legumbres.**



**Lentejas.** Especialmente la variedad pardina. Si se compran secas es recomendable hacer un repaso visual y manual para asegurarse de que no se ha colado ningún grano de trigo (podría haber contaminación cruzada en el proceso productivo).

Cualquier **harina de legumbre debe estar debidamente etiquetada** "sin gluten" para garantizar que no existe contaminación ya que **estas harinas no se consideran productos genéricos.**


Las legumbres son un **producto genérico**, es decir, libre de gluten por naturaleza. Pueden ser consumidas de cualquier marca **a no ser que el etiquetado indique lo contrario.**


Se consideran genéricas tanto las **legumbres y leguminosas secas** como las **legumbres cocidas o precocinadas al natural y las congeladas.** Las lentejas cocidas no se consideran genéricas como tampoco los envases de legumbres cocinadas como fabadas o cocidos.


Las lentejas pueden consumirse de cualquier marca, pero en la mayoría de ocasiones **suelen aparecer granos de trigo** en el envase por ello es necesario **revisarlas y retirar cualquier resto.** Tras ello debemos **limpiarlas bien con agua** y estarían listas para cocinar.


# LEGUMBRES


Las legumbres secas como lentejas, garbanzos o judías blancas **no se consideran aptas si son a granel** ya que se pueden producir contaminaciones cruzadas en el transporte o almacenaje.


  
**Lentejas**

  
**Judías/fabas**


  
**Garbanzos**


  
**Soja**


  
**Habas secas**


  
**Judías pintas/frijoles**


Las legumbres frescas con o sin cáscara como judías verdes, guisantes o habas sí pueden consumirse a granel como cualquier otra fruta o verdura.

  
**Habas**

  
**Judías verdes**

  
**Guisantes**

  
**celiacos.org**



**Cervezas.** Al ser una bebida elaborada con un cereal que contiene gluten, se asegura la ausencia total (se analizan todos los lotes) de gluten únicamente en aquellas que estén certificadas con el Sistema de Licencia Europeo (ELS o Marca Registrada Espiga Barrada).

Fuente: Imagen tomada de *Manual de la enfermedad celíaca*<sup>26</sup>.

**Figura 30. Excepciones de la clasificación de los alimentos: avena.**



**Avena.** Por el riesgo en el proceso productivo (desde el cultivo y recogida hasta el envasado) se recomienda solo consumir aquellos productos que contengan este cereal siempre que estén certificados con ELS.

---

**HAY VARIEDADES DE AVENA QUE NO SON LIBRES DE GLUTEN POR NATURALEZA**

Existen variedades de avena que no contienen gluten por naturaleza mientras que **otras variedades sí lo contienen.**

---

**EL COLECTIVO CELIACO PUEDE CONSUMIR AVENA**

Si el proceso productivo es seguro, **las personas celiacas pueden consumir avena.**

---

**ES UNA MATERIA PRIMA DE RIESGO, POR LO QUE SE RECOMIENDA CONSUMIRLA SIEMPRE CERTIFICADA**

Al igual que con otras materias primas de riesgo, recomendamos **consumirla solo si está certificada.**

---

**SE RECOMIENDA INCLUIRLA TRAS LOS PRIMEROS SEIS MESES DE DIETA SIN GLUTEN Y BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA**

Se ha demostrado que determinados grupos de pacientes con enfermedad celiaca sufren reacción frente a la ingesta de avena por lo que es recomendable que **la introducción de la misma se produzca bajo supervisión de un especialista que realice el seguimiento médico correspondiente.**



**AVENA-XX-YYY-ZZZ**  
**OATS-XX-YY-ZZZ.**

Fuente: Imagen tomada de *Manual de la enfermedad celíaca*<sup>26</sup>.

## **Beneficios de la adherencia a la dieta sin gluten**

Existe un acuerdo entre la comunidad científica al mencionar que el único tratamiento actualmente utilizado es la DLG de forma estricta, guiada por expertos en el tema, tales como médicos gastroenterólogos y nutricionistas especializados en el tema. Dentro de los beneficios que pueden obtener los pacientes con EC o algún trastorno relacionado con la ingesta de gluten, se encuentran los siguientes, de acuerdo con Rubio.<sup>38</sup>:

- Notable mejoría en la diarrea, que puede observarse de manera temprana (7 días de iniciada la DLG), además, refiere que la diarrea mejorará en la mayoría de los casos (80 %) de los enfermos dentro de los 60 días del seguimiento estricto de la DLG.
- La adherencia estricta a la dieta sin gluten se asocia con un descenso en el valor absoluto del título basal de los anticuerpos anti transglutaminasa tisular (y otros anticuerpos específicos), que puede observarse tan temprano como a los 3 meses de iniciada la dieta sin gluten y que tiende a ser más pronunciado dentro del primer año.
- La seroconversión (cambio de resultado de la prueba de positivo a negativo) del anticuerpo frente a la transglutaminasa tisular se observó en el 93 % de los enfermos que tuvieron un seguimiento anual.
- La recuperación de las vellosidades intestinales suele ser incompleta y precisa de varios años de estricta adherencia a la dieta sin gluten en los enfermos diagnosticados en la edad adulta.

## **Métodos para controlar la adherencia al tratamiento**

Además, Rubio.<sup>38</sup> menciona los métodos utilizados para controlar la adherencia al tratamiento exponiendo lo siguiente:

Existen 4 métodos disponibles para verificar un buen seguimiento de la dieta sin gluten, como son: 1) Consultar con la especialista en dietética. 2) Seguir la evolución

de la serología. 3) Controlar los cambios de las biopsias del intestino y 4) Realizar cuestionarios estructurados para la evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten.

### **Moda de las dietas sin gluten y efectos sobre la salud**

Es importante destacar que el mercado mundial de los productos sin gluten ha tenido un aumento sin precedente en los últimos años. Diversos autores apoyan que las razones que podrían explicar este aumento se encuentran en el diagnóstico significativo que ha tenido los problemas de salud en relación con la ingesta del gluten; además de esto, ha surgido una nueva “moda” de un creciente grupo de personas que aparentemente sanas optan por una DLG por considerarla “más saludable”. Sin embargo, Uscátegui<sup>39</sup> refiere que esta tendencia a eliminar el gluten de la dieta comenzó como respuesta terapéutica a la EC; luego, fue ganando gran popularidad hasta convertirse en una moda que debería seguir la población en general, alentada por blogueros y celebridades, quienes han incorporado este estilo de vida.

Además, refiere que la DLG no está exenta de problemas y menciona que, para poder simular las características que el gluten les confiere a los productos de panadería y repostería, es común adicionarles más grasas saturadas para aportar estabilidad y más azúcar para mejorar el sabor, por lo que muchos son de alta densidad energética, asociada con excesos calóricos que conducen al sobrepeso y a la obesidad relacionados con problemas metabólicos. En relación con lo anterior, el autor refiere que las dietas libres de gluten se han vinculado con deficiencia de vitaminas del complejo B, hierro y folato, dada la falta de fortificación de nutrientes de muchos productos sin gluten<sup>39</sup>.

En este sentido, menciona que las personas que siguen dichas dietas sin suficiente diversidad de alimentos tienen mayor riesgo de exposición a compuestos tóxicos, como el arsénico y el mercurio, el primero reportado en forma inorgánica en el arroz, con frecuencia utilizado para la elaboración de productos sin gluten, y el segundo de fuente desconocida. Además, hay inconvenientes desde el punto de vista social; puede ser difícil para las personas con este tipo de régimen compartir en celebraciones comunales, rituales religiosos e incluso cenar con amigos<sup>39</sup>.

Por último, Uscátegui<sup>39</sup> menciona que el hecho de eliminar el gluten de la dieta ante la sospecha de intolerancia puede retardar el diagnóstico de un problema de salud, afectando las tasas de prevalencia y adoptando de por vida un régimen difícil de seguir. El autor menciona que hay un acuerdo entre la comunidad científica de que no se debe seguir una DLG sin un diagnóstico médico que lo justifique y sin asesoría nutricional, ya que podría ser riesgoso para la salud.

### **Enfermedad celíaca y riesgo de cáncer**

Existe asociación entre la EC y diversos tipos de carcinomas, siendo que el que destaca particularmente es el adenocarcinoma de intestino delgado, linfomas y carcinoma escamoso de boca y faringe. En relación con esto, se pensaba también en el riesgo de adenomas colorrectales en pacientes EC. Sin embargo, en un metaanálisis, realizado por Lasa et al.<sup>40</sup>, donde resumieron el análisis combinado de 3 estudios, los cuales individualmente poseían un tamaño limitado. En su revisión concluyen que la EC no se asocia con un riesgo incrementado de adenomas colorrectales. Sin embargo, este mismo metaanálisis, reconoce el riesgo establecido para el desarrollo de ciertas enfermedades neoplásicas, aunque no estén necesariamente localizadas en el intestino delgado, mencionado así, el carcinoma de células escamosas de esófago o carcinoma de cavidad oral<sup>40</sup>. Por su parte, Heredia et al.<sup>41</sup> hacen el siguiente aporte en relación con el riesgo de cáncer en la EC, refiriendo los siguientes:

### **Linfoma no Hodgkin de células T asociada a enteropatía (EATL)**

Una vez diagnosticada la Ec, el linfoma puede tardar 5 a 10 años en desarrollarse y ocasionalmente la EC es detectada posterior al diagnóstico de linfoma. El EATL comúnmente se desarrolla en el yeyuno, pero también puede ser encontrado en íleon, linfonodos, estómago y colon. Frecuentemente es multifocal y está diseminado al momento del diagnóstico. La sospecha diagnóstica está dada por la aparición de baja de peso, diarrea persistente pese a la mantención de una dieta sin gluten, anorexia y dolor abdominal. Además, es posible encontrar linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, masa abdominal o la aparición de un eritema cutáneo. Por último, refieren que el pronóstico es pobre, aunque algunos

pueden mejorar con quimioterapia y cirugía. En esta misma línea, Heredia et al.<sup>41</sup> mencionan también lo siguiente:

### **Adenocarcinoma de intestino delgado**

Se ha documentado la asociación entre EC y carcinoma de intestino delgado. Un estudio del Reino Unido encontró una asociación de 13 %, con un tiempo medio de aparición de 8,2 años. La mayoría de los adenocarcinomas se encuentran en el yeyuno y duodeno, y su pronóstico es mejor que EATL con una supervivencia a 30 meses de 58 %, lo que se debe, en gran parte, a la posibilidad de resección quirúrgica completa<sup>41</sup>.

### **Otros cánceres**

Por último, mencionan que, también se ha confirmado asociación entre EC y cáncer orofaríngeo y esofágico con una tasa de incidencia estandarizada de 2,3 y de 4,2, respectivamente<sup>41</sup>.

## **CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1. Marco metodológico**

#### **3.1.1 Tipo de investigación**

Para efectos del presente trabajo de graduación, se elige como tipo de investigación, la revisión bibliográfica, debido a que el propósito de las revisiones bibliográficas es guiar a las personas que inician en la escritura científica para lograr transmitir los resultados de la investigación y producir cambios al compartir el conocimiento ya antes investigado<sup>42</sup>. En esta misma línea, los resultados de la revisión bibliográfica presente se basarán en la revisión de artículos científicos que responden al problema de investigación.

#### **3.1.2 Diseño de la investigación cualitativa**

El diseño del enfoque cualitativo que se utiliza en la presente revisión bibliográfica, es de tipo teoría fundamentada, debido a que este diseño de investigación cualitativa, trata de descubrir teorías, conceptos, hipótesis y proposiciones partiendo de los datos ya expuestos y no de datos subjetivos, se pretende a través de este diseño desarrollar una teoría que este fundamentada en una recogida y descripción de datos ya publicados. En relación con la investigación se analizarán los beneficios de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con EC para la generación de recomendaciones acerca de su posible inclusión en los protocolos de abordaje convencionales utilizados en centros de salud de Costa Rica<sup>43</sup>.

#### **3.1.3 Alcance de la investigación**

El alcance de la siguiente investigación corresponde al tipo descriptivo, debido a que los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, características y perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, los alcances descriptivos buscan recolectar datos sobre diversos conceptos, variables, aspectos dimensiones o componentes del fenómeno que se investiga. En relación con esto, la investigación se centra en conocer los beneficios que se han descrito de las nuevas estrategias terapéuticas en estudio de la EC y el tratamiento convencional.

### 3.2 Fuentes de información

Para sustentar los resultados de esta investigación, se utilizarán artículos de carácter científico de fuentes primarias, que fueron previamente seleccionadas bajo criterios estrictos del nivel de evidencia. Basados en estudios sobre las nuevas estrategias terapéuticas para la EC y el tratamiento convencional de esta patología. Además, se sumó un compendio bibliográfico, el cual cumplía con los criterios de selección. Para la elaboración de los resultados del tercer objetivo, fue necesario anexar información sobre el protocolo nacional de atención clínica de las personas con EC, para brindar posibles recomendaciones a incluir en este mismo.

### 3.3 Criterios de búsqueda

Los criterios de búsqueda que se aplicaron en la presente investigación para la obtención de la información se señalan en la tabla 5, respecto a los objetivos empleados para el análisis.

**Tabla 5. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Período de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Describir las características fisiopatológicas generales de la enfermedad celíaca y sus efectos sobre la calidad de vida de las personas.	EC Efectos en la calidad de vida y EC Patogenia de la EC	Google académico Scielo PubMed Redalyc ELsevier	2014- 2021	Español/inglés

<p>Identificar las nuevas estrategias terapéuticas y los tratamientos convencionales utilizados actualmente en pacientes con enfermedad celíaca.</p>	<p>Tratamientos en la EC.</p> <p>Terapias en estudio para la EC.</p> <p>Dieta libre de gluten en EC.</p>	<p>Google académico</p> <p>Scielo</p> <p>PubMed</p> <p>Redalyc</p> <p>ELsevier</p>	<p>2017-2023</p>	<p>Español/inglés</p>
<p>Generar recomendaciones en torno al uso de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad celíaca posibles de incluir en los protocolos de abordaje empleados actualmente en los sistemas de salud de Costa Rica.</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>

Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron en la presente investigación, para obtener la información se señalan en la tabla 6:

**Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión.**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos sobre la EC y la relación con otras patologías.	EC refractaria
Artículos relacionados con las nuevas estrategias terapéuticas en estudio de la EC.	Artículos de estrategias terapéuticas en la EC con más de 10 años de antigüedad.
Artículos sobre la DLG en los pacientes con EC.	Otros tipos de dietas utilizadas en pacientes celíacos.

