

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**



**UIA**

**TÍTULO**

Comparar la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en los últimos 5 años, en América Latina

**Nombre de sustentante:**

Kellany Nayara Quesada Solano

**Tutor:**

Dr. Hernán Bolaños Rodríguez

**Año:**

Costa Rica -2022

Modalidad de tesis para optar al título de Licenciatura en Medicina y Cirugía

## **Resumen:**

### Introducción:

La enfermedad celíaca (EC) es conocida a nivel mundial, como un trastorno digestivo autoinmune el cual es desencadenado por la ingesta de gluten en personas predispuestas genéticamente.

Estos pacientes van a desarrollar múltiples manifestaciones. Se dice que, entre más precoz y oportuno sea el diagnóstico, menores serán las manifestaciones o complicaciones que desarrollen los pacientes. Dicho diagnóstico, se basa en la clínica, serología y biopsia intestinal.

El tratamiento, normalmente, lo centralizan en adherirse a una dieta estricta libre de gluten, sin embargo no todos los pacientes reaccionan, positivamente, a este tratamiento, aún después de haberse valorado la adherencia a la dieta.

Por esta razón, se busca investigar y comparar la eficacia de las terapias con las que se aborda en estos pacientes.

### Objetivo General:

Explicar la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.

### Metodología:

El tipo de muestra fue orientado a la Investigación Cualitativa de Muestras Diversas provenientes de diferentes publicaciones de revistas y otros sitios web de importancia a nivel Nacional e Internacional, en donde, conceptualmente, describía la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en los últimos 5 años, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC. Por conveniencia, se utilizaron 23 publicaciones de la siguiente tesis de revisión.

## Conclusiones:

Se concluye que, las diferentes terapias que están en estudio para abordar a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en América Latina, incluyendo a Estados Unidos y España son las siguientes:

- Granos de ingeniería genética, Harinas pretratadas, Proteasas orales, Polímeros secuestra-gluten.
- Anticuerpos neutralizantes de gluten, Infección por anquilostomas, Tolerancia de la mucosa.
- Vacunación frente al gluten.
- Antagonistas receptor zonulina.
- Inhibidores de la transglutaminasa tisular, Inhibidores HLA DQ2
- Anti-integrin  $\alpha 4\beta 7$ , Anti-IFN- $\gamma$ , Anti-TNF- $\alpha$ , Anti-IL15, Anti-CD3
- Anti- $\alpha 4$  integrin Inhibicion de CD40- CD40L.
- Trasplante de médula ósea
- Terapia con células madre mesenquimales

Se concluye, además, que la única terapia aprobada actualmente para tratar a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en América Latina, incluyendo a Estados Unidos y España; es la dieta libre de gluten y el uso de medicamentos para contrarrestar los síntomas.

Sin embargo las terapias que están en estudio van por muy buen camino, esto debido a que se encuentran en Fase II, lo cual pronostica a que si son aprobadas van a venir a solucionar la complejidad de síntomas que presenta la EC, centrándose ya no solo en una dieta libre de gluten; sino, más bien, en la tolerancia de determinado alimento o en solucionar el síntoma en particular.

## **Agradecimientos**

Agradecimiento infinito a Dios, por darme salud y vida para luchar por mi sueño, por guiarme siempre, por darme la fuerza en los momentos difíciles, fueron muchos momentos, unos buenos otros no tanto, pero en la adversidad siempre me guio y mostró la luz para salir adelante.

Mis ángeles en el cielo que sé que desde allá arriba me cuidan y me guían.

A mis padres, gracias, porque lucharon siempre para darme mis estudios, en las buenas y en las malas siempre estaban ahí, y hoy espero ser motivo de orgullo para ustedes, los amo.

Y agradecer a mi tutor por su paciencia y amabilidad en todo este proceso de tesis.

## **Dedicatoria**

Dedico esta Tesis a mí Madre y mí Padre, porque son mi más grande ejemplo de fortaleza, dedicación, perseverancia, porque siempre han estado a mi lado apoyándome en cada momento, y se han esforzado para darme lo mejor.

A mi novio, por ser mi soporte en todo momento y siempre estar incondicionalmente, por su amor y paciencia en todos estos años de estudio, por recordarme día a día que soy capaz de lograr lo que me proponga, y darme ánimos cuando sentía que ya no podía más.

A mis hermanos, mi sobrina y toda mi familia por darme ánimos y estar siempre.

A mis amigas y amigos por compartir este sueño, y siempre tener una palabra alentadora cuando más lo necesite.

Y por último, a mis ángeles en el cielo, porque aunque no estén físicamente, sé que siempre me acompañan y sé que están orgullosos de mí.

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a su amor y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos.

## Tabla de contenidos

Resumen: .....	I
Agradecimientos .....	III
Dedicatoria.....	IV
Tabla de contenidos.....	V
Lista de tablas .....	VII
Lista de figuras .....	VIII
Lista de Algoritmos .....	X
CAPÍTULO I .....	11
1.1 Introducción.....	12
1.2 Planteamiento del problema .....	14
1.3.1. Objetivo General.....	15
1.3.2. Objetivos Específicos.....	15
1.4. Justificación.....	16
1.5. Antecedentes .....	17
1.6. Proyecciones .....	29
CAPÍTULO II .....	30
2. Marco Teórico .....	31
2.1 Antecedentes históricos.....	31
2.2. Antecedentes Internacionales .....	40
2.3 Antecedentes Nacionales.....	80
Tabla 5. Clasificación de grupos de alimentos y productos procesados según aporte de gluten .....	85

2.4. Definiciones.....	131
2.5 Abreviaturas.....	136
CAPÍTULO III .....	138
3.1. Enfoque de la Investigación .....	139
3.2. Diseño de la investigación.....	139
3.3. Tipo de Muestra .....	139
3.4. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	139
3.4.1 Criterios de Inclusión: .....	139
3.4.2. Criterios de Exclusión:.....	140
CAPÍTULO IV .....	141
4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	142
4.2 Unidad de análisis .....	142
4.2.1. Matriz de codificación Investigación con Enfoque Cualitativo .....	142
4.3 Procedimiento de Recolección y Análisis de datos.....	143
4.4 Análisis y resultados.....	144
CAPÍTULO V.....	150
5.1 Conclusiones .....	151
5.2 Recomendaciones .....	152
CAPÍTULO VI.....	153
Referencias Bibliográficas .....	154

## Lista de tablas

Número de tabla	Título	Fuente
Tabla 1	Escala histológica de biopsias duodenales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca	(Modificado según Rostom <i>et al.</i> ) <sup>(118)</sup> .
Tabla 2	. Frecuencia del haplotipo HLA-DQ2 en el mundo	(Modificado según Gujral <i>et al.</i> ) <sup>(153)</sup> .
Tabla 3	Terapias no dietéticas para la enfermedad celiaca (EC) agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas	(Luis Vaquero, 2018) <sup>(198)</sup>
Tabla 4	Comparativo entre la clasificación de Marsh y la Clasificación Corazza-Villanacci	Brenes-Pino F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. <sup>(203)</sup>
Tabla 5	Clasificación de grupos de alimentos y productos procesados según aporte de gluten	Manzur, J.L. <i>et al.</i> <sup>(207)</sup>
Tabla 6	Signos o síntomas para sospecha de enfermedad celiaca en niños y niñas menores de 13 años de edad	ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54 <sup>(214)</sup>
Tabla 7	Signos o síntomas para sospecha de enfermedad celiaca en pacientes a partir de los 13 años de edad	ESPGHAN <sup>(216)</sup>
Tabla 8	Manifestaciones clínicas de alta sospecha de enfermedad celiaca en pacientes a partir de los 13 años de edad	ESPGHAN <sup>(217)</sup>
Tabla 9.	Terapias no dietéticas para la enfermedad celiaca (EC) agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas	(Luis Vaquero, 2018) <sup>(238)</sup>

## Lista de figuras

Número de figura	Título	Fuente
Figura 1.	Genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) asociados a la enfermedad celíaca.	(Figura 1; Pérez,) <sup>(93)</sup> .
Figura 2.	Escala histológica de biopsias duodenales en el diagnóstico de la EC	(Modificado según Rostom <i>et al.</i> ) <sup>(119)</sup> .
Figura 3.	Biopsias ordenadas según la clasificación modificada de Marsh. De izquierda a derecha: Marsh 0, Marsh I, Marsh II, Marsh IIIa, Marsh IIIb y Marsh IIIc	(Kneepkens y Von Blomberg,) <sup>(120)</sup> .
Figura 4.	Síntomas y signos de la enfermedad celíaca en adultos y niños. Condiciones asociadas a pacientes que padecen la enfermedad	(Modificado según Westerberg <i>et al.</i> ) <sup>(123)</sup> .
Figura 5.	Modelo en iceberg de la EC. Se representa que lugar ocuparían las manifestaciones clínicas de la EC según las definiciones de Oslo	(modificada según Pérez) <sup>(143)</sup> .
Figura 6.	Distribución geográfica del consumo de trigo según los datos disponibles en la base de datos de la FAO en el año 2009	(Modificado según Lionetti <i>et al.</i> ) <sup>(149)</sup>
Figura 7.	Distribución geográfica de la prevalencia de la enfermedad celíaca usando datos en el rango de años desde 1950 a 2012	(Modificado según Lionetti <i>et al.</i> ) <sup>(150)</sup> .
Figura 8:	Mapa de la incidencia media de la EC entre 1990 y 2011 en Inglaterra, el norte de Irlanda, Escocia y Gales	(Modificado según West <i>et al.</i> ) <sup>(189)</sup> .
Figura 9.	Presentación clínica de la EC en pacientes agrupadas por	(Modificado según Cilleruelo <i>et al.</i> ) <sup>(194)</sup> .

	grupos de edad. Estudio realizado con 974 nuevos casos de EC en 39 centros españoles	
--	--	--

## Lista de Algoritmos

Algoritmo 1.	Atención del niño o niña con sospecha de enfermedad celiaca
Algoritmo 2.	Atención en el Servicio de Gastroenterología Hospital Nacional de Niños
Algoritmo 3.	Atención en pacientes a partir de los 13 años de edad con sospecha de enfermedad celiaca

# **CAPÍTULO I**

## 1.1 Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es conocida a nivel mundial, como un trastorno digestivo autoinmune el cual es desencadenado por la ingesta de gluten en personas predispuestas genéticamente.

Schumann, et al <sup>(1)</sup> afirma que:

Es una respuesta mediada por células T al gluten se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos, lo que resulta en una enteropatía malabsortiva histológicamente resaltada por la atrofia villosa y la hiperplasia cripta. Los datos recientes apuntan a la capa epitelial como un punto caliente subvalorado en la fisiopatología celíaca hasta la fecha.

Originariamente, la enfermedad celíaca fue considerada un síndrome raro de malabsorción infantil, pero, en la actualidad, se considera una enfermedad que puede ser diagnosticada a cualquier edad Green y Cellier <sup>(2)</sup>, siendo una de las enfermedades gastrointestinales más importante de la sociedad occidental.

El gluten fue descrito, por primera vez, por Giacomo Beccari, profesor de química de la Universidad de Bolonia, que utilizó el término “glutinis” al detectar en la harina de trigo una fracción insoluble.

El gluten es una proteína que se puede encontrar en diferentes productos derivados del trigo, la cebada, la avena y el centeno.

Estos pacientes van a desarrollar múltiples manifestaciones tanto intestinales (dolor abdominal, gases, náuseas, vómitos, disminución o aumento del apetito, estreñimiento o pérdida de peso inexplicable) como manifestaciones inmunológicas, articulares, dermatológicas, neurológicas, etc.

Se dice que, entre más precoz y oportuno sea el diagnóstico de dicha enfermedad, menores serán las manifestaciones o complicaciones que desarrollen los pacientes. Dicho diagnóstico, se basa en la clínica, serología y biopsia intestinal.

El tratamiento, normalmente, lo centralizan en adherirse a una dieta estricta libre de gluten, sin saber si el paciente tiene las condiciones sociales o económicas para adherirse a ello, pero también se ha visto que no todos los pacientes reaccionan, positivamente, a este tratamiento, aún después de haberse valorado la adherencia a la dieta y esto se debe a que, como no todos los pacientes presentan los mismos síntomas, no a todos les va ser eficaz una misma terapia.

Por esta razón, se busca investigar y comparar la eficacia de las terapias con las que se aborda en estos pacientes.

## **1.2 Planteamiento del problema**

La intolerancia al gluten es una enfermedad, con muchos matices, ya que no todos los pacientes tienen los mismos síntomas. Por lo general, solo se abordan las manifestaciones gástricas y se dejan de lado, las manifestaciones: dermatológicas, articulares, inmunológicas, gastrointestinales y neurológicas.

Debido a esta amplia gama de síntomas, así debe ser la variedad de terapias con las que se puede abordar a estos pacientes; ya que, antes el abordaje, se centraba en una dieta sin gluten, lo cual no es efectivo para todos por igual. Por eso, la importancia de comparar la eficacia de las diferentes terapias según la sintomatología de cada paciente.

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo General**

Explicar la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.

### **1.3.2. Objetivos Específicos**

- a) Conocer cuáles son los diferentes síntomas que se pueden presentar en los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.
- b) Identificar las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.
- c) Indagar la eficacia de las diferentes terapias aplicadas en el abordaje de los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.

#### **1.4. Justificación**

A nivel mundial, se conoce la Enfermedad Celíaca como enteropatía sensible o intolerante al gluten, es una reacción inmunológica que perciben los pacientes predispuestos, genéticamente, al consumir gluten. El gluten es una proteína que se encuentra en diferentes productos derivados de: el trigo, la cebada, la avena y el centeno.

Estos pacientes van a desarrollar múltiples manifestaciones tanto intestinales (dolor abdominal, gases, náuseas, vómitos, disminución o aumento del apetito, estreñimiento o pérdida de peso inexplicable) como manifestaciones inmunológicas, dolor óseo y articulares, dermatológicas, neurológicas, cansancio, retraso en el crecimiento, etc.

Se dice que, entre más precoz y oportuno sea el diagnóstico de dicha enfermedad, menores serán las manifestaciones o complicaciones que desarrollen los pacientes. Dicho diagnóstico, se basa en: la clínica, la serología y la biopsia intestinal.

El tratamiento, normalmente, lo centralizan en adherirse a una dieta estricta libre de gluten, sin saber si el paciente tiene las condiciones sociales o económicas para hacer esto; pero, se ha visto que, no todos los pacientes reaccionan positivamente a este tratamiento, aún después de haberse valorado la adherencia a la dieta; esto se debe a que, como no todos los pacientes presentan los mismos síntomas, no a todos les va ser eficaz una misma terapia. Por esto, se busca investigar y comparar la eficacia de las terapias con las que se aborda a estos pacientes.

## 1.5. Antecedentes

La enfermedad celíaca es una condición autoinmune crónica y sistémica accionada por la ingestión del gluten en temas genéticos predispuestos. Actualmente, el único tratamiento efectivo disponible es una dieta estricta y sin gluten de por vida. Sin embargo, los pacientes perciben la abstinencia de gluten como una carga insostenible en su vida y algunos de ellos pueden presentar síntomas persistentes a pesar de una dieta estricta.

Por lo tanto, la dieta sin gluten representa un desafío, lo que lleva a los científicos a buscar tratamientos alternativos o complementarios.

Esta revisión se centrará en las terapias no dietéticas para la enfermedad celíaca destacando seis estrategias terapéuticas: (1) disminución del contenido inmunogénico de gluten antes de que llegue al intestino; (2) secuestrar gluten en la luz intestinal antes de la absorción; (3) bloquear el paso del gluten a través de una barrera intestinal con fugas; (4) prevención del aumento de la inmunorespuesta contra gliadina; (5) amortiguación de la activación inmune aguas abajo; (6) inducción de la tolerancia inmune al gluten. La mayoría de las terapias en desarrollo solo se encuentran en la fase preclínica y solo unas pocas se prueban en ensayos de fase 2b o 3. Aunque los nuevos enfoques aumentan la esperanza de que los celíacos les den la oportunidad de volver al gluten, por el momento una evaluación de precaución de las nuevas terapias sugiere que pueden tener un papel complementario a la abstinencia de gluten, principalmente para prevenir la contaminación inadvertida por gluten. Caio, G., Ciccocioppo, R., Zoli, G., De Giorgio, R., & Volta, U. <sup>(3)</sup>

El artículo anterior, como otros anteriores, hablan de las posibles terapias que se investigan; sin embargo, se encuentran aún en fases preclínicas, pero aún así, estos pacientes siguen esperanzados de que en algún momento pueda llevar su vida o alimentación normal.

La incidencia de trastornos relacionados con el gluten (GRDs) sigue aumentando y su prevalencia mundial se estima en aproximadamente el 5% de la población. La enfermedad celíaca (CD), la dermatitis herpetiformis (DH), la ataxia de gluten (GA), la alergia al trigo (WA) y la sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS) son los cinco principales GRD que presentan una amplia gama de manifestaciones clínicas. El diagnóstico de GRDs puede ser

difícil porque las manifestaciones clínicas típicas y atípicas de los GRD se superponen. En esta revisión, se presentan las definiciones actuales de trastornos relacionados con el gluten, centrándose en sus características clínicas, enfoques diagnósticos y terapéuticos. Llegamos a la conclusión de que los GRD, generalmente, se diagnostican utilizando una combinación de características clínicas, pruebas serológicas y hallazgos histopatológicos. Por lo general, el tratamiento implica una modificación dietética. Taraghikhah, *et al* <sup>(4)</sup>.

Para llegar a un diagnóstico certero, de un paciente quien presenta esta enfermedad celíaca, se deben cumplir varios puntos como: la clínica del paciente, realizarle pruebas serológicas como biopsia para ver la parte histopatológica.

La enfermedad celíaca (DCT) afecta, aproximadamente, al 1% de la mayoría de las poblaciones mundiales. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde síntomas menores hasta malabsorción leve o grave y puede estar asociado con una amplia variedad de enfermedades autoinmunes.

El CeD se desencadena y se mantiene mediante la ingestión de proteínas de gluten del trigo y granos relacionados. Péptidos de gluten que resisten la digestión gastrointestinal se presentan antígenamente a las células T específicas del gluten en la mucosa intestinal a través de HLA-DQ2 o HLA-DQ8, la predisposición genética necesaria para el CeD.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento eficaz o aprobado para CeD que no sea una estricta adhesión a una dieta sin gluten, que es difícil de mantener en entornos profesionales o sociales.

Además, muchos pacientes con DD tienen enfermedad activa a pesar de la adherencia a la dieta debido a una alta sensibilidad a los rastros de gluten. Por lo tanto, se necesitan, urgentemente, tratamientos farmacológicos seguros que complementen la dieta sin gluten. La terapia enzimática oral, que emplea enzimas degradantes del gluten, es un enfoque terapéutico prometedor.

Un requisito previo es que estas enzimas estén activas, bajo condiciones gastroduodenales, neutralicen rápidamente la célula T activando péptidos de gluten y sean seguras para el consumo humano.

Varias enzimas incluyendo endopeptidasas prolíficas, proteasas de cisteína y subtilisinas pueden cortar los péptidos de gluten resistentes a la digestión humana in vitro e in vivo. Ejemplos son varias endopeptidasas prolíficas de fuentes bacterianas, subtilisinas de la bacteria *Rothia* que son colonizadores orales naturales y enzimas sintéticas con actividades optimizadas para degradar el gluten. Sin excepción, estas enzimas deben cortar los dominios de glutamina y prolíneas poco característicos de los péptidos antigénicos de gluten. Además, deben ser estables y activos tanto en el ambiente ácido del estómago como bajo pH casi neutro en el duodeno. Esta revisión se centra en aquellas enzimas que han sido caracterizadas y evaluadas para el tratamiento del CeD, discutiendo su origen y actividades, su evaluación clínica y los desafíos para la aplicación terapéutica. Los desarrollos novedosos incluyen estrategias como el recubrimiento entérico y la modificación genética para aumentar la estabilidad de las enzimas en el tracto digestivo Wei, et al <sup>(5)</sup>

Este artículo habla sobre la urgencia de implementar un tratamiento farmacológico, que complementen las dietas que deben llevar estos pacientes, se habla de enzimas degradantes del gluten, terapias que sean seguras, compatibles tanto con el ácido estomacal, como con un pH bajo compatible con duodeno. Se ve la posibilidad, también, que estos fármacos, tengan recubierta entérica, así como una buena modificación genética que aumente la estabilidad de las enzimas presentes en tracto digestivo.

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno autoinmune común desencadenado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Aunque los mecanismos que son la base de la activación gliadina-mediada de la inmunidad adaptante en CD se hayan caracterizado bien, la regulación de inmunorespuestas naturales y las funciones de ciertas poblaciones inmunes de la célula dentro del propia del epitelio y de la lámina no se entienden bien actualmente. Las células linfoides innatas (ILCs) son tipos de células inmunes innatas que tienen morfología linfoide, carecen de receptores antígeno-específicos, y desempeñan papeles importantes en homeostasis del tejido, inflamación, y inmunorespuestas protectoras contra patógeno.

La información con respecto a la diversidad y a las funciones de ILCs en órganos linfoides y en los sitios de la mucosa ha crecido durante la última década, y los papeles de diversos subconjuntos de ILC en la patogénesis de algunas enfermedades intestinales

inflamatorias se han propuesto. Sin embargo, nuestra comprensión de la contribución de los ILCs hacia la iniciación y progresión de la EC es todavía limitada. En este comentario, discutimos aspectos patofisiológicos actuales de ILCs dentro del aparato gastrointestinal, hallazgos de las investigaciones recientes que caracterizan alteraciones del ILC en cd y CD refractario, y sugerimos las avenidas para la investigación futura. Yu, X., Vargas, J., Green, P., & Bhagat, G. <sup>(6)</sup>

Se expone sobre la correlación de todo el sistema inmunológico con la enfermedad celíaca. Los trastornos relacionados con el gluten (GRD), que incluyen la enfermedad celíaca, la sensibilidad al trigo no celíaco y la alergia al trigo, son afecciones heterogéneas provocadas por la ingestión de granos que contienen gluten.

En conjunto, se estima que su prevalencia es ~5% en la población general, sin embargo, en los últimos años el número de diagnósticos ha estado aumentando rápidamente.

Hasta el día de hoy, el tratamiento estándar de oro para estos trastornos es la eliminación completa de los granos que contienen gluten de la dieta. Aunque esta terapia resulta eficaz en la mayoría de los pacientes, hasta el 30% de las personas afectadas por la GRD continúan presentando síntomas persistentes. Además, se ha demostrado que la dieta sin gluten tiene una mala calidad nutricional y que causa una carga socioeconómica en la calidad de vida de los pacientes. Con el fin de responder a estas cuestiones, la comunidad científica se ha centrado en encontrar terapias no dietéticas adicionales y adyuvantes. En esta revisión, nos centramos en dos trastornos principales relacionados con el gluten, la enfermedad celíaca y la sensibilidad al trigo no celíaco. Delineamos los conocimientos reales sobre los tratamientos potenciales y su eficacia relativa en ensayos preclínicos y clínicos. Serena, *et al* <sup>(7)</sup>

El artículo anterior, habla de la prevalencia de casos de enfermedad celíaca, de su tratamiento, se basa en eliminar el gluten de la dieta; sin embargo, hay un gran porcentaje que sigue teniendo las manifestaciones o síntomas después de haber eliminado el gluten de su diario vivir.

A esto se añade que, estas dietas conllevan un pésimo aporte nutricional de los pacientes; por lo tanto, a esto se adiciona una mala calidad de vida. Por ende, se busca investigar nuevas terapias coadyuvantes.

Esta directriz presenta recomendaciones para el manejo de la enfermedad celíaca (CD) y otros trastornos relacionados con el gluten tanto en adultos como en niños. Ha habido un aumento sustancial en la prevalencia de CD en los últimos 50 años y muchos pacientes siguen sin diagnosticarse. Las pruebas diagnósticas, incluida la serología y la biopsia, deben realizarse con una dieta que contenga gluten. El diagnóstico de la EC se basa en una combinación de datos clínicos, serológicos e histopatológicos. En un grupo de niños el diagnóstico puede hacerse sin biopsia si hay criterios estrictos disponibles. El tratamiento para la EC es principalmente una dieta sin gluten (GFD), que requiere una educación significativa del paciente, motivación y seguimiento.

La respuesta lenta ocurre con frecuencia, particularmente, en aquellos diagnosticados en la edad adulta. Los síntomas persistentes o recurrentes requieren una revisión del diagnóstico original, excluir diagnósticos alternativos, confirmar la adherencia dietética (revisión dietética y serología) y hacer un seguimiento de la biopsia. Además, se debe realizar una evaluación para excluir **complicaciones de la EC, como CD refractario o linfoma.**

La directriz, también, se ocupa de otros trastornos relacionados con el gluten, como la dermatitis herpetiformis, que es una manifestación cutánea de CD caracterizada por depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas.

Las lesiones cutáneas se despejan con abstinencia de gluten. Además, se han abordado condiciones bien definidas como la sensibilidad al gluten no celíaco (NCGS) y las manifestaciones neurológicas sensibles al gluten, como la ataxia. Las modalidades terapéuticas más nuevas para la EC se están estudiando en ensayos clínicos, pero aún no están aprobadas para su uso en la práctica Al-Toma, et al. <sup>(8)</sup>

Por lo tanto, en los últimos 50 años, ha aumentado la prevalencia de casos de enfermedad celíaca, donde el diagnóstico a temprana edad o de manera oportuna ayuda al paciente en tener menos manifestaciones, el educar al paciente y el que siga su dieta de manera estricta es de gran ayuda. Además, se debe estar evaluando con periodicidad para evitar posibles complicaciones asociadas.

Se sabe que el gluten es el principal factor desencadenante de la enfermedad celíaca (CeD), un trastorno mediado por el sistema inmunitario. CeD se gestiona, por lo tanto, utilizando una dieta estricta y sin gluten de por vida (GFD), el único tratamiento eficaz disponible actualmente. Sin embargo, el GFD es restrictivo. Por lo tanto, se están haciendo esfuerzos para explorar terapias alternativas. Sobre la base de sus mecanismos de acción sobre varios objetivos moleculares implicados en la patogénesis del CeD, estas terapias pueden clasificarse en uno de los siguientes cinco enfoques generales. El primer enfoque se centra en disminuir el contenido inmunogénico de gluten, utilizando estrategias como el trigo genéticamente modificado, la digestión intra-intestinal de gluten utilizando glutenasas, el tratamiento térmico de microondas de granos de trigo hidratados y el pretratamiento de gluten con endopeptidasas derivadas bacterianas/fúngicas o transglutaminasa microbiana. Yoosuf, S., et al <sup>(9)</sup>

Sobre las posibles terapias que se estudian, para no tratar a los pacientes, únicamente con dietas libres de gluten. Una opción habla de disminuir el contenido inmunogénico del gluten.

“El segundo enfoque consiste en secuestrar gluten en los lúmenes intestinales, antes de que se digiere en péptidos inmunogénicos y se absorbe, utilizando fármacos aglutinantes como polímero p (HEMA-co-SS), variable de fragmento de cadena única (scFv) y anticuerpo antigluten” AGY. Yoosuf, S., et al <sup>(10)</sup>. Otra opción, habla de secuestrar el gluten en el lumen intestinal, antes de ser digerido y absorbido.

“El tercer enfoque tiene como objetivo evitar la absorción de gluten digerido a través de uniones epiteliales intestinales estrechas, utilizando un antagonista de la zonulina. Yoosuf, S, et al <sup>(11)</sup>. También, se dice que, evitando la absorción del gluten por medio de las uniones epiteliales, por medio de la utilización de un antagonista de la zonulina. “El cuarto enfoque consiste en inhibidores de la transglutaminasa tisular (tTG) para prevenir la mejora de la inmunogenicidad del gluten digerido por la enzima tTG intestinal.” <sup>(12)</sup> Tratarlo con inhibidores de la transglutaminasa tisular, previniendo la inmunogenicidad del gluten, al ser digerido por la enzima intestinal.

El quinto enfoque busca prevenir la activación inmune aguas abajo después de la absorción de péptidos inmunogénicos con gluten a través de la capa epitelial mucosa

intestinal. Algunos ejemplos son los bloqueadores HLA-DQ2 que impiden la presentación de antígenos derivados del gluten por células dendríticas a células T, terapias inmuno-tolerantes como la vacuna Nexvax2 y TIMP-Glia, inhibidores de la cathepsina, inmunosupresores como corticosteroides, azathioprina, etc., y agentes anti-citoquinas dirigidos a TNF- $\alpha$  e interleucina-15. Yoosuf, S., *et al*<sup>(13)</sup>

Por lo tanto, con este quinto enfoque, se trata de prevenir la activación inmune después de la absorción del péptido inmunogénico del gluten, en la mucosa intestinal. Utilizando bloqueadores HLA-DQ2, también con terapias inmuno tolerantes como lo es la vacuna NEXVAX2 o la TIMP-Glia, así como también utilizar azathioprina o anticitoquinas dirigidas al factor de necrosis tumoral alfa como a la interleucina-15.

Además, aparte de estos enfoques, se está investigando evaluar la eficacia de los probióticos/prebióticos, helmintoterapia usando *Necator americanus*, dieta baja fodmap y suplementos de enzimas pancreáticas en el control de síntomas de CeD; sin embargo, los mecanismos por los que desempeñan un papel beneficioso en el DSD aún no están claramente establecidos.

En general, aunque muchas terapias que se están explorando todavía están en la fase preclínica, algunas como el antagonista de la zonulina, las terapias tolerantes inmunes y las glutenases han alcanzado los ensayos clínicos de fase II/III. Mientras que estas opciones potenciales parecen emocionantes, actualmente pueden ser utilizados para complementar en lugar de suplantar el GFD. Yoosuf, S., *et al*<sup>(14)</sup>

Se investigan otras terapias, que puedan ser de gran aporte para estos pacientes.

La dieta sin gluten es el único tratamiento eficaz disponible para la enfermedad celíaca. Sin embargo, es difícil de adherirse y una mirada más cercana a la implementación de la dieta y las indicaciones revelan varias ambigüedades: No sólo hay controversia en el umbral del gluten que se puede tolerar en el marco de una dieta estricta sin gluten, sino que tampoco está claro si la dieta sin gluten es un tratamiento adecuado en subgrupos de pacientes con enfermedad asintomática o posible celíaca. Itzlinger, *et al*<sup>(15)</sup>

En parte, se habla de que el único tratamiento efectivo, para los pacientes, es una dieta sin gluten, pero, también, se deja saber de lo difícil que es adherirse por completo a una dieta tan complicada, ya que, el gluten se encuentra en muchos productos.

Como también, hay pacientes que logran tolerar un cierto grado o porcentaje de gluten, porque no todos presentan las mismas manifestaciones.

Informes de varios grupos de investigación sugieren que una cierta proporción de pacientes pueden desarrollar efectivamente tolerancia al gluten y, por lo tanto, ser adecuados para la reintroducción de gluten con el tiempo. En esta revisión, nos propusimos crear una visión general sobre el estado actual de la investigación en lo que respecta a la definición de una dieta estricta sin gluten, en términos de los umbrales de gluten considerados tolerables y la indicación de una dieta sin gluten en ausencia de anomalías o síntomas histológicos. Además, discutimos el concepto de que todos los pacientes deben seguir una dieta sin gluten de por vida. Itzlinger, et al <sup>(16)</sup>

Hay pacientes que logran sobrellevar la enfermedad, según su grado de tolerabilidad al gluten, por ende, hay quienes logran incluir un porcentaje de gluten en sus dietas, a como hay quienes tienen que adherirse estrictamente a una dieta sin gluten completamente.

Por consiguiente, en los niños, estos trastornos gastrointestinales funcionales (FGIDs) son comunes a todas las edades, sobre todo por el consumo de ciertos alimentos, particularmente, con gluten, se asocia con frecuencia con el desarrollo y persistencia de FGIDs y trastornos funcionales del dolor abdominal (TEP) en adultos y niños. Sin embargo, esta asociación no está bien definida. Incluso, sin un diagnóstico de enfermedad celíaca (CD), algunas personas evitan el gluten o el trigo en su dieta, ya que, se ha demostrado, que desencadenan principalmente síntomas gastrointestinales en ciertas personas, especialmente en los niños. Así, la incidencia de afecciones como la sensibilidad al gluten no celíaco (NCGS) está aumentando, especialmente en los niños.

Por otro lado, la EC es una enteropatía intestinal pequeña crónica y autoinmune con síntomas que a veces pueden ser imitados por la FAPD. Todavía no está claro si los pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable (SII) son más propensos a tener CD.

No siempre con eliminar el gluten de la dieta, se van a mejorar los síntomas que se relacionan con los trastornos funcionales.

La enfermedad celíaca (CD) es una enteropatía inducida por el gluten mediada por el sistema inmunitario que afecta a individuos predispuestos de todas las edades. Muchos pacientes con CD no reportan síntomas gastrointestinales que dificultan la realización de un diagnóstico precoz. Por otro lado, CD está relacionado con un amplio espectro de manifestaciones extra-intestinales, con dermatitis herpetiformis (DH) siendo el mejor caracterizado. Rodrigo, et al <sup>(17)</sup>

La enfermedad celíaca afecta a todas aquellas personas predispuestas genéticamente, a la intolerancia al gluten, pacientes desde niños, jóvenes y adultos. Pero, no todos van a presentar siempre síntomas gastrointestinales, muchos presentan síntomas dermatológicos, siendo la dermatitis herpetiforme, una de las más características, por esto, a veces, se dificulta realizar un diagnóstico oportuno o precoz.

Estas condiciones asociadas pueden ser la clave para llegar al diagnóstico de CD. En los últimos años, ha habido múltiples informes de la asociación entre CD y varias manifestaciones cutáneas que pueden mejorar con una dieta sin gluten (GFD). La presencia de algunas de estas enfermedades de la piel, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales, debe dar lugar a un método de detección adecuado para la EC. El objetivo de este documento es describir las diferentes manifestaciones cutáneas que se han asociado con la CONFERENCIA y los posibles mecanismos involucrados. Rodrigo, et al <sup>(18)</sup>

Se busca describir cuáles son las posibles manifestaciones dermatológicas que presentan los pacientes con dicha enfermedad, y si estas mejoran con una dieta sin gluten.

Los trastornos relacionados con el gluten (GRD) representan un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se desencadenan por la ingestión de gluten. La enfermedad celíaca (EC) o la enteropatía sensible al gluten es la más ampliamente reconocida, pero las manifestaciones extra-intestinales también se han identificado y divulgado cada vez más. La sensibilidad al gluten (GS) es otro término que se ha utilizado para incluir todos los GRD, incluidos aquellos en los que hay positividad serológica para los anticuerpos relacionados

con GS en ausencia de una enteropatía. La ataxia del gluten (GA) es la manifestación neurológica extraintestinal más común y ha sido el tema de muchas publicaciones. Otros desórdenes de movimiento (MDs) también se han divulgado en el contexto del GS. El objetivo de esta revisión fue evaluar la literatura médica disponible actual sobre los MDs y el GS con y sin enteropatía. Esta revisión destaca que la fenomenología de los MDs relacionados con el gluten es más amplia que la GA y demuestra que la dieta sin gluten (GFD) es beneficiosa en un gran porcentaje de tales casos. Vinagre-Aragón, et al <sup>(19)</sup>

Este artículo expresa que los trastornos o desórdenes del movimiento, relacionados con la ingesta de gluten y demuestra que una dieta sin gluten es de gran beneficio para estos pacientes.

No obstante, el único tratamiento aceptado, por el momento, para la enfermedad celíaca es la adherencia estricta a una dieta libre de gluten. “Este tipo de dieta puede dar lugar a una reducción de la calidad de vida del paciente con repercusiones económicas y sociales. Por esta razón, las transgresiones dietéticas son comunes y pueden provocar daño intestinal.” Vaquero, et al <sup>(20)</sup>

Muchas veces, la única opción terapéutica, que se le da a los pacientes con enfermedad celiaca, es adherirse sí o sí, a una dieta estricta libre de gluten, sin saber las condiciones en las que los pacientes viven.

En los últimos años, se han desarrollado varios tratamientos dirigidos a diferentes dianas patógenas de la enfermedad celíaca: modificación del gluten para producir gluten no inmunogénico, terapias endoluminales para degradar el gluten en la luz intestinal, aumento de la tolerancia al gluten, modulación de la permeabilidad intestinal y regulación de la respuesta inmune adaptativa. Esta revisión evalúa estas líneas de tratamiento de la enfermedad celíaca que se están investigando y los tratamientos que tienen como objetivo controlar las complicaciones de la enfermedad como la enfermedad celíaca refractaria. Vaquero, *et al* <sup>(21)</sup>

Se habla de la posibilidad que existe, en modificar el gluten, para producir gluten no inmunogénico, y, de esta forma, con terapias endoluminales se degrade el gluten en la luz intestinal y con ello exista una mejor tolerabilidad del gluten y haya menos manifestaciones como complicaciones.

