

ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS INDUCIDOS POR GLUTEN: REVISIÓN DE NUEVA CLASIFICACIÓN Y DEFINICIONES.

A. Pérez-Aisa, M. González-Bárceñas

Unidad de Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Durante estos últimos años estamos asistiendo a grandes novedades en el espectro de los trastornos inducidos por el gluten. Los nuevos conocimientos de la fisiopatología ayudan a establecer una nueva nomenclatura y queda como reto integrarla de forma práctica en nuestra clínica habitual. En esta revisión además de repasar todas estas entidades nos centramos en la enfermedad celiaca. Se pretende actualizar e integrar las últimas recomendaciones establecidas por los expertos en relación al enfoque clínico, a las herramientas diagnósticas de las que disponemos y clarificar cuales serían los criterios diagnósticos. El último apartado es el relativo al tratamiento, al manejo de las complicaciones y la situación de refractariedad que estos pacientes pueden presentar.

Palabras clave: Gluten, enfermedad celiaca, Criterios Oslo.

Summary

In the last few years the world has witnessed major developments in the spectrum of gluten-induced disorders. New knowledge in pathophysiology has helped establishing a new nomenclature and the challenge now is to integrate it into our routine clinical practice. In this review, in addition to reviewing all

these we focus on celiac disease. The aim is to update and integrate the latest recommendations made by experts in relation to the clinical approach, the diagnostic tools available as well as to clarify the diagnostic criteria. The last section of this review is related to treatment, management of complications and the refractory status that these patients may have.

Keywords: Gluten, celiac disease, Oslo Criteria.

Introducción

Los límites entre los diversos trastornos inducidos por el gluten es difícil de determinar, motivo por el cual estas patologías se tienden a englobar en dos núcleos principales: enfermedad celiaca y alergia al trigo. Dados los avances en los conocimientos sobre la fisiopatología de estas enfermedades y las variantes asociadas a ellas, la comunidad científica reconoce actualmente que existe un espectro de trastornos inducidos por gluten más amplio. Sapone et al¹ recientemente han publicado un consenso que clasifica estos trastornos en función del tipo de inmunidad que media en cada trastorno e incluye una nueva nomenclatura al respecto.

Adicionalmente, la falta de unanimidad entre la terminología utilizada para denominar las diferentes formas de presentación de la enfermedad celiaca y otros trastornos asociados al gluten ha impulsado la publicación, prácticamente en paralelo al anterior consenso, de "The Oslo definitions", publicadas recientemente por Ludvigsson et al², cuya finalidad es definir una terminología uniforme con el fin de facilitar la investigación y comunicación al respecto.

CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa
Unidad de Digestivo
Agencia Sanitaria Costa del Sol
Autovía A7 Km 187, 29600 Marbella. Málaga.
Teléfono fijo: 951976746 - Teléfono móvil: 661432189
drapereza@hotmail.com

En base a estos dos consensos decidimos realizar esta revisión, y así integrar de forma práctica la estructura y definiciones de los trastornos inducidos por gluten según se ha publicado recientemente, con un enfoque especial sobre la enfermedad celiaca.

Clasificación de trastornos inducidos por gluten en función de la fisiopatología inmunológica¹

- Reacciones de hipersensibilidad: alergia al trigo

Son reacciones de inicio en minutos u horas tras la exposición al trigo: urticaria de contacto, alergia alimentaria, anafilaxia inducida por ejercicio dependiente del trigo y alergia respiratoria. Su diagnóstico se basa en la positividad de pruebas cutáneas frente al trigo. Como otras reacciones de hipersensibilidad está mediada por IgE. Las proteínas implicadas en su patogénesis no están bien definidas en el momento actual. En concreto, para las alergias respiratorias (asma ocupacional “del panadero” y rinitis alérgica), los alérgenos más importantes se encuentra en el subgrupo de las proteínas inhibidoras de las α -amilasas, aunque también existen otras proteína minoritarias, como peroxidasa y proteínas de transferencia de lípidos, también relacionadas con alergia alimentaria al trigo^{3,5}.