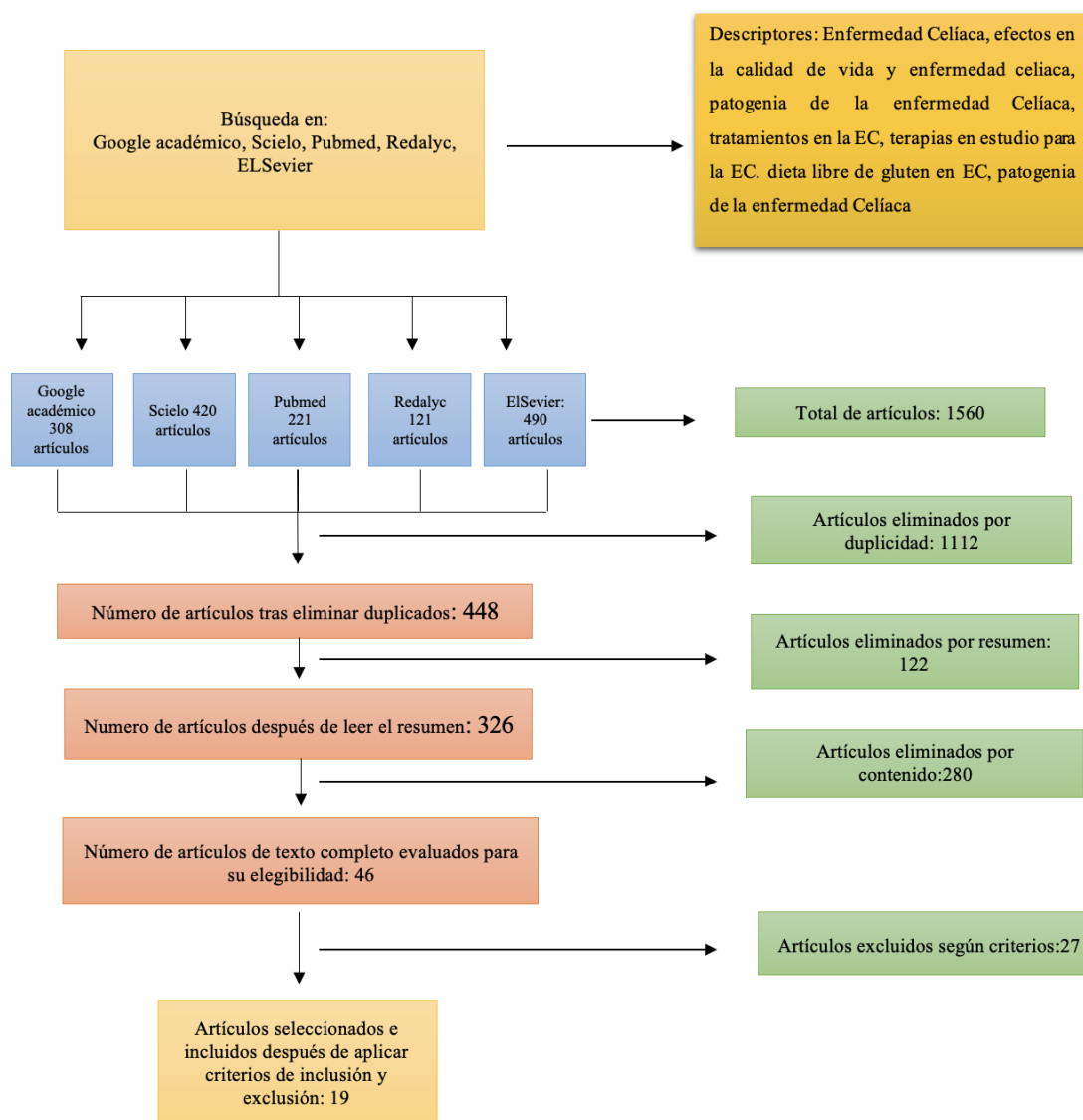
Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.5 Análisis de la información

Se utilizaron artículos entre los años 2017 y 2023, se empleó un único artículo del año 2014, el cual se incluyó debido a que es un estudio de tipo metaanálisis, que era la referencia de la mayoría de las revisiones bibliográficas en relación con un punto del primer objetivo específico. Además, para abarcar el último objetivo específico, fue necesario hacer una revisión exhausta del protocolo de atención clínica de las personas con EC de la Caja Costarricense de Seguro Social. Los artículos se buscaron en el idioma español e inglés, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, mediante una revisión de aspectos, como título, fecha de publicación, resumen y tipo de estudio. La búsqueda de los artículos se realizó a través de Google académico, Scielo, PubMed, Redalyc y Elsevier, se usaron descriptores para mejorar la búsqueda, tales como “enfermedad celíaca” “efectos en la calidad de vida y enfermedad celíaca” “tratamientos en la enfermedad celíaca” “terapias en estudio para la enfermedad celíaca” “dieta libre de gluten” “patogenia de la enfermedad celíaca”; de los cuales se obtuvo un total de artículos de 1560, se eliminaron 1112 artículos por duplicidad, quedando 448 artículos, al quitar los duplicados, se eliminaron de estos 122 artículos por

resumen, quedando 326 artículos después de leer el resumen; posteriormente, se eliminaron 280 artículos por contenido, quedando 46 artículos de texto completo evaluados para su elegibilidad; después, se excluyeron 27 artículos según los criterios y quedaron un total de 19 artículos más el protocolo de atención nacional para las personas con EC, siendo un total de 20 seleccionados e incluidos después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

**Figura 31. Cuadro de análisis de la información.**



Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

A continuación, se presenta la clasificación de la información que se utilizó en el presente trabajo de investigación:

**Tabla 7. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según nivel de evidencia</b>	<b>%</b>
1	Metaanálisis	4	7	37
	Experimental	3		
2	Estudio cohorte prospectivo	2	5	26
	Estudios de cohorte retrospectivo	3		
3	Revisión de estudios observacionales	2	4	21
	Casos y controles	2		
4	Estudios transversales	2	2	11

5	Revisión bibliográfica	1	1	5
Total	.....	19		100 %

Fuente: Elaboración propia, 2023.

## **CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Como bien, se definió anteriormente, la EC es una enteropatía de origen autoinmune por una respuesta inmune anormal al gluten de la dieta, así como también a la fracción proteica del trigo, cebada y centeno, en individuos que están genéticamente susceptibles. En este capítulo, se presentarán los resultados obtenidos durante la elaboración de esta investigación, que darán la respuesta a los objetivos específicos planteados en el primer capítulo de esta investigación.

#### **4.1. Resultados del primer objetivo específico**

En primer lugar, el primer objetivo específico era describir las características fisiopatológicas generales de la enfermedad celíaca y sus efectos sobre la calidad de vida de las personas. En relación con esto, como se mencionó en el marco teórico, se han asociado diversas patologías con la EC, debido a que muchas de estas, posiblemente, compartan vías similares en su patogenia, o bien, la EC podría generar alteraciones sistemáticas que podrían dar origen a estas patologías. En relación con este objetivo, se hará la asociación de la patogenia de la EC y sus efectos sobre la calidad de vida de las personas, partiendo desde las características generales patogénicas anteriormente descritas en el marco teórico.

En relación con la EC y trastornos reproductivos, Tersigini et al.<sup>44</sup> realizaron un estudio de tipo metaanálisis en el que buscaban hallar la relación entre la EC y los trastornos reproductivos en variantes epidemiológicas y los posibles mecanismos patogénicos, para definir el riesgo de EC en pacientes con trastornos reproductivos, así como el riesgo en pacientes con EC conocida de desarrollar complicaciones obstétricas; por ello, realizaron una búsqueda intensa de la literatura, utilizando la razón de posibilidades y riesgo relativo, utilizando, además, intervalos de confianza de 95 %, para combinar los datos de los estudios de casos y controles y de cohortes, respectivamente. Los autores concluyeron que la EC es la enfermedad autoinmune más común con una prevalencia del 1 % en la población a nivel mundial. También refieren que las pacientes con infertilidad inexplicada, abortos espontáneos recurrentes o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) tienen un riesgo de casi 5 hasta 8 veces mayor de verse afectadas por EC, en comparación con la población general.

Siguiendo con lo expuesto por Tersigini et al.<sup>44</sup>, estos autores refieren que a menudo las pacientes con trastornos reproductivos mencionados anteriormente no presentan síntomas evidentes de EC al menos la mayoría, también se observó que las mujeres celíacas tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir un aborto espontáneo, RCIU o parto prematuro, en comparación con las mujeres sanas. Sin embargo, no se encontró un riesgo significativamente mayor de aborto espontáneo recurrente, muerte fetal inexplicable o preeclampsia en mujeres celíacas. Además, indican que estos riesgos se redujeron mediante el cumplimiento de una DLG estricta.

Por último, la relación de estos resultados arrojados en el metaanálisis realizado por Tersigini et al.<sup>44</sup> con respecto a los mecanismo patogénicos involucrados indica que los resultados adversos del embarazo que ocurren en la EC pueden sugerir fuertemente el papel central del sistema inmunitario en la causa de las fallas obstétricas, en el lado embrionario de la placenta, se ha propuesto una unión directa de anticuerpos anti-TG a las células del trofoblasto, con una reducción de la invasividad del trofoblasto, debido al daño apoptótico. Por otra parte, en el lado materno de la placenta, los anticuerpos anti-TG también pueden ser perjudiciales para la angiogénesis endometrial al alterar la estructura del citoesqueleto en las células endoteliales del endometrio.

Por su parte, Juneau et al.<sup>45</sup>, en un estudio de cohorte prospectivo, investigaron la prevalencia de la EC en pacientes que se someten a fertilización *in vitro*, utilizaron una muestra de 1000 pacientes, de las cuales 955 pacientes completaron el cribado serológico, lo que investigó este estudio fue la prevalencia de la EC determinada por marcadores séricos en pacientes infértiles. Los autores indicaron que la prevalencia de enfermedad seropositiva fue consistente con la población general y, por lo tanto, la infertilidad por sí sola no parece ser una indicación de detección, además, la detección de suero positivo no pareció afectar los resultados de la fecundación *in vitro* en comparación con aquellas con detección negativa. Sometieron a las pacientes a una DLG de manera informada y se obtuvieron resultados similares a los que consumieron gluten; por lo tanto, no parece que exista una ventaja terapéutica en intervención dietética en aquellas pacientes sometidas a fecundación *in vitro*. Además, Juneau et al.<sup>45</sup> refieren que el estado de seropositividad en este estudio se determinó

mediante pruebas de anticuerpos, que fueron tanto sensibles como específicos. Mencionan que en la población en riesgo EMA tiene una mayor precisión diagnóstica que las pruebas de anticuerpos anti-gliadina.

Por otra parte, de acuerdo con la literatura estudiada, existe una relación estrecha de la EC y la DM1, debido a su origen autoinmune. En relación con esto, Belén et al.<sup>46</sup> en su estudio de cohorte retrospectivo, acerca del cribado de EC en niños y adolescentes con DM1, para determinar cuál estrategia utilizar, emplearon una muestra de 296 pacientes (148 niñas y 148 niños) menores de 18 años con DM1 en seguimiento en un hospital terciario de Madrid, donde recogieron datos de frecuencia de los genotipos DQ2/DQ8 en un subgrupo de pacientes y del coste adicional de realizar HLA para cribado de EC, solamente cuando el haplotipo de riesgo (DQ2/DQ8) fuera negativo. Dando como resultado que 23 pacientes con DM1 (7,77 %) fueron diagnosticados con EC, el 91,3 % de los pacientes en los que se estudió el haplotipo HLA presentaron alelos DQ2 o DQ8. En consecuencia, solo un 8,7 % con haplotipo negativo (no DQ2 ni DQ8) se habrían beneficiado del estudio HLA para evitar su seguimiento serológico. Los autores concluyen que el estudio HLA no es coste-efectivo como método de cribado de EC en la población con DM1, dada la frecuencia de asociación de DM1 con los genotipos de riesgo de desarrollar EC.

Muchos estudios han informado de la asociación entre el síndrome de Down y la enfermedad Celiaca. Sin embargo, la prevalencia de la EC en el síndrome de Down (SD) varía considerablemente entre los estudios del (0-19 %). Es por esto, que Du et al.<sup>47</sup> en su estudio, de tipo metaanálisis, sobre la prevalencia de la EC en pacientes con SD, realizaron una búsqueda sistemática de artículos en bases de datos de PubMed, Web of Science, entre otras, incluyeron estudios clínicos originales que informaron datos sobre la prevalencia de la EC en pacientes con SD. El análisis conjunto, basado en 31 estudios, en el que incluyeron 4383 individuos, reveló una prevalencia de EC confirmada por biopsia de 5,8 % en pacientes con SD, además, refieren que el análisis de subgrupos mostró una prevalencia ligeramente mayor de EC en niños con SD (6,6 %; 17 estudios), que en muestras mixtas por edad con niños y adultos (5.1 %; 13 estudios). Por otra parte, explican que la mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis eran de Europa y América. Por último, estos autores concluyen

que los niños con SD tenían una alta prevalencia con EC (más de uno de cada veinte), mencionan, además, que la prevalencia es lo suficientemente alta como para motivar la detección de EC en niños con SD.

En esta misma línea, Liu et.<sup>48</sup> en un estudio cohorte retrospectivo, acerca de la detección de rutina para la EC en niños con SD, donde utilizaron una muestra de 1317 niños con SD que recibieron tratamiento en una sola institución entre 2011 y 2017. Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión de diagnóstico de EC entre 1 mes y 22 años de edad y SD, se recopilaron detalles clínicos que incluyeron los resultados de las pruebas de detección de la EC, el motivo del diagnóstico y/o prueba, los síntomas, las notas nutricionales, demografía, así como comorbilidades. Dentro de los resultados destaca lo siguiente: la prevalencia de la EC en niños con SD de 3 años fue de 9,8 %, la edad promedio del diagnóstico fue 9,2 años, con un retraso promedio de 2,85 años, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico para los niños identificados clínicamente en comparación con 1,69 años para los niños identificados a través de exámenes de rutina. Los resultados sugieren la necesidad de un cribado rutinario de la EC en niños con SD para mejorar la detección de casos y evitar retrasos en el diagnóstico de esta enfermedad, así como las consecuencias en la salud, que podrían presentarse debido a esto.