En la celiacía (CD) una respuesta mediada por células T al gluten se monta en individuos genéticamente predispuestos, lo que resulta en una enteropatía malabsortiva histológicamente resaltada por la atrofia villosa y la hiperplasia cripta. Los datos recientes apuntan a la capa epitelial como un punto caliente subvalorado en la fisiopatología celíaca hasta la fecha. Esta visión general, resume la evidencia funcional y genética actual sobre el papel de la barrera epitelial en la CD, que consiste en las membranas celulares y el complejo de unión apical que comprende el sellado, así como las proteínas de unión estrecha que forman uniones y canales de agua y la unión de adherentes. Además, se discuten los mecanismos subyacentes, incluyendo la apoptosis de células epiteliales intestinales, la biología de las células madre intestinales, las alteraciones en el complejo de unión apical, la absorción transcitótica de péptidos de gluten y las posibles implicaciones de una polaridad epitelial defectuosa. La investigación actual está dirigida a nuevas opciones de tratamiento para CD que son alternativas o terapias complementarias a una dieta sin gluten. Por lo tanto, también se discuten estrategias para dirigirse a una barrera epitelial alterada terapéuticamente. Schumann, et al <sup>(22)</sup>

Se dice que, las personas que son intolerantes al gluten van a presentar una atrofia e hiperplasia de las criptas del epitelio intestinal, por lo que investigan nuevas opciones terapéuticas dirigidas a la renovación de la barrera epitelial.

Una dieta sin gluten (GFD) es la modalidad de tratamiento más segura en pacientes con enfermedad celíaca (CD) y otros trastornos relacionados con el gluten. La contaminación y el cumplimiento de la dieta son factores importantes detrás de los síntomas persistentes en pacientes con trastornos relacionados con el gluten, en particular el CD. ¿Cuánto gluten se puede tolerar?, ¿qué tan seguros son los productos actuales sin gluten (GF)?, ¿cuáles son los beneficios y efectos secundarios de la GFD? Estudios recientes, publicados en *Nutrients* sobre la calidad de los productos sin gluten, disponibilidad, seguridad, así como los desafíos relacionados con una GFD se discuten. Rostami, et al. <sup>(23)</sup>

En el artículo expresa la eficacia y los beneficios que obtienen los pacientes, de los productos sin gluten. Así como la calidad de estos.

La intolerancia al gluten puede referirse a tres tipos de trastornos humanos: enfermedad celíaca autoinmune (CD), alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS). El gluten es una mezcla de proteínas prolamina presentes principalmente en el trigo, pero también en cebada, centeno y avena. El gluten se puede subdividir en tres grupos principales: proteínas ricas en S, pobres en S y de alto peso molecular. Las prolaminas dentro de los grupos poseen estructuras y propiedades similares. Todas las proteínas gluten están conectadas evolutivamente y comparten el mismo origen ancestral. Las proteínas gluten son altamente resistentes a la hidrólisis mediada por proteasas del tracto gastrointestinal humano. Balakireva, *et al* <sup>(24)</sup>

Como se manifiesta, en este artículo, el gluten es un conjunto de proteínas, el cual se encuentra presente en muchos productos derivados del trigo, la avena, la cebada y el centeno. Estas proteínas comparten el mismo origen.

Resulta en la aparición de péptidos patógenos, que causan CD y alergia en personas genéticamente predisuestas. Hay una jerarquía de toxicidad del péptido y reconocimiento de péptidos por células T. Hoy, hay varias maneras de desintoxicar los péptidos de gluten: la más común es la dieta sin gluten (GFD), que ha demostrado su eficacia; programas de prevención, terapia enzimática, corrección de vías de patogenicidad del gluten y granos modificados genéticamente con inmunotoxicidad reducida. Una comprensión profunda de la intolerancia al gluten mecanismos subyacentes y un conocimiento detallado de las propiedades del gluten puede conducir a la aparición de nuevos enfoques eficaces para el tratamiento de trastornos relacionados con el gluten. Balakireva, *et al* <sup>(25)</sup>

Se dice que, las personas que presentan alguna sensibilidad o alergia al gluten, la mejor manera de desintoxicar su organismo es mantener una dieta sin gluten.

## 1.6. Proyecciones

- Explicar la eficacia de las diferentes terapias con las cuales se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.
- La intolerancia al gluten es una enfermedad, que tiene muchos matices, ya que no todos los pacientes tienen los mismos síntomas. Debido a esta amplia gama de síntomas, asimismo, es la variedad de terapias en estudio con las que se puede abordar a estos pacientes.
- Se pretende brindar información sobre algunas terapias con las que se puedan abordar a los pacientes intolerantes al gluten, según sean las manifestaciones clínicas; sean estos niños, jóvenes o adultos.
- Se realizará un aporte sobre la eficacia de las diferentes terapias para abordar la EC, utilizadas en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.
- Generar teoría en torno al tema para el abordaje del paciente con EC, con las diferentes terapias que se pueden utilizar de acuerdo con sus manifestaciones clínicas.
- Nutrir la teoría de investigación sobre las diferentes terapias de abordaje de la EC, para indagar su eficacia y así lograr que los pacientes de EC sean mejor abordados con una terapia acorde con sus manifestaciones clínicas y no únicamente basada en una dieta libre de gluten.

## **CAPÍTULO II**

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Antecedentes históricos

#### **Siglo XXI: nuevos criterios diagnósticos y definiciones**

“En el **2018**, una actualización, del protocolo de diagnóstico precoz, fue editada en España, en donde, entre otras novedades, se incluye esta prueba para ayudar a identificar los casos de difícil diagnóstico”. Elli L, et al <sup>(26)</sup>

En el **2011**, surge una nueva definición de intolerancia al gluten, con normalidad de anticuerpos específicos en sangre. La presencia de anticuerpos anti-TGt en la mucosa del intestino, que parece preceder a su presencia en el suero sanguíneo, es un nuevo método diagnóstico que puede ayudar a detectar la enfermedad celíaca, pero es una técnica compleja y su empleo todavía no está generalizado en la práctica clínica. Molina-Infante J, et al <sup>(27)</sup>

En el **2008** Ministerio de Sanidad y Consumo de España y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), presentaron el Nuevo Protocolo de Detección Precoz de la Celiacía. Con una guía detallada sobre el Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca, con el objetivo de que los profesionales sanitarios accedan a estos nuevos conocimientos sobre la enfermedad celíaca, los distintos patrones de presentación y la reforma de los criterios diagnósticos, especialmente de las formas no clásicas o atípicas y así avanzar en un mejor y más temprano reconocimiento de las personas con celiacía. Su aplicación permite un diagnóstico y tratamiento precoces, con las consiguientes ventajas sanitarias, sociales, laborales y económicas. Otro ejemplo de estas iniciativas es la Guía Práctica Clínica Sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca, elaborada por la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias, en el Marco del Programa Nacional de Garantía de Calidad del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) de Argentina. Polanco Allué, Isabel <sup>(28)</sup>.

## **Siglo XX: descubrimiento del causante (el gluten)**

En **1992**, Michael Marsh de Oxford y colaboradores describieron la clasificación histológica de las lesiones duodenales en cuatro estadios (I a IV) según su intensidad, señalando por vez primera que, la atrofia vellositaria no es el único hallazgo, sino que el espectro de lesiones abarca desde cambios mínimos, con vellosidades conservadas acompañadas de infiltración inflamatoria tanto intrapitelial como submucosa. Dickson, *et al* (29)

En **1962** se apuntó por primera vez que el linfoma de intestino delgado era una complicación de la enfermedad celíaca. Actualmente, se conoce la asociación de la enfermedad celíaca con el linfoma intestinal y otros tipos de cáncer, especialmente adenocarcinoma del intestino delgado, de faringe y linfomas de esófago, con ulceraciones del intestino delgado y una serie de trastornos inmunológicos. El riesgo de malignidad disminuye con el seguimiento de la dieta libre de gluten, sobre todo si se inicia durante los primeros años de vida. Hopper, *et al* (30)

En **1958** se reportó, por primera vez, la existencia de anticuerpos circulantes, que sugieren un mecanismo inmunológico y proporcionan técnicas de detección no invasivas. La tendencia familiar a desarrollar la enfermedad celíaca llevó al estudio de marcadores genéticos. La concurrencia de al menos el 75 % en gemelos monocigóticos, sugiere un claro componente genético, confirmado por estudios de antígenos HLA. Losowsky. MS (31)

A pesar de que, en **1954**, el médico británico John W. Paulley, había descrito la atrofia vellositaria en muestras tomadas de una cirugía. Esto condujo al desarrollo de técnicas para toma de muestras del intestino delgado (cápsula de Crosby-Kugler y posteriormente, la endoscopia. PaulleyJW (32) y antes, en **1953**, Weijers y Van de Kamer, colegas de laboratorio de Dicke, confirmaron la relación del gluten con la enfermedad celíaca. Losowsky, MS (33)

Todo a pesar de que también, en **1952**, Anderson demostró que el gluten del trigo y el centeno eran el factor perjudicial. La relación con el gluten del trigo fue hecha en 1952, por un equipo de Birmingham, Inglaterra. Anderson CM, et al (34) Asimismo, en **1950**, Dicke había demostrado en su tesis doctoral, que si se excluía el trigo, la avena y el centeno, la enfermedad celíaca mejoraba

drásticamente. Dicke descubrió esta asociación por observación en tiempos de guerra, pues la papilla que suministraba a los niños en el hospital contenía trigo u otros productos vegetales, en función de lo que estaba disponible. Losowsky, MS <sup>(35)</sup>

En **1944**, el pediatra holandés Dr. Willem Karel Dicke relaciona el gluten como causante de la enfermedad celíaca. Es probable que el mejoramiento clínico de sus pacientes durante la hambruna holandesa de 1944 (durante la cual, la harina fue escasa) puede haber contribuido a su descubrimiento. Dicke observó que la escasez de pan llevó a una significativa caída en la tasa de muerte entre los niños afectados por la enfermedad celiaca de más de un 35 % a esencialmente cero. Él, también, reportó que una vez que el trigo estuvo de nuevo disponible después del conflicto, la tasa de mortalidad subió a los niveles previos.” Dicke WK. <sup>(36)</sup>

Durante el comienzo del siglo XX se experimentaron diferentes dietas de supresión de hidratos de carbono, con cierto éxito, pero sin un claro reconocimiento de los componentes tóxicos. Actualmente, se conoce su carácter autoinmune sistémico, ya que la respuesta inmunitaria anormal, causada por el gluten puede atacar a cualquier parte del organismo. Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ <sup>(37)</sup>

### **Siglo XIX: relación con la dermatitis herpetiforme**

En **1888**, Samuel Gee en Gran Bretaña, hizo la primera descripción clínica de la enfermedad celíaca, realizada con rigor y detalle, sugiriendo lo siguiente “si el paciente puede ser curado por completo, debe ser por medio de la dieta. En **1884**, Louis Dühring describió, por primera vez, la dermatitis herpetiforme (DH), sin una clara delimitación de otras enfermedades cutáneas que cursan con ampollas. Sin embargo, no fue hasta 1955, que se da la relación entre la DH y la enfermedad celíaca. (Relación sólida diez años después)”. Losowsky, MS <sup>(38)</sup>

## **Primeras descripciones de enfermedad celíaca: en los siglos I y II antes de Cristo**

La primera descripción, de la enfermedad celíaca, fue hecha por el médico Aretaeus de Capadocia en el **siglo II AC**, designando la enfermedad como “el que padece del intestino”. Aretaeus de Capadocia, vivió en Turquía y hace una clara referencia a la existencia de una enfermedad caracterizada por aparecer en sujetos: desnutridos, con deposiciones abundantes y malolientes, con alimentos sin digerir. “Una enfermedad celiaca de naturaleza crónica” cuyo nombre deriva de la palabra griega Koiliakos (trastorno del intestino).” Tommasini, et al <sup>(39)</sup>

El primer médico, en hablar sobre enfermedad celíaca, fue el Aretaeus de Capadocia quien la nombró como “el que padece del intestino”, sin saber qué la provocaba. En el siglo XIX, se relaciona, por primera vez, con la dermatitis herpetiforme, por Louis Dühring, aunque su relación fue fundamentada muchos años después. En 1988, el patólogo inglés Samuel Gee describió la enfermedad en niños, usando conceptos más modernos.

Durante el siglo XX, surge el descubrimiento sobre el trigo como causante de la enfermedad y se empiezan a utilizar dietas sin hidratos de carbono o sin gluten. En 1944, el pediatra holandés Dr. Willem Karel Dicke relaciona el gluten como causante de la enfermedad celíaca. Es probable que el mejoramiento clínico de sus pacientes durante la hambruna holandesa de 1944 (durante la cual, la harina fue escasa, después de la guerra.

Esto quedó demostrado en su tesis, en 1950. Fue uno de los precursores en los estudios, luego siguieron los estudios de Anderson; además, agregó el centeno a la lista de causantes. Luego, siguieron los estudios de Weijers y Van de Kamer, colegas de laboratorio de Dicke, John W. Paulley, describe la atrofia vellositaria en muestras tomadas de una cirugía. Esto condujo al desarrollo de técnicas para toma de muestras del intestino delgado.

En 1958, se reportó, por primera vez, la existencia de anticuerpos circulantes, que sugieren un mecanismo inmunológico y proporcionan técnicas de detección no invasivas. También, se empezaron a estudiar los marcadores genéticos. En años posteriores, se estudiaron las complicaciones por enfermedad celíaca como: el linfoma de intestino delgado, el linfoma intestinal, como el adenocarcinoma del intestino delgado, de faringe y linfomas de esófago, con ulceraciones del intestino delgado y una serie de trastornos inmunológicos. En 1992, Michael

Marsh de Oxford y colaboradores describen la clasificación histológica de las lesiones duodenales en cuatro estadios (I a IV) según su intensidad.

En el Siglo XXI, nuevos criterios diagnósticos y definiciones

En el 2008, en España se presenta un nuevo protocolo de detección precoz de la celiaquía. Con una guía detallada sobre el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, los distintos patrones de presentación y la reforma de los criterios diagnósticos, especialmente, de las formas no clásicas o atípicas, su aplicación permite un diagnóstico y tratamiento precoces, con las consiguientes ventajas sanitarias, sociales, laborales y económicas. También, en Latinoamérica se dan avances para el diagnóstico y tratamiento de la celiaquía, sobre todo en países como Argentina.

Asimismo, se dan nuevos métodos de diagnóstico en sangre, con la presencia de anticuerpos anti-TGt en la mucosa del intestino, lo cual se denomina intolerancia al gluten. Una de las últimas referencias: la actualización del protocolo de detección precoz de la celiaquía en España.

En sus comienzos, la enfermedad celíaca fue considerada una indigestión crónica y se ignoraba su relación con la comida. Más tarde, se comprobó que dependía de una intolerancia permanente a la gliadina (principal fracción tóxica del gluten, presente en el trigo, la cebada, el centeno, la avena y todas sus variedades e híbridos). Actualmente, se conoce su carácter autoinmune sistémico, ya que la respuesta inmunitaria anormal, causada por el gluten puede atacar a cualquier parte del organismo. La primera descripción de la enfermedad celíaca, fue hecha por el médico Aretaeus de Capadocia en el siglo II AC, designando la enfermedad como “el que padece del intestino. Más tarde se confirmó la importancia del trigo en la génesis de la enfermedad. Paveley W <sup>(40)</sup>

Estudios posteriores establecieron la relación causa y efecto existente entre ingesta de alimentos con gluten y aparición de los síntomas de la enfermedad; por lo tanto, queda establecido que el único tratamiento eficaz, vigente hasta la actualidad, es una dieta libre de gluten, mantenida estrictamente y de por vida. Paveley W <sup>(41)</sup>

Actualmente, la prevalencia de la enfermedad en Europa y Estados Unidos de Norteamérica se estima que es de 1%; sin embargo, en América del Sur, en general y en

Chile, existe escasa información sobre la prevalencia poblacional de esta enfermedad, y no se dispone de reportes de prevalencia de la enfermedad en población indígena. El primer reporte que pudimos identificar en Chile es de 1947, donde se describe en un niño un cuadro con presencia de síntomas gastrointestinales que comenzaron luego de 2 años de vida y a los 5 años ya tenía claros signos de desnutrición y patologías secundarias a la mala absorción como osteoporosis; el diagnóstico se hizo con base en la clínica y los exámenes radiológicos”. Meneghello J, Undurraga. <sup>(42)</sup>

El homo sapiens ha estado en la tierra alrededor de cien mil años. Después de la última glaciación (hace aproximadamente 10.000 años), hubo un periodo de abundantes lluvias y formación de ríos que favorecieron las prácticas agrícolas. Se piensa que la agricultura se inició en el creciente fértil, el gran cinturón del sudeste de Asia que incluye el sur de Turquía, Palestina, Líbano y norte de Iraq (Figura 2), que dio origen a una gran variedad de cereales silvestres, entre ellos *Triticum didocoides* (trigo) y *Hordeum spontaneus* (cebada), hasta hoy frecuentemente utilizados<sup>18</sup>. Como consecuencia de esto, entre los años 9000 y 4000 AC se ampliaron los cursos de agua y se expandió la agricultura, que llegó a incluir Irlanda, Dinamarca y Suecia. Greco L <sup>(43)</sup>

Inicialmente, los cultivos incluían *Triticum* (trigo) y *Hordeum* (cebada), especies genéticamente diploides, que caían espontáneamente en los terrenos. La condición diploide permitió la presencia de dos cromosomas, a su vez, originó una gran heterogeneidad genética y fenotípica, esencial para la adaptación de los granos a diferentes condiciones ambientales.

Se considera que la primera formación estable del grano ocurrió unos 6000 años AC. Se postula que existe una relación entre historia de migración poblacional y tiempo de exposición al gluten, ya que la migración europea se caracterizó por una importante sustitución de las poblaciones locales mesolíticas por poblaciones neolíticas provenientes del sudoeste de Asia.

Los patrones de migración de los ancestros los confirman marcadores como el haplotipo B8, del sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA), que revelan que la migración de los agricultores se acompañó de HLA-B8. La prevalencia de este marcador es

inversamente proporcional a la duración que tiene el cultivo de trigo, existiendo menor frecuencia de HLA-B8 en las poblaciones que han convivido con el trigo por más tiempo.

Estas poblaciones, genéticamente identificables por su patrón de HLA específico, generaron complejos mecanismos de defensa contra el gluten, que en definitiva constituirían el origen del daño del intestino y de otros órganos.

Solo una pequeña área geográfica del sudoeste asiático desarrolló el cultivo de cereales que contienen gluten. En toda Asia, se cultivaba el arroz, mientras que, en África prevalecían el sorgo y mijo y en América el maíz, que no contienen gluten. Sin embargo, en Europa la producción de trigo, lentejas, garbanzos y arvejas era frecuente.

Es con la llegada de los europeos en el siglo XV a América que se inició la mezcla cultural, con numerosos efectos en la alimentación. Los españoles se negaban a depender de los cultivos americanos nativos, por ello, se transportaba semillas de trigo desde Europa, para asegurar el abastecimiento de los alimentos habitualmente consumidos por los españoles. Bethell L <sup>(44)</sup>

En América precolombina, el cultivo principal y, por ende, el alimento básico de consumo al momento de la conquista era la papa (*Solanum tuberosum*) y el maíz (*Zea mays*), junto con la quinoa (*Chenopodium quinoa*), lupino (*Lupinus mutabilis*), así como numerosas hierbas y frutos. La carne provenía de cuys (*Cavia porcellus*) y los camélidos como la llama (*Lama glama*), alpaca (*Lama pacos*), vicuña (*Vicugna vicugna*) y guanaco (*Lama guanicoe*). Bourges H, Bengoa J, O'Donnell A <sup>(45)</sup>

“Sin embargo, los nuevos cultivos originarios de Europa aumentaron lentamente, imponiéndose sobre los productos aborígenes”. Bauer A <sup>(46)</sup>

Durante muchos siglos el consumo de gluten en Europa habría sido menor, ya que el contenido de este en los granos que consumían era bajo; sin embargo, el gran consumo de gluten está asociado a la revolución industrial con la elaboración del primer molino a vapor en el siglo XIX, así fueron evolucionando los sistemas de panificación y se añade una nueva fase a la elaboración del pan: la aireación de la masa; aparece un nuevo tipo de levadura y

surgen técnicas mecánicas para amasar el pan. Con estas mejoras, la industria del pan va creciendo de manera rápida lo que contribuyó a aumentar la producción del pan y por ende su consumo. Es solo a partir de la fabricación industrial de pan que se introdujo gluten en mayores cantidades para mejorar la calidad del producto; con esto los descendientes europeos fueron expuestos a cantidades de gluten considerable y progresivamente mayores y por ende en América ha ocurrido de igual manera en el último siglo. Belderok B <sup>(47)</sup>

### **El gluten, el péptido 33-mer y la cascada que lleva a la enfermedad celíaca**

El gluten es una proteína de bajo valor nutritivo, cuyo uso se masificó debido a su capacidad de retener aire en la matriz proteica facilitando que la masa se adhiera mejor, fenómeno que favorece la elaboración del pan. Las gliadinas son la fracción soluble en alcohol del gluten y contienen la mayor parte de los componentes tóxicos para los celíacos; son ricas en glutamina y prolina, cuya digestión en el tracto gastrointestinal es más difícil que el de otros péptidos. Shan L, *et al* <sup>(48)</sup>

Experimentalmente, se ha demostrado que después de digerir gliadina *in vitro* existen regiones sin digerir, produciéndose un péptido de a-gliadina compuesto por 33 aminoácidos (33-mer), resistente a proteasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillos del intestino humano. La vida media del péptido 33-mer es mayor a 20 horas, por lo que se especula que tendría amplia oportunidad para actuar como antígeno y estimular la proliferación de células T, induciendo fenómenos de toxicidad en los individuos genéticamente susceptibles. En experimentos también *in vitro*, se ha visto que los linfocitos T aislados de mucosa intestinal de pacientes celíacos no tratados reconocen un péptido semejante al 33 a-gliadina. Arentz-Hanzen H <sup>(49)</sup>

Se desconoce cómo ocurre el paso de estos péptidos parcialmente digeridos a través de la barrera epitelial del intestino. Se postula que su paso podría estar favorecido por infecciones tempranas que aumenten transitoriamente la permeabilidad. El paso de péptidos también podría estar mediado por la acción de la zonulina, proteína que conduce señales intracelulares que abren las uniones estrechas intestinales (“tight junctions”). Se ha demostrado que la gliadina induce liberación de zonulina, con aumento de la permeabilidad

intestinal y producción de citoquinas. Fasano AA <sup>(50)</sup>

Una vez traspasada la barrera epitelial del intestino, el fragmento de 33-mer actuaría como sustrato para la transglutaminasa 2 (tTG2) que lo deamidaría, cambiando la carga positiva a negativa en la molécula, lo que dejaría expuestos tres epítopes localizados alrededor de tres residuos de glutamato. Por otra parte, es la acción gliadina-tTG2 en sujetos susceptibles la que lleva al desarrollo de los autoanticuerpos EMA y TTG, que constituyen actualmente las herramientas más sensibles y específicas disponibles para el diagnóstico. El fragmento 33-mer modificado por la tTG2 es un eficiente estimulador de los linfocitos T CD4, que reconocerán a los péptidos del gluten solamente en presencia de los heterodímeros HLA-DQ2 y HLA-DQ8. La estimulación de los linfocitos lleva, de manera aun no establecida, a la cascada inmune que resulta en la respuesta inflamatoria y daño de la mucosa propia del celíaco. Green PH, Jabri B <sup>(51)</sup>

### **Tratamiento y dieta sin gluten**

Está ampliamente demostrado que el tratamiento de la enfermedad celíaca es la dieta libre de gluten, estricta y por toda la vida. Es importante aclarar que “dieta libre de gluten” significa que la cantidad de este en el alimento está por debajo de un determinado punto de corte y no necesariamente que no contiene gluten.

La reglamentación internacional obedece al Codex alimentarius, creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), ha cambiado en el año 2009 y ha disminuido la cantidad límite de gluten que pueden contener los productos para que sean libres de gluten.

Así se califica a todo alimento libre de prolaminas tóxicas, a todo aquel producto que además de no contener en ninguna circunstancia rastros de cereales peligrosos para los celíacos, como lo son el trigo, la avena, la cebada, el centeno y sus derivados, debe cumplir con el requisito que determina que la cantidad máxima de gluten admisible es 20 miligramos por kilogramo de producto (mg/kg) o, dicho de otra manera, menos de 20 partes por millón (ppm).

Por lo tanto, la Comunidad Europea ha aceptado esta sugerencia como normativa para el 2012 y considerará que los productos aceptados como libres de gluten pueden contener uno o más ingredientes que sustituyan el trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas, pero con un nivel de gluten que no supere los 20 ppm (o mg/kg) en los alimentos., Catassi C. Fasano A <sup>(52)</sup>

Las decisiones del Codex Alimentarius son aplicadas por los distintos países adaptándolas a sus realidades. En Chile, el Ministerio de Salud define que un alimento libre de gluten es aquel que está preparado únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de fabricación, que impidan contaminación cruzada, no contiene prolaminas procedentes de trigo, de todas las especies de triticum, kamut, trigo duro, centeno, ni sus variedades cruzadas, así como también la avena. A partir de octubre de 2009, la norma otorga al Instituto de Salud Pública la facultad de definir la normativa y técnicas para certificar a alimentos como libres de gluten, que actualmente pone el límite de gluten contenido en los alimentos definidos como exentos de gluten en “cantidades menores de 1 a 1,5 ppm de prolaminas, que deberán corresponder a los límites de determinación para gluten de las técnicas de laboratorios que se usan en Chile. Codex-Alimentarius-Commission. <sup>(53)</sup>

## **2.2. Antecedentes Internacionales**

La enfermedad celíaca es una condición autoinmune crónica y sistémica accionada por la ingestión del gluten en temas genéticos predispuestos. Actualmente, el único tratamiento efectivo disponible es una dieta estricta y sin gluten de por vida. Sin embargo, los pacientes perciben la abstinencia de gluten como una carga insostenible en su vida y algunos de ellos pueden presentar síntomas persistentes a pesar de una dieta estricta.

Por lo tanto, la dieta sin gluten representa un desafío, esto lleva a los científicos a buscar tratamientos alternativos o complementarios. Esta revisión se centrará en las terapias no dietéticas para la enfermedad celíaca destacando seis estrategias terapéuticas: (1) disminución del contenido inmunogénico de gluten antes de que llegue al intestino; (2) secuestrar gluten en la luz intestinal antes de la absorción; (3) bloquear el paso del gluten a

través de una barrera intestinal con fugas; (4) prevención del aumento de la inmunorespuesta contra gliadina; (5) amortiguación de la activación inmune aguas abajo; (6) inducción de la tolerancia inmune al gluten. La mayoría de las terapias en desarrollo solo se encuentran en la fase preclínica y solo unas pocas se prueban en ensayos de fase 2b o 3.

Aunque los nuevos enfoques aumentan la esperanza de que los celíacos les den la oportunidad de volver al gluten, por el momento una evaluación de precaución de las nuevas terapias sugiere que pueden tener un papel complementario a la abstinencia de gluten, principalmente, para prevenir la contaminación inadvertida por gluten. Caio, G., Ciccocioppo, R., Zoli, G., De Giorgio, R., & Volta, U <sup>(54)</sup>

El artículo anterior, como otros, exponen sobre las posibles terapias que se investigan; sin embargo, se encuentran aún en fases preclínicas, pero aún así, estos pacientes siguen esperanzados de que en algún momento pueda llevar su vida o alimentación normal.

La incidencia de trastornos relacionados con el gluten (GRDs) sigue aumentando y su prevalencia mundial se estima en aproximadamente el 5% de la población. La enfermedad celíaca (CD), la dermatitis herpetiformis (DH), la ataxia de gluten (GA), la alergia al trigo (WA) y la sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS) son los cinco principales GRD que presentan una amplia gama de manifestaciones clínicas. El diagnóstico de GRDs puede ser difícil porque las manifestaciones clínicas típicas y atípicas de los GRD se superponen. En esta revisión, se presentan las definiciones actuales de trastornos relacionados con el gluten, centrándose en sus características clínicas, enfoques diagnósticos y terapéuticos. Llegamos a la conclusión de que los GRD, generalmente, se diagnostican utilizando una combinación de características clínicas, pruebas serológicas y hallazgos histopatológicos. Por lo general, el tratamiento implica una modificación dietética. Taraghikhah, et al <sup>(55)</sup>

Por consiguiente, para llegar a un diagnóstico certero, de que un paciente presenta enfermedad celíaca, se deben cumplir varios puntos como lo son, la clínica del paciente, realizarle pruebas serológicas como biopsia para ver la parte histopatológica. La enfermedad celíaca (DCT) afecta a aproximadamente el 1% de la mayoría de las poblaciones mundiales. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde síntomas menores hasta malabsorción leve o grave, y

puede estar asociado con una amplia variedad de enfermedades autoinmunes.

El ceD se desencadena y se mantiene mediante la ingestión de proteínas de gluten del trigo y granos relacionados. Péptidos de gluten que resisten la digestión gastrointestinal se presentan antígenamente a las células T específicas del gluten en la mucosa intestinal a través de HLA-DQ2 o HLA-DQ8, la predisposición genética necesaria para el CeD.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento eficaz o aprobado para ceD que no sea una estricta adhesión a una dieta sin gluten, que es difícil de mantener en entornos profesionales o sociales. Además, muchos pacientes con DD tienen enfermedad activa a pesar de la adherencia a la dieta debido a una alta sensibilidad a los rastros de gluten. Por lo tanto, se necesitan, urgentemente, tratamientos farmacológicos seguros que complementen la dieta sin gluten. La terapia enzimática oral, que emplea enzimas degradantes del gluten, es un enfoque terapéutico prometedor. Un requisito previo es que estas enzimas estén activas bajo condiciones gastro-duodenales, neutralicen rápidamente la célula T activando péptidos de gluten y sean seguras para el consumo humano. Varias enzimas, incluyendo endopeptidasas prolíficas, proteasas de cisteína y subtilisinas, pueden cortar los péptidos de gluten resistentes a la digestión humana *in vitro* e *in vivo*. Ejemplos son varias endopeptidasas prolíficas de fuentes bacterianas, subtilisinas de la bacteria *Rothia* que son colonizadores orales naturales y enzimas sintéticas con actividades optimizadas para degradar el gluten.

Sin excepción, estas enzimas deben cortar los dominios de glutamina y prolíneas poco característicos de los péptidos antigénicos de gluten. Además, deben ser estables y activos tanto en el ambiente ácido del estómago como bajo pH casi neutro en el duodeno.

Esta revisión se centra en aquellas enzimas que han sido caracterizadas y evaluadas para el tratamiento del CeD, discutiendo su origen y actividades, su evaluación clínica y los desafíos para la aplicación terapéutica. Los desarrollos novedosos incluyen estrategias como el recubrimiento entérico y la modificación genética para aumentar la estabilidad de las enzimas en el tracto digestivo. Wei, *et al* <sup>(56)</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, la urgencia de implementar un tratamiento farmacológico, que complementen las dietas que deben llevar estos pacientes, se habla de enzimas degradantes del

gluten, terapias que sean seguras, compatibles tanto con el ácido estomacal, como con un pH bajo compatible con duodeno. Se ve la posibilidad, también, que estos fármacos, tengan recubierta entérica, así como una buena modificación genética que aumente la estabilidad de las enzimas presentes en tracto digestivo.

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno autoinmune común desencadenado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Aunque los mecanismos que son la base de la activación gliadina-mediada de la inmunidad adaptante en CD se hayan caracterizado bien, la regulación de inmunorespuestas naturales y las funciones de ciertas poblaciones inmunes de la célula dentro del propia del epitelio y de la lámina no se entienden bien actualmente. Las células linfoides innatas (ILCs) son tipos de células inmunes innatas que tienen morfología linfoide, carecen de receptores antígeno-específicos, y desempeñan papeles importantes en homeostasis del tejido, inflamación, y inmunorespuestas protectoras contra patógeno.

La información con respecto a la diversidad y a las funciones de ILCs en órganos linfoides y en los sitios de la mucosa ha crecido durante la última década, y los papeles de diversos subconjuntos de ILC en la patogénesis de algunas enfermedades intestinales inflamatorias se han propuesto. Sin embargo, nuestra comprensión de la contribución de los ILCs hacia la iniciación y progresión de la EC es todavía limitada.

En este comentario, discutimos aspectos patofisiológicos actuales de ILCs dentro del aparato gastrointestinal, hallazgos de las investigaciones recientes que caracterizan alteraciones del ILC en cd y CD refractario, y sugerimos las avenidas para la investigación futura. Yu, X., Vargas, J., Green, P., & Bhagat, G <sup>(57)</sup>

Se puede apreciar la correlación de todo el sistema inmunológico con la enfermedad celiaca. Los trastornos relacionados con el gluten (GRD), que incluyen la enfermedad celíaca, la sensibilidad al trigo no celíaco y la alergia al trigo, son afecciones heterogéneas provocadas por la ingestión de granos que contienen gluten. En conjunto, se estima que su prevalencia es ~5% en la población general, sin embargo, en los últimos años, el número de diagnósticos ha aumentado rápidamente.

Hasta hoy, el tratamiento estándar de oro para estos trastornos es la eliminación completa de los granos que contienen gluten de la dieta. Aunque esta terapia resulta eficaz en la mayoría de los pacientes, hasta el 30% de las personas afectadas por la GRD continúan presentando síntomas persistentes. Además, se ha demostrado que la dieta sin gluten tiene una mala calidad nutricional y causa una carga socioeconómica en la calidad de vida de los pacientes.

Con el fin de responder a estas cuestiones, la comunidad científica se ha centrado en encontrar terapias no dietéticas adicionales y adyuvantes. En esta revisión, nos centramos en dos trastornos principales relacionados con el gluten, la enfermedad celíaca y la sensibilidad al trigo no celíaco. Delineamos los conocimientos reales sobre los tratamientos potenciales y su eficacia relativa en ensayos preclínicos y clínicos. Serena, et al <sup>(58)</sup>

A pesar de la prevalencia, en los casos de enfermedad celíaca, su tratamiento se basa en eliminar el gluten de la dieta, sin embargo, hay un gran porcentaje que sigue teniendo las manifestaciones o síntomas después de haber eliminado el gluten de su diario vivir. A esto se suma que estas dietas conllevan a un pésimo aporte nutricional de los pacientes, por lo que a esto se adiciona una mala calidad de vida. Por ende, se busca investigar nuevas terapias coadyuvantes.

Esta directriz presenta recomendaciones para el manejo de la enfermedad celíaca (CD) y otros trastornos relacionados con el gluten tanto en adultos como en niños. Ha habido un aumento sustancial en la prevalencia de CD en los últimos 50 años y muchos pacientes siguen sin diagnosticarse. Por lo tanto, como se ha dicho, las pruebas diagnósticas, incluida la serología y la biopsia, deben realizarse con una dieta que contenga gluten. El diagnóstico de la EC se basa en una combinación de datos clínicos, serológicos e histopatológicos.

En un grupo de niños el diagnóstico puede hacerse sin biopsia si hay criterios estrictos disponibles. El tratamiento para la EC es, principalmente, una dieta sin gluten (GFD), que requiere una educación significativa del paciente, motivación y seguimiento.

La respuesta lenta ocurre con frecuencia, particularmente, en aquellos diagnosticados en la edad adulta. Los síntomas persistentes o recurrentes requieren una revisión del diagnóstico original, excluir diagnósticos alternativos, confirmar la adherencia dietética (revisión dietética y serología)

y hacer un seguimiento de la biopsia. Además, se debe realizar una evaluación para excluir complicaciones de la EC, como CD refractario o linfoma.

La directriz, también, como se explicó anteriormente, se ocupa de otros trastornos relacionados con el gluten, como: la dermatitis herpetiformis, que es una manifestación cutánea de CD caracterizada por depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas.

Las lesiones cutáneas se despejan con abstinencia de gluten. Además, se han abordado condiciones bien definidas como la sensibilidad al gluten no celíaco (NCGS) y las manifestaciones neurológicas sensibles al gluten, como la ataxia. Las modalidades terapéuticas más nuevas para la EC se están estudiando en ensayos clínicos, pero aún no están aprobadas para su uso en la práctica. Al-Toma, et al <sup>(59)</sup>

Se dice que, en los últimos 50 años, ha aumentado la prevalencia de casos de enfermedad celíaca, donde el diagnóstico a temprana edad o de manera oportuna ayuda al paciente en tener menos manifestaciones, el educar al paciente y el que siga su dieta de manera estricta es de gran ayuda. Se debe estar evaluando con periodicidad para evitar posibles complicaciones asociadas.