Anafilaxia inducida por trigo dependiente del ejercicio:

Aunque en países europeos la principal causa de la anafilaxia inducida por alimentos dependiente del ejercicio es la ingesta y digestión de verduras, especialmente el tomate, el trigo es la principal causa de esta patología en Japón y en Europa. Se ha descrito un aumento en su incidencia en estos países⁶. Tras la ingesta y digestión de alimentos que contienen trigo, el ejercicio físico actúa como factor precipitante de la reacción de hipersensibilidad al aumentar la absorción del alérgeno a nivel gastrointestinal. Esto conlleva la aparición de un amplio espectro de manifestaciones que abarcan desde una urticaria generalizada hasta la anafilaxia¹. En este caso, la gliadina y la gluteína juegan un papel fundamental como agente tóxico⁶.

- Reacciones autoinmunes

En este grupo se incluyen 3 entidades: ataxia por gluten, dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca. Se produce meses o años tras la exposición al gluten.

Enfermedad celiaca y dermatitis herpetiforme

La enfermedad celiaca se define como una enteropatía crónica de base inmunológica que afecta al intestino delgado en pacientes predispuestos genéticamente². Esta patología será expuesta detalladamente en un apartado aparte. La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea de la enfermedad celiaca^{4,7}. Se presenta como un eritema papulovesicular muy pruriginoso, de distribución simétrica en áreas de extensión, generalmente en codos y antebrazos (90%) rodillas, glúteos y cara. Solo un 10% de los pacientes van a presentar manifestaciones gastrointestinales, aunque la atrofia vellositaria suele detectarse

en 2/3 de los pacientes con una única biopsia y hasta en un 95% de los casos con biopsias múltiples². Es necesario tener en cuenta que las biopsias duodenales en estos casos no son indispensables para el diagnóstico de enfermedad celiaca⁸. Es característico encontrar en biopsias cutáneas depósitos de IgA en el vértice de las papilas dérmicas. Con este hallazgo y la detección de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso se confirma el diagnóstico. La herencia genética es detectada en casi la totalidad de los pacientes, presentando HLA DQ2 en 90% y DQ8 en 5% de los pacientes. Las manifestaciones cutáneas suelen remitir tras la introducción de una dieta sin gluten.

Ataxia por gluten

Sapone et al¹ incluyen esta patología dentro de la categoría de enfermedades mediadas por autoinmunidad, aunque originalmente se define como una ataxia de aparición esporádica e idiopática. Se manifiesta como una ataxia cerebelosa producida por depósitos de anticuerpos antigliadina secundaria a una reacción cruzada entre epitopos de células de Purkinje y gluten⁹. En un 10% de los casos van a coexistir manifestaciones gastrointestinales, y la tercera parte de los pacientes presentará atrofia vellositaria asociada. Sin embargo, las biopsias duodenales están indicadas si existe elevación de anticuerpos antitransglutaminasa asociados (principalmente IgG) para descartar la existencia de una enfermedad celiaca, estos se elevan en un 38% de los casos. La respuesta a la dieta sin gluten va a depender del tiempo de evolución de la enfermedad previa a su implantación, ya que la pérdida de células de Purkinje a nivel cerebeloso es irreversible.

- No alérgica/no autoinmune

Sensibilidad al gluten no celiaca

Ludvigsson et al² denominan así en “The Oslo definitions” a la “sensibilidad al gluten” y recomiendan emplear el término más completo dado que “sensibilidad al gluten” se ha utilizado como sinónimo de enfermedad celiaca o como nombre genérico que engloba diversos trastornos inducidos por gluten. La sensibilidad al gluten no celiaca es una entidad que está en probable relación con una respuesta de inmunidad innata en la cual los pacientes van a presentar manifestaciones gastrointestinales similares a las presentes en la enfermedad celiaca tras la ingesta de alimentos que contienen gluten¹⁰, con predominio de manifestaciones extraintestinales, como artralgias, calambres musculares, parestesias, fatiga crónica y alteraciones del comportamiento. Su diagnóstico es de exclusión, ya que no existen autoanticuerpos característicos de enfermedad celiaca¹¹ ni positividad para pruebas inmunoalérgicas, la histología duodenal es normal y solo la mitad de los pacientes presentan predisposición genética. A pesar de estos hallazgos, el tratamiento es la dieta sin gluten y los pacientes suelen tener buena respuesta a la misma.