Debido a que la EC se caracteriza por una respuesta inflamatoria intestinal crónica desencadenada por la ingestión de gluten, llevando a un grado de atrofia vellositaria y a una potencial malabsorción de nutrientes, es que la anemia ferropénica es uno de los rasgos clínicos comúnmente relacionados con la EC, impactando la calidad de vida de los pacientes con EC. En relación con lo anterior, Lasa et al.<sup>49</sup> en un estudio llevado a cabo con el diseño de casos y controles, acerca de la anemia ferropénica como presentación de EC subclínica en una población de Argentina. Se reclutó a 135 pacientes con anemia y 133 controles (voluntarios sanos de la comunidad), la prevalencia de EC fue mayor en el grupo de anemia (11,11 % vs 1,51 %) el 73,3 % de los celíacos en el grupo de anémicos presentó algún signo endoscópico de atrofia vellositaria, mientras que el 100 % de los celíacos en el grupo control presentaron por lo menos un signo endoscópico. Estos autores concluyen que los pacientes con anemia ferropénica poseen un riesgo incrementado de EC, y un porcentaje no depreciable

puede no presentar signos endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria. En relación con lo expuesto por estos autores, la anemia por malabsorción es una de las manifestaciones extraintestinales más comunes de la EC subclínica, además, refieren que uno de los mecanismos responsables del desarrollo de anemia es la EC, se ha observado mayor deficiencia de hierro debido a malabsorción<sup>49</sup>.

También, se menciona que los sujetos con autoinmunidad tiroidea pertenecen a los grupos de riesgo para desarrollar EC, ya que su etiopatogenia genética e inmunológica tienen mayor riesgo de desarrollarla. En cuanto a lo anterior, Manulak et al.<sup>50</sup>, en un estudio transversal y descriptivo acerca de la EC en individuos con autoinmunidad tiroidea que concurrían a un centro de atención pública de la provincia de Misiones, determinaron las hormonas tiroideas, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina por método quimioluminiscencia para conocer el estado de la función tiroidea de los individuos con enfermedad tiroidea autoinmune. La enfermedad celíaca se buscó mediante valoración en suero de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA por técnica ELISA más dosaje de IgA total y se confirmó con la realización de biopsia endoscópica de intestino delgado. La muestra que se utilizó fue de 292 individuos con enfermedad tiroidea autoinmune, de los cuales 241 sujetos tenían tiroiditis de Hashimoto y 51 con enfermedad de Graves-Basedow. Los autores hallaron 18 pacientes con serología positiva para EC y se confirmaron 16 celíacos.

Además, mencionan que la frecuencia de EC en la enfermedad tiroidea autoinmune fue de 5,47 %, entre los celíacos detectados, 15 (94 %) de ellos tenían tiroiditis de Hashimoto, no encontrándose relación entre las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune y EC. Estos autores hacen referencia a la asociación etiopatogénica de la EC y enfermedades tiroideas autoinmunes, refiriendo que los pacientes afectados por enfermedades autoinmunes pasan años con un diagnóstico incorrecto, mencionan que cuando un paciente posee alguna otra enfermedad autoinmune, además de la EC, esta última entidad es frecuentemente silente y lo habitual es que la otra enfermedad autoinmune sea diagnosticada primero, favoreciendo a un efecto negativo sobre la calidad de vida de las personas con esta patología, debido a que

el diagnóstico tardío o la ausencia de este, se encuentran relacionados con la continuidad de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo<sup>50</sup>.

Por su parte, Real et al.<sup>51</sup>, en su estudio observacional, prospectivo y multicéntrico acerca de la EC silente en pacientes adultos con enfermedades tiroideas autoinmunes, indican que la población en estudio estuvo constituida por varones y mujeres, mayores de 18 años, portadores de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, que consultaron en el Hospital Nacional (Itauguá), el Policlínico Municipal (Asunción) y el Hospital de Policía Rigoberto Caballero (Asunción) del año 2018 al 2019. Fueron incluidos todos aquellos sujetos que accedieron a la determinación anticuerpo IgA antitransglutaminasa tisular y la IgA sérica. Se excluyeron a los conocidos portadores de EC, portadores de deficiencia de IgA, pacientes en tratamiento inmunosupresor por vía sistémica, hipotiroidismo congénito, postratamiento con yodo radioactivo y postratamiento quirúrgico.

Dentro de los resultados fueron contactados 87 pacientes con trastornos tiroideos, la edad promedio de los pacientes fue de 50 años, y hubo predominio del sexo femenino. Además, se detectaron anticuerpos antitransglutaminasa positivo en tres pacientes, siendo todos del sexo femenino. No se detectó déficit de IgA sérica. La biopsia duodenal confirmó la presencia de lesiones compatibles con EC en los tres casos positivos. Se concluye que la frecuencia de EC silente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves fue 13 %, estos autores también apoyan la importancia de la realización de pruebas de tamizaje en grupos de riesgo, para evitar retrasos diagnósticos y todo lo que esto podría afectar de manera negativa en la calidad de vida de estos pacientes<sup>51</sup>.

Los trastornos motores, hormonales, neuroendocrinos y del estado de inmunosupresión que presenta el paciente con EC, que es considerado parte de la patogenia de esta enfermedad conllevan al desarrollo de alteraciones digestivas; por lo cual, Vallejos et al.<sup>52</sup> realizan un estudio de casos y controles, para determinar si la celiaquía se asocia con el desarrollo de lesiones preneoplásicas del tubo digestivo superior. El tamaño del universo fue de 1104 pacientes de ambos géneros entre 15-90 años, los cuales fueron divididos en grupos de casos (552 pacientes celíacos) y un grupo control (552 pacientes no celíacos) todos con sintomatología gastrointestinal inespecífica, tales como dispepsia, dolor abdominal,

flatulencia fétida y no fétida, distensión abdominal, y con endoscopia digestiva alta realizada. Se eligió, de forma aleatoria, una muestra de 297 pacientes, tanto para el grupo caso como el de control (nivel de confianza de 95 % y un margen de error de 4 %), de 297 pacientes evaluados, se excluyeron 60 sujetos por presencia de hemorragia digestiva alta, teniendo finalmente una muestra de 237, se obtuvo 154 (69 %) pacientes con lesiones preneoplásicas y potenciales para el desarrollo de estas en el tubo digestivo alto.

Estos autores concluyen que, con los resultados obtenidos, existe una mayor prevalencia de pacientes celíacos con lesiones preneoplásicas (metaplasia intestinal esofágica y gástrica, atrofia gástrica, displasias) y que la estimación del riesgo para el desarrollo de estas es de siete a nueve veces mayor, frente al grupo no celíaco; demostrando así la importancia del diagnóstico, pesquisa y tratamiento precoz de esta patología, para evitar el desarrollo de lesiones que podrían considerarse irreversibles, tanto en el sistema gastrointestinal como en el extradigestivo<sup>52</sup>.

#### **4.2. Resultados del segundo objetivo específico**

Por otra parte, el segundo objetivo específico de esta investigación es identificar las nuevas estrategias terapéuticas y los tratamientos convencionales utilizados actualmente en pacientes con enfermedad celíaca. Como ya se mencionó anteriormente en el marco teórico, a continuación, se presentarán artículos científicos donde se evidencian las nuevas estrategias terapéuticas en estudio, y los efectos que se han generado, que podrían impactar en la calidad de vida de estos pacientes.

Actualmente, se ha desarrollado un nuevo fármaco para el tratamiento de la intolerancia al gluten en pacientes con EC: el inhibidor de la transglutaminasa ZED 1227, este fármaco se basa en un mecanismo de acción específico de la enfermedad. En relación con lo anterior, Schuppan et al.<sup>53</sup>, en su estudio experimental a través de un ensayo aleatorizado de un inhibidor de la transglutaminasa 2(TG2), refieren que esta última es una enzima presente en el intestino delgado que provoca la desamidación de los residuos de glutamina en los péptidos del gluten, lo que aumenta la estimulación de las células T y

provoca lesiones en la mucosa, es por ello que estos autores asocian que la inhibición de la TG2 es un tratamiento potencial para la EC.

Los autores indicados en el párrafo anterior evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento ZED1227, un inhibidor selectivo de la transglutaminasa 2 oral (valorado en 6 semanas), lo hicieron en tres niveles de dosis en comparación con el placebo, en adultos con EC bien controlada que se sometieron a reto diario de gluten. El punto final primario fue la atenuación del daño de la mucosa inducido por el gluten, medido por la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas, los criterios de valoración secundarios incluyeron la densidad de los linfocitos intraepiteliales, la puntuación del índice de síntomas celíacos y la puntuación del cuestionario de EC. De los 163 pacientes que se aleatorizaron, 41 pacientes fueron asignados al grupo de 10 mg de ZED 1227, 41 al grupo de 50 mg, 41 al grupo de 100 mg, 40 al grupo de placebo, 3 no hicieron ZED1227 o placebo. El tratamiento con ZED1227 en los tres niveles de dosis atenuó la lesión de la mucosa duodenal inducida por gluten. En comparación con el placebo, los tres niveles de dosis de ZED1227 impidieron significativamente una disminución en la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas<sup>53</sup>.

Freitag et al.<sup>54</sup> explican que la EC podría tratarse y potencialmente curarse con terapias que restauren la tolerancia las células T a la gliadina. Estos autores realizan un estudio experimental en ratones donde investigan la seguridad y la eficacia de nanopartículas de poli (lactida-co-glicoliolida) de 500 nm cargadas negativamente que encapsulan la proteína de gliadina (TIM-GLIA) en tres modelos de ratón de EC: C57BL/6; RAG1(C57BL/6); y ratones HLA-DQ8; a los ratones se les administraba 1 o 2 inyecciones de TIM-GLIA o nanopartículas control. En los modelos de hipersensibilidad de tipo retardado (modelo 1), el transgénico HLA-DQ8 (modelo 2) y la enteropatía de células T de memoria de gliadina (modelo 3) de EC, las inyecciones intravenosas de TIM-GLIA disminuyeron significativamente la proliferación de células T específicas de la gliadina.

Otra de las estrategias terapéuticas en estudio para la EC es la vacunación contra el gluten. En relación con lo anterior, Truitt et al.<sup>55</sup>, en un estudio experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado doble ciego, realizan un estudio controlado con placebo de NERXVAX2

subcutáneo o intradérmal, para evaluar la farmacocinética plasmática después de la dosis subcutánea e intradérmica de Nexvax2 en pacientes HLA DQ2 (cinco pacientes positivos). La aleatorización fue a inyecciones semisemanales de Nexvax2 (n = 12) o placebo (n = 2), durante un aumento de dosis subcutáneo de 5 semanas y un período de mantenimiento de 2 semanas, este último con cuatro dosis de 900 µg, dos subcutáneas y dos intradérmicas. Se evaluaron los niveles de péptido circulante e interleucina-2 después de la dosis. Los investigadores registraron los eventos adversos experimentados por los pacientes. La dosis subcutánea resultó en una exposición ligeramente mayor. Las respuestas de interleucina-2 se observaron con el desafío del gluten, pero no después de una dosis subcutánea o intradérmica de 900 µg. Los eventos adversos fueron generalmente leves y autolimitados. Se concluye que la dosis subcutánea e intradérmica de Nexvax2 produce una biodisponibilidad similar de los péptidos constituyentes; la escalada de la dosis subcutánea evita una respuesta inmune a los epítomos de gluten dominantes.

Otra diana terapéutica estudiada en la EC es regular la permeabilidad intestinal, con base en lo anterior, surge un nuevo medicamento: acetato de larazotida (AT-1001). Es una antizolunila que funciona como regulador de la permeabilidad intestinal para el tratamiento de la EC. Los investigadores Hoilat et al.<sup>56</sup> realizan un metaanálisis acerca del acetato de larazotida para el tratamiento de la EC. Refieren que realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los ensayos aleatorizados controlados con placebos que examinaron la seguridad y eficacia del acetato de larazotida para pacientes celíacos. Además, mencionan que la búsqueda produjo un total de 91 estudios tras la omisión de los duplicados, después de la selección de título y resumen, se excluyeron 83 estudios y los ocho estudios restantes avanzaron a la detección de texto completo para la elegibilidad, finalmente, un total de cuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión.

Dentro de las características que le asignan al acetato de larazotida se encuentra lo siguiente: restaura el complejo de unión estrecha distorsionando, eludiendo así la permeación intestinal de la gliadina, la sustancia inmunopatogénica generada por el metabolismo del gluten. Estos investigadores describen que, en fase preclínica, el acetato de larazotida representó resultados beneficiosos en términos de aumento de la integridad de la unión apretada y disminución de la permeabilidad paracelular en varios modelos experimentales *in*

*vitro* e *in vivo*<sup>56</sup>. Clínicamente, el acetato de larazotida se ha examinado para su tolerabilidad en dos ensayos clínicos de fase I que comprenden voluntarios sanos. Las dosis únicas y múltiples de acetato de larazotida que iban desde 0,25 mg hasta 36 mg no resultaron en ningún efecto secundario grave relacionado con el medicamento y ninguno de los voluntarios sanos se retiró de estos estudios<sup>56</sup>.

Con respecto al acetato de larazotida frente al placebo para el tratamiento de pacientes con EC, incluyeron cuatro estudios que comprenden un total de 626 pacientes (465 y 161 pacientes recibieron acetato de larazotida y placebo, respectivamente; se concluyó que el acetato de larazotida es superior al placebo para aliviar los síntomas gastrointestinales entre los pacientes que consumían gluten, con un perfil de seguridad bien soportado. Además, refieren que este medicamento puede complementar la DLG, en vez de desplazarla propiamente<sup>56</sup>.

#### **4.3. Tratamiento utilizado actualmente en la EC: Dieta libre de gluten**

Como bien se mencionó anteriormente, parte del segundo objetivo es identificar el tratamiento convencional utilizado actualmente en los pacientes con enfermedad celíaca. A continuación, se presentarán artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión de esta investigación, donde se destaque el impacto de la DLG sobre los pacientes con EC.

La importancia de la adherencia de la DLG es indispensable para el tratamiento de los pacientes que sufren de EC o alergia al gluten, ya que se ha demostrado que mejora los síntomas y manifestaciones extraintestinales, además de disminuir el riesgo de neoplasias gastrointestinales, en especial linfomas. Sin embargo, se ha reportado que el uso continuo de este tipo de dieta aumenta el riesgo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, al usarse una DLG no supervisada por un experto en nutrición y basada únicamente en productos libres de gluten pueden contener una mayor cantidad de hidratos de carbono y grasas, lo cual aporta más calorías en sus versiones con gluten. Por otra parte, este tipo de dietas podría ser deficiente de algunas vitaminas y micronutrientes, como ácido fólico, magnesio, zinc y vitamina B12<sup>57</sup>.