Se sabe que el gluten es el principal factor desencadenante de la enfermedad celíaca (CeD), un trastorno mediado por el sistema inmunitario. CeD se gestiona por lo tanto utilizando una dieta estricta y sin gluten de por vida (GFD), el único tratamiento eficaz disponible actualmente, pero, el GFD es restrictivo.

Por lo tanto, se están haciendo esfuerzos para explorar terapias alternativas. Sobre la base de sus mecanismos de acción sobre varios objetivos moleculares implicados en la patogénesis del CeD, estas terapias pueden clasificarse en uno de los siguientes cinco enfoques generales. El primer enfoque se centra en disminuir el contenido inmunogénico de gluten, utilizando estrategias como el trigo genéticamente modificado, la digestión intrainestinal de gluten utilizando glutenases, el tratamiento térmico de microondas de granos de trigo hidratados y el pretratamiento de gluten con endopeptidasas derivadas bacterianas/fúngicas o transglutaminasa microbiana. Yoosuf, S., et al <sup>(60)</sup>

Se habla de las posibles terapias que se estudian, para no tratar a los pacientes únicamente con dietas libres de gluten. Una opción habla de disminuir el contenido inmunogénico del gluten.

El segundo enfoque consiste en secuestrar gluten en los lúmenes intestinales antes de que se digiere en péptidos inmunogénicos y se absorbe, utilizando fármacos aglutinantes como polímero p (HEMA-co-SS), variable de fragmento de cadena única (scFv) y anticuerpo anti-gluten AGY. Yoosuf, S., *et al* <sup>(61)</sup>

Otra opción, habla de secuestrar el gluten en el lumen intestinal antes de ser digerido y absorbido. “El tercer enfoque tiene como objetivo evitar la absorción de gluten digerido a través de uniones epiteliales intestinales estrechas, utilizando un antagonista de la zonulina.” Yoosuf, S., *et al* <sup>(62)</sup> También, se dice que, evitando la absorción del gluten por medio de las uniones epiteliales, por medio de la utilización de un antagonista de la zonulina.

“El cuarto enfoque consiste en inhibidores de la transglutaminasa tisular (tTG) para prevenir la mejora de la inmunogenicidad del gluten digerido por la enzima tTG intestinal.” Yoosuf, S., *et al* <sup>(63)</sup>. Tratarlo con inhibidores de la transglutaminasa tisular, previniendo la inmunogenicidad del gluten, al ser digerido por la enzima intestinal.

El quinto enfoque busca prevenir la activación inmune aguas abajo después de la absorción de péptidos inmunogénicos con gluten a través de la capa epitelial mucosa intestinal. Algunos ejemplos son los bloqueadores HLA-DQ2 que impiden la presentación de antígenos derivados del gluten por células dendríticas a células T, terapias inmuno-tolerantes como la vacuna Nexvax2 y TIMP-Glia, inhibidores de la cathepsina, inmunosupresores como corticosteroides, azathioprina, etc., y agentes anti-citoquinas dirigidos a TNF- $\alpha$  e interleucina-15. Yoosuf, S., *et al* <sup>(64)</sup>

El Quinto enfoque, trata de prevenir la activación inmune después de la absorción del péptido inmunogénico del gluten, en la mucosa intestinal. Utilizando bloqueadores HLA-DQ2, también con terapias inmuno tolerantes como lo es la vacuna NEXVAX2 o la TIMP-Glia, así como también utilizar azathioprina o anticitoquinas dirigidas al factor de necrosis tumoral alfa como a la interleucina-15.

Aparte de estos enfoques, se está investigando para evaluar la eficacia de los probióticos/prebióticos, helmintoterapia usando *Necator americanus*, dieta baja fodmap, y suplementos de enzimas pancreáticas en el control de síntomas de CeD; sin embargo, los mecanismos por los que desempeñan un papel beneficioso en el DSD aún no están claramente establecidos. En general, aunque muchas terapias que se están explorando todavía están en la fase preclínica, algunas como el antagonista de la zonulina, las terapias tolerantes inmunes y las glutenases han alcanzado los ensayos clínicos de fase II/III. Mientras que estas opciones potenciales parecen emocionantes, actualmente pueden ser utilizados para complementar en lugar de suplantar el GFD. Yoosuf, S., *et al* <sup>(65)</sup>

Se investigan otras terapias, que puedan ser de gran aporte para estos pacientes. La dieta sin gluten es el único tratamiento eficaz disponible para la enfermedad celíaca. Sin embargo, es difícil de adherirse y una mirada más cercana a la implementación de la dieta y las indicaciones revelan varias ambigüedades: no solo hay controversia en el umbral del gluten, que se puede tolerar en el marco de una dieta estricta sin gluten, sino que tampoco está claro si la dieta sin gluten es un tratamiento adecuado en subgrupos de pacientes con enfermedad asintomática o posible celíaca. Itzlinger, et al <sup>(66)</sup>

En parte, se habla de que el único tratamiento efectivo para los pacientes es una dieta sin gluten, pero también se deja saber de lo difícil que es adherirse por completo a una dieta tan complicada, ya que el gluten se encuentra en muchos productos. Como también hay pacientes que logran tolerar un cierto grado o porcentaje de gluten ya que no todos presentan las mismas manifestaciones.

Informes de varios grupos de investigación sugieren que una cierta proporción de pacientes pueden desarrollar efectivamente tolerancia al gluten y, por lo tanto, ser adecuados para la reintroducción de gluten con el tiempo.

En esta revisión, nos propusimos crear una visión general sobre el estado actual de la investigación en lo que respecta a la definición de una dieta estricta sin gluten en términos de los umbrales de gluten considerados tolerables y la indicación de una dieta sin gluten en ausencia de anomalías o síntomas histológicos. Además, discutimos el concepto de que todos

los pacientes deben seguir una dieta sin gluten de por vida. Itzlinger, et al <sup>(67)</sup>

Hay pacientes que logran sobrellevar la enfermedad, según su grado de tolerabilidad al gluten, por ende, hay quienes logran incluir un porcentaje de gluten en sus dietas, a como hay quienes tienen que adherirse estrictamente a una dieta sin gluten completamente.

En los niños, los trastornos gastrointestinales funcionales (FGIDs) son comunes a todas las edades. El consumo de ciertos alimentos, particularmente el gluten, se asocia con frecuencia con el desarrollo y persistencia de FGIDs y trastornos funcionales del dolor abdominal (TEP) en adultos y niños. Sin embargo, esta asociación no está bien definida.

Incluso sin un diagnóstico de enfermedad celíaca (CD), algunas personas evitan el gluten o el trigo en su dieta, ya que se ha demostrado que desencadenan principalmente síntomas gastrointestinales en ciertas personas, especialmente en los niños.

La incidencia de afecciones como la sensibilidad al gluten no celíaco (NCGS) está aumentando, especialmente en los niños. Por otro lado, la EC es una enteropatía intestinal pequeña crónica y autoinmune con síntomas que a veces pueden ser imitados por la FAPD.

Todavía no está claro si los pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable (SII) son más propensos a tener CD. La FGID abdominal asociada al dolor en niños con CD no parece mejorar en una dieta sin gluten. Se desconoce el umbral de tolerancia al gluten en pacientes con NCGS y varía entre los sujetos.

Por lo tanto, es difícil distinguir claramente entre la exclusión del gluten y la mejora de los síntomas relacionados únicamente con los trastornos funcionales. Llanos-Chea, A., & Fasano, A. <sup>(68)</sup>

No siempre con eliminar el gluten de la dieta, se van a mejorar los síntomas que se relacionan con los trastornos funcionales.

La enfermedad celíaca (CD) es una enteropatía inducida por el gluten mediada por el sistema inmunitario que afecta a individuos predispuestos de todas las edades. Muchos pacientes con CD no reportan síntomas gastrointestinales que dificultan la realización de un diagnóstico precoz. Por otro lado, CD está relacionado con un amplio espectro de manifestaciones extra-intestinales, con dermatitis herpetiformis (DH) siendo el mejor caracterizado. Rodrigo, et al <sup>(69)</sup>

La enfermedad celíaca afecta a todas aquellas personas predispuestas genéticamente, a la intolerancia al gluten, pacientes niños, jóvenes y adultos. Pero, no todos van a presentar siempre síntomas gastrointestinales, muchos presentan síntomas dermatológicos, siendo la dermatitis herpetiforme, una de las más características; por lo tanto, a veces se dificulta realizar un diagnóstico oportuno o precoz.

Estas condiciones asociadas pueden ser la clave para llegar al diagnóstico de CD. En los últimos años, ha habido múltiples informes de la asociación entre CD y varias manifestaciones cutáneas que pueden mejorar con una dieta sin gluten (GFD). La presencia de algunas de estas enfermedades de la piel, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales, debe dar lugar a un método de detección adecuado para la EC. El objetivo de este documento es describir las diferentes manifestaciones cutáneas que se han asociado con la CONFERENCIA y los posibles mecanismos involucrados. Rodrigo, et al <sup>(70)</sup>

Se busca describir cuáles son las posibles manifestaciones dermatológicas que presentan los pacientes con dicha enfermedad y si estas mejoran con una dieta sin gluten.

Los trastornos relacionados con el gluten (GRD) representan un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se desencadenan por la ingestión de gluten. La enfermedad celíaca (EC) o la enteropatía sensible al gluten es la más ampliamente reconocida, pero las manifestaciones extra-intestinales también se han identificado y divulgado cada vez más.

La sensibilidad al gluten (GS) es otro término que se ha utilizado para incluir todos los GRD, incluidos aquellos en los que hay positividad serológica para los anticuerpos relacionados con GS en ausencia de una enteropatía. La ataxia del gluten (GA) es la manifestación neurológica extraintestinal más común y ha sido el tema de muchas

publicaciones. Otros desordenes de movimiento (MDs) también se han divulgado en el contexto del GS. El objetivo de esta revisión fue evaluar la literatura médica disponible actual sobre los MDs y el GS con y sin enteropatía. Esta revisión destaca que la fenomenología de los MDs relacionados con el gluten es más amplia que la GA y demuestra que la dieta sin gluten (GFD) es beneficiosa en un gran porcentaje de tales casos. Vinagre-Aragón, et al <sup>(71)</sup>

Este artículo habla de los trastornos o desórdenes del movimiento, relacionados con la ingesta de gluten y demuestra que una dieta sin gluten es de gran beneficio para estos pacientes. Así, el único tratamiento aceptado para la enfermedad celíaca es la adherencia estricta a una dieta libre de gluten. Este tipo de dieta puede dar lugar a una reducción de la calidad de vida del paciente con repercusiones económicas y sociales. Por esta razón, las transgresiones dietéticas son comunes y pueden provocar daño intestinal. Vaquero, et al <sup>(72)</sup>

Muchas veces, la única opción terapéutica que se le da a los pacientes con enfermedad celiaca es adherirse sí o sí, a una dieta estricta libre de gluten, sin saber las condiciones en las que los pacientes viven.

En los últimos años, se han desarrollado varios tratamientos dirigidos a diferentes dianas patógenas de la enfermedad celíaca: modificación del gluten para producir gluten no inmunogénico, terapias endoluminales para degradar el gluten en la luz intestinal, aumento de la tolerancia al gluten, modulación de la permeabilidad intestinal y regulación de la respuesta inmune adaptativa. Esta revisión evalúa estas líneas de tratamiento de la enfermedad celíaca que se están investigando y los tratamientos que tienen como objetivo controlar las complicaciones de la enfermedad como la enfermedad celíaca refractaria. Vaquero, et al <sup>(73)</sup>

Se habla de la posibilidad que existe, cómo modificar el gluten, para producir gluten no inmunogénico y, de esta forma, con terapias endoluminales se degrade el gluten en la luz intestinal y con ello exista una mejor tolerabilidad del gluten y haya menos manifestaciones como complicaciones.

En la celiacía (CD) una respuesta mediada por células T al gluten se monta en individuos genéticamente predispuestos, lo que resulta en una enteropatía malabsortiva histológicamente resaltada por la atrofia villosa y la hiperplasia cripta. Los datos recientes apuntan a la capa epitelial como un punto caliente subvalorado en la fisiopatología celíaca hasta la fecha. Esta visión general resume la evidencia funcional y genética actual sobre el papel de la barrera epitelial en la CD, que consiste en las membranas celulares y el complejo de unión apical que comprende el sellado, así como las proteínas de unión estrecha que forman uniones y canales de agua y la unión de adherentes. Además, se discuten los mecanismos subyacentes, incluyendo la apoptosis de células epiteliales intestinales, la biología de las células madre intestinales, las alteraciones en el complejo de unión apical, la absorción transcitótica de péptidos de gluten y las posibles implicaciones de una polaridad epitelial defectuosa. La investigación actual está dirigida a nuevas opciones de tratamiento para CD que son alternativas o terapias complementarias a una dieta sin gluten. Por lo tanto, también, se discuten estrategias para dirigirse a una barrera epitelial alterada terapéuticamente. Schumann, et al <sup>(74)</sup>

Se dice que, los personas que son intolerantes al gluten, van a presentar una atrofia e hiperplasia de las criptas del epitelio intestinal, por lo que investigan nuevas opciones terapéuticas dirigidas a la renovación de la barrera epitelial.

Una dieta sin gluten (GFD) es la modalidad de tratamiento más segura en pacientes con enfermedad celíaca (CD) y otros trastornos relacionados con el gluten. La contaminación y el cumplimiento de la dieta son factores importantes detrás de los síntomas persistentes en pacientes con trastornos relacionados con el gluten, en particular el CD. ¿Cuánto gluten se puede tolerar?, ¿qué tan seguros son los productos actuales sin gluten (GF)?, ¿cuáles son los beneficios y efectos secundarios de la GFD? Estudios recientes publicados en *Nutrients* sobre la calidad de los productos sin gluten, disponibilidad, seguridad, así como los desafíos relacionados con una GFD se discuten. Rostami, et al <sup>(75)</sup>

Por tal razón, se habla de la eficacia y de los beneficios que obtienen los pacientes de los productos sin gluten. Así como de la calidad, de los mismos.

La intolerancia al gluten puede referirse a tres tipos de trastornos humanos: enfermedad celíaca autoinmune (CD), alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS). El gluten es una mezcla de proteínas prolamina presentes principalmente en el trigo, pero también en la cebada, el centeno y la avena. El gluten se puede subdividir en tres grupos principales: proteínas ricas en S, pobres en S y de alto peso molecular. Las prolaminas dentro de los grupos poseen estructuras y propiedades similares. Todas las proteínas gluten están conectadas evolutivamente y comparten el mismo origen ancestral. Las proteínas gluten son altamente resistentes a la hidrólisis mediada por proteasas del tracto gastrointestinal humano. Balakireva, et al <sup>(76)</sup>

Como se expone en este artículo, el gluten es un conjunto de proteínas, el cual se encuentra presente en muchos productos derivados del trigo, la avena, la cebada y el centeno. Estas proteínas comparten el mismo origen.

Resulta en la aparición de péptidos patógenos, que causan CD y alergia en personas genéticamente predisuestas. Hay una jerarquía de toxicidad del péptido y reconocimiento de péptidos por células T. Hoy en día, hay varias maneras de desintoxicar los péptidos de gluten: la más común es la dieta sin gluten (GFD), que ha demostrado su eficacia; programas de prevención, terapia enzimática, corrección de vías de patogenicidad del gluten y granos modificados genéticamente con inmunotoxicidad reducida. Una comprensión profunda de la intolerancia al gluten mecanismos subyacentes y un conocimiento detallado de las propiedades del gluten puede conducir a la aparición de nuevos enfoques eficaces para el tratamiento de trastornos relacionados con el gluten. Balakireva, et al <sup>(77)</sup>

Se dice que las personas que presentan alguna sensibilidad o alergia al gluten, la mejor manera de desintoxicar su organismo es mantener una dieta sin gluten. “La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno digestivo autoinmune desencadenado por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predisuestos” Lebwohl et al <sup>(78)</sup>. “Es una enteropatía inflamatoria que produce hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria en el intestino delgado.” Jauregi-Miguel et al <sup>(79)</sup>.

La primera definición de la EC aceptada por las aportaciones anteriores, y que cumplía el criterio de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica para el diagnóstico de la

enfermedad, fue publicada en la revista *Acta Pediátrica* en 1970. En ella se definía a la EC como una intolerancia permanente al gluten, que cursa con una disminución de la actividad enzimática, causando daños reversibles en la mucosa intestinal, mejorando cuando los pacientes seguían una dieta sin gluten (DSG) como único tratamiento. Dahlqvist <sup>(80)</sup>

Originariamente, la EC fue considerada un síndrome raro de malabsorción infantil, pero en la actualidad se considera una enfermedad que puede ser diagnosticada a cualquier edad (Green y Cellier) <sup>(81)</sup>, siendo una de las enfermedades gastrointestinales más importante de la sociedad occidental. Clínicamente la EC presenta una gran variedad de síntomas, tanto gastrointestinales como extraintestinales (Herrera et al) <sup>(82)</sup>

Los síntomas clásicos incluyen diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, dolor, pérdida de peso y anemia. En niños además es común que presenten retraso en el crecimiento y baja estatura (Briani et al., 2008; Woodward) <sup>(83)</sup>. Sin embargo, existen situaciones en las que las manifestaciones digestivas están ausentes u ocupan un segundo lugar.

Estas formas atípicas incluyen manifestaciones extraintestinales que pueden ser orales (Maki et al) <sup>(84)</sup>, cutáneas, neurológicas (Arroyo et al) <sup>(85)</sup>, articulares, hepáticas, endocrinas, ginecológicas (Sher y Mayberry) <sup>(86)</sup>, psiquiátricas (Brown) <sup>(87)</sup> y hematológicas (Halfdanarson et al) <sup>(88)</sup>; entre las que predomina la anemia ferropénica (Murray et al) <sup>(89)</sup>. También, es frecuente que aparezcan otras complicaciones graves como adenocarcinomas intestinales. (Williams et al) <sup>(90)</sup>

El gluten fue descrito, por primera vez, por Giacomo Beccari, profesor de química de la Universidad de Bolonia, que utilizó el término “glutinis” al detectar en la harina de trigo una fracción insoluble en agua (Beccari) <sup>(91)</sup>.

Entre 1886 y 1928, Osborne realizó una de las clasificaciones más utilizadas actualmente sobre las proteínas del trigo. Las diferenció en cuanto a su solubilidad en distintos solventes dando lugar a diferentes grupos como albúminas hidrosolubles, globulinas solubles en soluciones salinas, gliadinas solubles en soluciones alcohólicas y gluteninas insolubles en soluciones acuosas, salinas o alcohólicas (Osborne) <sup>(92)</sup>. Son las gliadinas y gluteninas las que representan a la fracción del gluten en este cereal.

Además del trigo los celíacos no pueden consumir la cebada, el centeno, la avena y sus derivados, en contraste con el arroz y el maíz que sí los pueden incluir en su dieta.

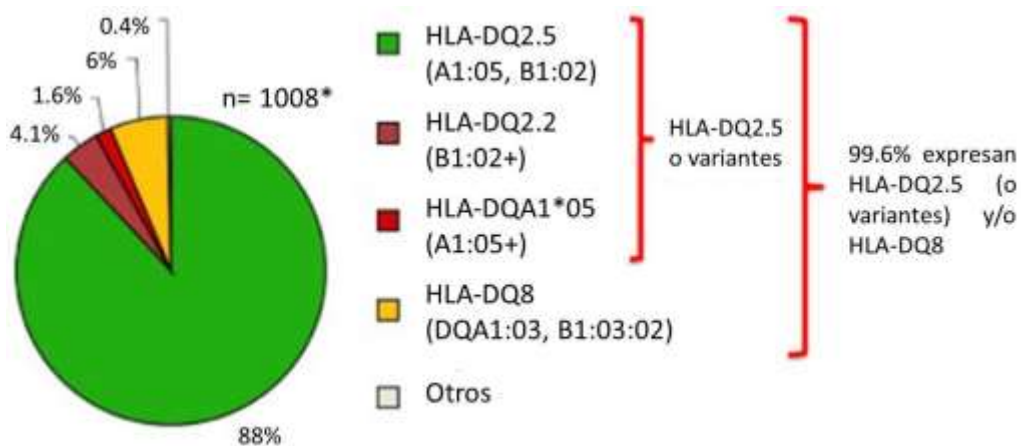
## Patogenia de la EC

La EC presenta una etiología multifactorial objetivo de numerosas investigaciones y que se divide principalmente en tres: el factor genético, el ambiental y el inmunológico.

### Factor genético

El componente genético juega un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad celíaca, presente en casi la totalidad de los pacientes, aunque se estima que un 1% de los pacientes celíacos no lo poseen.

Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), están presentes en un 90-95% de los pacientes en el caso de HLA-DQ2 y un 5-10% en el caso de HLA-DQ8 haciendo evidente su relación con la enfermedad con algunas excepciones (**Figura 1**; Pérez,) <sup>(93)</sup>. Sin embargo, no toda la población que presenta estos marcadores desarrolla la enfermedad y, por tanto, no se consideran suficientes ni exclusivos, contribuyendo en un 40% al componente genético (Lebwohl *et al*) <sup>(94)</sup>



**Figura 1.** Genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) asociados a la enfermedad celíaca.

En un estudio realizado en: Finlandia, Francia, Italia, Noruega, Suecia y Reino Unido con 1008 enfermos celíacos. El 99.6% de ellos expresaron el haplotipo HLADQ2.5, una variante de HLA-DQ2.5 y/o HLA-DQ8. Porcentajes similares fueron confirmadas en un estudio realizado en Australia (modificado según Tye-Din *et al*)<sup>(95)</sup>.

Se ha demostrado la existencia de otros genes no HLA que influyen en el desarrollo de la enfermedad, no se ha conseguido aun toda la información necesaria para conocer su efecto y relación con la EC. Algunos de ellos son los genes COELIAC2 (5q31-33) que codifica para citoquinas, COELIAC 3 (2q33) que está relacionado con la respuesta inmune a través de la molécula CTLA4 y COELIAC4 (19p13.1) que codifica distintas variantes del gen de la miosina IXB alterando la remodelación epitelial (Chiara)<sup>(96)</sup>.

### **Factor ambiental: el gluten**

El desarrollo de la EC está desencadenado por la ingesta de gluten en pacientes predispuestos genéticamente, este es un punto clave en el estudio de su patogenia. El término gluten se asocia a la masa resultante del lavado del trigo que presenta aproximadamente un 75-85% de proteínas una vez eliminados los componentes solubles (Wieser)<sup>(97)</sup>

El gluten es un complejo proteínico formado por dos fracciones: una soluble en etanol, denominada prolamina, más concretamente gliadina, hordeína, secalina o avenina en función del cereal al que nos estemos refiriendo (trigo, cebada, centeno y avena, respectivamente), y otra insoluble, que recibe el nombre de glutenina. Estas proteínas son las responsables de aportar numerosas características como elasticidad, cohesividad, capacidad de absorción de agua y viscosidad a estos cereales. (Wieser)<sup>(98)</sup>.

Las proteínas del gluten presentan un alto contenido en prolina (15-20%) y un elevado porcentaje de glutamina (30-40%) (Camarca *et al*)<sup>(99)</sup>. Esta composición es responsable de la digestión incompleta del gluten por enzimas gástricas, pancreáticas, así como las presentes en las vellosidades intestinales (Lebwohl *et al.*)<sup>(100)</sup>.

Como resultado de esto, se generan diversos péptidos que van a activar tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa y se les conoce como péptidos tóxicos e inmunogénicos del gluten (GIP) según los procesos en los que estén involucrados (Moreno *et al*; Pérez) <sup>(101)</sup>.

Los péptidos tóxicos se introducen en la lámina propia del intestino delgado mediante vía transcelular o paracelular desencadenando la respuesta inmune innata y, por otro lado, los péptidos conocidos como inmunogénicos activan la respuesta inmune adaptativa basada en una linfocitosis intraepitelial donde se activan los linfocitos T (Abadie *et al.* <sup>(102)</sup>). Ambas reacciones son responsables de la patología de la EC, pero no hay información suficiente que explique cómo interactúan entre sí. (Lebwohl *et al*) <sup>(103)</sup>

Según los expertos, la introducción de gluten en la dieta es uno de los factores ambientales más importantes en cuanto a la enfermedad celíaca. La Sociedad Europea de Pediatría, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) recomienda evitar tanto la introducción temprana de gluten (antes de los 4 meses de vida) como la tardía (a partir de los 7 meses) ya que ambas parecen aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad y otras patologías relacionadas como la alergia al trigo (Agostoni *et al.*) <sup>(104)</sup>

Del mismo modo recomiendan introducir el gluten en la dieta de forma gradual, en pequeñas cantidades y acompañado de la continuación de la lactancia materna. (Ribes *et al.*) <sup>(105)</sup>

### **Factor inmunológico**

La respuesta inmune desencadenada por los péptidos procedentes de la digestión incompleta del gluten tiene lugar debido a que los celíacos presentan un aumento de la permeabilidad en la mucosa intestinal y alteraciones en las uniones estrechas celulares permitiendo el paso de los péptidos a la lámina propia del intestino. (JauregiMiguel *et al.*) <sup>(106)</sup>

En el caso de la respuesta inmune innata, los péptidos activan la expresión de la interleucina 15 (IL-15) (Maiuri *et al*) <sup>(107)</sup> provocando un aumento de linfocitos intraepiteliales que tras unirse a su receptor se transforman en células Natural Killer (NK) que causan daño tisular". (Pérez) <sup>(108)</sup>.

La respuesta inmune innata desencadena a su vez la activación de la enzima transglutaminasa (TG2) que lleva a cabo la desaminación de péptidos inmunogénicos del gluten (Verdu *et al*)<sup>(109)</sup> es responsable de la respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta es más lenta y tiene lugar debido al ácido glutámico que genera la enzima TG2 que provoca que los péptidos se unan a moléculas de HLA-DQ2/DQ8 por su carga negativa adquirida (Pérez, )<sup>(110)</sup> en células presentadoras de antígenos (CPAs).

De este modo, se favorece la activación de los linfocitos TCD4+ que producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) responsables del daño tisular debido a la degradación de los componentes de la matriz extracelular, producción de anticuerpos anti-gliadina y anti-TG2 e, incluso, la estimulación de los linfocitos TCD4+ para producir más IFN- $\gamma$  . (Chiara)<sup>(111)</sup>.

### **Diagnóstico de la EC**

Anteriormente, era común que el diagnóstico de la EC se diera casi exclusivamente en niños con manifestaciones graves propias de la enfermedad; mientras que ahora es mucho más frecuente diagnosticar pacientes adultos y pacientes asintomáticos (Elli *et al*)<sup>(112)</sup>.

La primera herramienta, para el diagnóstico, se basa principalmente en la detección de pacientes con síntomas, signos y/o condiciones relacionadas con la EC con la que se detecta a una gran mayoría de individuos afectados por la enfermedad (Westerberg *et al*)<sup>(113)</sup>. Además, los expertos recomiendan estudiar la clínica de familiares de primer grado de pacientes celíacos, de pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes con síndrome de Down debido a que presentan un alto porcentaje de riesgo de padecer la enfermedad (Elli *et al.*)<sup>(114)</sup>

El diagnóstico completo puede incluir desde el historial clínico del paciente, hasta el análisis genético (estudio del haplotipo HLA-DQ2/DQ8), análisis serológico e incluso la realización de biopsia intestinal para detectar daños en la mucosa. Es importante destacar que, antes de realizar los estudios serológicos y/o la biopsia, los pacientes deben seguir una dieta no libre de gluten para no alterar los resultados. La cantidad de gluten que debe incorporarse a la dieta debe ser mínimo de unos 10 g de gluten por día durante 6 semanas. (Rostom *et al*)<sup>(115)</sup>.

El estudio serológico abarca la detección de distintos marcadores que se asocian a la EC como los anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana (Anti tTG), anticuerpos antiendomiso (EMA), anticuerpos antigliadina (AGA) y anticuerpos antipéptidos de gliadina desaminados (anti-GDP) (Adriaanse y Leffler) <sup>(116)</sup>. Actualmente, los dos primeros son los más usados destacando el anticuerpo Anti-Ttg con una especificidad y sensibilidad del 95% y un coste de producción de ensayo mucho menor (Elli *et al.*, 2015) <sup>(117)</sup>. El antiendomiso (EMA) presenta una especificidad del 99% pero es un método más costoso y lento y suele usarse en caso de resultados confusos para confirmar la EC.

En el caso de pacientes con déficit de IgA, puede ser necesario realizar un análisis que abarque los anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana (IgG-TTG), anticuerpos antiendomesio (IgG-EMA) y anticuerpos antipéptidos de gliadina desaminados IgG (anti GDP) para diagnosticar la enfermedad debido a que pueden darse falsos negativos si solo se analizan los anticuerpos anti-tTG y anti-EMA IgA.

Un resultado positivo de este análisis supone la realización posterior de una biopsia duodenal, prueba definitiva en el diagnóstico de la EC. En el análisis de la mucosa intestinal puede observarse un aumento de los linfocitos intraepiteliales, atrofia vellositaria e hiperplasia en las criptas ordenados por la clasificación de Marsh (Marsh, 1992) en distintos niveles (**Tabla 1, Figuras 2 y 3**)

**Tabla 1.** Escala histológica de biopsias duodenales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca (modificado según Rostom *et al.*) <sup>(118)</sup>.

<b>Marsh 0</b>	Mucosa y estructura vellositaria en
	estado normal
<b>Marsh I</b>	Lesión infiltrativa <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Mucosa y estructura vellositaria normal</li> <li><input type="checkbox"/> Aumento de linfocitos intraepiteliales</li> </ul>
<b>Marsh II</b>	Hiperplasia de las criptas <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Aumento de la altura de las criptas y la división celular</li> </ul>
<b>Marsh III</b>	Tipo IIIa: Atrofia vellositaria parcial <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Vellosidades aplanadas</li> <li><input type="checkbox"/> Infiltración leve de linfocitos</li> <li><input type="checkbox"/> Aumento de la altura de las criptas</li> </ul>

**Tipo IIIb: Atrofia vellositaria subtotal**

- Atrofia de las vellosidades, pero aún reconocibles
- Aumento de la altura de las criptas cuyas células epiteliales inmaduras se han generado a alta velocidad
- Afluencia de células inflamatorias

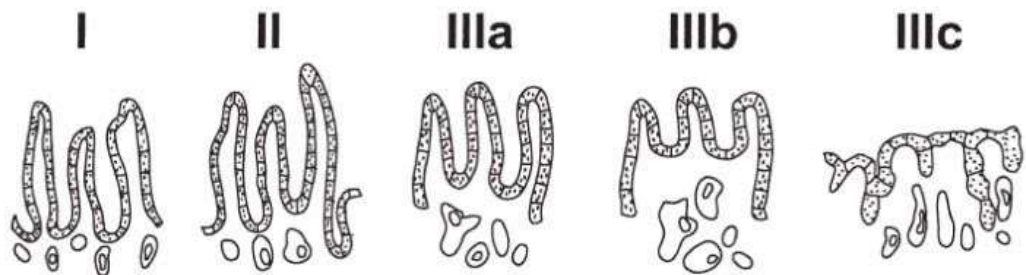
**Tipo IIIc: Atrofia vellositaria total**

- Pérdida completa de las vellosidades
- Hiperplasia severa de las criptas y lesión infiltrativa e inflamatoria

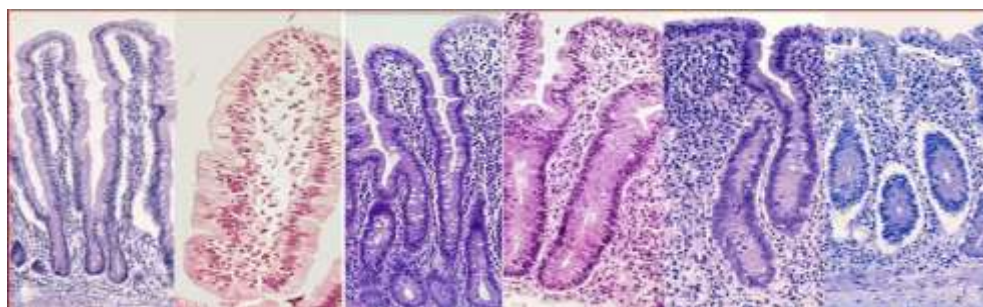
**Marsh IV**

**Lesión destructiva**

- Atrofia vellositaria total
- Profundidad de las criptas normal, pero hipoplasia
- Recuento normal de linfocitos intraepiteliales
  
- Puede representarse como una malnutrición severa



**Figura 2.** Escala histológica de biopsias duodenales en el diagnóstico de la EC (modificado según Rostom *et al.*) <sup>(119)</sup>.



**Figura 3.** Biopsias ordenadas según la clasificación modificada de Marsh. De izquierda a derecha: Marsh 0, Marsh I, Marsh II, Marsh IIIa, Marsh IIIb y Marsh IIIc (Kneepkens y Von Blomberg,) <sup>(120)</sup>.

### **Sintomatología y manifestaciones clínicas de la EC**

La sintomatología de la EC aborda un amplio rango de formas de presentaciones tanto digestivas, como extradigestivas y abarca desde casos asintomáticos, hasta cuadros graves de desnutrición en función del individuo. La edad es un factor importante en el cuadro clínico, ya que, suele haber diferencias evidentes en la sintomatología variando, según se trate de niños, adolescentes o adultos.

En lactantes y niños suelen destacar las manifestaciones digestivas como diarrea y distensión abdominal; mientras que llegando a la adolescencia aparecen anemia, síntomas neurológicos y retraso en el crecimiento (Kamboj y Oxentenko) <sup>(121)</sup>, entre otras manifestaciones. Con respecto a los adultos, son comunes las formas más atípicas y menos definidas de la clínica de la

enfermedad. (Ludvigsson *et al*)<sup>(122)</sup>.

Signos y síntomas (Niños)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hinchazón/distensión abdominal</li><li>• Diarrea crónica *</li><li>• Retraso del crecimiento</li><li>• Pubertad retrasada</li></ul>
Signos y síntomas (Adultos)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dolor abdominal *</li><li>• Artralgia</li><li>• Diarrea crónica *</li><li>• Infertilidad o aborto espontáneo recurrente *</li><li>• Anemia *</li><li>• Síndrome del intestino irritable</li><li>• Neuropatía periférica</li><li>• Fatiga persistente</li><li>• Pérdida de peso *</li></ul>
Condiciones asociadas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Desórdenes autoinmunes</li><li>• Dermatitis</li><li>• Síndrome de Down</li><li>• Epilepsia</li><li>• Miocardiopatía dilatada idiopática</li><li>• Deficiencia de Inmunoglobulina A</li><li>• Nefropatía de Inmunoglobulina A</li><li>• Colitis microscópica</li><li>• Osteoporosis u otras enfermedades óseas</li><li>• Enfermedad tiroidea</li><li>• Síndrome de Turner</li><li>• Diabetes tipo 1</li></ul>

\* Causa desconocida

**Figura 4.** Síntomas y signos de la enfermedad celíaca en adultos y niños. Condiciones asociadas a pacientes que padecen la enfermedad (modificado según Westerberg *et al.*)<sup>(123)</sup>.

A lo largo de los años, la definición de EC publicada en 1970 ha sido expuesta a modificaciones o adaptaciones debido a la necesidad de abarcar distintos términos que se relacionan con la enfermedad y su sintomatología.

En el decimocuarto Simposio Internacional de la Enfermedad Celíaca celebrado en Oslo en junio de 2011, un grupo multidisciplinar de 16 expertos propusieron una serie de definiciones acerca de los diversos tipos de manifestaciones clínicas con el propósito de facilitar el estudio de la enfermedad, así como su manejo, investigación, estudios de prevalencia e incidencia (Ludvigsson *et al.*)<sup>(124)</sup> y que son las siguientes:

**-EC clásica:** Predominan síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y retraso en el crecimiento. Se denomina así porque es la forma más característica de presentación de la enfermedad, pero, no por ello, la más frecuente.

Por este motivo, se descarta el anterior término de EC “típica”. Cuando nos referimos a la EC clásica pediátrica, es frecuente la pérdida muscular, escaso apetito, diarrea, distensión abdominal e incluso estrés emocional (Ludvigsson *et al.*)<sup>(125)</sup>.

**-EC no clásica:** EC que no presenta síntomas de malabsorción (ni diarrea ni esteatorrea) pero que puede padecer otros muy diversos síntomas. (Ludvigsson *et al.*)<sup>(126)</sup>.

**-EC sintomática:** Abarca toda la sintomatología, tanto intestinal como extraintestinal, que está claramente asociada a la ingesta de gluten. (Ludvigsson *et al.*)<sup>(127)</sup>.