Enfermedad celiaca

La enfermedad celiaca o enteropatía sensible al gluten es una enteropatía de base inmunológica debida a una intolerancia permanente al gluten, que afecta a individuos genéticamente

predispuestos. Se incluye dentro del grupo de las enfermedades autoinmunes según Sapone et al¹.

- Epidemiología

La enfermedad celiaca ha tenido un aumento de la prevalencia en las últimas décadas que actualmente varía del 0,3 a 1% de la población adulta a nivel mundial¹². En Europa y Estados Unidos se estima que la prevalencia ronda entre 0,5% y 1,26%¹³. Aunque clásicamente se describía como una patología que afectaba principalmente a población de raza blanca, recientemente se han publicado datos que ponen de manifiesto que se trata de un trastorno común en países del norte de África, Medio Oriente, e India^{14, 15}. La causa específica de este incremento es desconocida, pero se cree que los avances en métodos diagnósticos, factores ambientales y la occidentalización de la dieta que está adquiriendo una distribución universal son factores influyentes¹³. Afecta mayoritariamente a mujeres con una ratio de 2:1. Su diagnóstico se realiza a cualquier edad, aunque se diagnostica con mayor frecuencia en la edad adulta que en la infancia, con picos de incidencia en la primera infancia, mujeres en la 4ª década de vida y en hombres en la 5ª década de vida.

- Etiología

La causa de la enfermedad celiaca es desconocida, aunque se sabe que intervienen diferentes factores genéticos y ambientales que, tras la exposición al gluten por medio de la ingesta, desencadenan la enfermedad.

Factores genéticos

Existe una gran asociación entre la enfermedad celiaca y los genes que codifican moléculas HLA-DQ. Aproximadamente el 90% de los pacientes con enfermedad celiaca expresan el heterodímero HLA-DQ2 (codificado por DQA1*05 y DQB1*02) frente a un 20% de la población general. El resto poseen variantes genéticas que codifican HLA-DQ8 (DQA1*03 y DQB1*0302) (6%) o un solo alelo del HLA-DQ2 (4-6%). Debido a que hasta un 30% de la población expresa estos alelos, se estima que el efecto de la carga genética en la aparición de la enfermedad celiaca es del 53%^{16, 17}. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que la celiacía sea altamente improbable (elevado valor predictivo negativo). El estudio genético es útil para delimitar aquella población de riesgo susceptible de estudios adicionales.

Se han descrito otros genes no relacionados con la codificación de moléculas HLA-DQ y que estarían asociados en menor medida con la enfermedad celiaca¹³.

Factores ambientales

Dentro de los factores ambientales se encuentra la alimentación en la infancia. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición en Pediatría (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ESPGHAN) recomienda la introducción de pequeñas cantidades de gluten en la dieta en lactantes durante los primeros 4 y 7 meses de vida¹⁵. Las infecciones tras el nacimiento también influyen en la aparición de la enfermedad celiaca. Dentro de ellas se incluye

la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y del adenovirus¹², aunque este último no está tan claro. La infección por rotavirus parece que también podría actuar como factor precipitante al aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal¹³.