En relación con lo anterior, Remes et al.<sup>57</sup>, en su estudio prospectivo observacional acerca de los efectos de una DLG durante 6 meses sobre el metabolismo en pacientes con EC y controles asintomáticos, reclutaron, de forma consecutiva, a sujetos que acudieron para la evaluación por tener síntomas sugestivos de EC o SGNC. Se excluyeron pacientes que ya tuvieran diagnóstico conocido de EC o SGNC y que estuvieran ya llevando una DLG. El diagnóstico de EC se estableció cuando los pacientes tuvieron positividad para anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular 2, se sospechó de la presencia de SGNC si los sujetos tuvieron serologías y biopsias negativas en su evaluación inicial, pero reportaban síntomas relacionados con la ingestión de gluten. La muestra total de pacientes fue de 66 sujetos (22 EC, 22 SGNC y 22 controles asintomáticos). De forma basal, el 10 % de los pacientes con EC tuvo obesidad, síndrome metabólico (SM), hipertensión y esteatosis hepática. Después de 6 meses, el 20 % de los pacientes desarrolló SM y obesidad. En los pacientes con SGNC la obesidad después de la DLG aumentó en un 5 %, mientras que el 20 % tuvo esteatosis hepática de novo. En el caso de los controles la DLG disminuyó la prevalencia de obesidad en un 10 % sin afectar los otros componentes del SM.

Como conclusión de este estudio, puede decirse que una DLG durante 6 meses aumentó la prevalencia de SM en el 20 % de los pacientes con EC, tal y como se describe en otras poblaciones. Por otro lado, en los pacientes con SGNC este incremento fue del 15 % y 20 % en esteatosis, sin tener cambios importantes en cuanto al peso. En estos pacientes la DLG no proporciona beneficios desde el punto de vista metabólico y sí potencialmente confiere un riesgo. En los sujetos asintomáticos, si bien, la DLG produce una disminución de la obesidad del 10 %, no se asocia con ningún otro beneficio metabólico. Así pues, los beneficios y riesgos metabólicos de una DLG deben considerarse cuando se prescriben este tipo de dietas<sup>57</sup>.

Por su parte, Antún et al.<sup>58</sup>, en un estudio transversal acerca de los factores que inciden en la adherencia a la DLG en adultos celíacos de la Ciudad de Buenos Aires, refieren que encuestaron a 271 personas (89,3 % mujeres; 10,9 % hombres). La mayoría con nivel educativo alto (43,2 %) o medio (54,6 %). El 78,6 % había realizado algún control por la EC en los últimos 12 meses y el 77,8 % había asistido alguna vez al nutricionista para consultar sobre la DLG. El 28,4 % participaba en alguna asociación de celíacos, las que a su vez fueron

las fuentes de información más confiables (61,9 %), seguidas por médicos (58,7 %) y nutricionistas (51,2 %). El símbolo oficial fue la estrategia más utilizada para identificar alimentos libres de gluten. Comer fuera del hogar y viajar fueron las situaciones de mayor dificultad para la realización de la DLG y el costo de los alimentos es percibido como un factor que la obstaculiza. Con respecto a la percepción sobre el nivel de adherencia a la DLG, el 71,8 % de los encuestados consideró que adhería totalmente. Para describir el sentimiento originado por tener que realizar la DLG, las palabras más mencionadas fueron aceptación, placer, bienestar, enojo, impotencia, trastorno y agotamiento (45,3 % fueron términos asociados con sentimientos positivos y 54,7 % con sentimientos negativos). Estos investigadores concluyen que la DLG impone dificultades a las personas con EC. Conocer las percepciones y las estrategias que emplean para poder adherir a la dieta es de gran utilidad en el diseño de intervenciones.

Mohsen et al.<sup>59</sup>, en su estudio retrospectivo acerca del efecto de la DLG entre los pacientes celíacos de 3-12 años en IMC entre 2006 y 2014 en el Hospital de Enseñanza de Nemazee. El objetivo de este estudio era evaluar el impacto de la DLG en el IMC, ya sea favorable o desfavorable, dentro de los métodos que utilizaron fue revisar los registros electrónicos de 44 pacientes con estudio serológico y biopsia intestinal confirmada de EC. Todos los pacientes fueron sometidos a DLG durante 2 años y seguidos de cerca por un gastroenterólogo pediátrico. Los IMC eran categorías de cuatro grupos de bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. El IMC inicial y el IMC de seguimiento se compararon juntos y también se compararon con la población general. En el momento del diagnóstico, el 27,27 % de los sujetos tenían bajo peso, 63,64 % eran normales y el 9,09 % eran obesos. En una GFD, el 66,66 % de los pacientes con bajo peso ganaron peso y se convirtieron en peso normal y el 25 % de peso normal y el 75 % de los pacientes obesos habían aumentado de peso; y en el resto de los pacientes el IMC se mantuvo estable. Los IMC de seguimiento fueron estadísticamente más altos que los IMC iniciales (media 17,17 frente a 15,62). Se concluye que las personas con EC tienen un IMC más bajo que la población regional en el momento del diagnóstico. En el grupo de la DLG, el IMC aumenta significativamente en todas las categorías.

A pesar de lo anterior, existe controversia entre los autores, Barone et al.<sup>60</sup>, en su estudio de tipo metaanálisis acerca del riesgo de obesidad durante una DLG en pacientes pediátricos y adultos con EC, usaron como fuentes de datos PubMed, Scopus y Web of Science se buscaron hasta febrero de 2021 para estudios retrospectivos, transversales y prospectivos que informaban de las categorías de IMC en el diagnóstico de la enfermedad y durante un DLG. Se seleccionaron cuarenta y cinco estudios (7959 pacientes con EC y 20 524 controles sanos). A partir de ello, se concluye que la mayoría de los pacientes celíacos tenían un IMC normal en el momento de la presentación, aunque el IMC medio era significativamente más bajo que el de los controles. La DLG no aumenta el riesgo de tener sobrepeso/obeso, especialmente en los niños. Por último, los autores refieren que la calidad de varios estudios fue subóptima, con un riesgo general moderado o alto de sesgo y heterogeneidad.<sup>60</sup>

Por su parte, Calle et al.<sup>61</sup>, en su revisión bibliográfica acerca de, EC, donde estudia las causas, patología y valoración nutricional de la DLG, mencionan que el objetivo principal de esta revisión era recopilar aquellos trabajos que centraran su atención en determinar las bases moleculares de la EC y que pudieran explicar las deficiencias nutricionales que conllevara la DLG. Estos realizaron una búsqueda bibliográfica a través de datos electrónicos, dando como resultado que numerosos estudios encuentran una deficiencia nutricional de micronutrientes en los pacientes celíacos sin tratar, principalmente en términos de hierro, fibra, ácido fólico, omega -3, vitamina B<sub>12</sub> y Vitamina D. Además, mencionan que se ha observado que la calidad de vida, una vez iniciado el tratamiento (DLG), se ve reducida y conlleva una baja adherencia a la dieta sin gluten, también apoya lo dicho por otros autores, sobre que las dietas libres de gluten llevadas, sin el acompañamiento y supervisión de un nutricionista o especialista en el tema, conllevan a un aumento de riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, metabólicas, sobrepeso y obesidad. Se llega a la conclusión de que la DLG que siguen los pacientes celíacos suele conllevar ciertas deficiencias nutricionales, como, por ejemplo, déficits de vitaminas del grupo B, vitamina D, calcio, hierro, ácido fólico y fibra, lo que se debe principalmente a la deficiente calidad nutricional de los productos sin gluten con respecto a sus equivalentes con gluten y a un bajo seguimiento por parte de los profesionales sanitarios.

Los autores coinciden que la realización de una DLG de forma estricta es fundamental para el control de la enfermedad. Por lo cual, surge el interés científico en formas de analizar la adherencia a la DLG en pacientes celíacos, con el fin de evaluar los posibles factores que pudieran influir en la misma. En relación con lo anterior, Fernández et al.<sup>62</sup> realizan un estudio observacional descriptivo acerca de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes celíacos, e hicieron una determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces con método semicuantitativo y se complementó el cuestionario Celiac Dietary Adherence Test. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y se elaboró una encuesta *ad hoc*. Se incluyeron 80 pacientes, el 92 % era adherente, la edad actual y el tiempo de evolución se asociaron significativamente con la adherencia. La cuarta parte de los encuestados consideraba difícil realizar la dieta. El 60 % consideraba que la variabilidad en el lugar de comida era importante para inducir transgresiones, siendo las fiestas infantiles el principal lugar donde sucedían (66,7 %). Se destaca la escasa variedad (61,4 %) y el elevado coste (98,6 %) de los alimentos sin gluten. Lo anterior, hace relevancia a la importancia del seguimiento de una adecuada adherencia a la DLG, debido a que este aspecto es considerado crucial, para un adecuado curso en el tratamiento de los pacientes con EC.

#### **4.4. Posibles recomendaciones a incluir en el protocolo de atención para las personas con enfermedad celíaca**

El último objetivo específico de esta investigación es generar recomendaciones en torno al uso de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con EC posibles de incluir en los protocolos de abordaje empleados actualmente en los sistemas de salud de Costa Rica. Cabe mencionar que, a nivel nacional, la Caja Costarricense del Seguro Social cuenta con un protocolo de atención clínica para las personas con EC, dentro de los cuales cuenta con una intervención médica sobre el manejo de EC en niños con sospecha o diagnóstico de esta patología (menores de 13 años de edad). Además, incluye un manejo de estos pacientes a partir de los 13 años con sospecha o diagnóstico de EC.<sup>63</sup>

Como se explicó anteriormente, estas nuevas estrategias terapéuticas en estudio de la EC han demostrado beneficios, tanto a nivel de la sintomatología como criterios histológicos medibles en los pacientes con EC, de acuerdo con el nivel de evidencia

anteriormente demostrado. Sin embargo, a pesar del análisis profundo y detallado de la literatura, ninguna de estas terapias ha sido aprobada para su habitual uso.

Se anexan los algoritmos de atención del niño con sospecha de EC en menores y mayores de 13, en los diferentes niveles de atención de centros nacionales de Costa Rica, además del protocolo de atención en el servicio de gastroenterología del Hospital Nacional de Niños.

A continuación, se brindan una serie una de recomendaciones, posibles a incluir en el protocolo de abordaje nacional:

- Lograr el desarrollo de un comité de profesionales compuesto por médicos, nutricionistas y enfermeras, en clínicas y centros hospitalarios, que evalúen a través de la evidencia científica los riesgos que pueden desarrollar los pacientes con EC, individualizando cada caso, para generar una adecuada gestión y asignación de los recursos, que permita el mejoramiento continuo de la calidad de vida a los pacientes con EC.
- Fortalecer el protocolo de atención para los pacientes con EC, aspectos relacionados con la DLG, que favorezcan la adherencia de esta, que incluya una lista de los aspectos que mayormente se han involucrado a transgresiones dietéticas y medidas que contrarresten esta problemática.
- Brindar educación médica continua a los profesionales de salud, con el fin de una adecuada educación y abordaje de los pacientes con EC, que involucre de forma activa la necesidad de investigar estrategias terapéuticas coadyuvantes a la DLG, que es el tratamiento convencional utilizado en centros de salud de Costa Rica.

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1. Conclusiones

En relación con la etiopatogenia de la EC, se ha vinculado serie de patologías de origen autoinmune asociadas con esta enfermedad, dentro de las principales está la DM1, los trastornos tiroideos autoinmunes, la infertilidad y el SD con un riesgo aumentado de desarrollar EC. Con base en lo anterior, se brindan las siguientes conclusiones:

- Las pacientes con infertilidad inexplicada, abortos espontáneos recurrentes o RCIU tienen un riesgo de casi 5 hasta 8 veces mayor de verse afectadas por EC, en comparación con la población general. Además de esto, las mujeres celíacas tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir un aborto espontáneo, RCIU o parto prematuro, en comparación con las mujeres sanas.
- Los niños y adolescentes con DM1 presentan un alto riesgo de desarrollar EC, ya que ambas entidades tienen características genéticas comunes, el cribado diagnóstico en esta población de riesgo es la serología.
- El SD y los trastornos tiroideos autoinmunes son enfermedades frecuentes en las personas que padecen de EC, esta última se presenta mayormente de forma silenciosa, por lo cual deben considerarse población en riesgo.
- La anemia por malabsorción es una de las manifestaciones extraintestinales más comunes de la EC subclínica, dentro de los diferentes mecanismos responsables del desarrollo de anemia es la EC destaca una mayor deficiencia de hierro, debido a malabsorción intestinal que conlleva la patogenia de la EC. Además, los pacientes con anemia ferropénica poseen un riesgo incrementado de EC, y un porcentaje no depreciable puede no presentar signos endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria.

- Existe una mayor prevalencia de pacientes celíacos con lesiones preneoplásicas (metaplasia intestinal esofágica y gástrica, atrofia gástrica, displasias) y la estimación del riesgo para el desarrollo de estas es de siete a nueve veces mayor, frente a pacientes no celíacos.

En relación con las nuevas estrategias terapéuticas de la EC se menciona la siguiente conclusión:

- Las nuevas estrategias terapéuticas para la EC han demostrado en diferentes revisiones y población en estudio, atenuar la lesión de la mucosa duodenal inducida por el gluten, además de cambios histológicos medibles como la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas; asimismo, se comprobó en un estudio experimental en ratones que el mecanismo de encapsular la proteína gliadina, con el fin de producir tolerancia de las células T a la gliadina, indujo la falta de respuesta a la gliadina y redujo los marcadores de inflamación y enteropatía. En esta misma línea de investigación, el acetato de larazotida alivió síntomas gastrointestinales entre los pacientes que consumían gluten, con un perfil de seguridad aceptado. En relación con la vacunación contra el gluten, los investigadores refieren que esta evitaría una respuesta inmune a los epítomos de gluten dominante.