**-EC asintomática:** Anteriormente, conocida como EC silente. Se trata de una manifestación asintomática de la enfermedad aun presentando marcadores serológicos positivos de la enfermedad como los anticuerpos anti TTG, anticuerpos anti AGA y/o anticuerpos anti GDP. Se trata de la manifestación más difícil de detectar debido a su carácter asintomático. (Ludvigsson *et al.*)<sup>(128)</sup>.

**-EC subclínica:** Este término ha sido utilizado a lo largo de los años para denotar distintas manifestaciones como la EC “silente” pero actualmente se refiere exclusivamente a aquellas manifestaciones de la enfermedad que se encuentran bajo el límite de la detección clínica y, por tanto, también difíciles de detectar. (Ludvigsson *et al.*)<sup>(129)</sup>.

**-EC potencial:** Pacientes con pruebas de serología positiva pero estado normal de la mucosa intestinal padeciendo un alto riesgo de desarrollar la EC en un futuro. Es un caso común en familiares de primer grado de pacientes celíacos. (Ferguson,)<sup>(130)</sup>.

**-EC refractaria:** Se conoce como EC que presenta síntomas persistentes de malabsorción y atrofia vellositaria intestinal aun siguiendo una dieta estricta libre de gluten durante más de 12 meses”. (Ludvigsson *et al.*)<sup>(131)</sup>.

Además de estos términos, el equipo multidisciplinar de científicos que participaba en el Simposio recomendó no usar ciertos términos y, en algunos casos, los modificó. Es el caso de la “sensibilidad al gluten” que era erróneamente intercambiada con facilidad con la EC y que tras la publicación de Las definiciones de Oslo resultó ser no recomendada y corregida por “**sensibilidad al gluten no celíaca**” con el objetivo de evitar confusiones.

Este término engloba un caso especial en el que aparecen manifestaciones provocadas por la ingesta de gluten sin padecer EC. Es importante también diferenciar el concepto de “**alergia al**

**trigo**” mediada por IgE y desencadenada por hasta 21 alérgenos que están presentes en este cereal, según los últimos datos del Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la OMS/IUIS”. (Elli *et al*)<sup>(132)</sup>.

### **Tratamiento de la EC**

El único tratamiento eficaz hoy, para los pacientes celíacos es seguir estrictamente una DSG, durante toda la vida y de esa forma evitar la sintomatología de la enfermedad y alcanzar la remisión de los daños en la mucosa intestinal. Sin embargo, la DSG supone numerosas restricciones para los pacientes celíacos debido a sus implicaciones sociales y económicas. Este tipo de dieta no es tarea sencilla debido a la:

- a) ubicuidad del gluten en los alimentos
- b) desinformación educativa
- c) variación en el etiquetado de los alimentos y
- d) posible contaminación cruzada de estos

El gluten está presente en más del 80% de los productos alimenticios manufacturados, de hecho, después del azúcar, es el ingrediente alimentario más usado en la civilización occidental. Se estima que, entre el 17-90% de los pacientes celíacos no siguen una dieta completamente libre de gluten y más del 45% del total de celíacos diagnosticados siguen presentando daño intestinal, incluso después de un año de haber instaurado la DSG. (Sharkey *et al.*)<sup>(133)</sup>

(Lanzini *et al.*)<sup>(134)</sup> encontraron que solamente el 8% de los pacientes tienen una normalización histológica de la mucosa intestinal después de 16 meses en DSG. Por otra parte, existen algunos estudios que sugieren una mayor tasa de mortalidad en pacientes no tratados con DSG por el mayor riesgo de linfoma.

Por lo tanto, el paciente celíaco debe adherirse a la dieta de manera estricta para lo que es necesario un marcador preciso para el control del cumplimiento de la DSG. Por lo tanto, esta dieta implica tomar suficientes medidas de seguridad para evitar contaminaciones que puedan afectar a la calidad de vida del paciente. (Meyer y Rosenblum)<sup>(135)</sup>

Algunos expertos han destacado también diversas deficiencias nutricionales asociadas a la dieta como niveles bajos de fibra, micronutrientes (es el caso de algunas vitaminas) y distintos minerales como hierro y calcio (Vici *et al.*)<sup>(136)</sup>

La situación ideal de tratamiento de la EC sería el seguimiento de una dieta 100% libre de gluten, pero debido a las dificultades y problemáticas asociadas a la misma, se han realizado numerosos estudios para intentar establecer un límite que permita conocer cuál es la máxima cantidad de gluten que puede tolerar un paciente celíaco.

Se llega a la conclusión de que, aun teniendo en cuenta la diferente sensibilidad de este colectivo a estas proteínas, la ingesta de gluten en la dieta de estos pacientes no debe superar los 50 mg al día (Catassi *et al.*)<sup>(137)</sup>, y parece segura para la mayoría de los celíacos, aunque es la ingesta de hasta 10 mg/día la que es poco probable que cause daño a estos pacientes.

Las últimas normas internacionales para la seguridad alimentaria establecidas por el Codex, establecen 20 mg de gluten por kilogramo de producto (20 ppm) como máxima cantidad para que el mismo sea considerado apto para ser consumido por el colectivo celiaco (Codex Alimentarius)<sup>(138)</sup>.

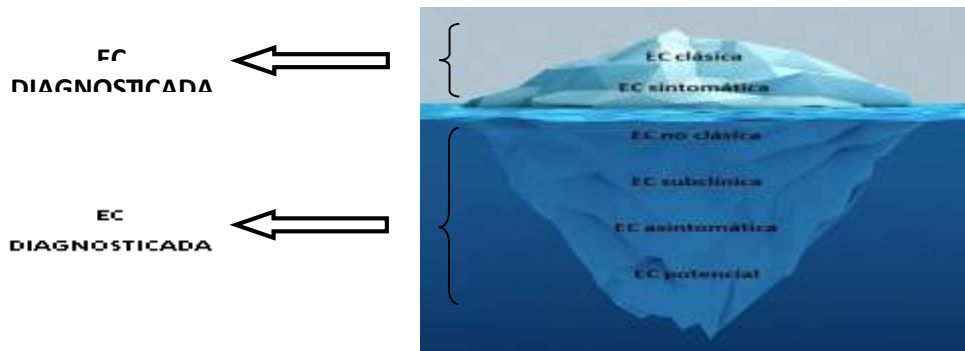
### **Epidemiología de la EC**

La enfermedad celíaca se creía que afectaba solo a las personas de raza blanca o caucásica de origen europeo (Gujral *et al.*)<sup>(139)</sup>. Sin embargo, en la actualidad, se conocen porcentajes más altos en otras áreas geográficas como la de la población saharauí con una prevalencia de 5,6% o la de Finlandia con 2,4%. (Lionetti *et al.*)<sup>(140)</sup>.

Se estima que 1 de cada 100 individuos padece la EC en la población mundial (Westerberg *et al.*)<sup>(141)</sup> En los últimos años, la prevalencia de la enfermedad ha ido aumentando a pesar de que la gran mayoría de los casos, hasta casi un 80%, no han sido todavía diagnosticados (Roy *et al.*)<sup>(142)</sup>

Por ello, muchos expertos esquematizan la enfermedad en forma de iceberg donde los pacientes diagnosticados representan una pequeña parte del total y ocupan la cima del iceberg mientras

que los no diagnosticados, la mayoría, forman la base del iceberg por debajo de la línea de agua (**Figura 5**). La EC diagnosticada abarca las formas clásicas y la sintomáticas de la enfermedad mientras que la EC no diagnosticada engloba a la EC no clásica, EC subclínica, EC asintomática y EC potencial.



**Figura 5.** Modelo en iceberg de la EC. Se representa que lugar ocuparían las manifestaciones clínicas de la EC según las definiciones de Oslo (modificada según Pérez) <sup>(143)</sup>.

La relación entre pacientes diagnosticados y no diagnosticados puede variar según el área geográfica que represente obteniendo en algunos casos prevalencias más altas como en Sahara Occidental o México donde factores ambientales como la alimentación, las infecciones intestinales o la tipología de la flora intestinal puede superar las cifras europeas (Catassi *et al.*) <sup>(144)</sup>.

Además, es importante destacar una gran diferencia entre hombres y mujeres con respecto a la prevalencia de la enfermedad celíaca; ya que, por cada hombre que padece la enfermedad, hay dos mujeres celíacas. Es decir, la prevalencia es el doble en mujeres que en hombres.

La prevalencia de la EC sigue aún sin definirse de forma exacta y es por ello que existen numerosos estudios en la actualidad que tratan de despejar o aclarar numerosos factores que inciden en la enfermedad. Los expertos destacan el aumento en el consumo del trigo, el cambio en microbiota intestinal y los métodos de diagnóstico que disponemos actualmente como posibles responsables del aumento en la incidencia mundial de la EC que alcanza un incremento de hasta 5 veces desde 1975 en áreas como los Estados Unidos. (Catassi *et al.*) <sup>(145)</sup>.

## Prevalencia mundial de la enfermedad celíaca

La prevalencia mundial de la EC ha sido estudiada a lo largo de los años observándose un aumento destacable en numerosas regiones del mundo. La cifra media de la población mundial podría rondar el 1% de afectados, aunque con grandes variaciones entre algunos países o áreas geográficas.

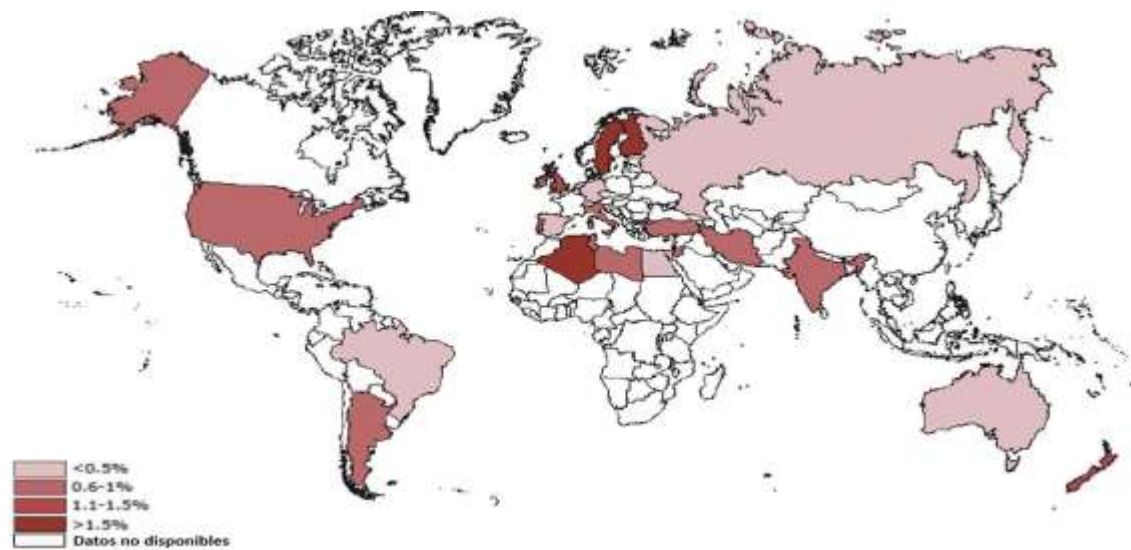
Esta enfermedad presenta factores genéticos y ambientales que pueden ser claves en el estudio de la prevalencia de la misma. Hay trabajos que han relacionado el aumento de la EC con factores como el consumo de trigo y la distribución geográfica de los haplotipos genéticos de la enfermedad (Lionetti *et al.*)<sup>(146)</sup> aunque no hay que olvidar que han mejorado de forma significativa los métodos de diagnóstico.

El trigo es uno de los cereales más cultivados en el mundo, debido a que se trata de una gran fuente de energía, proteínas y fibra en la dieta (Anjum *et al.*)<sup>(147)</sup> El consumo de este cereal se extiende en algunas zonas geográficas desde hace hasta 10.000 años, según los datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), y es la principal fuente de gluten que desencadena la EC.

Los países donde el consumo de trigo es habitual o abundante parecen presentar una relación directa con porcentajes altos de prevalencia de la enfermedad (véase Figuras 6 y 7). Del mismo modo, en países donde el consumo de trigo es nulo, la prevalencia ronda el 0% como es el caso de Burkina Faso". (Lionetti *et al.*)<sup>(148)</sup>.



**Figura 6.** Distribución geográfica del consumo de trigo según los datos disponibles en la base de datos de la FAO en el año 2009 (modificado según Lionetti *et al.*)<sup>(149)</sup>



**Figura 7.** Distribución geográfica de la prevalencia de la enfermedad celíaca usando datos en el rango de años desde 1950 a 2012 (modificado según Lionetti *et al.*)<sup>(150)</sup>.

Los haplotipos genéticos que caracterizan la enfermedad contribuyen directamente a la prevalencia de la EC hasta en un 30-50% (Gujral *et al.*)<sup>(151)</sup>.

Es destacable el caso de la población saharauí que padece EC atípica y presenta un aumento de la expresión de genes relacionados con la EC. En Europa se estiman frecuencias del haplotipo HLA-DQ2 de hasta 20-30% estando presente en el 90% de los pacientes con EC (Gujral *et al.*)<sup>(152)</sup>. Estas cifras se dan también en el noreste africano, Oriente Medio y Asia central, mientras que declinan en el sudeste asiático y Japón.

**Tabla 2.** Frecuencia del haplotipo HLA-DQ2 en el mundo (modificado según Gujral *et al.*)<sup>(153)</sup>.

	<5%	5%-20%	20%
Haplotipo HLA-DQ2	Albania	Bielorrusia	Algeria
	Canadá	Camerún	Australia
	Islas Cook	Congo	Bélgica
	Indonesia	Costa Rica	África central
	Japón	China	Croacia
	Jordania	Cuba	Inglaterra
	Nueva Guinea	Francia	Guinea ecuatorial
	Filipinas	India	Isla de Bioko
	Archipiélago de Samoa	Malasia	Etiopia
		México	Alemania

		Polonia	Grecia
		Rusia	Irán
		Singapur	Sur de Irlanda
		Corea del Sur	Israel
		España	Italia
		Sri Lanka	Mongolia
		Suecia	Nueva Zelanda
		Taiwán, China	Pakistán
		Tailandia	Arabia Saudí
		Turquía	Eslovenia
		Uganda	Túnez
		Ucrania	Estados Unidos
		Vietnam	

Es importante destacar que, existe una población de riesgo en la que las cifras de prevalencia son mayores. Es el caso de pacientes con haplotipos genéticos positivos para la EC y consumo de gluten habitual con enfermedades o patologías adicionales como anemia, diabetes tipo 1, enfermedades hepáticas, desórdenes genéticos o relaciones de parentesco con pacientes celíacos.

## Prevalencia de la EC en América

Los datos de prevalencia de la EC en América son muy similares a los europeos, en torno al 0,5%-1% de la población general. Distintos estudios muestran como la prevalencia ha ido aumentando en los últimos 40 años hasta 5 veces (Catassi *et al.*)<sup>(154)</sup> como consecuencia de diversos factores como una más amplia información de la enfermedad por parte de la población, las mejoras en técnicas de diagnóstico, la incorporación de gluten en la dieta, hábitos de alimentación infantil e incluso cambios en microbiota intestinal. (Catassi *et al.*)<sup>(155)</sup>.

A pesar de todo, existen diferencias según las áreas de población americanas que analicemos. Varios estudios destacaron una prevalencia mayor de la EC y más manifestaciones relacionadas con el gluten en latitudes del norte de América con respecto a la población del sur (Unalp-Arida *et al.*)<sup>(156)</sup>.

Fasano *et al.*<sup>(157)</sup> Dice que llevaron a cabo un estudio multicéntrico donde estudiaron la prevalencia en Estados Unidos analizando distintos grupos de población. Los resultados obtenidos señalan una prevalencia de 1:22 en familiares de primer grado, 1:39 en familiares de segundo grado, 1:56 en pacientes sintomáticos y 1:133 en el resto de la población sin riesgo.

También, es destacable un estudio realizado en la población de Minnesota donde se observó un incremento de hasta 10 veces en la prevalencia de la enfermedad con datos obtenidos desde 1950 hasta 2001. (Mogul *et al.*)<sup>(158)</sup>. Sin embargo, en Sudamérica, estudios realizados en Brasil (Gandolfi *et al.*<sup>(159)</sup>; Pratesi *et al.*<sup>(160)</sup> y Argentina (Gómez *et al.*)<sup>(161)</sup> indican prevalencias más bajas.

En el caso de Brasil, se trata de una prevalencia de 1:681 en donantes de sangre sanos (Gandolfi *et al.*, 2000) y de 1:473 en otros pacientes que acuden para análisis de sangre rutinarios (Pratesi *et al.*)<sup>(162)</sup>. En Argentina los datos indican una prevalencia general mayor (1:167) relacionada con un porcentaje más alto de HLA-DQ8 (>20%) y, además, el doble en mujeres respecto a hombres. (Gómez *et al.*)<sup>(163)</sup>

En general, la prevalencia en América no se conoce de manera exacta, pero las estimaciones en función a los estudios aislados que se han realizado a lo largo de los

últimos años apuntan hacia un rango de prevalencia de 1:100 a 1:200 en Norteamérica y una prevalencia de 1:167 a 1:681 en Sudamérica. (Gujral *et al.*)<sup>(164)</sup>.

### **Prevalencia de la EC en África**

Los cereales con gluten, especialmente el trigo, constituyen más del 50% de la dieta de los países del norte de África (Rätsch y Catassi,) <sup>(165)</sup> provocando cifras altas de prevalencia de la EC en esta área (Mankaï *et al.*) <sup>(166)</sup>. Los datos de prevalencia más altos registrados a nivel mundial en los últimos años corresponden a la población saharauí, perteneciente a Algeria, que alcanzan cifras de prevalencia de 5,6% (Catassi *et al.*) <sup>(167)</sup>.

Según los estudios realizados podría ser debido al elevado consumo de trigo en esta zona y, a la alta predisposición genética de la misma. A estos factores se les suma una falta de adherencia a la dieta sin gluten debido a características socioeconómicas de la población saharauí resultando en complicaciones y aumento de la morbilidad y mortalidad. (Teresi *et al.*) <sup>(168)</sup>.

Otras regiones de África como Túnez presentan también porcentajes indicativos de alta prevalencia de la EC. Un estudio realizado en la población tunecina con 2500 donantes de sangre resultó en una prevalencia de anticuerpos antiendomesio de 1:355 (0,28%) y la prevalencia general de la enfermedad alcanza un porcentaje de 0,5%, cercana a la prevalencia europea. (Mankaï *et al.*) <sup>(169)</sup>

La EC también es una causa importante de malabsorción en Sudán según un estudio realizado en niños sudaneses donde los datos señalan una prevalencia de 22,5% en este grupo de alto riesgo. (Mohammed *et al.*) <sup>(170)</sup>.

### **Prevalencia de la EC en Oceanía**

Australia y Nueva Zelanda presentan el mayor porcentaje de población caucásica con alta prevalencia del haplotipo genético HLA-DQ2 y con elevado consumo de trigo (Gujral *et al.*) <sup>(171)</sup>. Sin embargo, hay pocos estudios de prevalencia en esta área geográfica y, por tanto, es escasa la información acerca de los porcentajes de EC en la población.

Hovell *et al.* <sup>(172)</sup> Se llevó a cabo un análisis de la prevalencia de la EC en una comunidad al este

de Australia donde se obtuvieron datos de prevalencia general de la EC de hasta un 0,4% de la población. Sin embargo, en 2017, otro estudio reveló una prevalencia aún más alta en la población australiana llegando a cifras de hasta 1,2% en hombres y 1,9% en mujeres (Walker *et al.*)<sup>(173)</sup>.

En Nueva Zelanda, un estudio realizado aleatoriamente a 1064 personas indicó una prevalencia de 1,2% en la población de Christchurch a través de análisis de anticuerpos antiendomesio y biopsias realizadas en casos positivos. (Cook *et al.*)<sup>(174)</sup>.

### **Prevalencia de la EC en Asia**

A lo largo de la historia, la EC ha sido considerada una enfermedad rara o poco común en algunas regiones del continente asiático como: Malasia, Japón, Singapur o China (Makharia)<sup>(175)</sup>. Sin embargo, en la actualidad, los estudios demuestran prevalencias muy superiores en algunos de estos países (Yuan *et al.*)<sup>(176)</sup> convirtiendo a la EC en una enfermedad tan común en Asia como en el resto de países europeos.

La prevalencia de la EC en Asia no es conocida de forma exacta; pero los estudios realizados de forma aislada en distintos países hacen apuntar hacia una prevalencia global de 0,5% (Singh *et al.*)<sup>(177)</sup> exceptuando algunos territorios como la India con una prevalencia alrededor de 1,1 a 1,5%. (Catassi *et al.*)<sup>(178)</sup>.

Las cifras de prevalencia más altas en la India se dan en el norte y son muy cercanas a la prevalencia de la raza caucásica. Estudios genéticos han asociado estas cifras con un porcentaje muy alto (casi 100%) de haplotipos genéticos HLA-DQ (Amarapurkar *et al.*)<sup>(179)</sup>.

Además, la prevalencia de la EC en familiares de primer grado del norte de la India es de 4,4%, 14 veces mayor que la población general que presenta una prevalencia de 0,32% según Srivastava *et al.*<sup>(180)</sup> Sin embargo, en el sur de la India las cifras son mucho más bajas en cuanto a prevalencia, lo cual permite ver la importancia de los factores genéticos y ambientales. (Gujral *et al.*)<sup>(181)</sup>.

China, a pesar de ser el país más poblado del mundo, presenta pocos datos acerca de la prevalencia de la EC. Sin embargo, el aumento del consumo de gluten en esta área, así como los datos sobre los haplotipos genéticos de su población, sugieren un aumento en la aparición de EC (Yuan *et al.*)<sup>(182)</sup>.

Del mismo modo, Rusia mantiene también una prevalencia no conocida de forma exacta, aunque los expertos estiman una cifra alrededor del 0,2-0,6% (Savateeva *et al.*)<sup>(183)</sup>. En estos casos podemos hacer referencia a la representación de la EC en forma de iceberg ya que la mayoría de los casos en estas regiones se creen están sin diagnosticar.

La EC sigue considerándose rara o poco común en países como: Japón, Indonesia, Corea y Filipinas debido al bajo consumo de gluten y a la baja frecuencia de los haplotipos genéticos. (Catassi *et al.*)<sup>(184)</sup>.

### **Prevalencia en Europa**

La EC afecta aproximadamente a un 1% de la población europea con variaciones entre los distintos países y con un gran porcentaje de población sin diagnosticar, según las estimaciones llevadas a cabo por el estudio de mayor población realizado en el mundo sobre la prevalencia de la EC (Mustalahti *et al.*)<sup>(185)</sup>.

Un análisis realizado a un grupo homogéneo de población europea entre 1990 y 2002, resaltó las diferencias entre distintos países en cuanto a la prevalencia de la EC. Los datos obtenidos señalaron una diferencia de hasta 5-8 veces entre el país que mostraba la prevalencia más alta (Finlandia, prevalencia 2,6%) y el país que mostraba la más baja (Alemania, prevalencia 0,5%) y que podría ser debida a factores medioambientales". (Mustalahti *et al.*)<sup>(186)</sup>.

La población celíaca en edad pediátrica es la más afectada por el aumento en la prevalencia de la misma y ha sido objeto de numerosos estudios. Un ejemplo de ellos es el realizado en Escocia donde se analizó una subida de la prevalencia de la EC de hasta 6,4 veces en la población pediátrica escocesa entre el 1990 y 2009 (White *et al.*)<sup>(187)</sup>, es decir, un aumento de más del 600%.

En los Países Bajos, también, se ha revelado un aumento de casi tres veces en la prevalencia de la EC medida desde 1995 hasta 2010 sin apenas diferencias entre las distintas regiones. Además, el aumento es más destacable en mujeres donde la prevalencia aumenta hasta el triple, mientras que en hombres aumenta solo el doble (Burger *et al.*)<sup>(188)</sup>.

En el Reino Unido, un estudio realizado entre 1990 y 2011 calculó un aumento en la prevalencia de la EC de hasta cuatro veces y con grandes diferencias regionales (véase **figura 8**).



**Figura 8:** Mapa de la incidencia media de la EC entre 1990 y 2011 en Inglaterra, el norte de Irlanda, Escocia y Gales (Modificado según West *et al.*)<sup>(189)</sup>.

## La prevalencia de la EC en España

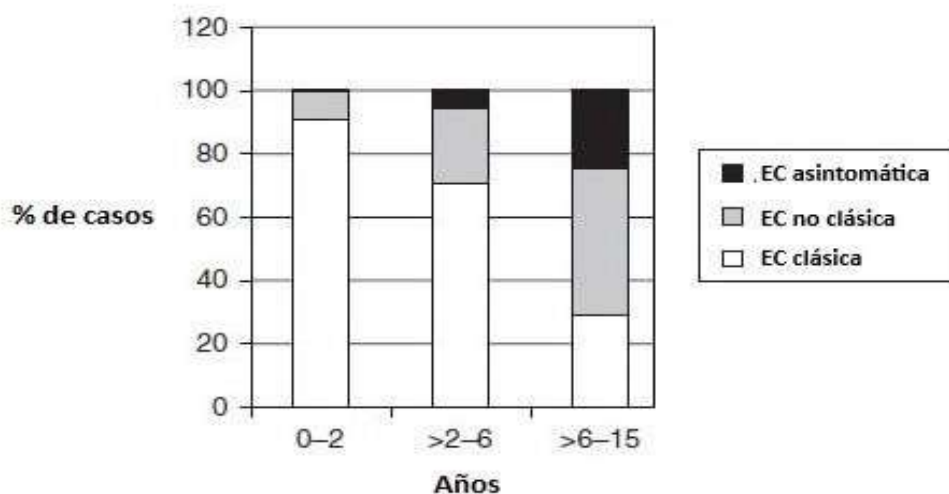
La enfermedad celíaca en España oscila en torno a 1/118 en la población infantil (Castaño *et al.*)<sup>(190)</sup> y 1/389 (Riestra *et al.*)<sup>(191)</sup> en la población adulta, aunque al igual que en el resto de países la mayoría de los casos están sin diagnosticar (Casellas i Jordà)<sup>(192)</sup>.

Existen numerosos estudios que analizan la cantidad de casos nuevos de celiaquía que se registran en un periodo con el objetivo de detectar el ya conocido aumento en la prevalencia de la enfermedad.

En el estudio REPAC (Registro Español de Pacientes Celiacos menores de 15 años) se llevó a cabo una revisión de casos nuevos de EC diagnosticados entre enero de 2012 y diciembre de 2013 en España detectando hasta 1649 casos nuevos en este corto periodo.

Debido a que la población pediátrica presenta una prevalencia más alta de la EC, muchos trabajos se centran en niños para realizar estudios de prevalencia.

La edad media para el diagnóstico de la enfermedad es de 2,3 años, según un estudio realizado en 39 centros repartidos por toda la geografía española. Este mismo estudio destacó la forma asintomática de la enfermedad en niños mayores de 6 años principalmente, mientras que la forma clásica era la mayoritaria en menores de 6 años, de ahí que sea más fácil realizar el diagnóstico de la EC en edades tempranas. (Cilleruelo *et al.*)<sup>(193)</sup>.



**Figura 9.** Presentación clínica de la EC en pacientes agrupadas por grupos de edad. Estudio realizado con 974 nuevos casos de EC en 39 centros españoles (modificado según Cilleruelo *et al.*)<sup>(194)</sup>.

Los datos de incidencia en España también han aumentado en los últimos años. Un estudio realizado entre los años 1975-1989 data cifras desde 0,20 a 0,64 casos nuevos por cada 1000 recién nacidos/año en Baleares y Galicia, respectivamente (Vitoria *et al.*)<sup>(195)</sup> mientras que, en el 2006, las cifras alcanzan 676 casos nuevos de 82.280 recién nacidos (REPAC, 2014) por toda España.

Esto supone una incidencia de casi 8 casos nuevos por cada 1000 recién nacidos según los datos del estudio de 2006, incidencia mucho mayor a la establecida en los años 1975-1989 donde no se llegaba ni a un caso por cada 1000 recién nacidos (0,20/1000 RN/año). (Vitoria *et al.*)<sup>(196)</sup>

El único tratamiento aceptado para la enfermedad celiaca es el seguimiento de forma estricta de la dieta sin gluten. Este tipo de dieta puede ocasionar una disminución de la calidad de vida de los pacientes, dificultades sociales y económicas. Por lo tanto, son frecuentes las trasgresiones dietéticas que pueden perpetuar el daño intestinal.

- <sup>1-</sup> En los últimos años, se han desarrollado numerosos tratamientos, dirigidos hacia diferentes dianas en la patogenia de la enfermedad celiaca: 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. En esta revisión se evalúan estas líneas terapéuticas que se están investigando para la enfermedad celiaca y los tratamientos enfocados al control de las complicaciones de la enfermedad, como la enfermedad celiaca refractaria. (Vaquero, L. *et al.*)<sup>(197)</sup>

Así, en los últimos años, se han desarrollado muchos tratamientos, aparte de la dieta sin gluten, esto para abordar a cada paciente según la clínica que estos presenten, y según sus complicaciones.

Este artículo analiza las estrategias terapéuticas que se han estudiado en preclínica, modelos de la EC y/o son prometedores en las fases i y ii de los ensayos clínicos. En la 3 se presentan las

diferentes terapias agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas. Los principales puntos de actuación de las diferentes modalidades de tratamiento en fase de investigación se observan en la figura 1. Se analizan también las terapias dirigidas hacia la EC refractaria tipoii (linfoma intestinal) y el EATL, que constituyen las complicaciones más graves de la EC.

**Tabla 3.**

**Terapias no dietéticas para la enfermedad celiaca (EC) agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas**

Objetivo	Componente	Estado del desarrollo
<i>Modificación del gluten</i>		
Granos de ingeniería genética	Variantes de trigo modificados genéticamente con menor inmunogenicidad	Preclínico
	Pretratamiento con <i>Lactobacillus</i>	Preclínico
Harinas pretratadas	Pretratamiento con transglutaminasa microbiana y N-metil-lisina	Preclínico
	Prolyl-endopeptidasas AN-PEP, STAN-1	Ensayo clínico fases i y ii
Proteasas orales	ALV003	Ensayo clínico fase iib
<i>Terapias intraluminales</i>		
Polímeros secuestraglutén	Resinas poliméricas (HEMA-co-ss)	Ensayo clínico fase ii
Anticuerpos neutralizantes de gluten	Anticuerpos antigluten aviares	Ensayo clínico fase i

Objetivo	Componente	Estado del desarrollo
<i>Inmunomodulación y tolerancia al gluten</i>		
Infección por anquilostomas	<i>Necator americanus</i>	Ensayo clínico fase iib
Tolerancia de la mucosa	Modificación genética <i>Lactococcus lactis</i>	Preclínico
Vacunación frente a gluten	Nexvax2	Ensayo clínico fase ii
<i>Modulación de la permeabilidad intestinal</i>		
Antagonistas receptor zonulina	AT-1001	Ensayo clínico fase iib
<i>Regulación de la respuesta inmune adaptativa</i>		
Inhibidores de la transglutaminasa tisular	ZED-101	Preclínico
Inhibidores HLA DQ2	Bloqueadores DQ2	Preclínico
<i>Tratamientos dirigidos frente células inmunes</i>		
Anti-integrin $\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab	Fase i en EC Fármaco aprobado para la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa Ensayo clínico fase ii para la enfermedad de Crohn. Efectos secundarios muy peligrosos
Anti- $\alpha 4$ integrin	Natalizumab	
Inhibición de CD40-	Anti-CD40-CD40L	Preclínica

Objetivo	Componente	Estado del desarrollo
CD40L		Ensayo clínico fase ii para la enfermedad de Crohn
Anti-IFN- $\gamma$	Fontolizumab	Infliximab para la ECR
Anti-TNF- $\alpha$	Infliximab y adalimumab	Fase ii en celiaca
Anti-IL15	AMG714	Fase ii para la ECR-II
	Visilizumab	Fase ii colitis ulcerosa y enfermedad injerto contra huésped
	Teplizumab	Fase i diabetes tipo i
Anti-CD3	Otelixizumab	Fase iii en diabetes tipo i
Trasplante de médula ósea		Ensayos clínicos en pacientes con ECR-II y con EATL
Terapia con células madre mesenquimales		Ensayo clínico fase ii para la enfermedad de Crohn. No hay estudios en EC

Fuente: (Luis Vaquero, 2018)<sup>(198)</sup>

### 2.3 Antecedentes Nacionales

La enfermedad celiaca es una condición inflamatoria de la mucosa intestinal de base inmunitaria, originaria del griego ‘koiliakos’. Es un trastorno inmune que afecta al intestino delgado por reacción al gluten presente en el trigo, la cebada, el centeno y la avena, con una predisposición genética y asociaciones autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 y la tiroiditis autoinmune.

El gluten es una proteína que se encuentra combinada con el almidón, representa el 80% de la fracción proteica principal del trigo. Es el responsable de la elasticidad de la masa de harina, y confiere la consistencia elástica y esponjosa de los panes y masas horneadas. Resulta de la mezcla de proteínas individuales clasificadas en dos grupos, las prolaminas y las gluteninas.

La fracción del gluten perjudicial para los celíacos pertenece al grupo de las prolaminas y en el trigo recibe el nombre de gliadina. La gliadina, contiene la mayor parte de los componentes tóxicos. (Hernández, C. y Rodrigo, L.) <sup>(199)</sup>

La hordeína de la cebada y la secalina del centeno, son otras prolaminas tóxicas, complejos proteicos, equivalentes al gluten del trigo. Con respecto a la avena, probablemente no ejerce un efecto nocivo por sí misma, sin embargo, se excluye de la dieta, ya que algunos pacientes pueden presentar intolerancia. Muchos productos que la contienen pueden estar contaminados con gluten (contaminación cruzada) y se desconoce el efecto a largo plazo. Bai, J. G, *et al* <sup>(200)</sup>

La enfermedad celiaca presenta una prevalencia a nivel global del 1% de la población mundial, con un aumento de 4 veces en los últimos 60 años. Se considera que hay un 80% de personas no diagnosticadas.

Entre los principales síntomas clínicos, se encuentran: llenura, flatulencia, diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, debilidad, cansancio, aftas orales recurrentes, retraso puberal, elevación de ALT y/o AST sin causa establecida a pesar de estudios, osteopenia, osteoporosis, anemia por deficiencia de hierro, folatos, B12, vitamina D y linfomas.

Un paciente no diagnosticado, puede manifestar:

1. Deficiencia nutricional, que también puede ser selectiva a déficit de hierro y Vitamina D.
2. Osteopenia/osteoporosis,
3. Linfoma (o carcinoma gastrointestinal), como condición extrema
4. Para su diagnóstico se requiere realizar pruebas serológicas, específicamente:
  1. Anticuerpos anti transglutaminasa tisular (t TG-IgA).
  2. Anticuerpos anti Péptido Deaminado de Gliadina (DGP)

Es muy importante medir concomitantemente los niveles totales de Inmunoglobulina A (IgA), para definir que no hay una deficiencia específica de esta inmunoglobulina que altere los resultados en relación con este anticuerpo, considerándose realizar IgG de estas pruebas mencionadas.

La serología puede tener falsos positivos y negativos y no se puede hacer el diagnóstico en forma aislada. Tampoco la genética tipo HLA (DQ2, DQ8) se diagnostica en forma aislada, ya que hay poblaciones que tienen la presencia de estos genes en alrededor del 50 % de la población, pero solo el 1.5 % son afectados”. Bai, J. G, *et al* <sup>(201)</sup>

Para el diagnóstico de enfermedad celiaca, se requiere la demostración de atrofia de las vellosidades y recuperación de estas con una dieta libre de gluten, al igual que mejoría en síntomas y pruebas sanguíneas. Para realizar la biopsia la persona debe mantenerse consumiendo una dieta usual que contenga gluten.

Se recomiendan 4 biopsias de la segunda porción del duodeno y dos del bulbo duodenal. Algunas limitaciones de la biopsia son: el fijarla adecuadamente (orientación y tamaño), acuerdo entre patólogos y centros de referencia. Se plantea que la relación VH (altura de la vellosidad): CrD (profundidad de la cripta) & IEL (linfocitos intra epiteliales) que corresponde a la Clasificación Corazza-Villanacci, es para algunos patólogos mejor que la clasificación de Marsh- Oberhuber.” Bai, J. G, *et al* <sup>(202)</sup>

A nivel institucional se recomienda utilizar la clasificación de Marsh-Oberhuber para unificar criterios diagnósticos.

En la Tabla 4, se presenta la homologación de ambas clasificaciones.