Gluten

El gluten es una glucoproteína estructural procedente del trigo. El 50% de su composición lo forman diferentes prolaminas, principalmente gliadinas y gluteínas, fracciones que actúan como agente inmunogénico y tóxico, causante de los diversos trastornos inducidos por el gluten. Este equivalente tóxico es compartido con otras prolaminas que contienen otro tipo de cereales, como la secalina del centeno, la hordeína de la cebada, la espelta o el triticale (derivado sintético entre centeno y trigo)⁴ y en conjunto se les engloba dentro del término "gluten" al referirnos a una dieta sin gluten². Clásicamente la avena se incluye dentro de este grupo de cereales con equivalencia toxigénica. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con enfermedad celiaca puede ingerirla sin producirse una reacción inmunológica ya que en menos del 5% de los casos actúa como equivalente al gluten. Sin embargo, es frecuente que exista contaminación de la avena con trigo, por lo que no se recomienda incluirla en la dieta sin gluten⁵.

- Fisiopatología

Los péptidos del gluten, gliadinas y gluteínas van a atravesar el epitelio de la luz intestinal hasta alcanzar la lámina propia, donde son desaminados por transglutaminasas tisulares para posteriormente ser presentados por células presentadoras de antígenos DQ2+ y DQ8+ a linfocitos T CD4+. Una vez activados, estos linfocitos van a inducir una respuesta inmune por la liberación de citocinas proinflamatorias, produciendo un infiltrado a nivel intraepitelial y de la lámina propia, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria¹⁸.

- Manifestaciones clínicas

La enfermedad celiaca tiene un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas, tanto gastrointestinales como extraintestinales. Las manifestaciones clásicas de la enfermedad celiaca incluyen la presencia de diarrea crónica, distensión abdominal y desnutrición, siendo más presentes en niños. Otras manifestaciones aún más frecuentes son dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, pirosis, entre otra sintomatología inespecífica. Dentro de las manifestaciones extraintestinales se debe tener en cuenta la anemia ferropénica, osteopenia, astenia, irritabilidad, hipertransaminasemia, insuficiencia pancreática exocrina, entre otros. Este amplio espectro de sintomatología puede dificultar y en ocasiones retrasar el diagnóstico de esta enfermedad.

Las presentaciones clínicas de la enfermedad celiaca se representan gráficamente en una pirámide o "iceberg" (témpano de hielo) para facilitar su interpretación^{19, 20}. La cima del témpano que se asoma por encima del nivel del agua representa la enfermedad celiaca manifiesta, asociado a resultados positivos de serología, histología y estudio genético. Por debajo del nivel del agua se encuentran los pacientes asintomáticos (la mayoría de ellos) que se distribuyen en tres grupos: enfermedad silente, latente o potencial. Estos grupos se diferencian según los resultados de las

pruebas diagnósticas. La enfermedad silente es aquella en la que la serología, la histología y el estudio genético indican un diagnóstico de enfermedad celiaca, pero el paciente se encuentra asintomático. La enfermedad latente es aquella en la que el estudio genético e histológico coincide con una enfermedad celiaca, pero los niveles de anticuerpos de celiacía no concuerdan con el diagnóstico. Finalmente, la enfermedad potencial engloba el grupo de pacientes que únicamente tienen un estudio genético positivo, con biopsias normales y serología negativa.

A pesar de esta simplificación de las definiciones de las formas de presentación de la enfermedad celiaca, actualmente existen más definiciones en relación con cada estrato de la pirámide que se solapan entre sí, impidiendo que exista una comunicación certera en la práctica clínica y en la investigación. Ludvigsson et al² proponen con las "The Oslo definitions" una organización de la nomenclatura utilizada hasta ahora para definir las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad celiaca, fomentando el empleo de algunos términos y recomendando el desuso de otros con el fin de conseguir un lenguaje uniforme y que sea útil comparativamente facilitando la comunicación.

De forma simplificada, las definiciones para las presentaciones clínicas de la enfermedad celiaca del consenso de Oslo son las siguientes:

Enfermedad celiaca sintomática

Aquella en la que existen manifestaciones gastrointestinales y/o extraintestinales.