En lo que respecta al tratamiento convencional usado actualmente para los pacientes con EC, siendo este la DLG, se brindan las siguientes conclusiones:

- De acuerdo con la literatura internacional, el pilar del tratamiento para los pacientes con EC es la DLG, la cual ha demostrado que logra resolver los síntomas y mejora el daño histológico en la mayoría de los casos.
- La DLG aumenta el riesgo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, al usarse esta dieta de forma no supervisada por un experto en nutrición y basada únicamente en productos libres de gluten, estos pueden contener una mayor cantidad

de hidratos de carbono y grasas, lo cual aporta más calorías en sus versiones con gluten. Este tipo de dieta podría ser deficiente de algunas vitaminas y micronutrientes, como ácido fólico, magnesio, y vitamina B12.

- Existe controversia entre los diferentes investigadores, hay quienes aseguran que la DLG aumenta de manera significativa el IMC. Sin embargo, otros, a través de diferentes estudios, concluyen que la DLG no aumenta el riesgo de tener sobrepeso u obesidad
- La DLG no es fácil de llevar a cabo y se ha documentado que los pacientes con EC no siguen estrictamente la dieta, existiendo una variabilidad de circunstancias que conllevan a las transgresiones de la dieta, dentro de las que destacan las fiestas infantiles, la escasa variedad de los alimentos, el elevado coste de estos y la contaminación cruzada de los alimentos.

## 5.2. Recomendaciones

- Ante la sospecha clínica o diagnóstica de abortos espontáneos, problemas de infertilidad, RCIU o parto prematuro, sin una etiología clara, a pesar de que no exista sintomatología típica de la EC, la evidencia actual justifica la realización de pruebas serológicas, con el fin de descartar o diagnosticar de forma temprana la EC.
- No se recomienda realizar el estudio HLA, debido a que no es coste-efectivo como método de cribado de EC en la DM1, dada la frecuente asociación de DM1 con los genotipos de riesgo de desarrollar EC.
- Se recomienda la realización de un cribado diagnóstico rutinario para los pacientes con SD y trastornos tiroideos de origen autoinmune, para mejorar la detección de casos y evitar retrasos en el diagnóstico de esta enfermedad, así como las complicaciones que podrían presentarse a largo plazo.
- Se recomienda la realización de un cribado de EC, en aquellos pacientes con anemia ferropénica y respuesta negativa al tratamiento.
- Brindar educación continua para concientizar al personal médico, acerca del diagnóstico, pesquisa y tratamiento precoz de la EC, con el propósito de evitar el desarrollo de lesiones preneoplásicas que aumentan de manera significativa la aparición de ciertos tipos de neoplasias en esta población.
- Concientizar a la población médico-científica sobre la necesidad real que existe de investigar más a cerca de las estrategias terapéuticas no dietéticas en la EC, con el fin de que una de estas estrategias tenga un perfil de bioseguridad, en relación con los beneficios y efectos, en estos pacientes para la posterior aprobación de su uso, coadyuvante al tratamiento convencional, que permita mejorar la calidad de vida de estos pacientes y, además, disminuir el riesgo de complicaciones asociadas.

- Se recomienda el acompañamiento de un nutricionista que evalúe los casos nuevos de EC para educar y guiar la dieta de estos pacientes y así evitar consumo de alimentos contaminados, la contaminación cruzada en el domicilio y otros problemas vinculados con esta terapia.
- No se recomienda la DLG en pacientes que no tengan la necesidad estricta, debido a un diagnóstico médico, pues no se ha relacionado con ningún beneficio metabólico o un bienestar en personas sin ningún trastorno relacionado con la ingesta de gluten y sí potencialmente un riesgo.
- Realizar más estudios en los pacientes con EC, donde se documenten los riesgos y beneficios de la DLG, en poblaciones de estudios más grandes y con un mayor seguimiento de tiempo, con acompañamiento de especialistas en nutrición y gastroenterólogos pediátricos y de adultos.
- Se recomienda a los pacientes con EC la implementación de medidas que aumenten la adherencia a la DLG, tales como la preparación de alimentos libres de gluten al salir de casa, tener un adecuado cuidado a la hora de la preparación de estos alimentos como lavado de manos, cocinar los alimentos libres de gluten primero, no revolver con otros alimentos, revisión estricta de las etiquetas de los alimentos. Además, es importante la educación que se brinde a través del equipo multidisciplinario conformado por médicos y nutricionistas, sobre las implicaciones de no conseguir una adecuada adherencia al tratamiento dietético.

## **CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## Referencias bibliográficas

1. Arias K, Rojas S, Villalobos C. Enfermedad Celíaca: revisión. Revista Ciencia y Salud [Internet]. 2021 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 5(1): 95-101. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/233>

2. Moscoso F, Quera R. Enfermedad Celiaca Revisión. Rev. Med. Condes [Internet]. 2015 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 26 (5): 613-627. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfermedad-celiaca-revision-S0716864015001261>

3. Remes J.M, Uscanga L.F, Acebes R.G, Calderón A.M, Carmona R.I, Cerda E. et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. Revista de gastroenterología de México [Internet]. 2018 (citado 28 de enero 2023); 83 (4) 434-450. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197183/>

4. Franken S.S, García A.M. Enfermedad Celíaca más allá de una enteropatía. Revista médica sinergia [Internet]. 2021 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 6(6): 1-8. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/682/1239>

5. González R, Pereira L, Mohaidle A, Mella J, Fischer C, Medrano M, et al. Riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad celíaca. Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2012 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 42 (2): 87-91. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199326833002.pdf>

6. García M.D, Garfía C, Acuña M.D, Asenio J, Zancada G, Barrio S et al. Prevalencia de la enfermedad celíaca en donantes de sangre de la comunidad de Madrid. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2007 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 99 (6): 337-342. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n6/original5.pdf>

7. Ciruello M.L, Román E, Jiménez J, Rivero M.J, Torres J, Castaño A, et al. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2002 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 57 (4): 321- 326. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403302779344>

8. Casellas F, Lopez J, Malagelada J.R. Percepción del estado de salud en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2005 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 97 (11): 799-804. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v97n11/es\\_original3.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v97n11/es_original3.pdf)

9. Moncilla C, Madrid A.M, Valenzuela J, Morales A, Hurtado C, Smok G, et al. Enfermedad Celíaca del adulto: Experiencia Clínica. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2005 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 133 (11): 1317-1321. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v133n11/art07.pdf>

10. Parada A, Méndez C, Aguirre C. Sobrepeso y obesidad en la enfermedad celíaca activa: posibles mecanismos fisiopatológicos. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2019 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 46 (4): 485-490. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v46n4/0717-7518-rchnut-46-04-0485.pdf>

11. Baldera K, Chaupis D, Carcamo C, Holmes K, Garcia P. Seroprevalencia poblacional de la enfermedad celíaca en zonas urbanas del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2020 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 37 (1) 63-66. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2020.v37n1/63-66/es>

12. Parada A, Aguirre C, Pérez F. Sobrepeso y obesidad en la enfermedad celíaca: expresión de perfil de interluquinas Th17. *Rev Nutr Hosp* [Internet]. 2018 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 35 (4): 957-961. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35n4/1699-5198-nh-35-04-00957.pdf>

13. Sanjinés L, Martínez M, Magliano J. Dermatitis herpetiforme como carta de presentación de la enfermedad celíaca. *Rev Uruguaya de Medicina Interna* [Internet]. 2016

(consultado el sábado 28 de enero del 2023): 1 (1): 5-11. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n1/v1n1a03.pdf>

14. Castañeda Guillot C. Enfermedad Celíaca en Cuba y sus cuarenta años de experiencias y realidades para su diagnóstico. Rev Cubana de Pediatría [Internet]. 2016 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 88 (4): 483- 497. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v88n4/ped08416.pdf>

15. Brenes F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. En: Rodrigo L, Salvador A. Enfermedad Celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1ª ed. España: OmniaScience; 2013. 203-218.

16. Camacho R, Rodríguez F, Castro C, Villalobos M, Hoffman Y. Enfermedad celíaca e infertilidad no explicada: papel del tamizaje. Revisión de la literatura. Revista ciencia & Salud: Integrando conocimientos [Internet]. 2020 (consultado el sábado 28 de enero del 2023): 4 (3): 115-122. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/153/217>

17. Suárez M.J, Solano M, Zúñiga M, Salazar L. Prevalencia de los haplotipos DQ2 y DQ8 en pacientes referidos al CIHATA por estudio de enfermedad celíaca en los años 2013-2015. Revista médica de la Universidad de Costa Rica [Internet]. 2015 (consultado el domingo 29 de enero del 2023): 9 (2): 63-67. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/22015/22196>

18. Jaude N, González I. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Rev. Med Clin Condes [Internet]. 2012 (citado 29 enero 2023); 23 (4) 464-472. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-inmunopatogenia-enfermedades-autoinmunes-S0716864012703371>

19. Monserrat J, Gómez AM, Sosa MD, Prieto A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. Medicine [Internet]. 2017 (citado el 29 enero 2023); 12 (24) 1369-1378. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-pdf-S0304541216302311?newsletter=true>

20. Bruce K, Bruce S. Berne y Levy Fisiología. 7ª ed. España: Elsevier Masson; 2018.
21. Hall E J. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. España: Elsevier; 2016.
22. Gaforina Andrades A. El estrés y el sistema digestivo [Tesis de licenciatura en farmacia]. Sevilla, España: Universidad de Sevilla; 2017.
23. Chonillo J.A, Mera H.P, Zambrano M.J, Garcia A.L. Enfermedad Celíaca revisión. Salud & Ciencias Médicas [Internet]. 2022 (citado el 29 de enero 2023); 2 (1) 53-69. Disponible en: <https://saludycienciasmedicas.uleam.edu.ec/index.php/salud/article/view/36/43>
24. Cobos O.J, Hernández G.A, Remes J.M. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. Rev Med interna de México [Internet]. 2017 (citado el 29 de enero 2023); 33 (4): 487-502. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n4/0186-4866-mim-33-04-00487.pdf>
25. Herrera M.J, Hermoso M, Quera R. Enfermedad celíaca y su patogenia. Rev Med Chile [Internet]. 2009 (citado 29 enero 2023); 137 (12) 1617- 1626. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009001200012&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009001200012&script=sci_arttext)
26. Federación de Asociaciones de Celíacos de España. Manual de la enfermedad celíaca. 2da edición. España: Federación de asociaciones de celíacos de España (FACE); 2021.
27. Montoro M, Domínguez M. Enfermedad Celiaca en el adulto. En: Rodrigo L, Salvador A. Enfermedad Celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1ª ed. España: OmniaScience; 2013. 233-284.
28. Solano D, Quesada D. Enfermedad celíaca y desarrollo de patologías secundarias. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2020 (citado 30 enero 2023); 24 (4): 291-305. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Medicinalaboratorio/2020/vol24/no4/3.pdf>

29. Buedo P.E, Buffone I.R. Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2014 (citado 31 de enero 2023); 7 (3) 212-219. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v7n3/05\\_especial3.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v7n3/05_especial3.pdf)

30. Parra A, Agüero C, Cimmino D, González N, Ibañez P, Pedreira S. Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. En: Rodrigo L, Salvador A. Enfermedad Celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1ª ed. España: OmniaScience; 2013. 171-202.

31. Bai J.C. Enfermedad celíaca una actualización para clínicos. Separata [Internet]. 2017 (citado 31 de enero 2023); 25 (1): 3-27. Disponible en: [https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2017\\_%20Enfermedad\\_%20Cel\\_%C3%A0Daca.pdf](https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2017_%20Enfermedad_%20Cel_%C3%A0Daca.pdf)

32. Real Delor R.E. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An Fac Med [Internet]. 2016 (citado 02 de febrero 2023); 77 (4): 397-402. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v77n4/a13v77n4.pdf>

33. Román E, Castillejo G, Ciruello M, Donat E, Polanco I, Sánchez F et al. Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPHGAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2020 (citado 02 de febrero 2023); 92 (2): 110e1- 110e9. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403319304175>

34. Villanueva Flores R. El gluten del trigo y su rol en la industria de la panificación. Ingeniería industrial [Internet]. 2014 (citado 02 de febrero 2023); 1 (32): 231- 246. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3374/337432679010.pdf>

35. Vaquero L, Rodríguez L, León F, Jorquera F, Vivas S. Nuevas terapias en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Gastroenterol hepatol [Internet]. 2017 (citado 05 de febrero 2023) 41 (4): 191- 204. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570518300013>

36. Rueda G, Pinto M.I. Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica.? Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2021 (citado 06 de febrero 2023) 51 (4): 394- 402. Disponible en: <https://actagastro.org/numeros-antteriores/2021/Vol-51-N4/Vol51N4-PDF06.pdf>

37. Balletero Fernández C. Efecto de la dieta sin gluten en el estado nutricional de personas con enfermedad celíaca. [Tesis de doctorado en medicina] Madrid, España: Universidad CEU San Pablo; 2021.

38. Rubio Tapia A. Seguimiento médico del paciente celíaco. En: Rodrigo L, Salvador A. Enfermedad Celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1ª ed. España: OmniaScience; 2013. 377-387.

39. Uscátegui Pañuela R.M. La moda de las dietas sin gluten. Perspectivas en nutrición humana [Internet]. 2018 (citado 08 de febrero 2023) 20 (2): 125-128. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/penh/v20n2/0124-4108-penh-20-02-00125.pdf>

40. Lasa J, Rausch A, Zubiaurre I. Riesgo de adenomas colorrectales en pacientes con enfermedad celíaca: una revisión sistemática y metaanálisis. Rev. Gastroenterol. Méx. [Internet]. 2018 (citado 09 de febrero 2023) 83 (2): 91-97. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090618300156>

41. Heredia C, Castro F, Palma J. Enfermedad celíaca del adulto. Rev. Méd Chile [Internet]. 2007 (citado 09 de febrero 2023) 135 (9): 1186-1194. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v135n9/art15.pdf>

42. Mora Escalante E. Criterios para elaborar un artículo científico. Rev. Enf en Costa Rica [Internet]. 2010 (citado 09 de febrero 2023) 31(1): 31- 36. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/enfermeria/v31n1/art7.pdf>

43. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 6a ed. México: Mc Graw Hill; 2014.