**Tabla 4. Comparativo entre la clasificación de Marsh y la Clasificación Corazza-Villanacci**

Clasificación Marsh-Oberhuber		Clasificación Corazza-Villanacci	
<b>Tipo 1</b>	Vellosidad y arquitectura de cripta normal con $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos	<b>Grado A</b>	Sin atrofia, con arquitectura vellositaria normal con o sin hiperplasia críptica y $\geq 25$ LIEs/100 enterocitos.
<b>Tipo 2</b>	Arquitectura de vellosidad normal, hiperplasia de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos		

<b>Tipo 3a</b>	Atrofia parcial de vellosidad con proporción de cripta/vellosidad <3:1 o 2:1, hiperplasia de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos	<b>Grado B1</b>	Atrófica con proporción vellosidad/cripta <3:1, 2:1 o 1:1, vellosidad todavía detectable y $\geq 25$ LIEs/100 enterocitos.
<b>Tipo 3b</b>	Atrofia de vellosidad subtotal con proporción vellosidad/cripta <1:1, hiperplasia de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos		
<b>Tipo 3c</b>	Total atrofia de vellosidad (mucosa plana) con hiperplasia marcada de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos	<b>Grado B2</b>	Mucosa atrófica y completamente plana, vellosidades no son observables y $\geq 25$ LIEs/100 enterocitos.
<b>Tipo 4</b>	Lesión atrófica hipoplásica (mucosa plana) con sólo unas pocas criptas y conteo de LIEs cercano a lo normal.	<b>Eliminada</b>	

Fuente. Brenes-Pino F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. <sup>(203)</sup>

Existen otras causas consideradas como **no específicas**, que producen inflamación del intestino delgado que alteran la histología, como:

a) Infecciosas: H. Pylori, Giardia intestinalis (Giardia lamblia), Sprue Tropical,

Enteropatía por VIH

b) Inmunes: Inmunodeficiencia Común Variable (CVID), enfermedad de Crohn, alergia a la proteína de la leche de vaca (CMPI) y enteropatía, autoinmune, amiloidosis, enteritis eosinofílica

c) Medicamentos: Olmersartan (antagonista de los receptores de angiotensina II para la hipertensión arterial), AINES (Anti Inflamatorios No Esteroidales), entre otros.

En resumen, las limitaciones de la histología del intestino delgado dependen de 4 factores:

1. **Paciente:** Se requiere que consuma una dieta con alimentos fuentes de gluten.
2. **Endoscopista:** endoscopio adecuado para visualizar cambios macroscópicos y tomar las seis biopsias indicadas.
  
3. **Patólogos:**
  - a) fijación adecuada
  - b) concordancia inter-observadores
  - c) clasificación adecuada
4. **No Específicas** (otras causas de inflamación del intestino delgado): infecciosas, inmunes y medicamentos.

### **Conceptos en evolución para el diagnóstico de la enfermedad celiaca:**

En relación con el diagnóstico de la enfermedad celíaca, existen limitaciones o situaciones que mejorar, entre ellos:

1. Limitaciones de la biopsia como “Prueba Oro” (de sus siglas en inglés gold standard).
2. Ampliar la disponibilidad y tiempo de respuesta de las pruebas serológicas.
3. Estandarizar la interpretación del papel de la genética.

Una dieta libre de gluten corresponde a: una alimentación que no tiene alimentos con gluten en su composición base. Que reúna las características de acuerdo con las necesidades nutricionales y según condición de cada persona con enfermedad celiaca. Rubio, A. *et al* <sup>(204)</sup>

Esto implica no consumir alimentos que contengan: trigo, avena, cebada y centeno (TACC). Es decir, no ingerir prolaminas tóxicas: gliadina en el trigo, secalina en el centeno, hordeína en la cebada y avenina en la avena; prevenir la contaminación cruzada, tanto en la fabricación de un producto, como en la elaboración o manipulación del mismo para el consumo y satisfacer las necesidades nutricionales de la persona. Rubio, A. *et al*. <sup>(205)</sup>

Actualmente, el CODEX Alimentarius Internacional, comisión dependiente de la OMS, encargada de las Normativas para el control e identificación de alimentos, permite, en alimentos

naturalmente exentos de gluten, un contenido máximo de 20 ppm (20 mg de gluten/Kg). Los pacientes con enfermedad celiaca deben adherirse a la dieta libre de gluten de por vida. La adherencia total disminuye el riesgo de complicaciones (ACG Recomendación fuerte, Alto nivel de evidencia).

### Clasificación de grupos de alimentos y alimentos sin gluten

Para el inicio de una dieta sin gluten, se requiere previamente del diagnóstico. Esta alimentación, es el único tratamiento de la enfermedad celiaca.

Según estudios de revisiones sistemáticas, la cantidad de gluten ingerido que causa síntomas gastrointestinales varía en las personas con enfermedad celiaca, por ejemplo, estudios han reportado que 50 mg de gluten por día puede producir lesión de las microvellosidades intestinales, aunque no siempre estas lesiones son acompañadas de síntomas clínicos. Catassi, C. *et al.* (206)

En la Tabla 5 se detalla según grupos de alimentos aquellos que tienen y no tienen gluten en su forma.

**Tabla 5. Clasificación de grupos de alimentos y productos procesados según aporte de gluten**

Grupos de alimentos	Alimentos que no contienen gluten	Alimentos o productos procesados con gluten, avena o con sospecha de contener gluten
Harinas	Arroz blanco, maíz, gallo pinto  Verduras harinosas: papa, guineo, elote, plátano verde y maduro, camote, yuca, raíz de chayote, arracache, tiquizque, pejibayes, ñampi.	Pan y harinas de trigo, centeno, cebada, avena y sémola de trigo.  Productos con harinas de trigo, cebada, avena y centeno: repostería, pastelería general, galletas. Pastas de harinas de trigo: fideos, macarrones, tallarines, lasagña, chop suey, ñoquis, canelones, entre otros. Cus cus, granola, avena

<b>Leguminosas</b>	Frijoles naturales de toda variedad (frijol blanco, negro, rojo), cubaces, lentejas, garbanzos).	
<b>Leche y yogurt</b>	Leche, yogurt natural, quesos	Helados y yogures procesados con sabores Quesos procesados, blancos o amarillos
<b>Frutas</b>	Naturales, toda variedad	
<b>Vegetales</b>	Naturales: crudos o cocidos	
<b>Carnes y sustitutos</b>	Carnes frescas de todo tipo: res, pollo, pescado, mariscos entre otros. Huevos de todo tipo	Embutidos (mortadela, salchichón, chorizo, morcilla, salchichas, paté), surimi, carnes enlatadas, carnes precocidas, derivados de soya, carnes previamente condimentadas
<b>Grasas</b>	Aguacate, maní entero, aceites vegetales líquidos no hidrolizados (margarina o mantequilla, natilla, queso crema)	
<b>Condimentos y aderezos</b>	Ajo, cebolla, chile dulce, culantro, apio, entre otros	Aderezos (salsas de tomate, mostaza, otros aderezos)  Condimentos empacados
<b>Bebidas</b>	Frescos naturales de frutas, café chorreado (puro), infusión de hierbas	Crema instantánea (sustituto lácteo)  Café instantáneo, sucedáneos de café y otras bebidas preparadas en máquinas  Cremas con alcohol, digestivos, cervezas y otros licores  Frescos o jugos envasados (estos, aunque no contengan cereales en su composición, puede haber riesgo de contaminación cruzada) Mezclas para preparar té instantáneos
<b>Otros</b>	Azúcar, sal, edulcorante natural, mermeladas y jaleas caseras	Mermeladas y jaleas comerciales  Chocolates, confitería: caramelos, gomitas, gomas de mascar Hostías

<b>Productos empacados</b>		Cereales instantáneos para niños  Frescos elaborados con cebada, avena, crema, horchata, resbaladera, malta, pulpas de frutas, caramelizaciones Salsas preparadas  Sopas, cremas y deshidratadas  Sopas (latas, frascos y sobres)  Papas deshidratadas empacadas, congeladas tipo francesa Harina para puré  Conservas  Productos enlatados, pre-empacados y procesados Gelatinas, flanes  Empanizador  Levaduras  Polvo para hornear  Frutos secos crudos (los tostados pueden contener gluten)
----------------------------	--	--

**Fuentes:** Manzur, J.L. *et al.* <sup>(207)</sup>

Es importante resaltar que la mayoría de los productos procesados industrialmente contienen gluten y comercialmente existen productos que también contienen gluten y son utilizados para:

- **cuidado bucal:** como pasta dental, enjuague bucal,
- **higiene personal:** jabones, champú, crema para el cuerpo,
- **cosméticos.**

### **Etiqueta nutricional**

Al adquirir productos elaborados, procesados o envasados comercialmente, se debe comprobar la presencia o ausencia de ingredientes en las etiquetas que aporten gluten. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos o productos procesados que contengan los ingredientes citados: almidón, almidones de maíz, almidón modificado, cereales, colorantes, edulcorantes,

emulsionantes, espesantes, estabilizantes, gelatinas, goma vegetal, harinas, jarabe de arroz tostado, levaduras, maltas, maltodextrinas, monoglicéridos y diglicéridos, preservantes E 140 a E 152, proteína vegetal e hidrolizada, saborizantes, sémola, triticale. Si se consume algún suplemento nutricional, revisar etiquetas.

### **Recomendaciones alimentarias para la vida**

El gluten de acuerdo con la clasificación de peligros establecida por el Codex Alimentarius, es un peligro químico y la valoración de la gravedad de las consecuencias es de mediana a alta (pequeñas trazas de dicho contaminante pueden causar eventos severos y agudos en los individuos muy sensibilizados).

Por eso, uno de los aspectos con los que hay que tener un gran cuidado es la “contaminación cruzada”, que puede ocurrir en muchas situaciones cotidianas. La contaminación cruzada se produce cuando los alimentos libres de gluten entran en contacto con esta proteína y dejan de ser aptos para los celíacos. Esto puede ocurrir en la industria alimentaria, restaurantes, comedores institucionales y en el hogar. Convivir: Fundación de Intolerancia al gluten. <sup>(208)</sup>

### **Preparación de alimentos**

En el hogar, es donde debe existir el mayor compromiso en la preparación de los alimentos para las personas con enfermedad celíaca, por lo tanto, se deben asumir los siguientes cuidados:

1. Antes de elaborar las comidas, lavar y limpiar muy bien las superficies de trabajo (preferiblemente de material no poroso), donde se cortan o preparan los alimentos sin gluten, para evitar contaminación cruzada con otros productos con gluten que se hayan preparado previamente. Por ejemplo, las tablas de picar los alimentos deben ser de material no poroso y fácil de limpiar. De preferencia, los alimentos deberían tener un lugar exclusivo para su preparación.
2. Realizar lavado de las manos antes de preparar una comida o tocar un alimento, en especial si está trabajando con alimentos en polvo, como harinas.
3. Preparar siempre de primero las comidas libres de gluten.

4. Utilizar recipientes diferentes para cocinar los alimentos sin gluten. Si esto no fuera posible, se debe asegurar que los mismos se encuentren muy bien lavados y limpios.
  5. Los aceites en que se fríen los alimentos deben ser limpios para evitar que puedan tener restos de gluten.
  6. Si se prepara una parrillada, es importante tener la precaución de no juntar en la parrilla alimentos que puedan contener gluten como los embutidos, con alimentos como carne de res, pollo, entre otros.
  7. Si va a calentar alimentos con gluten en la parrilla, cubrir con papel aluminio para evitar la contaminación. Preferiblemente, utilizar otro equipo de cocina para el calentamiento.
- Ortigosa, *et al* <sup>(209)</sup>

### **Almacenamiento de alimentos**

El almacenamiento de alimentos puede ser otro aspecto susceptible. Se debe cuidar los siguientes aspectos básicos:

1. En las despensas, los alimentos específicos sin gluten deben ocupar un espacio diferenciado y estar correctamente etiquetados para evitar confusión en el momento de su elaboración.
2. En el refrigerador y el congelador, se debe definir una rejilla de uso exclusivo para el almacenaje de productos libres de gluten.
3. Utilizar recipientes diferenciados para almacenamiento de productos.
4. Cubrir todos los alimentos que no están envasados, con papel plástico o aluminio.
5. Congelar en bolsas la cantidad necesaria para cada ocasión e identificar la fecha. Siempre se debe descongelar primero la más antigua.
6. Las masas crudas o cocidas se pueden congelar en bolsas o cubiertas con plástico adhesivo. Identificar el contenido y colocar la fecha de almacenamiento.
7. El pan y harinas de trigo deben estar empacadas para evitar que entren en contacto con superficies u otros alimentos y produzcan contaminación cruzada.
8. Utilizar recipientes separados si se utilizan productos como mantequilla, margarina, jalea, mayonesa o cualquier otro alimento que pueda ser untado en el pan. Esto porque en los de uso del resto de la familia pueden quedar migas con gluten

contaminándolos. También es adecuado rotularlos. Ortigosa, *et al* <sup>(210)</sup>

### **Fuera del hogar**

Las personas con enfermedad celiaca deben garantizar que cuando se alimentan fuera del hogar lo hagan en establecimientos con productos libres de gluten de lo contrario, autoorganizarse para llevar alimentos preparados en su hogar. En caso de niños de edad escolar, el personal de salud debe recomendar llevar los alimentos preparados desde el hogar. Convivir: Fundación de Intolerancia al gluten. <sup>(211)</sup>

### **Compra de alimentos empacados**

No hay forma de garantizar que el alimento esté totalmente libre de gluten, pues la contaminación cruzada siempre puede producirse durante la fabricación o almacenamiento del mismo. Se debe tener presente lo siguiente:

1. Recuerde que libre de trigo no significa libre de gluten, pues otros granos pueden contenerlo.
2. La compra de alimentos industriales siempre conlleva un riesgo, se debe revisar lo sugerido por la Asociación Costarricense de Pacientes con Enfermedad Celiaca (ACODERPA).
3. No se debe comprar harinas de maíz, arroz, almidón de papa, en lugares donde se expenden a granel, pues la probabilidad de contaminación cruzada es alta.
4. Se debe tener el hábito de revisar las etiquetas con los ingredientes que contienen los productos envasados y siempre que sea posible mejor evitarlos como medida de precaución. Los alimentos permitidos deben ser usados preferiblemente a partir del alimento fresco y no elaborados industrialmente, donde la contaminación es más probable. Convivir: Fundación de Intolerancia al gluten. <sup>(212)</sup>

## **INTERVENCIONES PROFESIONALES**

### **1. INTERVENCIÓN MÉDICA**

#### **a. Manejo del niño o niña con sospecha o diagnóstico de enfermedad celíaca**

## Intervención del profesional en medicina general en Áreas de Salud

Se considera paciente pediátrico para su atención en el manejo de la enfermedad celiaca en el proceso de su referencia desde este nivel, a todo niño o niña hasta los 12 años cumplidos (menores de 13 años), mientras que no pediátrico, corresponde a las personas a partir de los 13 años (de 13 años y más).

En las Áreas de Salud, un niño o niña que presente uno o más de los signos o síntomas de alarma que están asociados con la enfermedad celiaca, descritos en el Tabla 6, deben ser considerados como sospecha clínica de enfermedad celiaca. ESPGHAN <sup>(213)</sup>

**Tabla 6. Signos o síntomas para sospecha de enfermedad celiaca en niños y niñas menores de 13 años de edad.**

1. Retardo pondoestatural, pérdida de peso mayor al 10% en las últimas dos semanas, baja talla o baja talla severa o tendencia descendente en el indicador peso/talla (caída en una o dos puntaje Z), en los últimos 6 meses.
2. Desnutrición sin causa específica (según indicador peso/talla en menores de 5 años de edad o IMC a partir de los 5 años de edad)
3. Retraso del desarrollo puberal (considerando que las niñas desarrollan entre los 9 y 11 años de edad y los hombres entre los 11 y 13 años de edad)
4. Atrofia muscular sin morbilidad definida
5. Irritabilidad emocional: caracterizado por rechazo al alimento, trastorno del sueño, llanto incontrolable
6. Diarrea crónica sin etiología por más de dos semanas (frotis de heces normal y pruebas tiroideas normales)
7. Anemia crónica por deficiencia de hierro, que no responde al tratamiento con hierro (déficit de hierro, vitamina B12 y/o fólico: puede ser mixto)
8. Elevación de ALT/AST sin etiología
9. Aftas orales recurrentes
10. Vómitos biliosos o hemáticos
11. Dolor abdominal recurrente

12. Fatiga crónica: cansancio sin causa aparente, disminución del rendimiento escolar.
13. Intestino irritable
14. Hipoproteinemia
15. Dermatitis herpetiforme
16. Hipoplasia del esmalte dental en dientes permanentes
17. Artritis reumatoidea juvenil
18. Dermatitis atópica que no responde al tratamiento
19. Deficiencia de IgA
20. Tiroiditis
21. Pérdida de esmalte dental

**Fuente.** ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54 <sup>(214)</sup>

En esos casos, el médico general según signos o síntomas identificados en el paciente debe:

- Solicitar los siguientes exámenes de laboratorio básicos, según tipo de muestra:

Sangre total:

- hemograma completo, morfología de globulos rojos y retis o Heces:
- frotis de heces seriadas #3 o Orina:
- general de orina o Suero:
- electrolitos (sodio, potasio y cloruro)
- proteínas totales y fraccionadas
- glicemia
- pruebas hepáticas (AST, ALT )
- pruebas de función renal: (creatinina, nitrógeno ureico)
- pruebas de función tiroidea (TSH)
- Identificar el estado nutricional y analizar tendencia en las gráficas de crecimiento respectivas.
- Identificar historia nutricional desde la introducción de alimentos

complementarios

- Programación de cita de **control en cuatro semanas** para valoración de exámenes de laboratorio y análisis de referencia según corresponda.

Si al valorar los exámenes de laboratorio se mantiene la sospecha clínica de enfermedad celiaca, se debe:

- Referir a Pediatría con **carácter prioritario** según Red de Servicios.

**No se debe indicar dieta libre de gluten al paciente antes de ser valorado por el pediatra y o gastroenterólogo pediatra (hasta tener diagnóstico) para que se puedan realizar serologías y biopsias adecuadamente.**

### **SE DEBE RECOMENDAR MANTENER UNA DIETA CON ALIMENTOS FUENTES DE GLUTEN**

#### **Intervención del Profesional en Pediatría según Red de Servicios:**

Ante la referencia del Área de Salud, el médico Pediatra valora al niño o niña considerando historia clínica, examen físico y resultados de exámenes de laboratorio. Enfatizando en:

1. Realizar historia clínica nutricional (especifica de los productos ya mencionados que contienen gluten)
2. Historia clínica de otras enfermedades asociadas (alto riesgo): Dermatitis Herpetiforme, Diabetes Mellitus tipo 1, Déficit selectivo de IgA, Lupus Eritematoso Sistémico (LUS), Síndrome de Sjögren, Enfermedad de Addison, Artritis

Reumatoide, Psoriasis, Vitiligo, Tiroiditis Autoinmune.

3. Historia clínica sobre otras patologías asociadas: Síndrome de Down, Fibrosis Quística, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams.
4. Historia clínica sobre AHF de familiar de primer grado con enfermedad celiaca.

Si se mantiene la sospecha de diagnóstico de enfermedad celiaca, se debe:

1. Solicitar las siguientes Pruebas para Enfermedad Celiaca, en suero:

- a. IgA, IgG, IgM, IgE (la deficiencia de IgA, es la inmunodeficiencia gastrointestinal más frecuente),
- b. IgA e IgG anti transglutaminasa tisular,
- c. IgA e IgG anti Gliadina deaminada

Si una de las **pruebas es positiva (b ó c)** para celiacía, el niño o niña debe ser referido al Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional de Niños.

En el caso de que las **pruebas sean negativas (b ó c)** el niño o niña continua en seguimiento con el pediatra para el manejo de los signos y síntomas identificados en el niño.

**EN CASO DE DESCARTAR OTRAS PATOLOGÍAS Y CON CLÍNICA ALTAMENTE SUGESTIVA Y SIN RESPUESTA TERAPEÚTICA VALORAR REFERENCIA AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA HNN PARA TOMA DE BIOPSIAS Y GASTROSCOPIA.**

#### **Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional de Niños**

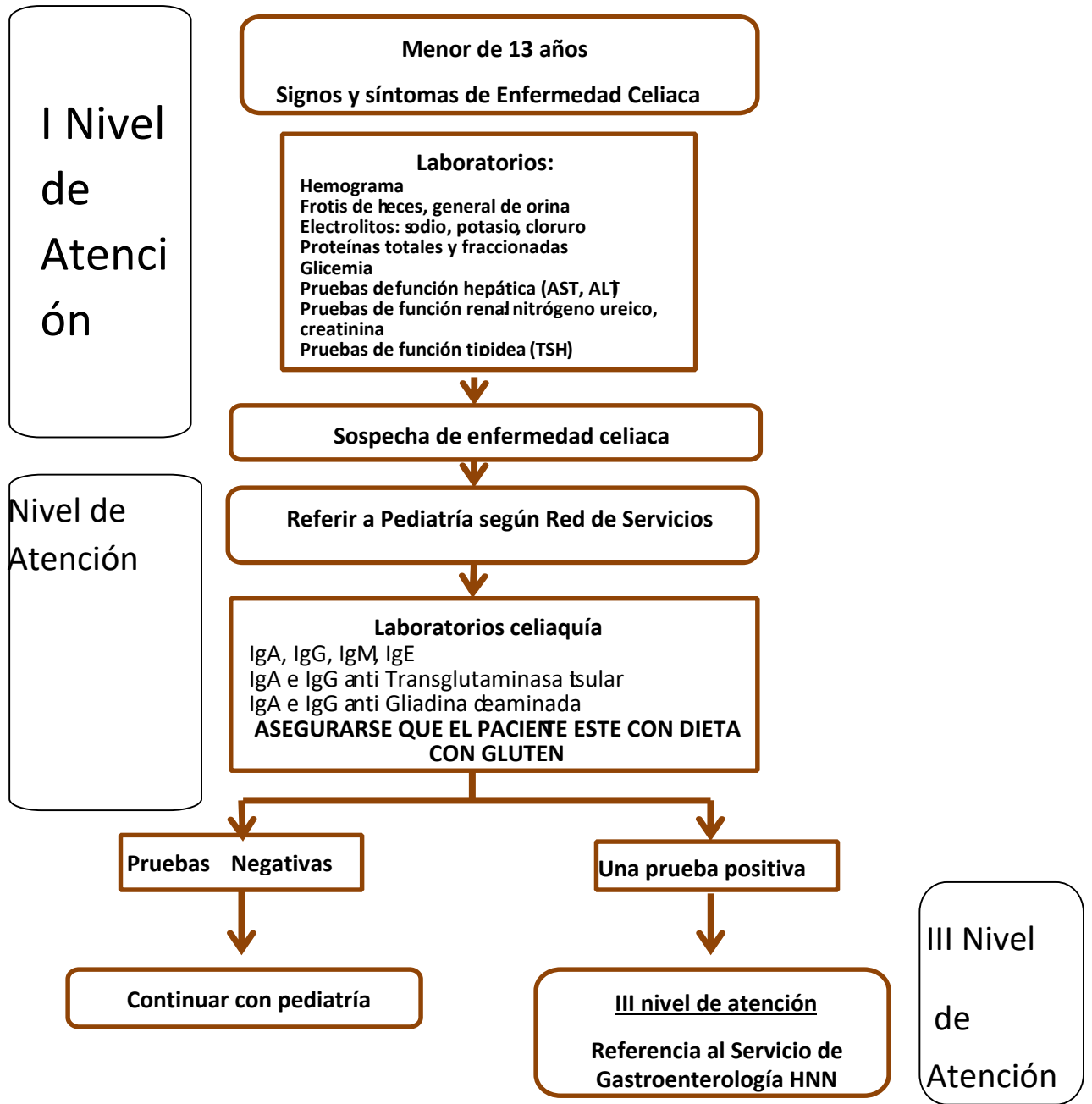
Ante la referencia del pediatra, se valora al niño o niña considerando historia clínica, examen físico, resultados de exámenes de laboratorio y/o la necesidad de realizar esofagogastroduodenoscopia para toma de biopsias, en casos de alta sospecha.

Una vez diagnosticado con enfermedad celiaca, el niño recibe valoración y seguimiento por parte del Profesional en Nutrición según red de servicios, en conjunto con el gastroenterólogo pediatra.

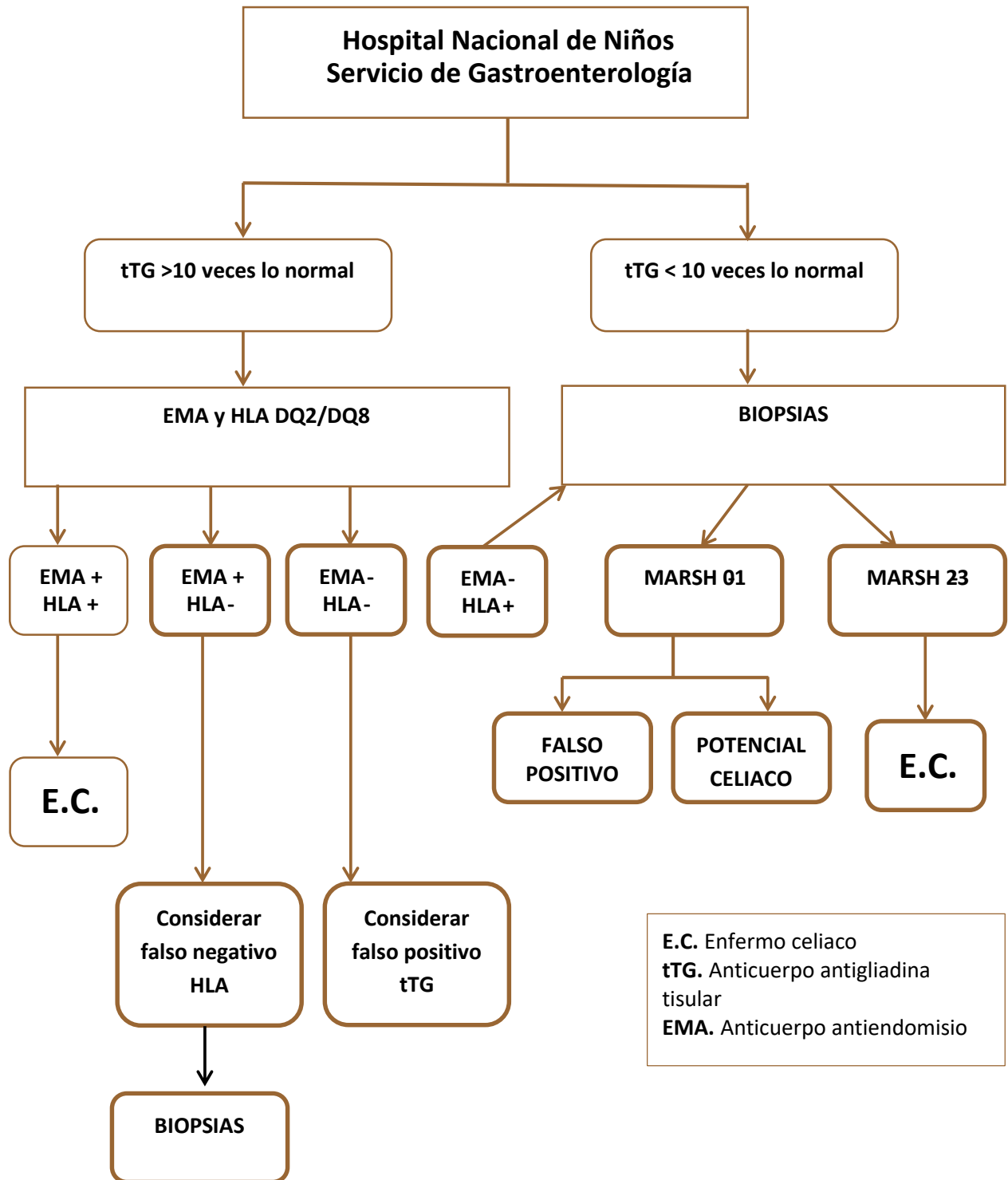
La realización de las pruebas genéticas HLA DQ2/DQ8, serán consideradas de acuerdo con criterio del pediatra gastroenterólogo.

**LOS NIÑOS SINTOMÁTICOS CON TTG-IGA > 10 ULN Y EMA POSITIVA CN HLA-DQ2/8 POSITIVO=ENFERMEDAD CELIACA (NO NECESITAN BIOPSIA).”**  
ESPGHAN <sup>(215)</sup>

**Algoritmo 1. Atención del niño o niña con sospecha de enfermedad celiaca**



**Algoritmo 2. Atención en el Servicio de Gastroenterología Hospital Nacional de Niños**



**b. Manejo de la persona con sospecha o diagnóstico de enfermedad celiaca (A partir de los 13 años de edad)**

Las personas de 13 años de edad y más que sean atendidos en las Áreas de Salud y presentan uno o más signos o síntomas citados en la Tabla 5, deben ser considerados como pacientes con sospecha de enfermedad celiaca. Las intervenciones por realizar con estos pacientes son las siguientes:

**Tabla 7. Signos o síntomas para sospecha de enfermedad celiaca en pacientes a partir de los 13 años de edad**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Diarrea crónica sin etiología (frotis de heces normal y pruebas tiroideas normales)</li><li>2. Desnutrición sin causa específica (en menores de 19 años se utilizan las gráficas de IMC según edad y sexo)</li><li>3. Anemia crónica (déficit de hierro, vitamina B12 y/o ácido fólico)</li><li>4. Elevación de ALT/AST sin etiología determinada</li><li>5. Retraso puberal</li><li>6. Amenorrea de etiología no definida</li><li>7. Aftas orales recurrentes</li></ol> |
|---|

**Fuente.** ESPGHAN <sup>(216)</sup>

**Intervención del profesional en medicina general en Áreas de Salud**

El médico general debe solicitar y valorar los siguientes exámenes de laboratorio:

- **Laboratorio General, según tipo de muestra:**
- **Sangre total:** o hemograma completo morfología de globulos rojos y retis
- **Heces:** o Frotis heces
- **Suero:** o proteínas totales y fraccionadas o pruebas hepáticas (ALT, AST) o pruebas de función tiroidea (TSH) o VIH, VDRL o glicemia o hierro sérico, capacidad de fijación de hierro, % de saturación de la transferrina, Vitamina D, folatos, Vitamina B12 o electrolitos (sodio, potasio, cloruro)

Si al valorar los exámenes de laboratorio se mantiene la sospecha clínica de enfermedad celiaca, se debe:

- Referir a Medicina Familiar o Medicina Interna según Red de Servicios.

### **Intervención del profesional en Medicina Familiar o Medicina Interna según Red de Servicios**

Ante la referencia de sospecha de enfermedad celiaca, el especialista en Medicina familiar o Medicina Interna solicita las siguientes pruebas **por Celiaquía:**

- IgA e IgE total
- IgA anti transglutaminasa tisular
- IgA anti Gliadina deaminada.

Si el paciente tiene niveles bajos de IgA, debe hacerse IgG antiTransglutaminasa tisular y IgG antigliadina deaminada.

### **RECORDAR AL PACIENTE QUE SIEMPRE DEBE MANTENER LA INGESTA DE GLUTEN AL REALIZARSE LOS EXAMENES DE LABORATORIO**

#### **Si las pruebas por celiaquía son positivas:**

1. El médico de familia o de medicina interna, solicita a Gastroenterología, según Red de Servicios, una Esofago-gastroduodenoscopia con biopsias de duodeno (2 de bulbo y 4 biopsias de segunda porción de duodeno).

Cuando se tiene el resultado de las biopsias de intestino delgado analiza considerando lo siguiente:

1. Serología positiva + Histología positiva: Enfermedad celiaca (EC) confirmada, debe referir el paciente al Servicio de Gastroenterología y a la Consulta Externa de Nutrición según Red de Servicios.

2. Serología positiva + Histología negativa: se continúa seguimiento clínico de la persona según necesidad y se repiten biopsias al año.

**Si las pruebas por celiaquía son negativas:**

Si se mantiene una **ALTA SOSPECHA** de enfermedad celiaca (ver tabla 6), el médico de familia o medicina interna debe solicitar una esofagogastroduodenoscopia (EGD) con toma de biopsias de duodeno. **Estas biopsias deben realizarse en personas con alimentación sin restricción de gluten.**

El médico de familia o de medicina interna, debe referir al paciente, al Servicio de Gastroenterología para el abordaje especializado, cuando presente las siguientes condiciones:

1. Alta sospecha de enfermedad celiaca (Tabla 6).
2. Serología Negativa + Histología positiva: considerar otras causas, si no se encuentran otras causas: tratar como enfermedad Celiaca. Debe genotipificar por HLA DQ2 y DQ8.
3. Serología negativa + Histología negativa: Diagnóstico excluido (para identificar otras etiologías).

**Tabla 8. Manifestaciones clínicas de alta sospecha de enfermedad celiaca en pacientes a partir de los 13 años de edad**

Se define como ALTA SOSPECHA de enfermedad celiaca a aquellas personas que presenten una o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

personas con diarrea crónica o anemia crónica por deficiencia hierro, ácido fólico y B12 sin causa específica o osteoporosis en menores de 50 años

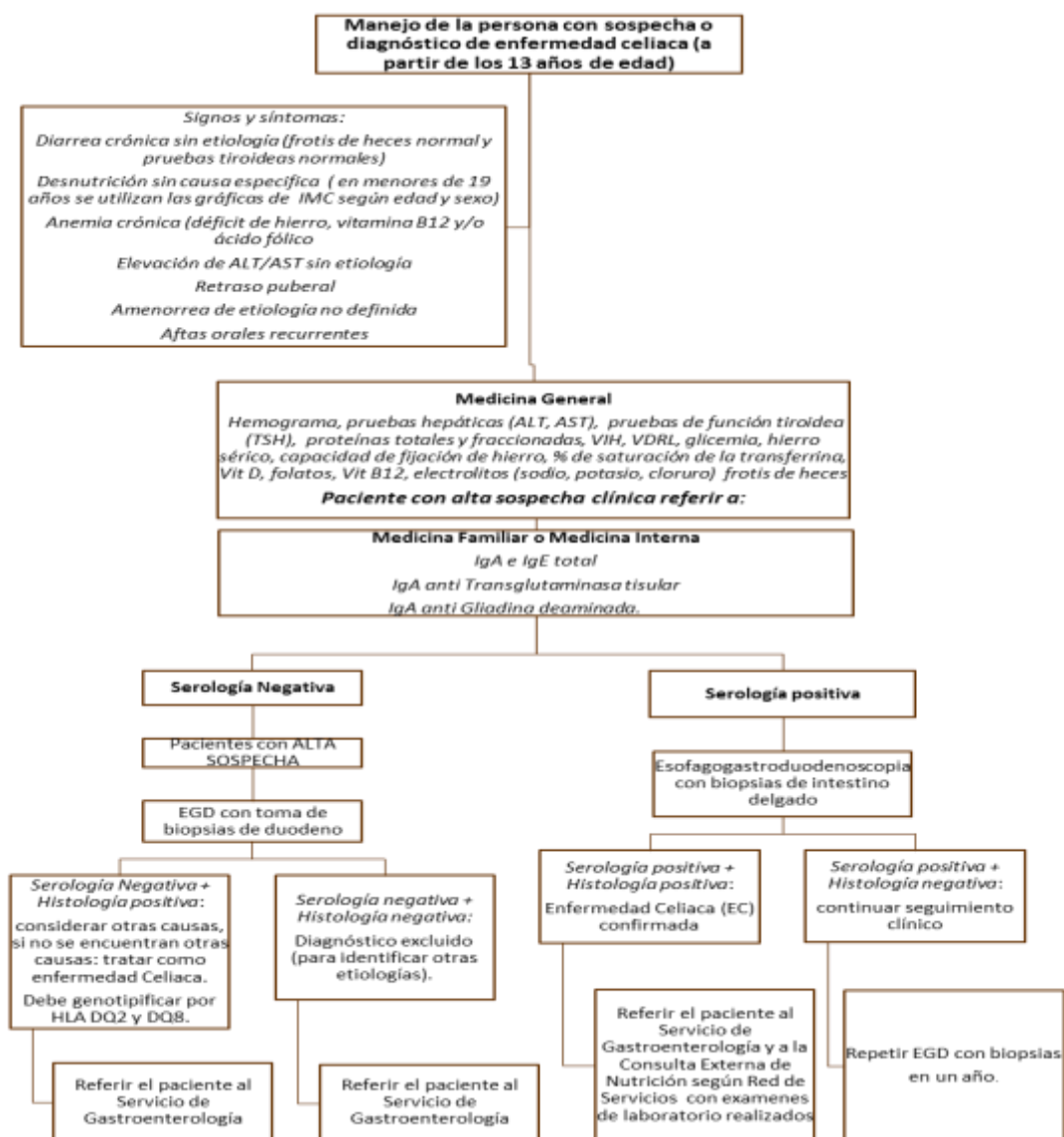
- o elevación de las transaminasas de causa idiopática y, o familiar de primer grado con enfermedad celiaca.