Enfermedad celiaca asintomática

Los pacientes no presentan síntomas (no los reconocen al ser preguntados directamente por los síntomas). El diagnóstico se realiza por medio de programas de cribado en situaciones de alto riesgo (familiares de primer y segundo grado o pacientes con trastornos asociados con alto riesgo de desarrollar enfermedad celiaca).

Es sinónimo de la enfermedad silente, por lo que se recomienda no utilizar este último término.

Dentro de la enfermedad asintomática se encuentra la enfermedad celiaca potencial, que definen como pacientes asintomáticos con diagnóstico serológico positivo e histología normal (definición previa de enfermedad latente por lo que se recomienda eliminar este último término)

Manifestaciones clásicas: Manifestaciones características de malabsorción. Se recomienda no utilizar la palabra típicas como sinónimo puesto que ésta última alude a manifestaciones mayoritarias, en contraposición a lo que se describe en la clínica habitual.

Manifestaciones no clásicas: Manifestaciones no características de malabsorción. Incluye a pacientes monosintomáticos. Se recomienda no utilizar como sinónimo atípica ya que las manifestaciones no clásicas son las más frecuentes.



Figura 1

Comparación entre dos pirámides de las presentaciones de la enfermedad celiaca. A) "Iceberg" clásico. El umbral determina el límite entre los pacientes sintomáticos y los asintomáticos. Incluye la EC silente, latente y potencial. B) Pirámide modificada en base a la nomenclatura propuesta por "The Oslo definitions"⁴. El umbral separa la enfermedad celiaca clásica de la no clásica.

Enfermedad celiaca subclínica: enfermedad por debajo del umbral de detección rutinaria, es decir, aquellos con signos y síntomas que no son suficientes para hacer sospechar una enfermedad celiaca de entrada. Incluye también a pacientes asintomáticos.

Si trasladamos estas definiciones y excluimos el vocabulario no recomendado, la nueva pirámide incluiría en la cima a los pacientes con enfermedad celiaca clásica, y en los estratos inferiores a éste la enfermedad celiaca no clásica, la enfermedad celiaca potencial y en el estrato más bajo a los individuos sanos con predisposición genética (Figura 1).

- Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad celiaca se basa en tres pilares: serología, histología y estudio genético. Las alteraciones macroscópicas al realizar la endoscopia son infrecuentes aunque pueden ser de utilidad en determinados casos.

Serología

Desde hace más de 20 años se utilizan pruebas serológicas específicas para el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Su utilidad radica principalmente en seleccionar pacientes en quienes se deben realizar biopsias duodenales y, por el contrario, para confirmar hallazgos histológicos típicos de enfermedad celiaca²¹. Su título debe ser alto para ser significativo y no constituyen en sí un diagnóstico definitivo por sí solos².

Los autoanticuerpos recomendados en la práctica clínica habitual son los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular (anti-TGt) y antiendomiso (anti-EMA). Utilizados en conjunto en zonas poblacionales con alta prevalencia para la enfermedad celiaca, estos anticuerpos tienen una sensibilidad y especificidad combinada de más del 90%, disminuyendo a un 80% aproximadamente en zonas donde la prevalencia es menor del 1%^{22, 23}. No obstante, se recomienda la detección de IgA anti TGt como prueba inicial y reservar las IgA anti-EMA para confirmación del diagnóstico¹. Es necesario cuantificar los niveles de IgA totales, ya que un título bajo

como ocurre en el déficit de IgA puede dar resultados negativos erróneos.

Se ha descrito que la detección de anticuerpos anti péptidos desaminados de la gliadina (anti DGP) de tipo IgG tiene una sensibilidad y especificidad similar a la de los anti TGt y anti EMA. Su utilidad radica probablemente en paciente con déficit de IgA y en niños menores de 3 años^{24, 25}.