44. Tersigni C, Castellani R, De waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: Meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 (citado 12 de febrero 2023) 20 (4): 582–93. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article/20/4/582/833777>

45. Juneau C.R, Franasiak J.M, Goodman L.R, Marín D, Scott K, Morin SJ, et al. Celiac disease is not more prevalent in patients undergoing in vitro fertilization and does not affect reproductive outcomes with or without treatment: a large prospective cohort study. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 (citado 12 de febrero 2023) 110 (3): 437–42. Disponible en: [https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282 %2818 %2930285-1](https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2818%2930285-1)

46. Belén M, Márquez C, Guerra E, Ruiz J, Barrio R, Martín M et al. Cribado de enfermedad celíaca en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: ¿Qué estrategia utilizar? *Rev. EDN* [Internet]. 2021 (citado 12 de febrero 2023) 68 (3): 153-158. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016420301154>

47. Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalencia de la enfermedad celíaca en pacientes con síndrome de Down: un metaanálisis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 (citado 12 de febrero 2023) 9 (4): 5387-5396. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797057/>

48. Liu E, Wolter K, Marmolejo J, Daniel D, Prince G, Hickey F. Routine Screening for Celiac Disease in Children with Down Syndrome Improves Case Finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 (citado 12 de febrero 2023) 71 (2): 252- 256. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304557/>

49. Lasa J.S, Olivera P, Soifer L, Moore R. La anemia ferropénica como presentación de enfermedad celíaca subclínica en una población Argentina. *RGMX* [Internet]. 2017 (citado 12 de febrero 2023) 82 (3): 270-273. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090617300745>

50. Manulak M.A, López M.S, Haisetel M, Fermoselle G, Mir C.N. Enfermedad celíaca en individuos con autoinmunidad tiroidea que concurren a un centro de atención pública de la provincia de misiones. RAEM [Internet]. 2019 (citado 12 de febrero 2023) 56 (2): 34 – 41. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v56n2/1851-3034-raem-56-02-50.pdf>

51. Real R.E, Valenzuela J.A, González N.R. Enfermedad celíaca silente en pacientes adultos con enfermedades tiroideas autoinmunes. An. Fac. Cienc. Méd (Asunción) [Internet]. 2020 (citado 12 de febrero 2023) 53 (1): 71-80. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v53n1/1816-8949-anales-53-01-71.pdf>

52. Vallejos A.M, Köller J. Enfermedad celíaca y lesiones preneoplásicas del tubo digestivo alto. GMB [Internet]. 2021 (citado 12 de febrero 2023) 44 (1): 15-18. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v44n1/v44n1a3.pdf>

53. Schuppan D, Mäki M, Lundin K.E, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A randomized trial of a transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease. N Engl J Med [Internet]. 2021 (citado 12 de febrero 2023) 385 (1): 35–45. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2032441?articleTools=true>

54. Freitag TL, Podojil JR, Pearson RM, Fokta FJ, Sahl C, Messing M, et al. Gliadin nanoparticles induce immune tolerance to gliadin in mouse models of celiac disease. Gastroenterology [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2023] 158 (6): 1667-1681.e12. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30157-8/fulltext?fbclid=IwAR1VToX2PG2vmhfeX05xSar2KB\\_AbJflfbwdsHIv6Gliym0Orrtkdq b8PQ](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30157-8/fulltext?fbclid=IwAR1VToX2PG2vmhfeX05xSar2KB_AbJflfbwdsHIv6Gliym0Orrtkdq b8PQ)

55. Truitt K.E, Daveson J.M, Ee HC, Goel G, MacDougall J, Neff K, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease.

Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019 [citado el 17 de febrero de 2023] 50 (5): 547–55. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15435>

56. Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2022 [citado el 17 de febrero de 2023] 46 (1): 101- 782. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210740121001613>

57. Remes JM, Cobos OJ, Rivera X, Hernández G, de la Cruz-Patiño E, Uscanga LF. Efectos de una dieta libre de gluten (DLG) durante 6 meses sobre el metabolismo en pacientes con enfermedad celíaca, sensibilidad al gluten no celíaca y controles asintomáticos. Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed) [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2023] 85(2):109–17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090619300242>

58. Antún M.C, González V.B, Ruggiero M, Lava M.P, Naranja K, Alonso N, et al. Factores que inciden en la adherencia a la dieta libre de gluten en adultos celíacos de la ciudad Autónoma de Buenos Aires. DIATE (B.Aires) [Internet]. 2017 [citado el 17 de febrero de 2023] 35 (161): 10-18. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/diaeta/v35n161/v35n161a03.pdf>

59. Mohsen S, Ostovar S, Ataollahi M, Javaherizadeh H. El efecto de la dieta sin gluten entre los pacientes celíacos de 3 a 12 años en el IMC entre 2006 y 2014 en el hospital de enseñanza de Nemazee. Rev Gastroenterol Perú [Internet]. 2017 [citado el 17 de febrero de 2023] 37 (4): 323- 328. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459801/>

60. Barone M, Iannone A, Cristofori F, Dargenio VN, Indrio F, Verduci E, et al. Risk of obesity during a gluten-free diet in pediatric and adult patients with celiac disease: a systematic review with meta-analysis. Nutr Rev [Internet]. 2023 [citado el 18 de febrero de 2023];81(3):252–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35947766/>

61. Calle I, Ros G, Peñalver R, Nieto G. Celiac disease: causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet. A review. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2023] 37 (5): 1043–51. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v37n5/0212-1611-nh-37-5-1043.pdf>

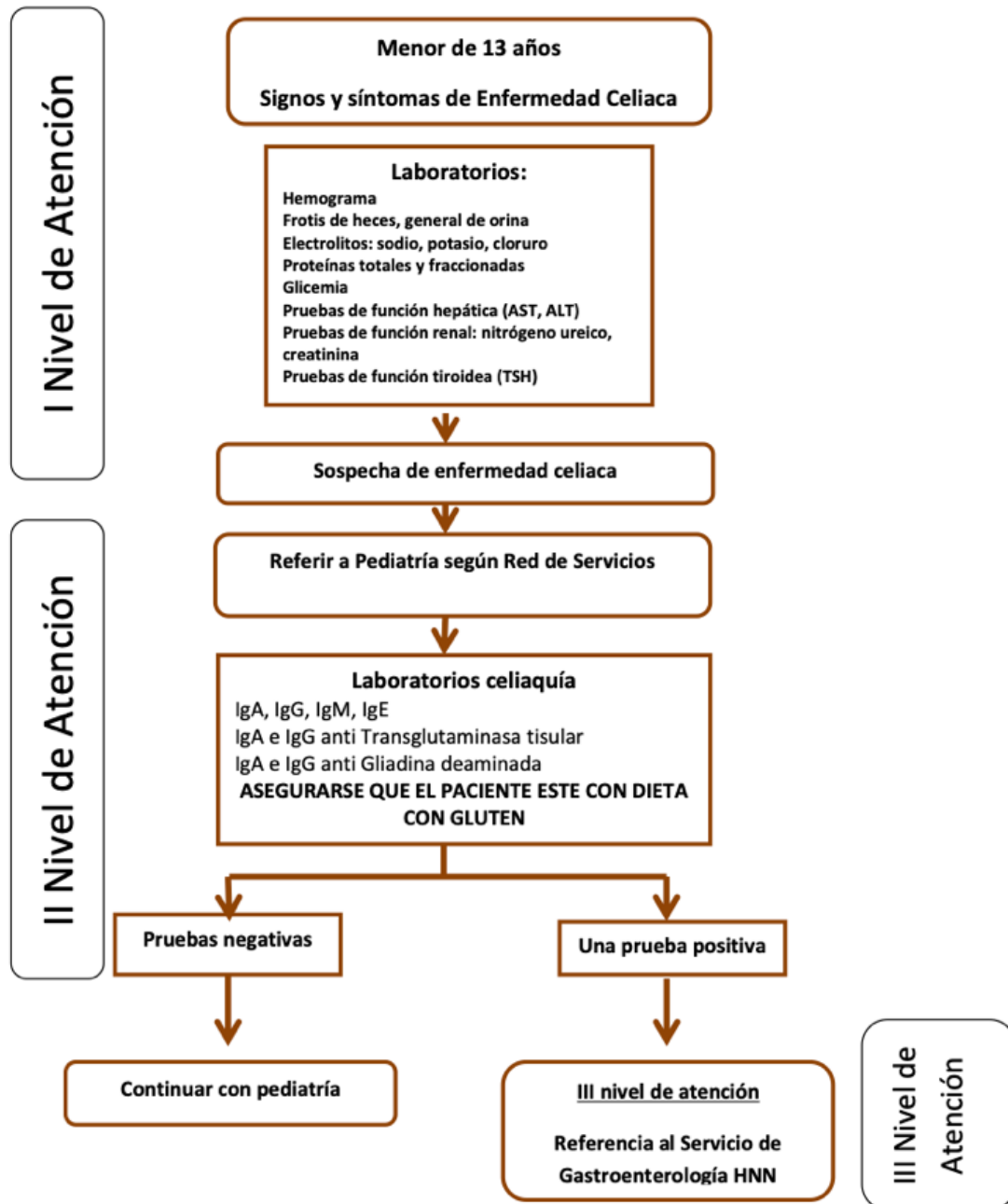
62. Fernández M, Díaz J.J, Jiménez S, Suárez M, Bousoño C. Estudio de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes celíacos. *Analesdepediatria.org*. [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2023] 94 (2021): 377-384. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403320302381>

63. Hevia F, Campos C, Hernández V, Carvajal V, Lezama L, Camacho Z. et al. Protocolo de Atención Clínica: Atención de la persona con enfermedad celíaca [Internet]. *Binasss.sa.cr*. [citado el 21 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/enfermedadceliaca.pdf>