**Fuente.** ESPGHAN<sup>(217)</sup>

**EN EL CASO DE PACIENTES CON ALERGIA AL GLUTEN/TRIGO CON SÍNTOMAS LEVES, SE REFIERE SEGÚN RED DE SERVICIOS A LA CONSULTA EXTERNA DE NUTRICIÓN PARA EVITAR EL CONTACTO CON LA PROTEÍNA DEL TRIGO.**

**EN CASO DE SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELIACO (NCGS) SE DEBE REFERIR AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA SEGÚN RED DE SERVICIOS.**

**Algoritmo 3. Atención en pacientes a partir de los 13 años de edad con sospecha de enfermedad celiaca.**



## **“Manejo de la persona con enfermedad celiaca refractaria en los Servicios de Gastroenterología según Red de Servicios**

El médico especialista en gastroenterología debe considerar que la enfermedad celiaca refractaria (ECR) es una enfermedad celiaca malabsortiva con signos de atrofia de vellosidades a pesar de una dieta libre de gluten estricta por 12 meses. Se puede clasificar como una variante de la enfermedad celiaca”. Ludvigsson, J.F. *et al* <sup>(218)</sup>.

### **Tipos:**

**Enfermedad Celiaca Refractaria Tipo I:** compatible con diagnóstico de Enfermedad Celiaca Refractaria con biopsia de duodeno que muestra un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales con fenotipo normal, marcadores de superficie CD3 y CD8 positivos.

**Enfermedad Celiaca Refractaria Tipo II:** compatible con diagnóstico de Enfermedad Celiaca Refractaria, con biopsia de duodeno que muestra expansión clonal anormal de linfocitos intraepiteliales, caracterizados por ausencia de marcadores CD3, CD8 y receptor de células T, con expresión de CD3 intracelular positivo. Se puede manifestar clínicamente como una enteropatía perdedora de proteínas y/o yeyunitis ulcerativa. Malamut, G. y Cellier,<sup>(219)</sup>

### **Epidemiología:**

La incidencia y la prevalencia real no se han logrado determinar con precisión debido a que es una patología sumamente rara. Se calcula una incidencia acumulada de 1-4% por 10 años y una prevalencia de 0.31-0.38% entre los pacientes con enfermedad celiaca. La prevalencia en la población general se estima en un 0.002%. Ilus, T. *et al*; <sup>(220)</sup>

### **Tratamiento:**

1. Enfermedad Celiaca Refractaria, tipo no determinado: se puede utilizar azatioprina y/o budesonida, con una tasa de repuesta de 71% y 76%, respectivamente”. Ilus, T. *et al* <sup>(221)</sup>.

2. Enfermedad Celiaca Refractaria tipo I: Azatrioprina más prednisona, para una respuesta clínica cercana al 100%. Se ha utilizado Mesalamina y tioguanida, con respuestas clínicas del 60% y 83%, respectivamente. Jamma, S. *et al* <sup>(222)</sup>
3. Enfermedad Celiaca Refractaria tipo II: se utilizan quimioterapéuticos como la Cladribina, la cual presenta una respuesta clínica de hasta un 83%. Y como segunda opción terapéutica se encuentra el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Tack, G.J. *et al*,<sup>(223)</sup>.

## **INTERVENCIÓN NUTRICIONAL**

Todo paciente diagnosticado con enfermedad celiaca debe ser referido a la Consulta Externa de Nutrición, según Red de Servicios. **Se debe dar prioridad en la atención nutricional.**

### **Criterios para el llenado del formulario de referencia**

Para hacer la referencia se utiliza el formulario institucional para este fin, además de la información rutinaria, la referencia debe detallar:

- a. **Datos personales:** ocupación, escolaridad del paciente y encargado, antecedentes patológicos y familiares.
- b. **Resultados de los exámenes de laboratorio** previamente realizados, enviados por el Pediatra, Medicina Familiar o Medicina Interna:
  - glucosa
  - hemograma
  - proteínas totales y fraccionadas
  - pruebas de función hepática (TGO- TGP)
  - pruebas de función renal (nitrógeno ureico y creatinina)
  - pruebas de función tiroidea (TSH)
- c. **Síntomas:** pérdida de peso, diarrea crónica, dolor y distensión abdominal, anemia u otros.
- d. **Antecedentes antropométricos**
- e. **Tratamiento farmacológico**
- f. **Antecedentes de alergia e intolerancia**

## **Atención nutricional en consulta externa**

En la atención nutricional, en el caso de un paciente con diagnóstico reciente de enfermedad celiaca, se debe realizar:

- Historia clínico- nutricional considerando los siguientes aspectos, consumo usual:
  - hábitos alimentarios
  - tiempos de comida
  - disponibilidad de alimentos y poder adquisitivo
  - consumo de suplementos
  - técnica de preparación de alimentos
  - almacenamiento de los alimentos
  
- Consumo de medicamentos
- Antecedentes de alergia e intolerancia alimentarias
- Otras patologías asociadas
- Evaluación antropométrica: utilizando técnica antropométrica y gráficas de crecimiento o indicadores vigentes institucionalmente, según grupo poblacional
- Valoración bioquímica: analizando los exámenes de laboratorio citados en la referencia
- Diagnóstico nutricional
- Establecer los objetivos de la intervención nutricional, en las primeras consultas se debe enfatizar en educación nutricional en el fortalecimiento la adherencia a la alimentación, posteriormente se valora la realización de la prescripción: educación nutricional y/o plan alimentario
- La prescripción dietética, establece el tipo de dieta basada en las características del paciente, en el proceso patológico y los objetivos del tratamiento. Especifica el nivel de energía basado en el peso corporal, en las actividades normales y necesidades particulares de la persona; además de las cantidades de macronutrientes, micronutrientes y líquidos, fibra dietética y otros componentes de importancia nutricional.

La educación nutricional debe ser dirigida al paciente, familiares y cuidadores, según corresponda, considerando el estado nutricional, síntomas gastrointestinales, otras patologías asociadas, con el propósito de lograr una adherencia total de la dieta libre de gluten y disminuir el riesgo de complicaciones. En la educación nutricional se debe dar énfasis:

- alimentos libres de gluten
- alimentos fuentes de gluten
- intolerancia a la lactosa
- lectura de etiquetas
- abordaje de deficiencias, especialmente: hierro, ácido fólico, vitamina B 12, calcio y vitamina D
- revisión de síntomas gastrointestinales
- control y prevención de contaminación cruzada
- técnicas de preparación de alimentos
- almacenamiento de los alimentos
- manejo alimentario en situaciones sociales importantes.
- coordinaciones intersectoriales según corresponda, por ejemplo, con el Ministerio de Educación Pública
  - Seguimiento: se recomienda atender al paciente una vez al mes durante los primeros 6 meses post diagnóstico o a criterio profesional y dar el seguimiento respectivo.
  - Referencia interdisciplinaria según criterio profesional: definir criterios para identificar cuándo referir y a quién: trabajo social, psicología, enfermería, entre otras
  - Referencia a Nutrición según Red de Servicios.

### **Atención nutricional en el paciente hospitalizado**

Una vez que el paciente tenga un diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca, el médico responsable, deberá indicar una dieta libre de gluten y solicitar la intervención al profesional en nutrición por medio de una interconsulta.

Con la información completa de la condición del paciente y firmada, con el fin de que se adecue la dieta del paciente y se cumpla con los cuidados establecidos para la preparación y distribución de ésta, así como dar seguimiento a la evolución y adherencia al tratamiento dietético.

Una vez recibida la interconsulta, el profesional en nutrición deberá priorizar la intervención con el fin de que en el menor tiempo posible se adecue la dieta del paciente.

El nutricionista encargado de la atención directa a pacientes portadores de EC prescribirá la dieta tomando en cuenta el Manual Técnico de Nomenclatura Dietética vigente en la institución y cualquier indicación especial o agregado que considere necesario.

Se realizará una valoración del estado nutricional, que incluye:

- anamnesis alimentaria, con el fin de conocer los hábitos alimentarios,
- revisión de los exámenes de laboratorio registrados (en caso de ser necesario algún otro examen complementario deberá coordinarse con el médico tratante) y
- valoración antropométrica y análisis de tendencia
- identificación de otras patologías asociadas
- considerar la necesidad de evaluar la ingesta real alimentaria y la adherencia a la dieta libre de gluten
- realizar la prescripción dietética

El profesional, en nutrición, deberá determinar el diagnóstico nutricional, basado en la consolidación de la información. Esta información debe quedar en el expediente, junto con la intervención nutricional y el seguimiento, controles de ingesta y evolución.

Deberá explicar al paciente (o familiar) los objetivos de la dieta prescrita, las características y modificaciones que se realizarán, de manera que el paciente conozca las características de los alimentos o productos que se ofrecerán y los pueda consumir con confianza.

La dieta prescrita debe aportar los nutrientes necesarios para el paciente según la edad, etapa evolutiva de la enfermedad, gravedad y estado nutricional.

Posteriormente, de acuerdo con lo planificado en la intervención y la evolución del paciente, se modificará la prescripción dietética que se utilizará durante el internamiento, la cual, además, de las indicaciones del tipo de dieta y necesidad de modificaciones especiales, deberá indicar “libre de gluten”.

El médico debe valorar la suplementación con: hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en coordinación con el profesional en nutrición.

El nutricionista de atención directa al paciente coordina inmediatamente con el nutricionista encargado de planificación de alimentos y/o producción, con el fin de que la dieta se prepare según los cuidados establecidos y se soliciten los alimentos que puedan requerirse adicionalmente.

Se debe resaltar que la alimentación para estos pacientes debe procurar minimizar el contacto con alimentos potencialmente contaminantes o que podrían provocar una contaminación cruzada. La dieta a ofrecer deberá derivarse del menú hospitalario, con las modificaciones que correspondan para garantizar una dieta libre de gluten.

### **ESTA COORDINACIÓN DEBE REALIZARSE TANTO PARA LOS PACIENTES CON ALIMENTACIÓN VÍA ORAL POR SONDA**

El tratamiento dietoterapéutico corresponde a una dieta libre de gluten. El profesional, en nutrición, debe indicar solamente los alimentos que no contienen gluten. En caso de que la persona presente sensibilidad o intolerancia al maíz, soya u otros alimentos, como los lácteos, el profesional en nutrición prescribirá una dieta individualizada y coordinará con la nutricionista de planificación y/o producción, opciones de preparaciones y productos según los hábitos alimentarios de la persona.

El nutricionista realizará controles de ingesta periódicos con el fin de valorar el consumo de alimentos y asegurar que satisfagan las necesidades nutricionales, aclarar dudas al paciente (o familiar) y valorar la necesidad de suplementar o complementar la alimentación, así como valorar que la evolución sea favorable y exista mejoría de la condición. La suplementación puede ayudar

a minimizar los problemas de malabsorción que pueden presentarse. Se recomienda suplementar cuando el consumo de alimentos sea menor al 75%.

**SE DEBE MOSTRAR MEJORÍA A PARTIR DE LA SEGUNDA SEMANA DE TRATAMIENTO. SI EL NIÑO ESTÁ EN LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA O CONTINUADA NO DEBE RESTRINGIRSE.**

Si el profesional en nutrición considera necesaria la intervención y criterio de otro profesional, podrá realizar la respectiva interconsulta. Todo paciente diagnosticado, referido y tratado durante el internamiento, por un nutricionista, debe egresar con el plan de intervención que incluye las modificaciones a la alimentación, especialmente tomando en cuenta de que el cumplimiento de esta, dependerá la mejoría. La información debe incluir:

- identificación de alimentos con y sin gluten
- prevención de contaminación cruzada
- estilos de vida saludable
- recomendaciones para preparación de alimentos recomendación de recetas.

Al egreso, además de la educación para manejo de la dieta libre de gluten, el paciente debe ser referido a la consulta de nutrición del hospital donde estuvo internado, para dar seguimiento a la evolución y apego a las recomendaciones.

Según la condición del paciente, debe intervenir la familia o cuidadores.

Verificar que el paciente cuente con seguimiento en la consulta externa de nutrición, de lo contrario deberá referirse para el respectivo control.

### **Preparación de alimentos en el Servicio de Nutrición para pacientes hospitalizados.**

- **Preparación de la dieta prescrita**

Los encargados de planificación y programación de menús deben identificar los alimentos sin gluten y garantizar el adecuado almacenamiento de los mismos. Así como identificar alimentos con gluten y prevenir la contaminación cruzada.

La producción deberá realizarse según las disposiciones establecidas en el proceso operativo estandarizado correspondientemente.

Con el fin de evitar contaminación cruzada, el Servicio de Nutrición, debe contar con un área específica para la preparación de alimentos destinados al consumo en pacientes con enfermedad celiaca. El profesional en nutrición realizará un menú diario derivado de la dieta hospitalaria que se ajuste a las características de la dieta prescrita, la preparación de los alimentos indicados en dicho menú, estará a cargo de un asistente de nutrición, previamente capacitado, quien tomará en cuenta lo siguiente:

- Lavarse las manos antes de iniciar sus funciones y al cambiar de actividad.
- Limpiar y desinfectar superficies de trabajo.
- Preparar los alimentos para la dieta sin gluten, según las indicaciones anotadas por el nutricionista.
- Usar utensilios exclusivos, los cuales se encuentran ubicados en un lugar específico para su almacenamiento.
- Incluir solamente los alimentos permitidos, no incluir ningún tipo de alimento con gluten.
- Conservar los alimentos o preparaciones de la dieta sin gluten en refrigeración o en caliente según corresponda, en recipientes exclusivos y tapados para evitar contaminación cruzada con otros alimentos almacenados.
- Servir las preparaciones sin gluten en vajilla exclusiva para tal fin.
- Comunicar al nutricionista cuando están listas las preparaciones.

El nutricionista asignado debe monitorear que todos los alimentos coincidan con el menú planificado. Además, deberá garantizar una supervisión del proceso de preparación con documentos de verificación de acuerdo con el POE establecido.

- **Distribución de la dieta prescrita**

Una vez que el profesional en nutrición haya confirmado que los alimentos coinciden con el menú planificado, estos serán distribuidos por un auxiliar de nutrición, que corresponda.

Se deberá utilizar vajilla diferenciada o vajilla descartable, para evitar contaminación cruzada.

- **Lavado y desinfección de alimentos**

El asistente de nutrición encargado de la preparación de las dietas libres de gluten debe limpiar y desinfectar los empaques de los productos, tomando en cuenta lo siguiente:

- Limpiar cada paquete, caja o envase con una toalla, extender ligeramente humedecida con agua.
- Con otra toalla humedecida con amonio cuaternario (tomado del dosificador), se desinfecta cada paquete, caja o envase, de la misma forma en que se efectuó la limpieza.
- Después de 30 segundos, se seca cada paquete, caja o envase con una toalla, extender seca.

El asistente de nutrición encargado de la preparación de las dietas libres de gluten, debe, además, limpiar y desinfectar las frutas y vegetales, según los procedimientos vigentes en la institución, por ejemplo: se debe realizar un prelavado con cepillo o esponja exclusiva para tal fin, posteriormente, se deben sumergir en agua con cloro (100 ppm) durante 2 minutos. Posteriormente se deben retirar y enjuagar nuevamente.

### **Almacenamiento de alimentos, equipo y utensilios**

Para el almacenamiento de alimentos, equipo y utensilios, se debe considerar lo siguiente:

- Los alimentos, equipo y utensilios que se utilizan en la preparación de la dieta libre de gluten, serán almacenados únicamente en el área específica para tal fin.
- Los alimentos no perecederos, se almacenarán en estantes exclusivos, una vez que se hayan limpiado y desinfectado los empaques tal como se mencionó anteriormente.
- Los alimentos perecederos, se almacenarán en bandejas con tapa en una cámara de refrigeración exclusiva para el área de dieta libre de gluten, una vez que se hayan lavado y desinfectado.
- El equipo y utensilios se deben utilizar exclusivamente para la preparación de la dieta libre de gluten y no se deben trasladar a otras áreas del Servicio de Nutrición.
- Diariamente y después de cada uso, se deben limpiar y desinfectar el equipo y utensilios siguiendo los POES establecidos según el caso.

## **Capacitación y supervisión del personal**

El servicio de nutrición debe incluir dentro del programa de inducción y capacitación de personal, información sobre la dieta libre de gluten:

- Concepto de dieta libre de gluten
- Alimentos que contienen gluten
- Contaminación cruzada
- Limpieza y desinfección de alimentos, utensilios y superficies de trabajo
- Importancia del cumplimiento de la dieta para mejoría del paciente

Además, el profesional en nutrición a cargo debe supervisar y capacitar a asistentes y auxiliares de nutrición, cada vez que se prepara dieta libre de gluten en el Servicio de Nutrición, de manera que se asegure, que la dieta fue preparada correctamente y que el personal maneja adecuadamente el concepto de la misma.

### **3. INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA**

Entre las funciones del profesional de enfermería al atender a una persona con el diagnóstico de enfermedad celiaca, destaca el proceso de educación, para que este se responsabilice de su autocuidado, utilizando cinco modos de asistencia: guiar, apoyar, actuar, procurar un entorno que favorezca el desarrollo de la persona y enseñar.

Es necesario recordar que la enfermedad celiaca al ser una enfermedad crónica se aborda tanto con el paciente como con su red de apoyo familiar. La presencia de la EC en las personas no debe ser un impedimento para que se desarrolle una vida normal.

Se debe fomentar mediante las intervenciones de enfermería, un estilo de vida orientado a la necesidad de mantener un adecuado manejo y control de la enfermedad celiaca, en la persona y la familia. A través de la Educación para la Salud, se puede conseguir que el usuario reflexione y entienda la situación de su enfermedad. Para ello los profesionales de enfermería deben realizar las siguientes acciones:

- Educar a las personas y familias acerca de la enfermedad y su desarrollo, de forma clara, adecuando siempre la información a la edad y nivel de comprensión de dichos usuarios. Con esta intervención se busca que la persona comprenda que los alimentos con gluten le perjudican.
- Orientar a la familia para que se organice y pueda disponer en el hogar de alimentos con y sin gluten, para que la persona aprenda a distinguir entre los que puede comer y los que no.
- Abordar la transmisión de información como un espacio para fomentar la motivación, las habilidades personales y la autoestima, necesarias para adquirir medidas destinadas a favorecer la autogestión de su salud.
- Fomentar el autocuidado. En este sentido, un factor muy importante en el correcto cumplimiento de la dieta libre de gluten, que se fortalece con el acceso del paciente a una información correcta, comprensible y actualizada.
- Promover la integración en las asociaciones de celíacos porque estas desarrollan un apoyo importante para la persona diagnosticada.
- Orientar a la familia en la limpieza de los alimentos, lo cual permitirá eliminar restos de alimentos que podrían contener gluten, restos de polvo, grasa, capas de suciedad, entre otros.

El proceso de Educación para la Salud debe incluir áreas como las siguientes:

#### **Área del conocimiento:**

- Concepto de enfermedad celiaca.
- ¿Qué es el gluten?, ¿dónde se encuentra?
- Características de la dieta sin gluten.

Grupos de alimentos sin gluten.

- Signos y síntomas al ingerir un alimento con gluten.
- Alimentos recomendados y no en la Dieta Sin Gluten (DSG).
- Mitos y creencias en relación con la enfermedad celiaca.

### **Área de actitudes:**

- Motivación y compromiso con el manejo de la EC.
- Convivencia positiva en la familia con un miembro con EC.
- Elección gustosa de alimentos sin gluten.

### **Área de habilidades:**

- Interpretar información en etiquetas nutricionales, referente al contenido de gluten en los productos alimentarios.

### **Gestión del cuidado de enfermería**

El profesional de enfermería:

1. Revisa el expediente y verifica el diagnóstico médico de la persona.
2. Elabora el Proceso de Atención de Enfermería, que incluye el historial de enfermería, valoración física y neurológica, diagnóstico de enfermería, intervención, clasificación de riesgo y seguimiento.
3. Realiza actividad educativa basada en la unidad didáctica referente al tema.
4. Implementa la retroalimentación mediante espacios de preguntas y respuestas, comentarios, análisis de situaciones entre otros.
5. Ejecuta en casos necesarios consulta individual o grupal, registrada en la agenda estadística.
6. Trabaja en equipo apoyando la intervención de otros profesionales de salud.
7. Documenta su gestión bajo el Modelo SOAPE en los registros correspondientes.

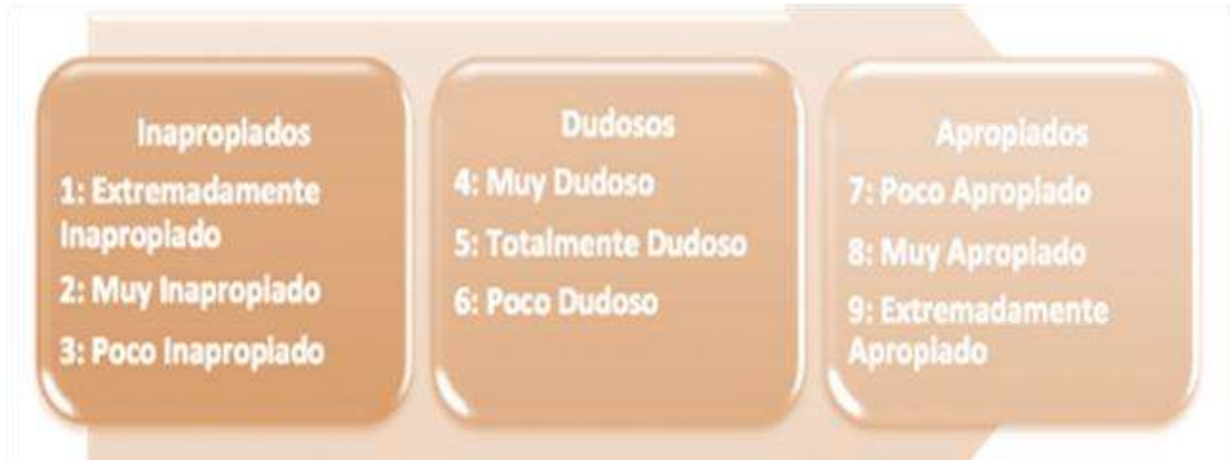
El proceso de Atención de Enfermería (PAE) es un método sistemático que brinda cuidados humanistas eficientes centrados en el logro de resultados esperados, apoyándose en un modelo científico realizado por un profesional de enfermería, organizado para administrar cuidados individualizados, de acuerdo con el enfoque básico, cada persona o grupo de ellas, responde de forma distinta ante una alteración real o potencial de la salud.

## VALIDACIÓN

El proceso de validación del Protocolo supuso una sesión presencial con profesionales que desarrollan procesos similares en la institución, la lista de participantes se incluye en la contraportada de este documento. Se realiza una validación por criterio de experto, en la cual se aplica una encuesta de validación estructurada al panel de expertos.

Cada profesional lee el documento que se le entrega, valora numéricamente cada apartado según su juicio, anota sobre el documento cualquier observación, si hace una sugerencia de modificación de fondo y, le es posible, sugiere fuentes que pueden consultarse al respecto.

La encuesta para la primera validación cuenta con un total de 13 preguntas, respecto a cada una se aplica una escala que se organiza del 1 al 9. Una puntuación de 1 significa que el componente es extremadamente inapropiado, un 9 significa que el componente es extremadamente apropiado, y una puntuación de 5 indica que los riesgos y beneficios son aproximadamente iguales.



Cuando el experto asigna una calificación de 6 o menos debe agregar una propuesta de cambio sobre el documento o en el espacio de comentario y aportar sustento bibliográfico para que sea más fácil para el grupo que analiza los resultados del consenso poder realizar los cambios pertinentes. Para hacer la valoración cuantitativa de cada apartado se sugiere a cada experto considerar los siguientes factores:

- **Balance entre beneficios y riesgos:** se tomó en cuenta el riesgo basal de la población a la que va dirigida el documento y el efecto tanto en términos relativos como absolutos de las intervenciones que se sugieren.
- **Calidad de la evidencia científica:** el contenido del documento es coherente con la evidencia científica, económica, social e institucional disponible por Usted hasta el momento.
- **Valores y preferencias:** la incertidumbre sobre los valores y preferencias de la población a la cual va dirigido el documento es otro de los factores que ha tenido en cuenta.
- **Costos:** las intervenciones que se sugieren según su experiencia y conocimiento mantienen un equilibrio costo-beneficio.

La encuesta aplicada es la siguiente.

Pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Comentario
<b>Le solicitamos que evalúe cada uno de los diferentes componentes que mostramos a continuación y que forman parte del manual:</b>										
1. Para usted el contenido de las <b>Definiciones es:</b>										
2. Para usted el contenido de las <b>Referencias Normativas es:</b>										
3. Para usted el contenido del <b>aparado de Alcance y Campo de Aplicación es:</b>										
4. Para usted el contenido del <b>aparado de Justificación es:</b>										
5. Para usted el contenido de los <b>Objetivos del Protocolo es:</b>										

6. Para usted el contenido la Población Meta es:									
7. Para usted el contenido del Personal usuario del Protocolo es:									
8. Para usted el contenido del Desarrollo del Tema, subapartado “Enfermedad Celiaca” es:									
9. Para usted el contenido de la Intervención Médica subapartado Manejo del niño o niña con sospecha o diagnóstico de enfermedad celiaca es:									
10. Para usted el contenido de la Intervención Médica subapartado Manejo de la persona con sospecha o diagnóstico de enfermedad celiaca (a partir de los 13 años de edad) es:									
11. Para usted el contenido del apartado Intervención nutricional es:									
12. Para usted el contenido del apartado Intervención de Enfermería es:									
13. Su evaluación de la claridad general del Protocolo es:									

Para obtener los resultados de la validación se promedia la valoración del panel de expertos y se analiza si se llega o no al consenso. Se alcanza el consenso cuando el promedio de las validaciones para cada apartado alcanza una puntuación entre 7 y 9 puntos. Los apartados que no alcanzan esta puntuación requieren de una segunda validación.

Los resultados de la validación indican que los apartados cuentan con el consenso. Todos alcanzan una puntuación ubicada entre los puntajes 7.8 y 8.7. Por tanto, el documento está listo para publicarse.

Debido a la incidencia de la EC, a nivel mundial, es aproximadamente de 1%, se buscó elaborar un protocolo de atención para las personas con EC en Costa Rica.

Para ello, se debió fortalecer los servicios de salud, se aumentó la detección de casos de EC en adultos y se buscó mejorar los métodos de diagnóstico y se hace una concienciación en relación con la sintomatología.

Este protocolo se fundamentó en normas nacionales e internacionales, así como, en un sustento legal, entre ellos: Declaración Universal de los Derechos Humanos 1948, Convención Americana sobre Derechos Humanos 1969, Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, Pacto Internacional de los Derechos Económicos, Sociales y Culturales 1976.

Leyes, Decretos, Norma y Reglamentos Nacionales: Constitución Política de Costa Rica 1949, Ley No. 5395 Ley General de Salud 1973, Ley No. 8239 Ley Derechos y Deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados. 2002, Decreto Ejecutivo N°32612-S. Reglamento de la Ley 8239 “Derechos y Deberes de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud Públicos y Privados” 2005 No. 38514-S, Norma Nacional de Atención de Personas con Enfermedad Celiaca 2014, Ley No. 8975 Ley para la Atención de las personas con Enfermedad Celiaca 2015.

Es una guía para la atención de personas con EC, donde cada uno de los siguientes profesionales deben seguir sus lineamientos: profesionales de gastroenterología, pediatría, geriatría, medicina familiar, medicina general, medicina interna, enfermería, nutrición, microbiología, farmacia, entre

otros, con el fin de definir y homologar el manejo de las personas con sospecha clínica y diagnóstico de enfermedad celiaca.

Es un protocolo muy completo donde se abarca la atención de la persona con EC desde todas las perspectivas, la clínica, el diagnóstico, el abordaje farmacológico, la dieta, la nutrición, entre otros. Todo esto con el fin de buscar un abordaje integral de la persona con sospecha de EC o con EC.

En los últimos años, la enfermedad celiaca ha ido tomando auge y se ha dado una mayor concientización con respecto a la sintomatología, los métodos diagnósticos y su manejo final por parte de los pacientes como sus familiares. Aunque esto no quiere decir que hasta recientemente se hayan documentado casos de la enfermedad celiaca.

El consumo regular de granos se comenzó a dar en la dieta humana en Mesopotamia aproximadamente hace unos 10000 años y aproximadamente 3000 años después se consume en el centro de Europa. En el segundo siglo DC Arateos de Capadocia describe una enfermedad abdominal que pareciera estar relacionada con la nutrición, pero S.J. Gee en 1888 en Londres es considerado como el descubridor de lo que hoy conocemos como la enfermedad celiaca. “Esta enfermedad a los inicios del siglo XX era muy temida ya que tenía una alta mortalidad cercana al 30%” Diamanti, A., Capriati, T., & Francavilla, R. <sup>(224)</sup>

En 1930 el pediatra K.W. Dicke de Utrecht fue el primero en asociar el consumo de trigo hacia la enfermedad celiaca. El confirmó su sospecha cuando los síntomas de los pacientes empezaron a mejorar debido a una escasez de granos hacia el final de la Segunda Guerra Mundial.

Finalmente, ya para principios de 1950, Dicke, Weyers y van de Kamer concluyen que el gluten (la proteína que envuelve el trigo) es el factor precipitante de la enfermedad celiaca. Conociendo un poco de la historia de enfermedad celiaca ya podemos adentrarnos hacia lo más reciente y la relevancia que ha adquirido en los últimos años.

Conforme más se ha estudiado la enfermedad celiaca, más se ha denotado su componente genético y con ello su expresión asociada a otras patologías con causa genética. A lo largo de este trabajo, se irán describiendo los diferentes descubrimientos realizados con relación a diversas patologías,

entre ellas, tenemos la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, el sobrepeso, tiroiditis de Hashimoto y obesidad infantil que genera predisposición.

Esto se debe, principalmente, a que en el hallazgo de la enfermedad celiaca siempre se debe de indagar aún más en busca de patologías autoinmunes, ya que muchas de estas patologías comparten el genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 o también presentan genotipos asociados como por ejemplo HLA-DR3 y el HLA-DR4. L. A Harris, J. P. <sup>(225)</sup>

La enfermedad celiaca o sprue endémico se define como una enfermedad inflamatoria común del intestino delgado que se ve precipitado por el consumo de alimentos que contienen gluten, entre estos alimentos tenemos trigo, cebada, centeno principalmente. Se ha detectado que solo personas con el genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 son los que pueden desarrollar esta enfermedad. Este genotipo es detectado por medio de auto anticuerpos séricos contra endomisio (EMA) o transglutaminasa tisular (TG2) Histológicamente, hablando en una biopsia de duodeno se observa infiltrado inflamatorio, criptas hiperplásicas y atrofia vellosidades. A.S. Oxentenko, J. M. <sup>(226)</sup>.

La enfermedad celiaca se puede presentar de dos maneras: la clásica que se caracteriza por diarreas severas y mala absorción, o la presentación atípica (que se da en la mayoría de los casos) donde las manifestaciones clínicas de la enfermedad estarán dominadas por condiciones autoinmunes que se asocian con esta. Llevando una dieta libre de gluten da una remisión de la sintomatología y hallazgos serológicos. Bruins, M. J. <sup>(227)</sup>

La enfermedad celiaca es una de las enfermedades autoinmunes que mejor se han logrado describir. Los pacientes afectados todos cumplen con las siguientes características:

- Predisposición genética HLA-DQ2 o HLA-DQ8.
- Un factor precipitante bien conocido (gluten)
- Alta sensibilidad y especificidad para auto anticuerpos contra la enzima humana transglutaminasa tisular (TG2) TG2 es un auto antígeno que juega el papel principal en la patogénesis de la enfermedad celiaca, ya que ella potencia la inmunogenicidad del péptido inmunogénico presente en el gluten a través de una reacción química en el intestino delgado

(desamidación). El gluten es la fracción soluble en alcohol de la proteína del trigo, en consumida en grandes cantidades (10-20 g día) en la dieta regular.

Algunos de los péptidos del gluten no son degradados por las enzimas gastrointestinales, pero son llevadas a través de la mucosa del epitelio del intestino delgado, ahí son presentadas a las células presentadoras de antígeno de las personas con genotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (90% y 10% de los pacientes *con enfermedad* celiaca respectivamente) y así se estimulan las células T gluten específicas.

Como parte de este proceso, un residuo neutral de glutamina es desamidado por medio de la actividad de la enzima y auto antígeno TG2 para producir un residuo de ácido glutámico, así promoviendo la unión de péptidos de gluten a HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y potenciando la reacción inflamatoria.

Las células T activadas en la lámina propia y entre el epitelio son citotóxicas, con efectos apoptóticos del enterocito, llevando atrofia y remodelado de la mucosa y mala absorción. Recientemente, los inhibidores de amilasa tripsina (ATI) que son una proteína de resistencia que se ha encontrado en el trigo, el centeno, la cebada han mostrado que genera activación del sistema inmune innato en paciente celiaco y en pacientes con intolerancia al trigo; pero sin ser completamente celiacos.

Tomando en cuenta que entre el 30-40% de la población mundial es portador del genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y se han ido identificando más predisposiciones genéticas que también juegan un rol minoritario (3-4% aproximadamente). Otro tipo de predisponentes se está considerando como factor para la enfermedad celiaca entre ellas se están la exposición temprana y masiva al gluten, infecciones intestinales y drogas.

La prevalencia de la enfermedad celiaca no puede ser determinada de manera fidedigna hasta que las pruebas serológicas IgA EMMA (anticuerpos anti endomisio) y la IgA anti-TG2 estén disponibles y, a la vez, de la mano de una confirmación por biopsia. Ambas pruebas serológicas son altamente sensibles (96.1% y 93.1% respectivamente) y específicas (97.4% y 96.3%). K. Barada, H. D. <sup>(228)</sup>

La enfermedad celiaca se puede manifestar en cualquier momento de la vida. Actualmente, es diagnosticada en la misma medida tanto en adultos como en niños. En el caso de los niños, ahora es más común detectarlo en la edad escolar. En los pocos estudios que se han podido realizar en uno realizado en Alemania expone como resultados que la enfermedad celiaca es menos común que con respecto al resto de Europa.

Dentro de las variables que pueden generar que se dé esto, están: las diferencias nutricionales (se consume más papa que otro tipo de carbohidrato), la mayor duración y alta tasa de lactancia materna, la menor exposición al gluten y la menor prevalencia a infecciones. Como se había hecho mención al principio de este trabajo, la presentación más clásica de la enfermedad celiaca no es la que más se presenta (diarreas severas, con la consecuente pérdida de peso y, en caso de los niños, falla para progresar debido a la mala absorción).

Más de la mitad de los casos diagnosticados son oligosintomáticos o clínicamente atípicos, ya que se encuentran asociados con anemia, osteoporosis, desórdenes neuromusculares, endocrinopatías o enfermedades de la piel.

Formas asintomáticas u oligosintomáticas con o sin hallazgos patológicos en la mucosa del intestino delgado pueden también llamarse latentes o potencialmente celíacos, estos principalmente son detectados por pruebas serológicas. Pacientes celíacos no tratados pueden empeorar su cuadro, a largo plazo, verse con un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal (linfoma de células T)

Las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad celiaca pueden ser que dominen el cuadro clínico opacando la afección intestinal. Es el diagnóstico se realiza temprano y de forma correcta, ofreciéndole al paciente una dieta libre de gluten mejora la sintomatología.

Entre las manifestaciones extraintestinales más comunes, que se presentan esta la hepatopatía, la dermatitis herpetiforme de Duhring, nefropatía por IgA, epilepsia del lóbulo temporal, hemosiderosis pulmonar, o sintomatología totalmente inespecífica como dolor articular, cansancio, cefalea, depresión o estreñimiento. Pacientes que no se adhieran a la terapia libre de gluten pueden continuar presentando las manifestaciones intestinales y además agregarle complicaciones extra intestinales. B. Zanini, *et al* <sup>(229)</sup>.

La enfermedad celiaca refractaria se le conoce mayoritariamente, en el caso de los pacientes celiacos, que no se adhieren de manera correcta al tratamiento libre de gluten. Principalmente, lo que conlleva a complicaciones ya sea por la diarrea severa y la mala absorción, así como también, un amplio espectro de manifestaciones extraintestinales. Schyum, A. C., & Rumessen, J. J. <sup>(230)</sup>

Dentro de las principales manifestaciones que se presentan tenemos:

- Mala absorción global o aguda (se puede presentar anemia u otras consecuencias)
- Retraso en el desarrollo somático y psicosocial.
- Deficiencia en la calidad de vida.
- Infertilidad, abortos, partos prematuros, bajo peso al nacer.
- Osteoporosis.
- Afecciones neurológicas como ataxia cerebelar, neuropatía periférica.
- Nefropatía por IgA.
- Hemosiderosis pulmonar.
- Patologías autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo 1.
- Cáncer en particular linfoma enteral asociado a células T.” Schyum, A. C., & Rumessen, J. J. <sup>(231)</sup>

En raras ocasiones y principalmente en pacientes adultos mayores, falla la dieta libre de gluten, porque los síntomas y las lesiones de la mucosa reaparecen a pesar de la dieta. Puede ser por mala adherencia al tratamiento o por consumo no intencional de gluten, el diagnóstico diferencial, igualmente, incluye tipos raros de atrofia o enfermedad inflamatoria del intestino delgado. Aproximadamente, una tercera parte de los casos de este tipo se le atribuye enfermedad celiaca refractaria con atrofia vellosa. L. A Harris, J . P. <sup>(232)</sup>

Los estudios serológicos están indicados para aquellos pacientes que se tenga la mínima sospecha que pueden padecerlo o aquellos en riesgo. Los pacientes están en la obligación de días a semanas antes del realizarse la prueba consumir alimentos con gluten, porque los anticuerpos en el suero tienen una vida media de 30-60 días.

La prueba tiene un valor predictivo negativo cercano al 100% por lo que valores normales en la prueba, se descarta padecer la enfermedad celiaca. Los valores predictivos positivos con la prueba del EMA y el anticuerpo IgA anti TG2 son del 83% y 72% de efectividad respectivamente. Una prueba TG2 ELISA es la recomendada como el tamizaje primario. El nivel de IgA debe de ser medido antes de realizar la prueba porque el 2% de los pacientes celiacos tiene una deficiencia selectiva de IgA generando que la prueba salga negativa.

En caso de que el paciente tenga la deficiencia de IgA se debe hacer una prueba auto anticuerpos IgG contra los péptidos desamidados de gliadina es la prueba por realizar. Tiene un valor predictivo menor del 70%. Actualmente, en países desarrollados existen pruebas caseras para la enfermedad celiaca parecidas a las de embarazo que ya sea con muestra de saliva o heces; pero, su valor predictivo es significativamente menor que a la prueba realizada en el laboratorio. Siempre lo recomendado es consultar con personal de salud que lo guie a realizarse las pruebas adecuadas. Schuppan, D., & Zimmer, K.-P <sup>(233)</sup>

La endoscopia usualmente revela a simple vista anomalías en la porción proximal del duodeno. El diagnóstico se confirma con la toma de una biopsia y la clasificación de Marsh. La biopsia debe ser tomada de los cuatro cuadrantes al menos cuatro muestras del duodeno descendente y una o dos del bulbo duodenal. La toma de la biopsia debe ser alrededor del mismo tiempo que cuando se realiza la toma de la muestra serológica y cuando el paciente esté sintomático y que el paciente haya continuado con el consumo de alimentos con gluten.

En el caso de enfermedad celiaca refractaria, en ocasiones, puede existir beneficio en utilizar una cápsula endoscópica sobre todo para ver si hay algo atípico en la porción más distal del duodeno o a lo largo del intestino delgado.

Se reconoce como el “Patrón de oro” para el diagnóstico de enfermedad celiaca, conlleva la identificación de cambios estructurales y alteraciones citológicas. Siempre debe realizarse antes de la supresión del gluten de la dieta y posterior a un estudio de coagulación previo, ya que algunos pacientes pueden presentar déficit de protrombina secundario a malabsorción de Vitamina K.

Deben tomarse muestras en al menos 4 o 6 puntos y analizarse todas, la descripción en el reporte histológico deberá ser estandarizado y contemplar la Clasificación de Marsh (actualmente la más

utilizada por los patólogos) sin menoscabo de que al probarse otro método más eficiente y simplificado este pueda ser aceptado, además incluir otros indicios que fortalezcan la interpretación. Schuppan, D., & Zimmer, K.-P. <sup>(234)</sup>

Esta clasificación considera cinco criterios anatomopatológicos: L. A Harris, J. P. <sup>(235)</sup>

- Tipo 0: Mucosa preinfiltrada (5% puede presentarse trozos normales).
- Tipo 1: Lesión infiltrada con aumento de linfocitos intraepiteliales.
- Tipo 2: Lesión hiperplásica con aumento de linfocitos intraepiteliales y elongación de las criptas.
- Tipo 3: Lesión destructiva que incluye, además de lo anterior, una atrofia vellositaria.
- Tipo 4: Lesión hipoplásica que incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se incluyen infecciones parasitarias y enfermedades inflamatoria crónica intestinal como por ejemplo enfermedad de Crohn, síndrome colon irritable, alergias alimentarias.

En el caso de infantes y niños de preescolar se incluyen enfermedades diarreicas raras que pueden ser congénitas como la deficiencia de disacáridos, intolerancia a la lactosa, mala absorción de fructosa y defectos inmunes.

Para realizar cualquiera de estos diagnósticos diferenciales, se requiere laboratorios específicos, endoscopía, una buena historia clínica, con información nutricional de base, gráficas de la evolución de peso. L. A Harris, J. P. <sup>(236)</sup>

El tratamiento de la enfermedad celiaca se basa en una dieta libre de gluten. En caso de que el paciente en el momento del diagnóstico tenga algún requerimiento nutricional extra como deficiencia férrica, calcio u otra necesidad de vitaminas.

La parte fundamental del tratamiento consiste en la adherencia al mismo. Eventualmente, se verá mejora sintomática y a nivel de toma biopsia. En Estados Unidos, aproximadamente, el 50% de los adultos logran adherencia al tratamiento mientras el 81% de los pacientes pediátricos lo logran.

En el caso del logro en la adherencia al tratamiento del paciente pediátrico se debe a que con ellos se les da apoyo emocional y asesoramiento directo a los padres para mantener todo el tratamiento en línea. K. Barada, H. D. <sup>(237)</sup>

El 1% de la población mundial tiene enfermedad celíaca. Quienes la padecen deben despedirse del trigo, darle la bienvenida a un estilo de vida nuevo y a una oferta alimentaria condicionada por el resto de sus días.

El gluten está en boca de todos. Esta afirmación va en doble sentido: lo comemos sin darnos cuenta y además cada día da más de qué hablar, especialmente, por la reciente multiplicación de los casos de celiaquía, enfermedad que está directamente asociada a su consumo.

El gluten (una glicoproteína presente en cuatro cereales) hace sus apariciones estelares en el pan, las pastas, las tortillas o los cereales. Si pensamos en lo fácil que es encontrar este ingrediente, hay que considerar la pizza, los burritos, los queques, cupcakes, perros calientes, hamburguesas, helados en cono, pasteles, galletas, cervezas... la lista puede seguir y seguir siempre y cuando sean alimentos que tengan trigo, así como cebada, centeno o avena.

El panorama parece muy claro: el gluten nos acecha en todos los pasillos del supermercado, en los restaurantes, en las fiestas familiares o incluso en las máquinas dispensadoras de alimentos.

No es que el gluten sea malo... a menos que seamos celíacos; 99 de cada 100 personas no debería tener problemas con su consumo; pues, actualmente, se calcula que la población mundial de celíacos es el 1% restante.

Tomando esto en cuenta, la **Asociación Pro-Personas Celíacas (APPCEL)** apunta que en Costa Rica hay entre 60.000 y 70.000 personas con enfermedad celíaca, sin que todas ellas lo sepan. Aunque este grupo cuenta con 180 asociados, conoce a cerca de 1.000 celíacos diagnosticados en el país.

Volvamos al gluten, que también dice presente en anaqueles donde quizás nos extrañe encontrarlo. Se inmiscuye en los embutidos, las golosinas, las salsas, los condimentos e incluso podría estar hasta en un recipiente de palmito en conserva. Ahí fue donde se lo encontró Isabel Pereira, de 43

años, quien se sorprendió al enterarse de que el ácido cítrico –uno de los pocos ingredientes de aquel alimento enlatado– provenía del trigo.

Antes de acostumbrarse irremediamente a revisar con detenimiento la etiqueta de cada comida que llevaba a su boca, Isabel vivió un martirio durante casi un año, hasta que le dijeron una frase que en aquel momento sonaba rara: “Usted es celíaca”. Le explicaron que la enfermedad auto inmune afectaba su intestino delgado, lo erosionaba y destruía progresivamente sus vellosidades, como reacción a la gliadina, presente en el gluten.

Cuando hizo cálculos de lo que tendría que dejar de consumir por el resto de su vida, se dio cuenta de que había gluten en la pasta de dientes, el maquillaje y en algunos medicamentos que le habían recetado. Hace casi ocho años esta ama de casa empezó a sufrir padecimientos como: diarrea, cansancio y desnutrición. Le decían que seguro tenía mucha presión por su trabajo, le insinuaban que era anoréxica...

Los doctores diferían en los diagnósticos. ¿Será fibromialgia? ¿Se trata de una severa depresión? Mientras tanto, Isabel se empeoró y en el lapso de un año, le dieron incontables mareos, neuralgias, artritis reumatoide, tiroiditis auto inmune. Su asma incluso le provocó un paro cardiorrespiratorio, por una falla del sistema inmunológico.

Desde que le dieron el diagnóstico final –el de la celiaquía– Isabel sabe que no puede arriesgarse a jugar con fuego, es decir, por ningún motivo, puede consumir o tan siquiera tener contacto con el gluten.

## **Confusión**

En los consultorios médicos es común que se aparezcan pacientes que de manera arbitraria se clasifican a ellos mismos como celíacos. “Ser celíaco parece ser muy in “, comenta el alergólogo e inmunólogo Olman Riggioni Cordero , quien asegura que hay personas que, por pura moda, decidieron tener la vida de un celíaco.

Las academias de gastroenterología y alergología han llamado la atención a la que la gente para que no se auto diagnostique. Es gente que come como celíaco y compra productos especializados,

aunque no los necesite. Ese tipo de cosas han dado la noción de una incidencia mayor a la real”, comenta el especialista.

En la clasificación médica, todavía, hay debates académicos en la forma correcta de clasificar la enfermedad, ya que el proceso de celiaquía está muy relacionado con las alergias alimentarias. Riggioni afirma que de 10 pacientes que creen ser celíacos hay nueve que son alérgicos y solo uno que tiene la enfermedad celíaca.

La principal diferencia, entre ambas, radica en que el paciente celíaco debe dejar el trigo por el resto de su vida, mientras que, el alérgico puede eliminarlo de su dieta por cerca de seis meses para luego retomarlo y probar si recuperó la tolerancia. Ambos tipos de enfermedades han aumentado su incidencia en el siglo XXI y, por eso, hoy se diagnostican más frecuentemente.

En la gama que hace confusa la clasificación médica se incluyen casos de pacientes con celiaquía pura, otros que tienen enfermedad alérgica intestinal, los que tienen alergia al trigo sin que eso implique que tengan enfermedad celíaca, así como quienes más bien tienen las dos condiciones.

Para recibir un diagnóstico certero, se necesita que el resultado de una biopsia indique inflamación del duodeno, que el paciente cargue la genética por antecedentes familiares (los genes son antitransglutaminasa y antiendomiso) además, tenga una respuesta adecuada tras retirar el trigo de la dieta.

El paciente que requiera un diagnóstico debe acudir primero al gastroenterólogo, quien posteriormente lo referirá a un alergólogo, cuyo trabajo es ayudarlo a discernir si los padecimientos responden a una celiaquía pura, una alergia al gluten o una mezcla entre ambas.

Dentro del proceso de diagnóstico de alergias hay pruebas que se hacen con parches en la piel, permitiendo el contacto de las diferentes proteínas del trigo de manera separada para observar una reacción en alguna de ellas. Estas miden la reacción inmediata, así como 6, 12 y 48 horas después.

Recientemente, en Costa Rica, los diagnósticos rondan los dos semanales, según información de APPCEL, además, calcula que, por cada enfermo en una familia, hay otros cuatro que no lo saben.

Las probabilidades de que esto ocurra, es de uno de cada 20 familiares en primer grado de consanguinidad y uno de cada 39 en segundo grado.

### **En crecimiento**

Riggioni asegura que hoy hay más enfermedad celíaca que la que había hace unos 20 años, tomando como punto de inflexión el inicio del siglo XXI. En este tiempo, también se han multiplicado otras enfermedades crónicas inflamatorias inmunológica; así como, la diabetes Melitus tipo 1, problemas de tiroides, lupus, artritis reumatoidea y urticarias autoinmunes, entre otras. “Se cree que principalmente se debe a cambios en la calidad de vida, el nivel de estrés, falta de descanso y los hábitos alimentarios que han cambiado completamente. Un 1% de la población celíaca es un número altísimo para una enfermedad que no se conocía”, explica.

Entre los síntomas más comunes de la celiacía se presentan problemas gastrointestinales (diarrea o estreñimiento, inflamación intestinal), hematológicos, óseos (osteoporosis), ginecológicos (riesgos de pérdida de embarazo o de esterilidad) y neurológicos (convulsiones en niños pequeños, problemas de depresión).

Además, Riggioni agrega que recientemente, se han publicado investigaciones que relacionan la celiacía con la depresión.

Para un celíaco, “pecar” comiendo algún alimento con gluten, podría no solo afectar su sistema gastrointestinal limpiando las vellosidades del intestino que absorben, sino que podría causar deficiencias a largo plazo de hierro o calcio al impedir la correcta absorción de nutrientes. Además, también, podría potencializar otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad autoinmune de tiroides y urticarias, entre otras.

Así lo explica la nutricionista Georgina Dengo Sotela, quien recomienda a los pacientes que no pueden comer trigo poner especial atención al consumo de alimentos ricos en vitaminas del complejo B, presentes en lentejas, frijoles, arroz y otros granos. La especialista asegura que cada caso de celiacía debe verse de forma individual, pues es común que haya cruces entre enfermedad celíaca y diabetes o intolerancia a la lactosa, por lo cual cada persona tendría impedimentos alimentarios particulares además del consumo de gluten.

## Posibilidades

¿La celiacía puede ser llevadera? A pesar de que haya tantos alimentos que no puedan ser consumidos por ese 1% de la población, la dieta preventiva es viable cuando se dispone de suficiente información y se toman las medidas necesarias para llevar una vida normal. A la vez, en el mercado cada vez son más los productos elaborados específicamente para la población celíaca.

Precisamente, una pareja de hermanos costarricenses creó The Gluten Free Factory para ese nicho. Su planta de producción está en Cartago y cobró vida en el 2008, después de ganar el Concurso Nacional de Emprendedores.

Paulo y María Claudia Vargas Solano no son celíacos ni tienen familiares que lo sean, pero se concentraron en un mercado en donde, cuando comenzaron, escaseaban los productos o se ofrecían a precios muy altos. En vez de trigo, utilizan una mezcla de harina de maíz, arroz, papa o yuca, que ayuda a dar consistencia, elasticidad y suavidad para hacer premezclas para pizza, brownies, pancakes y próximamente queques, galletas y biscuits.

En los supermercados, otras marcas ofrecen pastas de diferentes procedencias, harinas de garbanzo, arroz y yuca, empanizadores y sazonadores especiales, granolas, galletas y panes artesanales, entre otros.

Paulo califica esta rama alimentaria como “delicada”, pues para que los alimentos puedan recibir una certificación de gluten free, se debe determinar por exámenes de laboratorio que el producto tenga menos de 20 miligramos de gluten por kilogramo de alimento.

¿Por qué el costo de un sustituto de gluten resulta más caro en el mercado? Vargas asegura que la materia prima, para estos productos, debe estar certificada y eso, por el momento, solo se logra importando muchos de los ingredientes principales.

Los exámenes de laboratorio requeridos antes y después de la elaboración también encarecen el proceso.

Los puntos de venta ven estos productos como productos de lujo entonces le suben el margen de ganancia, cuando más bien es un producto de primera necesidad para alguna gente. Hemos recibido comentarios de personas que agradecen poder comer pizza o un pancake después de años de no hacerlo, comenta el tecnólogo en alimentos.

Por su parte, Ana Lorena Cordero, presidenta de APPCEL, recuerda que la dieta libre de gluten consta de un 80% de productos naturales mientras que los sustitutos empacados deben verse únicamente como un apoyo a la alimentación. (V, 2014)

En la enfermedad celiaca, la puerta que se cierra es una sola: la del gluten. El problema es que en términos de la alimentación sea una puerta tan grande.

- En las casas donde conviven celíacos y personas sin problemas con el gluten, se debe evitar a toda costa el uso de los mismos cubiertos, sartenes, ollas, tablas de picar, recipientes para guardar alimentos y hornos. Esto impedirá el contacto con restos de alimentos que podrían afectar al celíaco.
- Cada vez es más común el uso de sellos y rotulaciones que indican cuáles productos están libres de gluten. Son los que se hacen en otras molindas y plantas a las que se usan para los alimentos con potenciales contaminantes. También, se indica aquellos productos que pueden contener trazas de trigo, avena, cebada o centeno debido a la contaminación cruzada.

Es una máxima aprender a leer etiquetas de los alimentos. Algunos componentes que pueden contener gluten son: almidones modificados, amiláceos, fécula, sémola, proteína vegetal, hidrolizada de proteína, malta, extracto de malta, levadura y extracto de levadura. (V, 2014)

También, se habla sobre la EC, y de como los pacientes deben tomar un nuevo estilo de vida, con una dieta libre de gluten y cuando se dice que está en boca de todos, se refiere a que la mayoría de los productos que consumimos pueden contener gluten. En la vida diaria, es difícil vivir libre de gluten, ya que lo encontramos en las casas, en los supermercados, en las fiestas, entre otros.

Según la Asociación Pro- Personas Celíacas (APPCEL, en Costa Rica hay entre 60000 y 70000 personas con EC, el problema es que pocos conocen su condición, ya que solo hay cerca de 1000 personas diagnosticadas.

El alergólogo e inmunólogo Olman Riggioni Cordero afirma, que la EC se ha convertido en una especie de moda, ya que muchos se autodiagnostican EC y empiezan con una dieta libre de gluten, aunque no lo necesiten. También afirma que, por cada 10 pacientes celíacos, 9 son alérgicos y 1 es verdaderamente celiaco.

La EC va en aumento y junto a ella, otras enfermedades crónicas inflamatorias inmunológicas como la diabetes Melitus tipo 1, tiroides, lupus, artritis reumatoidea, urticaria autoinmune, entre otras. Esto debido a los cambios de calidad de vida, al aumento del estrés, falta de descanso y mala alimentación.

Para un paciente EC comer alimentos con gluten no significa pecar como en una dieta rigurosa, sino que puede significar un desencadenante de enfermedades inflamatorias autoinmunes más severas, por eso es tan importante la dieta libre de gluten.

Según la nutricionista Georgina Dengo Sotela recomienda comer alimentos con vitamina B como frijoles, lentejas y otros granos, además se cree que la EC puede tener cruces con otras enfermedades como diabetes o intolerancia a la lactosa.

En la actualidad, es un poco más fácil sobrellevar la EC, ya que hay empresas como la The Gluten Free Factory que elaboran productos libres de gluten, sin embargo, estos productos no son tan accesibles para todos debido a su precio.

## **2.4. Definiciones**

**2.4.1. Enfermedad Celíaca (EC):** la enfermedad celiaca es una afección del sistema inmunitario en donde las personas no pueden consumir gluten, porque daña su intestino delgado. MedlinePlus, (2021)

**2.4.2. Anatomía de la EC:** la enfermedad celiaca (EC) es una patología inflamatoria de tipo inmunitario, que afecta al intestino delgado y es generada por la ingestión de gluten en individuos genéticamente predispuestos. (GIG, 2016).

**2.4.3. Gluten:** término genérico utilizado para nombrar las proteínas insolubles al agua, que se encuentran en los granos de algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno. (BINASS, 2019)

**2.4.4. Sin gluten:** contenido inferior a 20 mg/kg (<20ppm, partes por millón). (GIG, 2016).

**2.4.5. Muy bajo en gluten:** contenido entre 20 y 100 mg/kg (20-100ppm). (GIG, 2016).

**2.4.6. Gliadina:** fracción tóxica de la proteína del gluten para la persona celiaca. (BINASS, 2019)

**2.4.7. Fisiología de la EC:** la mucosa intestinal presenta cierto grado fisiológico de inflamación. Es decir, presenta un elevado número de células de defensa y moléculas inflamatorias; o lo que es lo mismo, se encuentra permanentemente en estado de alerta. Sin embargo, presenta a la vez, tolerancia a la mayor parte de los antígenos a los que está expuesto, de forma que no reacciona en condiciones normales ni a los alimentos ni a la flora intestinal normal. (GIG, 2016).

**2.4.8. Etiopatogenia de la EC:** desde el punto de vista etiopatogénico, la EC está determinada por tres tipos de factores: genéticos, ambientales e inmunológicos. (GIG, 2016).

**2.4.9. Sensibilidad no celiaca al gluten:** es definida como la presencia de una variedad de síntomas relacionados con la ingestión de gluten, en pacientes cuando se ha excluido la enfermedad celiaca y la alergia al trigo. (GIG, 2016).

**2.4.10. Alergia específica al trigo (WA):** la alergia al trigo es una reacción alérgica a los alimentos que contienen trigo. Las reacciones alérgicas pueden ser consecuencia del consumo de trigo y también, en algunos casos, de la inhalación de harina de trigo. (BINASS, 2019)

**2.4.11. Manifestaciones intestinales:** comúnmente asociados a la enfermedad celíaca son: diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, hinchazón, gases, náuseas, dispepsia, plenitud postprandial o cambios en el ritmo intestinal y en el caso de los niños además es muy común encontrar, irritabilidad y problemas de crecimiento. MedlinePlus, (2021)

**2.4.12. Manifestaciones extra- intestinales:** dermatitis herpetiforme (DH), Osteoporosis, Anemia (hierro, vitamina B12, ácido fólico), Hemorragias (falta de vitamina K), Trastornos neurológicos, cefales, migraña, ataxia, fatiga y cansancio. Debilidad muscular, Pérdida de peso, Problemas de crecimiento, Amenorrea, infertilidad, impotencia. (GIG, 2016).

**2.4.13. Trastornos relacionados con el gluten:** agrupa a las condiciones relacionadas con el gluten, incluye enfermedades como ataxia por gluten, dermatitis herpetiforme, sensibilidad al trigo y enfermedad celíaca. (BINASS, 2019)

**2.4.14. Dermatitis herpetiforme:** la dermatitis herpetiforme (DH) cursa con lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. Se presenta en el 25% de los celíacos, principalmente adultos. (Lauret, 2013) (GIG, 2016).

**2.4.15. Diarrea crónica:** tres o más deposiciones suaves o acuosas diarias que duren más de cuatro semanas. (Consenso de American Gastroenterological Association).

**2.4.16. Ataxia por gluten:** la ataxia del gluten es una enfermedad autoinmune que ataca al cerebelo y provoca descoordinación de movimientos y es una de las múltiples manifestaciones de la celiaquía, tal y como recoge la guía 0 Gluten. Está asociada a la presencia de anticuerpos antigliadina (AGA) en el suero.

**2.4.17. Sintomática (activa).** Engloba tanto las formas de presentación típicas como atípicas (extraintestinales). (GIG, 2016).

**2.4.18. Silente.** No hay manifestaciones clínicas, pero sí lesiones vellositarias características de EC. El motivo de la biopsia suele ser la presencia de uno o varios marcadores serológicos positivos. Una proporción importante de casos silentes se aprecian en pacientes con enfermedades de base autoinmune, como diabéticos tipo 1, o personas con síndrome de Down; por este motivo, se ha propiciado el empleo de marcadores serológicos como métodos de screening en estos individuos. (GIG, 2016).

**2.4.19. Latente.** Individuos que tomando una dieta con gluten presentan una biopsia intestinal normal, pero que en un momento anterior han presentado una atrofia subtotal de vellosidades, con las características histológicas propias de la EC. En este grupo también se incluyen pacientes sin atrofia vellositaria, pero en donde se detectan otras alteraciones, principalmente, inmunológicas, de los pacientes celíacos, como son marcadores AAE positivo o aumento de linfocitos intraepiteliales. (GIG, 2016).

**2.4.20. Potencial:** estos pacientes no han presentado nunca lesión vellositaria, pero potencialmente pueden desarrollar una EC. (GIG, 2016).

**2.4.21. Enfermedad celíaca clásica:** trastorno inmunitario sistémico, mediado por el gluten en individuos genéticamente predispuestos, caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del consumo de gluten, anticuerpos específicos y enteropatía. Más frecuente en edad pediátrica. (BINASS, 2019)

**2.4.22. Enfermedad celíaca no clásica:** pacientes con síntomas digestivos menores, sin mala absorción y manifestaciones extraintestinales, más frecuente en adultos. (BINASS, 2019)

**2.4.23. Enfermo celíaco:** persona que ha sido diagnosticada con enfermedad celíaca. (BINASS, 2019)

**2.4.24 Enfermo celíaco asintomático:** persona que mediante métodos de tamizaje se documenta enteropatía sensible al gluten, pero que no presentan signos ni síntomas de enfermedad celíaca, con histología anormal. (BINASS, 2019)

**2.4.25. Enfermo celiaco latente:** persona con serología positiva para enfermedad celiaca, pero con histología intestinal normal. (BINASS, 2019)

**2.4.26. Enfermo celiaco no respondedor:** persona que persiste con síntomas o presenta recaída de los mismos a pesar de una dieta estricta libre de gluten por más de 6 a 12 meses. (BINASS, 2019)

**2.4.27. Enfermo celiaco refractario:** subgrupo de pacientes no respondedores con atrofia intestinal severa sintomática a pesar de llevar una dieta estricta libre de gluten mayor a 12 meses. (BINASS, 2019)

**2.4.28. Diagnóstico:** el diagnóstico de la EC se realiza por los síntomas, la biopsia intestinal y la determinación de anticuerpos específicos en sangre. (GIG, 2016).

**2.4.29. Biopsia intestinal:** es obligatoria cuando se sospeche EC o cuando algún test serológico sea positivo y todavía sigue considerándose como el patrón de diagnóstico de la EC. (GIG, 2016).

**2.4.30. Tratamiento dietético:** el tratamiento se basa en la exclusión completa y definitiva del gluten alimentario; es decir, el paciente debe tener siempre en cuenta la eliminación en la dieta de todos aquellos alimentos que contengan trigo, cebada y centeno y el conocimiento de los alimentos que puede consumir libremente y aquellos con los que debe tener precaución porque lo pudieran contener. (GIG, 2016).

**2.4.31. Tratamiento farmacológico:** en general, no es preciso recurrir a ningún medicamento para controlar los principales signos y síntomas de la enfermedad celiaca. Sin embargo, un caso especial en relación con el tratamiento de la enfermedad lo constituye la crisis celiaca, cuadro inflamatorio grave que cursa con diarrea importante, asociada con deshidratación, pérdida de peso, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipoproteïnemia. En esta situación está indicado el uso sistémico de corticosteroides. (GIG, 2016).

**2.4.32. Complicaciones de la EC:** de manera general, la mayoría de los enfermos celiacos tratados adecuadamente tienen una vida completamente normal. Sin embargo, se ha descrito un incremento

del riesgo de desarrollar determinadas enfermedades, en gran parte derivadas de la evolución de la propia EC. (GIG, 2016).

**2.4.33. Lesiones malignas:** linfomas malignos no hodgkinianos (enteropatía asociada con linfoma de células T), carcinomas epiteliales (esófago, boca y faringe) y adenocarcinomas. Estas patologías presentan una prevalencia 5-15% cuando la EC no es convenientemente tratada; en el caso de los linfomas, el riesgo es 2,5 veces superior que la población general. (Mearin, 2006) (GIG, 2016).

**2.4.34. Yeyuno-ileítis ulcerativa:** es rara, pero de pronóstico grave. En ocasiones puede ser la manifestación del desarrollo del linfoma. (GIG, 2016).

**2.4.35. Esprúe colágeno:** complicación grave y generalmente resistente al tratamiento. (GIG, 2016).

**2.4.36. Atrofia esplénica:** con manifestaciones hematológicas de hipoesplenismo; se manifiesta en el 30-50% de los pacientes adultos con EC. (GIG, 2016).

**2.4.37. Complicaciones neurológicas:** no asociadas con la deficiencia vitamínica, que se manifiestan por ataxia sensorial progresiva. (GIG, 2016).

## **2.5 Abreviaturas**

**ALT:** Alanino amino transferasa

**AST:** Aspartato amino transferasa

**BINASSS:** Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de Costa Rica.

**DGP:** Péptido Deaminado de Gliadina

**EC:** Enfermedad celiaca

**ECR:** Enfermedad Celiaca Refractaria

**EGD:** Esofagogastroduodenoscopia

**EMA:** Anticuerpos anti- endomisio

**GGT:** Gama glutamil transpeptidasa

**HLA:** Antígeno leucocitario humano

**HLA-DQ2** (cis, trans) / **HLA-DQ8:** genotipaje de haplotipos susceptibles de enfermedad celiaca.

**IgA:** Inmunoglobulina A

**IgE:** Inmunoglobulina E

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**T-TG:** Anticuerpos anti transglutaminasa tisular. Tipo IgA, tipo IgG.

**TACC:** Trigo, avena, centeno y cebada

**T TG-IgA:** Anticuerpos tisulares Transglutaminasa

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**POE:** Procedimientos Operativos Estandarizados

**POES:** Procedimientos Operativos Estandarizados Sanitarios

## **CAPÍTULO III**

### **3.1. Enfoque de la Investigación**

La siguiente tesis bibliográfica se desarrolló desde el Enfoque de Investigación Cualitativo y se va a hacer de manera exclusiva cualitativa.

### **3.2. Diseño de la investigación**

Con base en el Enfoque de Investigación el cual se va a realizar Cualitativo; el diseño se va a hacer exclusivamente desde la normativa estandarizada para el diseño elegido.

### **3.3. Tipo de Muestra**

El tipo de muestra fue orientado a la Investigación Cualitativa de Muestras Diversas provenientes de diferentes publicaciones de revistas y otros sitios web de importancia a nivel Nacional e Internacional, en donde, conceptualmente, describía la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en los últimos 5 años, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC. Por conveniencia, se utilizaron 23 publicaciones de la siguiente tesis de revisión.

### **3.4. Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### **3.4.1 Criterios de Inclusión:**

- La comparativa se basa en un estudio de fenómenos descriptivos o narrativos.
- Pacientes intolerantes al gluten: niños, jóvenes y adultos.
- Estudios de los años: 2017-2021
- América latina, incluyendo estados de habla hispana de Estados Unidos.
- España porque es un país donde se realizan muchos estudios sobre EC y sobre las nuevas terapias para su abordaje. Además de ser un país latino por hablar español derivado del latín.
- Manifestaciones intestinales de la EC
- Manifestaciones extra- intestinales de la EC
- Se van a explicar cada una de las nuevas terapias.

### **3.4.2. Criterios de Exclusión:**

- No hay una comparación bioestadística por haber muestras heterogéneas que no se relacionan unas con otras.
- No se va a comparar eficacia, puesto a que las nuevas terapias se encuentran en fase clínica, fase II y pre clínica.

## **CAPÍTULO IV**

## 4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.2 Unidad de análisis

La unidad de análisis que se utiliza para esta revisión bibliográfica es de tipo cualitativa.

#### 4.2.1. Matriz de codificación Investigación con Enfoque Cualitativo

OBJETIVO	CATEGORÍA DE ANÁLISIS	SUBCATEGORÍA	DEFINICIÓN DE CONCEPTUAL	INSTRUMENTO	ÍTEM
Conocer cuáles son los diferentes síntomas que se pueden presentar en los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.	Cualitativo	Síntomas de EC	Síntomas intestinales y extra intestinales	Internet	A
Identificar las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.	Cualitativo	Terapias de abordaje de la EC	Modificación del gluten  Terapias intra lumbinales  Inmunomodulación  Modulación de la permeabilidad intestinal  Regulación de la respuesta inmune adaptativa  Tratamientos dirigidos frente a	Internet	B

			células inmunes		
Indagar la eficacia de las diferentes terapias aplicadas en el abordaje a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en países de América latina, incluyendo Estados Unidos y España; por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de EC.	Cualitativo	Eficacia de las diferentes terapias de la EC	Las nuevas terapias se encuentran en fase clínica II	Internet	C

### 4.3 Procedimiento de Recolección y Análisis de datos

El Trabajo de Investigación se realizó de forma cualitativa. El procedimiento de recolección de datos se hizo de la siguiente manera:

**PubMed:** motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, aunque también una variedad de revistas científicas de similar calidad pero que no son parte de MEDLINE.

**MEDLINE:** Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

**BINASSS:** Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social.

**ELSEVIER:** es la mayor editorial de libros de medicina y literatura científica del mundo.

**Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI:** la Revista publica estudios científicos que se enmarquen dentro del área de la salud, de la investigación médica de Costa Rica, Centroamérica y Latinoamérica.

**Wikipedia:** enciclopedia libre digital y editada de manera colaborativa.

NCBI: Centro Nacional para la Información Biotecnológica.

**Revista Médica de Chile:** revista científica, que cubre aspectos de la medicina interna.

#### 4.4 Análisis y resultados

Mediante la tesis de investigación se buscaba comparar la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en los últimos cinco años, en América Latina. No obstante, solo se van a explicar, ya que al buscar la información sobre las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes de EC se encontró que dichas terapias aún están en fase II de su estudio; por lo tanto, no pueden ser aplicadas a toda la población con EC hasta que sean aprobadas.

Aun así, dichas terapias cuentan con los estudios de efectividad, solo que deben ser aprobadas para que se puedan aplicar, ya sea a mediano o largo plazo. Siendo la vacuna Nexvax2 una de las más preferidas por los pacientes en estudio.

Para explicar la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en América Latina, incluyendo a Estados Unidos y a España por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de la Enfermedad Celiaca. Se van a abordar cada una de ellas, aportando la fase en la que se encuentran:

Tabla 9. Terapias no dietéticas para la enfermedad celiaca (EC) agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas

Objetivo	Componente	Estado del desarrollo
<i>Modificación del gluten</i>		
Granos de ingeniería genética	Variantes de trigo modificados genéticamente con menor inmunogenicidad	Preclínico
Harinas pretratadas	Pretratamiento con <i>Lactobacillus</i>	Preclínico

Objetivo	Componente	Estado del desarrollo
	Pretratamiento con transglutaminasa microbiana y N-metil-lisina	Preclínico
Proteasas orales	Prolyl-endopeptidasas AN-PEP, STAN-1 ALV003	Ensayo clínico fases i y ii Ensayo clínico fase iib
<i>Terapias intraluminales</i>		
Polímeros secuestra-gluten	Resinas poliméricas (HEMA-co-ss)	Ensayo clínico fase ii
Anticuerpos neutralizantes de gluten	Anticuerpos antigluten aviares	Ensayo clínico fase i
<i>Inmunomodulación y tolerancia al gluten</i>		
Infección por anquilostomas	<i>Necator americanus</i>	Ensayo clínico fase iib
Tolerancia de la mucosa	Modificación genética <i>Lactococcus lactis</i>	Preclínico
Vacunación frente a gluten	Nexvax2	Ensayo clínico fase ii
<i>Modulación de la permeabilidad intestinal</i>		
Antagonistas receptor zonulina	AT-1001	Ensayo clínico fase iib
<i>Regulación de la respuesta inmune adaptativa</i>		
Inhibidores de la	ZED-101	Preclínico

Objetivo	Componente	Estado del desarrollo
transglutaminasa tisular		
Inhibidores HLA DQ2	Bloqueadores DQ2	Preclínico
<i>Tratamientos dirigidos frente células inmunes</i>		
		Fase i en EC
		Fármaco aprobado para la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
Anti-integrin $\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab	Ensayo clínico fase ii para la enfermedad de Crohn. Efectos secundarios muy peligrosos
Anti- $\alpha 4$ integrin	Natalizumab	
Inhibición de CD40- CD40L	Anti-CD40-CD40L	Preclínica
		Ensayo clínico fase ii para la enfermedad de Crohn
Anti-IFN- $\gamma$	Fontolizumab	
Anti-TNF- $\alpha$	Infliximab y adalimumab	Infliximab para la ECR
		Fase ii en celiaca
Anti-IL15	AMG714	Fase ii para la ECR-II
	Visilizumab	Fase ii colitis ulcerosa y enfermedad injerto contra huésped
	Teplizumab	Fase i diabetes tipo i
Anti-CD3	Otelixizumab	Fase iii en diabetes tipo i
		Ensayos clínicos en pacientes con ECR-II y con EATL
Trasplante de médula ósea		Ensayo clínico fase ii para la enfermedad de Crohn. No hay estudios en EC
Terapia con células madre mesenquimales		

Fuente: (Luis Vaquero, 2018)<sup>(238)</sup>

Según la tesis de estudio, los diferentes síntomas que se conoce que pueden presentar los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en América Latina, incluyendo a Estados Unidos y a España por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de la Enfermedad Celiaca, son:

- Manifestaciones gástricas
- Manifestaciones dermatológicas
- Articulares
- Inmunológicas,
- Neurológicas.