## **CAPÍTULO VII. ANEXOS**

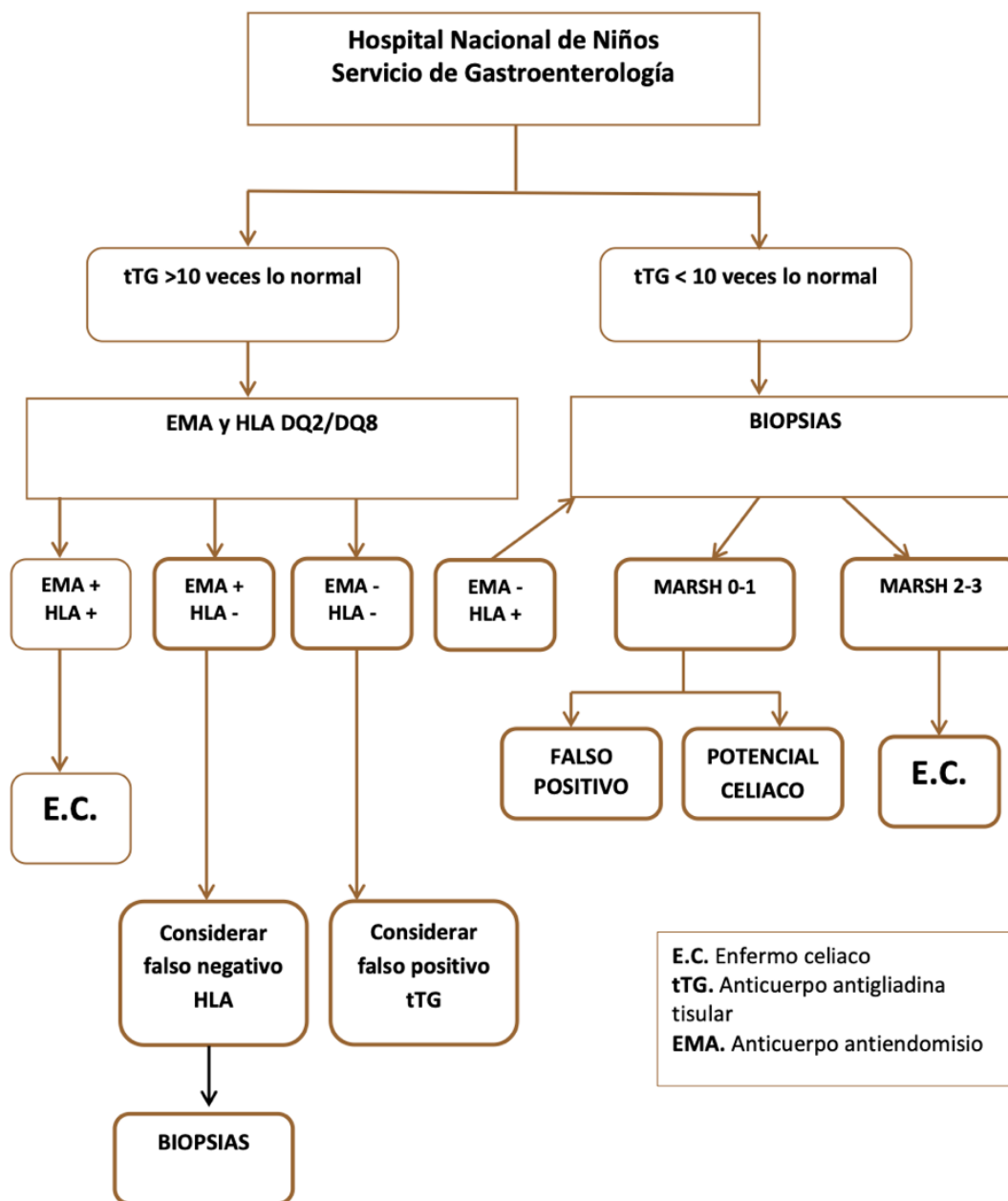
## Anexos

### Anexo 1. Algoritmo de atención del niño o la niña con sospecha de enfermedad celíaca.



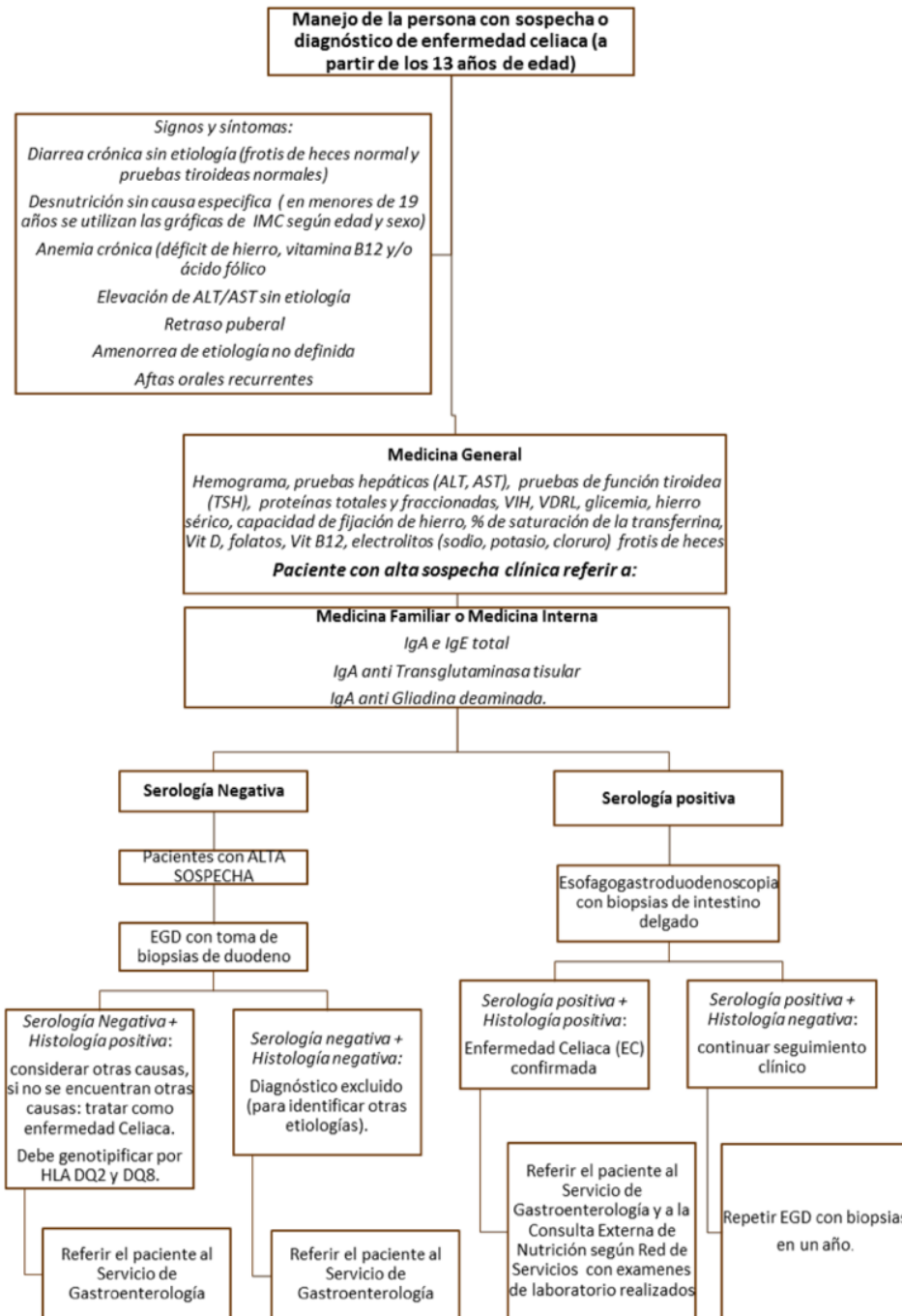
Fuente: Imagen tomada del *Protocolo de Atención Clínica: Atención de la persona con enfermedad celíaca*<sup>63</sup>.

**Anexo 2. Algoritmo de atención en el servicio de gastroenterología Hospital Nacional de Niños.**



Fuente: Imagen tomada del *Protocolo de Atención Clínica: Atención de la persona con enfermedad celíaca*<sup>63</sup>.

**Anexo 3. Algoritmo de atención en pacientes a partir de los 13 años de edad con sospecha de enfermedad celíaca.**



Fuente: Imagen tomada del *Protocolo de Atención Clínica: Atención de la persona con enfermedad celíaca*<sup>63</sup>.

#### Anexo 4. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> / Año <sup>3</sup> /	Ref <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sup>5</sup>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Tersigni C, Castellani R, De waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al./ Hum Reprod Update/ 2014/	44	Celiac disease and reproductive disorders: Meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms.	Análisis	1	N/A	Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase Current Contents, la elegibilidad de los artículos fue evaluada por dos investigadores para seleccionar estudios de casos y controles sobre la aparición de EC en mujeres con y sin trastornos reproductivos y estudios de cohortes que arrojaran la incidencia de trastornos reproductivos en mujeres.	Se encontró que las pacientes con infertilidad inexplicable, abortos espontáneos recurrentes o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) tenían un riesgo significativamente mayor de EC que la población general. Las mujeres celiacas tienen un riesgo mayor de tener un aborto espontáneo, RCIU, bajo peso al nacer y parto prematuro. Concluyendo que los médicos deben investigar a las mujeres con fertilidad inexplicable, abortos espontáneos,

							RCIU, por EC no diagnosticada. Además concluyen que el riesgo de estas complicaciones obstétricas disminuyen con una dieta libre de gluten.
Juneau C.R, Franasiak J.M, Goodman L.R, Marín D, Scott K, Morin SJ, et al./ Fertil Steril/ 2018/	45	Celiac disease is not more prevalent in patients undergoing in vitro fertilization and does not affect reproductive outcomes without treatment: a large prospective cohort study	Cohorte prospectiva	2	1000 pacientes inscritos en el estudio de las cuales (955) completaron el cribado serológico y (968) se sometieron a la extracción de ovocitos.	Los pacientes se sometieron a pruebas de transglutaminasa tisular sérica (tTG) y de endomisio (EMA) IgA para detectar la enfermedad celíaca y completaron una encuesta de 10 preguntas "sí o no" para evaluar su historial médico, pruebas previas, hábitos dietéticos y síntomas pertinentes.	Dieciocho pacientes dieron positivo tanto para tTG como para EMA (1,8 %) y 10 pacientes adicionales (1,0 %) dieron positivo para uno de los dos anticuerpos. El número de ovocitos maduros recuperados, las tasas de fertilización y las tasas de blastulación fueron equivalentes entre pacientes seronegativas y seropositivas. Hubo 987 pacientes que completaron el cuestionario (98,7 %) y 84 informaron estar libres de gluten (8,5 %). Aquellos que informaron no tener gluten no tenían más probabilidades de tener anticuerpos positivos que la población general. Además, una dieta baja en gluten no

							<p>se asoció con marcadores de reserva ovárica, ovocitos recuperados, fertilización, blastulación, implantación sostenida y tasas de pérdida de embarazo.</p> <p>Concluyendo que la prevalencia de enfermedad celíaca seropositiva fue consistente con la de la población general (2,8 %). Los pacientes seropositivos para anticuerpos relacionados con la enfermedad celíaca tuvieron resultados equivalentes a los pacientes seronegativos, y los pacientes con una dieta sin gluten no tuvieron mejores resultados.</p>
Belén M, Márquez C, Guerra E, Ruiz J, Barrio R, Martín M et al./ EDN/ 2021/	46	Cribado de enfermedad celíaca en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: ¿Qué estrategia utilizar?	Cohorte retrospectivo	2	296 pacientes (148 niñas; 148 niños) menores de 18 años con DM1	Se recogieron datos de frecuencia de los genotipos DQ2/DQ8 en un subgrupo de 92 pacientes y del coste adicional de realizar HLA para el cribado de EC. Solo cuando el haplotipo HLA de riesgo (DQ2/DQ8) es negativo no es necesario continuar el estudio serológico seriado para EC.	Veintitrés pacientes con DM1 (7,77 %) fueron diagnosticados de EC. El 91,3 % de los pacientes en los que se estudió el haplotipo HLA presentaron los

							alelos DQ2 o DQ8. En consecuencia, solo un 8,7 % con haplotipo negativo (no DQ2 ni DQ8) se habrían beneficiado del estudio HLA para evitar su seguimiento serológico. Concluyendo que el estudio HLA no es coste-efectivo como método de cribado de EC en la DM1 dada la frecuente asociación de DM1 con los genotipos de riesgo de desarrollar EC.
Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y./ Oncotarget/ 2017/	47	Prevalencia de la enfermedad celíaca en pacientes con síndrome de Down: un metaanálisis.	Metaanálisis	1	Basado en 31 estudios que incluyeron (4383) individuos.	Una búsqueda sistemática de artículos en inglés de Pubmed, Web of Science y CNKI sin limitación de año. Los datos fueron extraídos por dos observadores independientes y agrupados utilizando un modelo de efectos aleatorios por el software Comprehensive Meta-Analysis Version 2.	Se reveló una prevalencia de EC confirmada por biopsia del 5,8 % (en pacientes con SD). El análisis de subgrupos mostró una prevalencia ligeramente mayor de EC en niños con SD (6,6 %; 17 estudios),

							<p>que en muestras mixtas por edad con niños y adultos (5.1 %; 13 estudios).</p> <p>Además, la mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis fueron de Europa y América, con una prevalencia de enfermedad celíaca del 6 % (21 estudios) y del 5,7 % (6 estudios) en pacientes con SD, respectivamente.</p> <p>Concluyendo que los pacientes (niños) con síndrome de Down tenían una alta prevalencia de EC (más de uno de cada veinte). La prevalencia es lo suficientemente alta como para motivar la detección de EC en niños con SD.</p>
Liu E, Wolter K, Marmolejo J, Daniel D, Prince	48	Routine Screening for Celiac	Cohorte retrospectivo	2	1317 niños con síndrome de	Se recopilaron detalles clínicos, que incluyeron los	La prevalencia de la enfermedad celíaca en esta

<p>G, Hickey F./.  Pediatr  Gastroenterol  Nutr/ 2020</p>		<p>Disease in  Children with  Down  Syndrome  Improves  Case Finding.</p>			<p>Down pero  solo 90 niños  cumplieron  con los  criterios de  inclusión</p>	<p>resultados de las  pruebas de detección  de la enfermedad  celíaca, el motivo del  diagnóstico y/o las  pruebas, los  síntomas, las notas  nutricionales, los  datos demográficos,  las comorbilidades y  los resultados.</p>	<p>población de  niños con  síndrome de  Down de 3 años o  más fue del 9,8 %.  La edad media en  el momento del  diagnóstico fue de  9,24 años con un  promedio de 2,85  años desde el  inicio de los  síntomas hasta el  diagnóstico para  los niños  clínicamente  identificados en  comparación con  1,69 años para los  niños  identificados a  través de la  detección de  rutina.  Concluyendo lo  siguiente: los  resultados  sugieren la  necesidad de una  detección  rutinaria de la  enfermedad  celíaca en niños  con síndrome de  Down para  mejorar la  búsqueda de casos</p>
---	--	---	--	--	---	--	---

							y evitar retrasos en el diagnóstico.
Lasa J.S, Olivera P, Soifer L, Moore R./ RGMX / 2017/	49	La anemia ferropénica como presentación de enfermedad celíaca subclínica en una población Argentina.	Casos y controles	3	135 pacientes con anemia (casos) y 133 controles.	Pacientes adultos con anemia ferropénica fueron reclutados para realizarse una endoscopia digestiva alta con biopsia duodenal. Se reclutaron asimismo voluntarios sanos de la comunidad como controles.	La prevalencia de enfermedad celíaca fue mayor en el grupo de anemia (11.11 % vs. 1.51 %, el 73.3 % de los celíacos en el grupo de anémicos presentaron algún signo endoscópico de atrofia vellositaria, mientras que el 100 % de los celíacos en el grupo control presentaron por lo menos un signo endoscópico. Concluyendo que los pacientes con anemia ferropénica presentan un riesgo incrementado de enfermedad celíaca. Hasta un 25 % de estos pacientes pueden no presentar signos endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria.
Manulak M.A, López M.S, Haisetel M, Fermoselle G, Mir C.N./ RAEM/ 2019/	50	Enfermedad celíaca en individuos con autoinmunidad tiroidea que concurren a un centro de atención pública de la provincia de misiones.	Transversal	4	292 individuos mayores de quince años con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA).	El objetivo fue determinar la frecuencia de enfermedad celíaca y describir su relación con las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune en individuos mayores de quince años que consultaron en un hospital público de referencia provincial durante los años 2015-2017, lo	En 292 individuos con enfermedad tiroidea autoinmune, 241 (82 %) sujetos con tiroiditis de Hashimoto y 51 (18 %) con enfermedad de Graves- Basedow, se hallaron 18 pacientes con serología positiva para enfermedad celíaca y se

						hicieron a través de determinación hormonas tiroideas, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina por método quimioluminiscencia para conocer el estado de la función tiroidea de los individuos con enfermedad tiroidea autoinmune. La enfermedad celíaca se buscó mediante valoración en suero de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de tipo IgA por técnica ELISA más dosaje de IgA total y se confirmó con la realización de biopsia endoscópica de intestino delgado.	confirmaron 16 celíacos. La frecuencia de enfermedad celíaca en la enfermedad tiroidea autoinmune fue 5,47 % (IC 95 %: 3,16- 8,74 %). Entre los celíacos detectados, 15 (94 %) de ellos tenían tiroiditis de Hashimoto, no encontrándose relación entre las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca.
Real R.E, Valenzuela J.A, González N.R./ An. Fac. Cienc. Méd (Asunción)/ 2020	51	Enfermedad celíaca silente en pacientes adultos con enfermedades tiroideas autoinmunes.	Observacion al	3	Se contactaron 87 pacientes, pero la muestra final estuvo constituida por 22 sujetos.	Fue realizado en pacientes adultos con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves de tres centros hospitalarios de Paraguay en años 2018-2019. Se determinó la presencia anticuerpos IgA antitransglutaminasa e IgA sérica en aquellos que aceptaron participar del estudio. Se midieron además variables demográficas y clínicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la	La edad media fue 50 años, con predominio del sexo femenino (77 %). Se detectaron anticuerpos para enfermedad celíaca en 3 casos (13 %) y todos fueron confirmados con biopsia duodenal.  Concluyendo que la frecuencia de