Por medio de la investigación, se identificaron las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en América Latina, incluyendo a Estados Unidos y a España por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de la Enfermedad Celiaca. Dentro de las cuáles se pueden citar:

- Granos de ingeniería genética
- Harinas pretratadas
- Proteasas orales
- Polímeros secuestra-gluten
- Anticuerpos neutralizantes de gluten
- Infección por anquilostomas
- Tolerancia de la mucosa
- Vacunación frente al gluten
- Antagonistas receptor zonulina
- Inhibidores de la transglutaminasa tisular

- Inhibidores HLA DQ2
- Anti-integrin  $\alpha 4\beta 7$
- Anti- $\alpha 4$  integrin Inhibición de CD40- CD40L
- Anti-IFN- $\gamma$
- Anti-TNF- $\alpha$
- Anti-IL15
- Anti-CD3
- Trasplante de médula ósea
- Terapia con células madre mesenquimales

Asimismo, se indaga sobre la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten, en el período del 2017 al 2021, en América Latina, incluyendo a Estados Unidos y a España por ser el país que más estudios tiene sobre el tema de la Enfermedad Celiaca. Resulta que la eficacia de las siguientes terapias es:

- Las terapias que inducen tolerancia inmune al gluten tienen el potencial de permitir la reinstauración del gluten en la dieta.
- Ahora bien, hasta que se pueda disponer de más estudios en este ámbito para introducir nuevas terapias en la práctica clínica habitual, el cumplimiento estricto de la dieta sin gluten sigue siendo la base fundamental del tratamiento.
- Actualmente, se están desarrollando avances en diferentes fármacos o modalidades de tratamiento no dietético que pueden ser una opción útil a medio o a largo plazo en la EC.



## **CAPÍTULO V**

## 5.1 Conclusiones

Se concluye que actualmente, no se puede comparar la eficacia de las diferentes terapias con las que se aborda a los pacientes intolerantes al gluten. Debido a que muchas de ellas o casi todas están en fase II de III, y aunque proponen ser muy efectivas se debe esperar a que concluyan los estudios y se apruebe su uso.

Se concluye que, la dieta libre de gluten y tratar adecuadamente los síntomas, es la única terapia que está aprobada actualmente, sin embargo, la eficacia de esta no es del 100%. Esto conlleva diferentes desacuerdos entre los pacientes por el alto costo de la dieta, el mal sabor de las comidas, no tener vida socialmente activa debido a su dieta.

Concluyendo que la eficacia de las diferentes terapias va por muy buen camino, esto debido a que se encuentran en Fase II de III, lo cual pronostica, que si son aprobadas van a venir a solucionar la complejidad de los síntomas que presentan los pacientes intolerantes al gluten, centrándose ya no solo en una dieta libre de gluten; sino, más bien, en la tolerancia de determinado alimento o en solucionar el síntoma en particular.

## **5.2 Recomendaciones**

Se recomienda culminar los estudios de las terapias, debido a que muchas de ellas o casi todas están en fase II, y aunque proponen ser muy efectivas se debe esperar a que se apruebe su uso.

Además se recomienda tratar los síntomas que se pueden presentar en los pacientes intolerantes al gluten, tales como manifestaciones gástricas, dermatológicas, articulares, inmunológicas y neurológicas. Ya que a pesar de que estos pacientes presentan la misma enfermedad, no todos tienen los mismos síntomas, por ende hay que individualizar a cada paciente.

Se recomienda seguir estrictamente la dieta libre de gluten ya que actualmente es la única terapia que está aprobada, y aún siguiéndola estrictamente su eficacia en controlar las manifestaciones clínicas es de un 50% a un 70%.

Y por último se recomienda terminar los estudios de la eficacia de las terapias no dietéticas para la EC, los que se encuentran en fase II, son las siguientes: Proteasas orales, Terapias intraluminales, Vacunación frente al gluten con Nexvax 2, Antagonistas receptor zonulina y Anti IL15, las cuales pronostican que si son aprobadas van a venir a solucionar la complejidad de síntomas que presenta la EC, centrándose ya no solo en una dieta libre de gluten; sino, más bien, en la tolerancia de determinado alimento o en solucionar el síntoma en particular.

## **CAPÍTULO VI**

## Referencias Bibliográficas

- 1- Schumann, M., Siegmund, B., Schulzke, J. D., & Fromm, M. (2017). Enfermedad celíaca: Papel de la barrera epitelial. *Gastroenterología celular y molecular y hepatología*, 3(2), 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.006>
- 2- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1731-1743
- 3- Caio, G., Ciccocioppo, R., Zoli, G., De Giorgio, R., & Volta, U. (2020). Opciones terapéuticas para la enfermedad celíaca: ¿Qué más allá de la dieta sin gluten?. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 52(2), 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.010>
- 4- Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., Rezaei-Tavirani, M., Razzaghi, M. R., & Zali, M. R. (2020). Una descripción actualizada del espectro de desórdenes gluten-relacionados: aspectos clínicos y de diagnóstico. *Gastroenterología de BMC*, 20(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>
- 5- Wei, G., Helmerhorst, E. J., Darwish, G., Blumenkranz, G., & Schuppan, D. (2020). Enzimas degradantes del gluten para el tratamiento de la enfermedad celíaca. *Nutrientes*, 12(7), 2095. <https://doi.org/10.3390/nu12072095>
- 6- Yu, X., Vargas, J., Green, P., & Bhagat, G. (2021). Células linfoides naturales y enfermedad celíaca: Perspectiva actual. *Gastroenterología y hepatología celulares y moleculares*, 11(3), 803–814. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.12.002>
- 7- Serena, G., D'Avino, P., & Fasano, A. (2020). Enfermedad celíaca y sensibilidad al trigo no celíaco: Estado de las terapias no dietéticas. *Fronteras en nutrición*, 7, 152. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00152>
- 8- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. (2019). Guía de la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca (ESsCD) para la enfermedad celíaca y otros trastornos relacionados con el gluten. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
- 9- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>

- 10- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 11- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 12- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 13- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 14- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 15- Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Dieta sin gluten en la enfermedad celíaca-Para siempre y para todos?. *nutrientes*, 10(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
- 16- Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Dieta sin gluten en la enfermedad celíaca-Para siempre y para todos?. *nutrientes*, 10(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
- 17- Rodrigo, L., Beteta-Gorriti, V., Álvarez, N., Gómez de Castro, C., de Dios, A., Palacios, L., & Santos-Juanes, J. (2018). Las manifestaciones cutáneas y de la mucosa se asociaron a enfermedad celiaca. *nutrientes*, 10(7), 800. <https://doi.org/10.3390/nu10070800>
- 18- Rodrigo, L., Beteta-Gorriti, V., Álvarez, N., Gómez de Castro, C., de Dios, A., Palacios, L., & Santos-Juanes, J. (2018). Las manifestaciones cutáneas y de la mucosa se asociaron a enfermedad celiaca. *nutrientes*, 10(7), 800. <https://doi.org/10.3390/nu10070800>
- 19- Vinagre-Aragón, A., Zis, P., Grunewald, R. A., & Hadjivassiliou, M. (2018). Trastornos del movimiento relacionados con la sensibilidad al gluten: Una revisión sistemática. *nutrientes*, 10(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/nu10081034>
- 20- Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>

- 21- Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>
- 22- Schumann, M., Siegmund, B., Schulzke, J. D., & Fromm, M. (2017). Enfermedad celíaca: Papel de la barrera epitelial. *Gastroenterología celular y molecular y hepatología*, 3(2), 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.006>
- 23- Rostami, K., Bold, J., Parr, A., & Johnson, M. W. (2017). Indicaciones de dieta sin gluten, seguridad, calidad, etiquetas y desafíos. *Nutrientes*, 9(8), 846. <https://doi.org/10.3390/nu9080846>
- 24- Balakireva, A. V., y Zamyatnin, A. A. (2016). Propiedades de la intolerancia al gluten: Estructura del gluten, evolución, patogenicidad y capacidades de desintoxicación. *Nutrientes*, 8(10), 644. <https://doi.org/10.3390/nu8100644>
- 25- Balakireva, A. V., y Zamyatnin, A. A. (2016). Propiedades de la intolerancia al gluten: Estructura del gluten, evolución, patogenicidad y capacidades de desintoxicación. *Nutrientes*, 8(10), 644. <https://doi.org/10.3390/nu8100644>
- 26- Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, Bardella MT, Valiante F, Tomba C, Carroccio A, Bellini M, Soncini M, Cannizzaro R, Leandro G (febrero de 2017). «Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO)». *Dig Liver Dis*(Revisión) 49 (2): 138-146. PMID 27887897. doi:10.1016/j.dld.2016.10.016.
- 27- Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F (May 2015). «Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity». *Aliment Pharmacol Ther* (Revisión Sistemática) (en inglés) 41 (9): 807-20. PMID 25753138. doi:10.1111/apt.13155.
- 28- Polanco Allué, Isabel (2008). Ministerio de Sanidad y Consumo, ed. «Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca». Madrid, España.
- 29- Dickson, BC; Streutker, CJ; Chetty, R (2006 Oct). «Coeliac disease: an update for pathologists». *J Clin Pathol* 59 (10): 1008-16. PMID 17021129.
- 30- Hopper, AD; Hadjivassiliou, M; Butt, S; Sanders, DS (2007 Sep 15). «Adult coeliac disease». *BMJ* (Revisión) 335 (7619): 558-62. PMID 17855325.

- 31- Losowsky, MS (2008). *A history of coeliac disease* 26 (2). pp. 11220. [PMID 18431060](#).  
[doi:10.1159/000116768](#)
- 32- Paulley JW (1954). «Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies». *Br Med J* 2 (4900):131821. [PMC 2080246](#). [PMID13209109](#).  
[doi:10.1136/bmj.2.4900.1318](#)
- 33- Losowsky, MS (2008). *A history of coeliac disease* 26 (2). pp. 11220. [PMID 18431060](#).  
[doi:10.1159/000116768](#)
- 34- Anderson CM, French JM, Sammons HG, Frazer AC, Gerrard JW, Smellie JM (1952). «Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour». *Lancet* 1(17): 836-42. [PMID 14918439](#). [doi:10.1016/S0140-6736\(52\)90795-2](#)
- 35- Losowsky, MS (2008). *A history of coeliac disease* 26 (2). pp. 11220. [PMID 18431060](#).  
[doi:10.1159/000116768](#)
- 36- Dicke WK (1950). *Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie, PhD thesis* (en neerlandés). Utrecht, the Netherlands: University of Utrecht.
- 37- Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ (1993). «Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet». *Gut* 34 (11): 1473-5. [PMC 1374403](#). [PMID 8244125](#). [doi:10.1136/gut.34.11.1473](#)
- 38- Losowsky, MS (2008). *A history of coeliac disease* 26 (2). pp. 11220. [PMID 18431060](#).  
[doi:10.1159/000116768](#)
- 39- Lundin KE, Wijmenga C (septiembre de 2015). «Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (Revisión) (en inglés) (Londres, Reino Unido) 12 (9): 507-515. [PMID 26303674](#). [doi:10.1038/nrgastro.2015.136](#). «The abnormal immunological response elicited by gluten-derived proteins can lead to the production of several different autoantibodies, which affect different systems.»
- 40- Paveley W. From Arataeus to Crosby: a History of coeliac disease. *British Medical Journal* 1988; 297: 24-31. [ [Links](#) ]

- 41- Paveley W. From Arataeus to Crosby: a History of coeliac disease. *British Medical Journal* 1988; 297: 24-31. [ [Links](#) ]
- 42- Meneghello J, Undurraga O. Síndrome celíaco. *Rev. chil. Pediatr* 1946; 17: 325-33. [ [Links](#) ]
- 43- Greco L. From the Neolithic Revolution to Gluten Intolerance: Benefits and Problems Associated with the Cultivation of Wheat. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1997; 24: 14-7. [ [Links](#) ]
- 44- Bethell L. *Historia de América Latina*. Editorial Crítica, Barcelona, España, 1990. p. 135. [ [Links](#) ]
- 45- Bourges H, Bengoa J, O'Donnell A. Historia de la Nutrición. Sociedad Latinoamericana de Nutrición, 2009.[http://www.slan.org.mx/docs/HistNut\\_SLAN.pdf](http://www.slan.org.mx/docs/HistNut_SLAN.pdf)
- 46- Bauer A. Alimentación y agricultura en la América colonial española. En: Castillero A. *Historia General de América Latina*. V III. Ediciones UNESCO, Editorial Trotta, 2000. p.177. [ [Links](#) ]
- 47- Belderok B. Developments in bread-making processes. *Plant Foods Hum Nutr.* 2000;55:1-86 [ [Links](#) ]
- 48- Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9. [ [Links](#) ]
- 49- Arentz-Hanzen H, Korner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alphasgliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000; 191: 603-12. [ [Links](#) ]
- 50- Fasano AA. Intestinal zonulin: open sesame!. *Gut* 2001; 49: 159-62. [ [Links](#) ]
- 51- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91. [ [Links](#) ]
- 52- Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 (1): S7-9.
- 53- Codex-Alimentarius-Commission. Codex Standard. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Rome: WHO, 1981: 118. [ [Links](#) ]
- 54- Caio, G., Ciccocioppo, R., Zoli, G., De Giorgio, R., & Volta, U. (2020). Opciones terapéuticas para la enfermedad celíaca: ¿Qué más allá de la dieta sin gluten?. *Digestive*

*and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 52(2), 130–137.

- 55- Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., Rezaei-Tavirani, M., Razzaghi, M. R., & Zali, M. R. (2020). Una descripción actualizada del espectro de desordenes gluten-relacionados: aspectos clínicos y de diagnóstico. *Gastroenterología de BMC*, 20(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>
- 56- Wei, G., Helmerhorst, E. J., Darwish, G., Blumenkranz, G., & Schuppan, D. (2020). Enzimas degradantes del gluten para el tratamiento de la enfermedad celíaca. *Nutrientes*, 12(7), 2095. <https://doi.org/10.3390/nu12072095>
- 57- Yu, X., Vargas, J., Green, P., & Bhagat, G. (2021). Células linfoides naturales y enfermedad celíaca: Perspectiva actual. *Gastroenterología y hepatología celulares y moleculares*, 11(3), 803–814. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.12.002>
- 58- Serena, G., D'Avino, P., & Fasano, A. (2020). Enfermedad celíaca y sensibilidad al trigo no celíaco: Estado de las terapias no dietéticas. *Fronteras en nutrición*, 7, 152. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00152>
- 59- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. (2019). Guía de la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca (ESsCD) para la enfermedad celíaca y otros trastornos relacionados con el gluten. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
- 60- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 61- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 62- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 63- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 64- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>

- 65- Yoosuf, S., & Makharia, G. K. (2019). Terapia evolutiva para la enfermedad celíaca. *Fronteras en pediatría*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00193>
- 66- Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Dieta sin gluten en la enfermedad celíaca-Para siempre y para todos?. *nutrientes*, 10(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
- 67- Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Dieta sin gluten en la enfermedad celíaca-Para siempre y para todos?. *nutrientes*, 10(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
- 68- Alejandro **Llanos-Chea** 1 2 3 , Alessio **Fasano** 4 5 Affiliations 1 Mucosal Immunology and Biology Research Center, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Massachusetts General Hospital, 114 16th Street (M/S 114-3503), Charlestown, Boston, MA 33131, USA. [allanos-chea@mgh.harvard.edu](mailto:allanos-chea@mgh.harvard.edu).
- 69- Rodrigo, L., Beteta-Gorriti, V., Álvarez, N., Gómez de Castro, C., de Dios, A., Palacios, L., & Santos-Juanes, J. (2018). Las manifestaciones cutáneas y de la mucosa se asociaron a enfermedad celiaca. *nutrientes*, 10(7), 800. <https://doi.org/10.3390/nu10070800>
- 70- Rodrigo, L., Beteta-Gorriti, V., Álvarez, N., Gómez de Castro, C., de Dios, A., Palacios, L., & Santos-Juanes, J. (2018). Las manifestaciones cutáneas y de la mucosa se asociaron a enfermedad celiaca. *nutrientes*, 10(7), 800. <https://doi.org/10.3390/nu10070800>
- 71- Vinagre-Aragón, A., Zis, P., Grunewald, R. A., & Hadjivassiliou, M. (2018). Trastornos del movimiento relacionados con la sensibilidad al gluten: Una revisión sistemática. *nutrientes*, 10(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/nu10081034>
- 72- Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>
- 73- Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>

- 74- Schumann, M., Siegmund, B., Schulzke, J. D., & Fromm, M. (2017). Enfermedad celíaca: Papel de la barrera epitelial. *Gastroenterología celular y molecular y hepatología*, 3(2), 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.006>
- 75- Rostami, K., Bold, J., Parr, A., & Johnson, M. W. (2017). Indicaciones de dieta sin gluten, seguridad, calidad, etiquetas y desafíos. *Nutrientes*, 9(8), 846. <https://doi.org/10.3390/nu9080846>
- 76- Balakireva, A. V., y Zamyatnin, A. A. (2016). Propiedades de la intolerancia al gluten: Estructura del gluten, evolución, patogenicidad y capacidades de desintoxicación. *Nutrientes*, 8(10), 644. <https://doi.org/10.3390/nu8100644>
- 77- Balakireva, A. V., y Zamyatnin, A. A. (2016). Propiedades de la intolerancia al gluten: Estructura del gluten, evolución, patogenicidad y capacidades de desintoxicación. *Nutrientes*, 8(10), 644. <https://doi.org/10.3390/nu8100644>
- 78- Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018; 391 (10115): 70-81.
- 79- Jauregui-Miguel A, Fernández-Jiménez N, Irastorza I, Plaza-Izurieta L, Vitoria JC,
- 80- Dahlqvist A, Lindberg T, Meeuwisse G, Akerman M. Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption. *Acta pediátrica*. 1970; 59: 621-630.
- 81- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91. [ [Links](#) ]
- 82- Herrera MJ, Hermoso MA, Quera R. An update on the pathogenesis of celiac disease. *Rev. Med. Chil*. 2009; 137: 1617-1626.
- 83- Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 644-650.
- 84- Mäki M, Hällström O, Marttinen A. Reaction of human non-collagenous polypeptides with coeliac disease autoantibodies. *Lancet*. 1991; 338 (8769): 724-725.
- 85- Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Dávila MT, Fejerman N, Argentinean Epilepsy and Celiac Disease Group. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol*. 2002; 17: 800-806.
- 86- Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr*. 1996; 412: 76-77.
- 87- Brown JS. Celiac disease and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 991-992
- 88- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007; 109: 412-421.

- 89- Murray JA, McLachlan S, Adams PC, Eckfeldt JH, Garner CP, Vulpe CD et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (7): 808-814.
- 90- Williams SAL, Heather N, Beattie, RM. Coeliac disease. *Paediatr. Child. Healt*. 2010; 20: 457-461.
- 91- Beccari JB. De Frumento. De Bononiensi Scientiarum et Artium atque Academia Commentarii. 1745; 2 (1): 122-127.
- 92- Osborne TB. The vegetable proteins. 2ª edición. London: Longmans green and Co. 1924
- 93- Pérez J. Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celíaca y la salud humana (Tesis doctoral). León, 2017.
- 94- Lebowhl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018; 391 (10115): 70-81.
- 95- Tye-Din JA, Cameron DJ, Daveson AJ, Day AS, Dellsperger P, Hogan C et al. Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective. *Internal Medicine Journal*. 2015; 45 (4): 441-450.
- 96- Chiara A. Intestinal stem cells and celiac disease. *WJSC*. 2014; 6 (2): 213-229
- 97- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. 2007; 24: 115–119.
- 98- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. 2007; 24: 115–119.
- 99- Camarca A, Del Mastro A, Gianfrani C. Repertoire of gluten peptides active in celiac disease patients: perspectives for translational therapeutic applications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012; 12 (2): 207-219.
- 100- Lebowhl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018; 391 (10115): 70-81.
- 101- Moreno ML, Cebolla A, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro A et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017; 66 (2): 250-257.
- 102- Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2012; 34 (4): 551-566.
- 103- Lebowhl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018; 391 (10115): 70-81
- 104- Agostini C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzjo B et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46 (1): 99-110.

- <sup>105-</sup> Ribes C, Dalmau J, Moreno JM, Diaz JJ, Castillejo G, Polanco I. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *An Pediatr.* 2015; 83: 355.
- <sup>106-</sup> Jauregui-Miguel A, Fernández-Jiménez N, Irastorza I, Plaza-Izurieta L, Vitoria JC,
- <sup>107-</sup> Maiuri MC., De Stefano D, Mele G, Fecarotta S, Greco L, Troncone R et al. Nuclear factor kappa B is activated in small intestinal mucosa of celiac patients. *J Mol Med.* 2003; 81: 373-379.
- <sup>108-</sup> Pérez J. Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celíaca y la salud humana (Tesis doctoral). León, 2017.
- <sup>109-</sup> Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12 (9): 497– 506.
- <sup>110-</sup> Pérez J. Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celíaca y la salud humana (Tesis doctoral). León, 2017.
- <sup>111-</sup> Chiara A. Intestinal stem cells and celiac disease. *WJSC.* 2014; 6 (2): 213-229
- <sup>112-</sup> Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG.* 2015; 21 (23): 7110-7119.
- <sup>113-</sup> Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New Strategies for Diagnosis and Management of Celiac Disease. *JAOA.* 2006; 106 (3): 145.
- <sup>114-</sup> Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG.* 2015; 21 (23): 7110-7119.
- <sup>115-</sup> Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006; 131 (6): 1981-2002.
- <sup>116-</sup> Adriaanse M, Leffler DA. Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease. *Dig Dis.* 2015; 33 (2): 236–243.
- <sup>117-</sup> Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG.* 2015; 21 (23): 7110-7119.

- <sup>118-</sup> Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131 (6): 1981-2002.
- <sup>119-</sup> Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131 (6): 1981-2002.
- <sup>120-</sup> Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice: coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (7): 1011-1021.
- <sup>121-</sup> Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2017; 8 (8): 114.
- <sup>122-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>123-</sup> Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New Strategies for Diagnosis and Management of Celiac Disease. *JAOA*. 2006; 106 (3): 145.
- <sup>124-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>125-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>126-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>127-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>128-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>129-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- <sup>130-</sup> Ferguson A, Arranz E, O' Mahony S. Spectrum of expression of intestinal cellular immunity: Proposal for a change in diagnostic criteria of celiac disease. *Ann allergy*. 1993. 71: 29-32.
- <sup>131-</sup> Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52

- <sup>132-</sup> Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG*. 2015; 21 (23): 7110-7119.
- <sup>133-</sup> Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 1278-1291.
- <sup>134-</sup> Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 1299-1308.
- <sup>135-</sup> Meyer S, Rosenblum S. Activities, Participation and Quality of Life Concepts in Children and Adolescents with Celiac Disease: A Scoping Review. *Nutrients*. 2017; 9 (9): 929.
- <sup>136-</sup> Vici G, Belli M, Biondi L, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016; 35 (6): 1236-1241.
- <sup>137-</sup> Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001; 58 (6): 402-406.
- <sup>138-</sup> Codex-Alimentarius-Commission. Codex Standard. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Rome: WHO, 1981: 118. [ [Links](#) ]
- <sup>139-</sup> Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (42): 6036-6059.
- <sup>140-</sup> Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014; 46 (12): 1057-1063.
- <sup>141-</sup> Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New Strategies for Diagnosis and Management of Celiac Disease. *JAOA*. 2006; 106 (3): 145.
- <sup>142-</sup> Roy A, Mehra S, Kelly CP, Tariq S, Pallav K, Dennis M et al. The association between socioeconomic status and the symptoms at diagnosis of celiac disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (4): 495-502.
- <sup>143-</sup> Pérez J. Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celíaca y la salud humana (Tesis doctoral). León, 2017.

- <sup>144</sup>- Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 160–166.
- <sup>145</sup>- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42: 530e8.
- <sup>146</sup>- Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 (12): 1057-1063.
- <sup>147</sup>- Anjum FM, Khan MR, Din A, Saeed M, Pasha I, Arshad MU. Wheat gluten: high molecular weight glutenin subunits--structure, genetics, and relation to dough elasticity. *J Food Sci.* 2007; 72 (3): R56-63.
- <sup>148</sup>- Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *Lancet.* 1999; 353 (9159): 11891190.
- <sup>149</sup>- Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *Lancet.* 1999; 353 (9159): 11891190.
- <sup>150</sup>- Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *Lancet.* 1999; 353 (9159): 11891190.
- <sup>151</sup>- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-6059.
- <sup>152</sup>- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-6059.
- <sup>153</sup>- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-6059.
- <sup>154</sup>- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42: 530e8.
- <sup>155</sup>- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42: 530e8.

- <sup>156-</sup> Unalp-Arida A, Ruhl CE, Choung RS, Brantner TL, Murray JA. Lower Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Related Disorders in Persons Living in Southern vs Northern Latitudes of the United States. *Gastroenterology*. 2017; 152 (8): 1922-1932.
- <sup>157-</sup> Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (3): 286-292.
- <sup>158-</sup> Mogul D, Nakamura Y, Seo J, Blauvelt B, Bridges JF. The unknown burden and cost of celiac disease in the U.S. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017; 17 (2): 181-188.
- <sup>159-</sup> Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (3): 689-92.
- <sup>160-</sup> Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38 (7): 747-750.
- <sup>161-</sup> Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (9): 2700-2704.
- <sup>162-</sup> Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38 (7): 747-750.
- <sup>163-</sup> Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (9): 2700-2704.
- <sup>164-</sup> Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (42): 6036-6059.
- <sup>165-</sup> Räscht IM, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull World Health Organ*. 2001; 79 (6): 541-545.
- <sup>166-</sup> Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdessalem M et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol*. 2006; 54 (1): 10-13.

- <sup>167-</sup> Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42: 530e8.
- <sup>168-</sup> Teresi S, Crapisi M, Vallejo MD, Castellaneta SP, Francavilla R, Iacono G et al. Celiac disease seropositivity in Saharawi children: a follow-up and family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50 (5): 506-509.
- <sup>169-</sup> Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdesslem M et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol.* 2006; 54 (1): 10-13.
- <sup>170-</sup> Mohammed IM, Karrar ZE, El-Safi SH. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J.* 2006; 12 (5): 582-589.
- <sup>171-</sup> Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-6059.
- <sup>172-</sup> Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust.* 2001; 175 (5): 247-250.
- <sup>173-</sup> Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Med J Aust.* 2017; 207 (4): 173-178.
- <sup>174-</sup> Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15 (9): 1032-1036.
- <sup>175-</sup> Makharia GK. Celiac disease screening in southern and East Asia. *Dig Dis.* 2015; 33 (2): 167-174.
- <sup>176-</sup> Yuan J, Gao J, Li X, Liu F, Wijmenga C, Chen H. The tip of the "celiac iceberg" in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e81151.
- <sup>177-</sup> Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31 (6): 1095-1101.
- <sup>178-</sup> Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42: 530e8.

- <sup>179-</sup> Amarpurkar DN, Somani VS, Shah AS, Kankonkar SR. HLA - DQ genotyping in celiac disease in western India. *Trop Gastroenterol.* 2015; 36 (3): 174-178.
- <sup>180-</sup> Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25 (2): 319-324.
- <sup>181-</sup> Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-6059
- <sup>182-</sup> Yuan J, Gao J, Li X, Liu F, Wijmenga C, Chen H. The tip of the "celiac iceberg" in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e81151
- <sup>183-</sup> Savvateeva LV, Erdes SI, Antishin AS, Zamyatnin AA. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 2314813.
- <sup>184-</sup> Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42: 530e8.
- <sup>185-</sup> Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42 (8): 587-595.
- <sup>186-</sup> Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42 (8): 587-595.
- <sup>187-</sup> White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P et al. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics.* 2013; 132 (4): e924-31.
- <sup>188-</sup> Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49 (8): 933-941.
- <sup>189-</sup> West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (5): 757-768.
- <sup>190-</sup> Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (1): 80-84.

- <sup>191-</sup> Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35 (4): 398-402.
- <sup>192-</sup> Casellas i Jordà F. Celiac disease. *Med Clin.* 2006; 126 (4): 137-142.
- <sup>193-</sup> Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, ManuelRamos J, Martín-Orte E et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 (4): 522-526.
- <sup>194-</sup> Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, ManuelRamos J, Martín-Orte E et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 (4): 522-526.
- <sup>195-</sup> Vitoria JC, Zubillaga P, Sojo A. Diagnosis of celiac disease. *An Esp Pediatr.* 1999; 51 (6): 602-608.
- <sup>196-</sup> Vitoria JC, Zubillaga P, Sojo A. Diagnosis of celiac disease. *An Esp Pediatr.* 1999; 51 (6): 602-608.
- <sup>197-</sup> Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>
- <sup>198-</sup> Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>
- <sup>199-</sup> Carlos **Hernández-Lahoz**; Luis **Rodrigo**; La **enfermedad celíaca** (EC) se caracteriza por ser un proceso sistémico de naturaleza autoinmunitaria, el único de etiología conocida, ...
- <sup>200-</sup> **J. Bai**, M. Fried, **G. Corazza**, **et al.** World Gastroenterology Organisation
- <sup>201-</sup> **J. Bai**, M. Fried, **G. Corazza**, **et al.** World Gastroenterology Organisation
- <sup>202-</sup> **J. Bai**, M. Fried, **G. Corazza**, **et al.** World Gastroenterology Organisation
- <sup>203-</sup> **Brenes-Pino F, Herrera A.** La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. ... *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.* Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 203-218. 203.
- <sup>204-</sup> **Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al.** Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* . 2009 Jul. 137(1):88-93. [Medline] .

- 205- **Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al.** Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* . 2009 Jul. 137(1):88-93. [Medline] .
- 206- **Catassi C, Gatti S, Fasano A.** The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 (1): S7-9.
- 207- **Manzur, J.L. et al.** (2011) Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celiaca en el primer nivel de atención. Argentina. Ministerio de Salud
- 208- <https://www.fundacionconvivir.cl/conoce-a-convivir-La> **Fundación Convivir**  
o **Fundación de Intolerancia** al Gluten, nació el 6 de diciembre de 2003,
- 209- [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644734) Fecal **Gluten** Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring **Gluten-Free** Diet in Celiac Disease Patients *Am J Gastroenterol.* 2016 Oct;111(10) :1456-1465. ... **Luís Ortigosa 3** , **Gemma Castillejo 4** , **Blanca Fambuena 5** , **Carmen Ribes**
- 210- [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644734) Fecal **Gluten** Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring **Gluten-Free** Diet in Celiac Disease Patients *Am J Gastroenterol.* 2016 Oct;111(10) :1456-1465. ... **Luís Ortigosa 3** , **Gemma Castillejo 4** , **Blanca Fambuena 5** , **Carmen Ribes**
- 211- <https://www.fundacionconvivir.cl/conoce-a-convivir-La> **Fundación Convivir**  
o **Fundación de Intolerancia** al Gluten, nació el 6 de diciembre de 2003,
- 212- <https://www.fundacionconvivir.cl/conoce-a-convivir-La> **Fundación Convivir**  
o **Fundación de Intolerancia** al Gluten, nació el 6 de diciembre de 2003,
- 213- ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54
- 214- ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54
- 215- ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54
- 216- ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54
- 217- ESPGHAN (2012) Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease 54
- 218- **Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al.** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62 (1): 43–52.
- 219- [muysalud.com/enfermedades/tipos-celiaquia-sintomas](http://muysalud.com/enfermedades/tipos-celiaquia-sintomas) Conozcamos los tipos de celiacía y sus síntomas más frecuentes. ... **Malamut G, Cellier C.** Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;8(3):323-8. **Popp A, Mäki M.** Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease-Celiac Trait. 2019

- 220- [Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence.](http://www.sci epub.com/reference/245629) *www.sci epub.com/reference/245629*  
**Celiac** disease (CD) is associated with an increased risk for malignancy, specially lymphoproliferative.
- 221- [Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence.](http://www.sci epub.com/reference/245629) *www.sci epub.com/reference/245629*  
**Celiac** disease (CD) is associated with an increased risk for malignancy, specially lymphoproliferative.
- 222- **Jamma S**, Tapia AR , Kelly CP, Murray J, Sheth **S**, Schuppan D, **et al.** Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 ; 8(7): 587-590. has been cited by the following article: Article. Celiac Disease Presenting as Hypokalemic Quadriparesis.
- 223- **Tack G. J. et al.** Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: a pilot-study. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19:
- 224- [Celiac disease and overweight in children: An update — https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/celiac-disease-and...2/1/2014](https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/celiac-disease-and...2/1/2014) · Antonella **Diamanti**, Teresa **Capriati**, Maria Sole Basso, Fabio Panetta, Vincenzo Maria Di Ciommo Laurora, Francesca Bellucci, Fernanda Cristofori, Ruggiero **Francavilla** Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Research output : Contribution to journal › Article
- 225- <https://es.scribd.com/document/383250428/ENFERMEDAD-CELIACA> que la **enfermedad celiaca** es largo plazo verse con un mayor Tomando en cuenta que entre menos común que con respecto riesgo de cáncer gastrointestinal el 30-40% de la población ... **L. A Harris, J. P.** (2012). Celiac 319–325. 5 (11), 4614-4641. Disease: clinical, endoscopic and
- 226- Amy **Oxentenko, M.D.**, FACP, FACG, AGAF, is a Professor of Medicine and gastroenterologist with special interest in celiac disease and malabsorption. She completed her IM Residency, Chief Residency and GI Fellowship at Mayo Clinic in Rochester, being the recipient of the IM ...
- 227- [M.J. Bruins's research works | The Netherlands Organisation for ...](https://www.researchgate.net/scientific-contributions/MJ-Bruins-2035939622)  
<https://www.researchgate.net/scientific-contributions/MJ-Bruins-2035939622>  
**M.J. Bruins's** 3 research works with 63 citations and 96 reads, including: Black tea reduces diarrhoea prevalence but decreases growth performance in enterotoxigenic *Escherichia coli*-infected post ...

- 228- [Barada, K., Abdul-Baki, H., El Hajj, II, et al. \(2009\) Gastrointestinal Bleeding in the Setting of Anticoagulation and Antiplatelet Therapy. Journal of Clinical ...](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/...Barada,K.,Abdul-Baki,H.,ElHajj,II,etal.(2009)GastrointestinalBleedingintheSettingofAnticoagulationandAntiplateletTherapy.JournalofClinical...)
- 229- [https://www.researchgate.net/publication/274727672\\_Response\\_to\\_Zanini\\_et\\_al](https://www.researchgate.net/publication/274727672_Response_to_Zanini_et_al) April 2015; **The American Journal of Gastroenterology** 110(4):600; DOI:10.1038/ajg.2015.60 Source; PubMed
- 230- **Schyum, A.C., Rumessen, J.J.**, “Serological testing for celiac disease in adults,” *United European Gastroenterology Journal*, 1 (5). 319-325.October **2013**.
- 231- **Schyum, A.C., Rumessen, J.J.**, “Serological testing for celiac disease in adults,” *United European Gastroenterology Journal*, 1 (5). 319-325.October **2013**.
- 232- <https://es.scribd.com/document/383250428/ENFERMEDAD-CELIACA> que la **enfermedad celiaca** es largo plazo verse con un mayor Tomando en cuenta que entre menos común que con respecto riesgo de cáncer gastrointestinal el 30-40% de la población ... **L. A Harris, J. P.** (2012). *Celiac* 319–325. 5 (11), 4614-4641. Disease: clinical, endoscopic and
- 233- **Schuppan D, Zimmer K-P.** The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; 110(49): 835-846.
- 234- **Schuppan D, Zimmer K-P.** The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; 110(49): 835-846.
- 235- <https://es.scribd.com/document/383250428/ENFERMEDAD-CELIACA> que la **enfermedad celiaca** es largo plazo verse con un mayor Tomando en cuenta que entre menos común que con respecto riesgo de cáncer gastrointestinal el 30-40% de la población ... **L. A Harris, J. P.** (2012). *Celiac* 319–325. 5 (11), 4614-4641. Disease: clinical, endoscopic and
- 236- <https://es.scribd.com/document/383250428/ENFERMEDAD-CELIACA> que la **enfermedad celiaca** es largo plazo verse con un mayor Tomando en cuenta que entre menos común que con respecto riesgo de cáncer gastrointestinal el 30-40% de la población ... **L. A Harris, J. P.** (2012). *Celiac* 319–325. 5 (11), 4614-4641. Disease: clinical, endoscopic and

- <sup>237-</sup> [Barada, K., Abdul-Baki, H., El Hajj, II, et al. \(2009\) Gastrointestinal](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/...)  
[https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/...](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/...) Barada, K., Abdul-  
Baki, H., El Hajj, II, et al. (2009) Gastrointestinal Bleeding in the Setting of Anticoagulation and  
Antiplatelet Therapy. *Journal of Clinical ...*
- <sup>238-</sup> Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S. (2018). Nuevos tratamientos  
de la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus  
complicaciones. *Gastroenterología y hepatología*, 41(3), 191–204.  
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002>