						Universidad Nacional de Itapúa.	enfermedad celíaca silente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves fue 13 %.
Vallejos A.M, Köller J./ GMB/ 2021	52	Enfermedad celíaca y lesiones preneoplásicas del tubo digestivo alto.	Casos y controles	3	El tamaño inicial de la población era de 1104 pacientes los cuales fueron divididos en un grupo de casos (552 pacientes celíacos) y un grupo control (552 pacientes no celíacos), de forma aleatoria simple se obtuvo una muestra de 297 pacientes tanto para el grupo casos y control, excluyéndose e 60 sujetos porque no cumplían criterios de inclusión teniendo finalmente una muestra de 237 pacientes tanto para el grupo de casos y controles.	Los datos se obtuvieron tras la revisión del expediente clínico del sistema computarizado del servicio de consulta externa, endoscopia y patología, registrando los resultados en fichas de recolección de datos. Se utilizó el programa IMB SPSS v-20, registrando los resultados en tablas de contingencia y frecuencia.	Del total de casos incluidos (n=237) se obtuvo 154 (69 %) pacientes con lesiones preneoplásicas y potenciales para el desarrollo de las mismas en el tubo digestivo alto; y 83 (35 %) pacientes sin lesión en la endoscopia digestiva. Del grupo control (n=237), 45 (19 %) pacientes fueron identificados con lesiones preneoplásicas y potenciales a las mismas en la endoscopia digestiva, y 192 (81 %) pacientes con mucosa digestiva normal tras el estudio endoscópico. Concluyendo que se observó una asociación estadística y epidemiológica significativa para el grupo de celíacos y las lesiones preneoplásicas en el tubo digestivo alto.
Schuppan D, Mäki M, Lundin K.E, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J,	53	A randomized trial of a transglutaminas	Experimental (ensayo aleatorizado)	1	163 pacientes	En un ensayo de prueba de concepto, evaluamos la eficacia y seguridad de un tratamiento de 6 semanas con	El tratamiento con ZED1227 en los tres niveles de dosis atenuó la lesión de la mucosa duodenal

et al./ N Engl J Med/ 2021		e 2 inhibitor for celiac disease.				ZED1227, un inhibidor selectivo de la transglutaminasa 2 oral, en tres niveles de dosis en comparación con placebo, en adultos con enfermedad celíaca bien controlada que se sometieron a un reto diario de gluten. El punto final primario fue la atenuación del daño de la mucosa inducido por el gluten, medido por la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la densidad de linfocitos intraepiteliales, la puntuación del Índice de síntomas celíacos y la puntuación del Cuestionario de enfermedad celíaca	inducida por el gluten. La diferencia estimada con respecto al placebo en el cambio en la relación media entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas desde el inicio hasta la semana 6 fue de 0,44. Las diferencias estimadas con respecto al placebo en el cambio de la densidad de linfocitos intraepiteliales fueron -2.  Concluyendo que el tratamiento con ZED1227 atenuó el daño de la mucosa duodenal inducido por el gluten en pacientes con enfermedad celíaca.
Freitag TL, Podojil JR, Pearson RM, Fokta FJ, Sahl C, Messing M, et al./ Gastroenterolog/ 2020/	54	Gliadin nanoparticles induce immune tolerance to gliadin in mouse models of celiac disease.	Experimental en ratones.	1	N/A	Realizaron estudios con ratones C57BL/6; RAG1(C57BL/6); y ratones HLA-DQ8. A los ratones se les administraron 1 o 2 inyecciones de cola de TIMP-GLIA o nanopartículas de control.	En los modelos de hipersensibilidad de tipo retardado (modelo 1), el transgénico HLA-DQ8 (modelo 2) y la enteropatía de células T de memoria de gliadina (modelo 3) de enfermedad celíaca, las inyecciones intravenosas de TIMP-GLIA disminuyeron

							significativamente la proliferación de células T específicas de la gliadina. Concluyendo que en ratones con sensibilidad a gliadina, la inyección de nanopartículas de TIMP-GLIA indujo la falta de respuesta a la gliadina y redujo los marcadores de inflamación y enteropatía. Esta estrategia podría desarrollarse para el tratamiento de la enfermedad celíaca.
Truitt K.E, Daveson J.M, Ee HC, Goel G, MacDougall J, Neff K, et al./ . Aliment Pharmacol Ther/ 2019	55	Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease.	Experimental (ensayo clínico aleatorizado)	1	N/A	Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la farmacocinética plasmática después de la dosis subcutánea e intradérmica de Nexvax2 en pacientes HLA DQ2.5 positivos, que tenían síntomas después de un desafío oral de gluten. La aleatorización fue a inyecciones semisemanales de Nexvax2 (n = 12) o placebo (n = 2), durante un aumento de dosis subcutáneo de 5 semanas y un período de mantenimiento de 2 semanas, este último con cuatro dosis de 900 µg, dos subcutáneas y dos intradérmicas. Se evaluaron los niveles	La dosis subcutánea resultó en una exposición ligeramente mayor. Las respuestas de interleucina-2 se observaron con el desafío del gluten, pero no después de una dosis subcutánea o intradérmica de 900 µg. Los eventos adversos fueron generalmente leves y autolimitados. Concluyendo que la dosis subcutánea e intradérmica de Nexvax2 produce una biodisponibilidad similar de los péptidos constituyentes; la escalada de la dosis subcutánea evita una

						de péptido circulante e interleucina-2 después de la dosis. Los investigadores registraron los eventos adversos experimentados por los pacientes.	respuesta inmune a los epítomos de gluten dominantes.
Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, et al./ Clin Res Hepatol Gastroenterol/ 2022/	56	Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Metaanálisis	1	626 pacientes (465 pacientes recibieron acetato de larazotida y 161 pacientes placebo)	Realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los ensayos aleatorizados controlados con placebos que examinaron la seguridad y eficacia del acetato de larazotida para pacientes celíacos. La búsqueda produjo un total de 91 estudios tras la omisión de los duplicados, después de la selección de título y resumen, se excluyeron 83 estudios y los ocho estudios restantes avanzaron a la detección de texto completo para la elegibilidad, finalmente un total de cuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión.	El análisis de subgrupos de pacientes sometidos a un desafío de gluten mostró que el tratamiento con AT-1001 (en comparación con el placebo) se correlacionó significativamente con una mejor mejora sintomática en los dos puntos finales de cambio en la escala total de clasificación de síntomas gastrointestinales.  Concluyendo que el AT-1001 es en gran medida bien soportado y parece de alguna manera superior al placebo para aliviar los síntomas gastrointestinales entre los pacientes con EC sometidos a un desafío de gluten.
Remes JM, Cobos OJ, Rivera X, Hernández G, de la Cruz-Patiño E, Uscanga LF/ Gastroenterol Méx (Engl Ed)/ 2020/	57	Efectos de una dieta libre de gluten (DLG) durante 6 meses sobre el metabolismo en pacientes con enfermedad	Cohorte prospectivo	2	Se incluyeron un total de 66 sujetos (22 EC, 22 SGNC y 22 controles asintomáticos).	Se realizó un estudio prospectivo en donde de forma basal y a los 6 meses se evaluaron los componentes del SM como obesidad, esteatosis hepática, hiperglucemia e hipertensión arterial.	De forma basal el 10 % de los pacientes con EC tuvo obesidad, SM, hipertensión y esteatosis hepática. Después de 6 meses el 20 % de los pacientes desarrolló SM y obesidad). En los pacientes con

		celíaca, sensibilidad al gluten no celíaca y controles asintomáticos.					SGNC la obesidad después de la DLG aumentó en un 5 %, mientras que el 20 % tuvo esteatosis hepática de novo. En el caso de los controles la DLG disminuyó la prevalencia de obesidad en un 10 % (30 % vs. 20 %, ) sin afectar los otros componentes del SM. Concluyendo que los beneficios y riesgos metabólicos de una DLG deben considerarse cuando se prescriben este tipo de dietas en las diferentes poblaciones que optan por este tipo de intervención.
Antún M.C, González V.B, Ruggiero M, Lava M.P, Naranja K, Alonso N, et al./ DIATE (B.Aires)/ 2017	58	Factores que inciden en la adherencia a la dieta libre de gluten en adultos celíacos de la ciudad Autónoma de Buenos Aires.	Transversal	4	271 personas (89,3 % mujeres; 10,9 % hombres).	Se realizaron encuestas entre septiembre de 2015 y diciembre de 2016, autoadministradas a personas con diagnóstico de EC.	La mayoría con nivel educativo alto (43,2 %) o medio (54,6 %), residentes en la CABA (71,6 %). El 78,6 % había realizado algún control por la EC en los últimos 12 meses y el 77,8 % había asistido alguna vez al nutricionista para consultar sobre la DLG. El 28,4 % participaba en alguna asociación de celíacos, las que a su vez fueron las fuentes de información más confiables (61,9 %), seguidas por médicos (58,7 %)

							<p>nutricionistas (51,2 %). El símbolo oficial fue la estrategia más utilizada para identificar alimentos libres de gluten. Comer fuera del hogar y viajar fueron las situaciones de mayor dificultad para la realización de la DLG y el costo de los alimentos es percibido como un factor que la obstaculiza. Con respecto a la percepción sobre el nivel de adherencia a la DLG, el 71,8 % de los encuestados consideró que adhería totalmente. Para describir el sentimiento originado por tener que realizar la DLG, las palabras más mencionadas fueron aceptación, placer, bienestar, enojo, impotencia, trastorno y agotamiento (45,3 % fueron términos asociados a sentimientos positivos y 54,7 % a sentimientos negativos).</p> <p>Concluyendo que la DLG impone dificultades a las personas con EC. Conocer las percepciones y las estrategias que emplean para poder adherir a la</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

							dieta es de gran utilidad en el diseño de intervenciones.
Mohsen S, Ostovar S, Ataollahi M, Javaherizadeh H./ Gastroenterol Perú/ 2017/	59	El efecto de la dieta sin gluten entre los pacientes celíacos de 3 a 12 años en el IMC entre 2006 y 2014 en el hospital de enseñanza de Nemazee.	Cohorte retrospectivo	2	44 pacientes	Revisaron los registros electrónicos de 44 pacientes con estudio serológico y biopsia intestinal confirmada CD que fueron visitados en el hospital Nemazee, Shiraz. Todos los pacientes fueron sometidos a GFD durante 2 años y seguidos de cerca por un gastroenterólogo pediátrico. Los IMC eran categorías de cuatro grupos de bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. El IMC inicial y el IMC de seguimiento se compararon juntos y también se compararon con la población general.	En el momento del diagnóstico, el 27,27 % de los sujetos tenían bajo peso, 63,64 % eran normales y el 9,09 % eran obesos. En una DLG, el 66,66 % de los pacientes con bajo peso ganaron peso y se convirtieron en peso normal y el 25 % de peso normal y el 75 % de los pacientes obesos habían aumentado de peso; y el resto de los pacientes, el IMC se mantuvo estable. Los IMC de seguimiento fueron estadísticamente más altos que los IMC iniciales. Concluyendo que las personas con enfermedad celíaca tienen un IMC más bajo que la población regional en el momento del diagnóstico. En el GFD, el IMC aumenta significativamente en todas las categorías.
Barone M, Iannone A, Cristofori F, Dargenio VN, Indrio F, Verduci E, et al./ Nutr Rev/ 2023/	60	Risk of obesity during a gluten-free diet in pediatric and adult patients with celiac	Metaanálisis	1	Se seleccionaron cuarenta y cinco estudios (7959 pacientes con enfermedad	Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Scopus y Web of Science fueron buscadas hasta febrero de 2021 para estudios retrospectivos, transversales y	El IMC medio de los pacientes celíacos en el momento de la presentación fue significativamente más bajo que el de los controles. Durante una DLG

		disease: a systematic review with meta-analysis.			celíaca y 20 524 controles sanos).	prospectivos que informaban de categorías de IMC en el diagnóstico de la enfermedad y durante una DLG. Los datos fueron extraídos por 2 revisores de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso; se consultó a un tercer revisor, si era necesario. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta Cochrane ROBINS-I.	el IMC medio aumentó significativamente (diferencia media = 1,14 kg/m2 . Concluyendo que la mayoría de los pacientes celíacos tenían un IMC normal en el momento de la presentación, aunque el IMC medio era significativamente más bajo que el de los controles. Un GFD no aumenta el riesgo de tener sobrepeso/obeso, especialmente en los niños. La calidad de varios estudios fue subóptima, con un riesgo general moderado o alto de sesgo y heterogeneidad.
Calle I, Ros G, Peñalver R, Nieto G./ . A review. Nutr Hosp/ 2020/	61	Celiac disease: causes, pathology, and nutritional assessment of gluten-free diet.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de bases de datos electrónicas. El contenido de la revisión se ha centrado en la patogénesis de la enfermedad celíaca y la valoración de la dieta sin gluten que se instaura como tratamiento.	Numerosos estudios encuentran una deficiencia nutricional de micronutrientes en los pacientes celíacos sin tratar, principalmente en términos de calcio, hierro, fibra, ácido fólico, omega-3, vitamina B12 y vitamina D. Se ha observado que la calidad de vida de los pacientes celíacos, una vez iniciado el tratamiento, se ve reducida y que ello conlleva una baja adherencia a la dieta sin gluten. Además, estas

							<p>dietas sin gluten, en el caso de que se sigan sin la supervisión de un especialista en nutrición, conllevan un aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y metabólicas, sobrepeso y obesidad.</p> <p>Concluyendo que a dieta sin gluten que siguen los pacientes celíacos suele conllevar ciertas deficiencias nutricionales como, por ejemplo, déficits de vitaminas del grupo B, vitamina D, calcio, hierro, ácido fólico y fibra, lo que se debe principalmente a la deficiente calidad nutricional de los productos sin gluten con respecto a sus equivalentes con gluten y a un bajo seguimiento por parte de los profesionales sanitarios.</p>
<p>Fernández M, Díaz J.J, Jiménez S, Suárez M, Bousoño C./ Analesdepediatria.org./ 2020/</p>	62	<p>Estudio de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes celíacos.</p>	<p>Observacion al</p>	3	80 pacientes	<p>Se realizó una determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces con método semicuantitativo y se cumplimentó el cuestionario Celiac</p>	<p>El 92,5 % eran adherentes mediante GIP y 86,3 % con Celiac Dietary Adherence Test (concordancia aceptable; Kappa: 0,31. El 83,3 % de</p>

						<p>Dietary Adherence Test. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y se elaboró una encuesta ad hoc.</p>	<p>los pacientes con GIP positivos tenía la última determinación de anticuerpos antitransglutaminasa negativos. La edad actual y el tiempo de evolución se asociaron significativamente con la adherencia. Aquellos con GIP positivos tenían de media 5 años más (y llevaban 52 meses más de DLG. Una cuarta parte de los encuestados consideraba difícil realizar la dieta. El 60 % consideraba que la variabilidad en el lugar de comida era importante para inducir transgresiones, siendo las fiestas infantiles el principal lugar donde sucedían (66,7 %). Se destaca la escasa variedad (61,4 %) y el elevado coste (98,6 %) de los alimentos sin gluten.</p> <p>Concluyendo que la adherencia a la DSG es en general, buena. El análisis de GIP permitió detectar a pacientes no adherentes que en otras circunstancias pasarían desapercibidos. Se deben establecer medidas para</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

							mantener una buena adhesión de manera prolongada, considerando los factores de riesgo y dificultades detectados.
--	--	--	--	--	--	--	--