Histología

Las alteraciones histológicas características, aunque no patognomónicas, de la enfermedad celiaca incluyen atrofia vellositaria parcial o total, hiperplasia de criptas, infiltrado linfocitario intraepitelial $\geq 25/100$ enterocitos, cambios estructurales de las células epiteliales e infiltrado mononuclear a nivel de la lámina propia¹². La clasificación de Marsh modificada²⁶ es la más empleada para caracterizar las alteraciones descrita a nivel microscópico (Tabla 1).

Dado que está descrito que la afectación puede ser parcheada, actualmente se recomienda tomar de 4 a 6 biopsias duodenales: 3 a 4 de la segunda porción y al menos una del bulbo.

Estudio genético

La alta predisposición genética es evidente en el contexto de la enfermedad celiaca. Prácticamente la totalidad de los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca son portadores de haplotipos HLA-DQ2 (>95%) y DQ8, lo que le confiere un alto valor predictivo negativo con una sensibilidad para el DQ2 del 91% y combinado del 96%²⁶. Se recomienda el uso del estudio genético en pacientes en los que exista duda sobre el diagnóstico de

enfermedad celiaca, por ejemplo pacientes con serología positiva e histología normal o serología negativa con alteraciones histológicas presentes o en niños en los que exista una alta sospecha diagnóstica a los que no se les realizará biopsia.

El estudio genético también se recomienda como prueba de cribado en pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad celiaca, como son aquellos con familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celiaca confirmada o por presentar otras patologías de origen autoinmune y no autoinmune (diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, hepatopatía autoinmune, déficit IgA, Síndrome de Down, Síndrome de Turner, entre otros)²⁶.

Hallazgos endoscópicos

Aparte de su utilidad por la obtención de muestras duodenales, por medio de la endoscopia puede valorarse alteraciones morfológicas macroscópicas como “pliegues en sierra”, fisuras, patrón en mosaico, aplanamiento de pliegues o disminución de su tamaño/desaparición ante una insuflación máxima. Probablemente la mayor utilidad de esta detección radica en endoscopias solicitadas por otra indicación¹².

Secuencia diagnóstica

Varios estudios han demostrado que la búsqueda intencionada en pacientes con síntomas o grupos de riesgo (Tabla 2) incrementa significativamente el número de casos diagnosticados de enfermedad celiaca. Para ello la determinación serológica debe ser la primera aproximación diagnóstica y ha demostrado que es coste-eficaz. Un estudio genético negativo (todos los alelos negativos) y serología negativa, prácticamente excluye el diagnóstico (más de un 99% de posibilidades de no tener enfermedad celiaca). Se realizaría biopsia duodenal con dos objetivos: establecer el diagnóstico inicial y asegurar el cumplimiento de la dieta sin gluten tras el diagnóstico y en segundo lugar para evaluar una respuesta inadecuada a la dieta tras el diagnóstico.

Un reto diagnóstico son aquellos pacientes con serología negativa pero clínica de riesgo (Tabla 2) sobre todo si se incluyen en un grupo de riesgo, de entre ellos destacar a los familiares de primer y segundo grado (7 y 3% de serología positiva respectivamente) que son subsidiarios de una especial atención.

Aunque existe una gran variabilidad de algoritmos para el diagnóstico de la enfermedad celiaca con su utilidad en la práctica diaria, pueden resultar deficientes para su empleo en pacientes con menos probabilidades diagnósticas. En este grupo de pacientes se incluyen aquellos con serología positiva e histología normal o con alteraciones mínimas, pacientes seronegativos con histología y estudio genético compatibles, niveles de anticuerpos elevados pero limítrofes, estudio genético negativo (descrito hasta en un 0,4% de pacientes)²⁷, y niños con riesgo de presentar enfermedad celiaca pero con niveles fluctuantes de autoanticuerpos. Por este motivo Catassi y Fasano²⁸ publicaron en 2010 sus Reglas simples para el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Definen que es necesario que se cumplan 4 de los 5 siguientes criterios para poder realizar el diagnóstico de enfermedad celiaca:

Tabla 1. Clasificación de Marsh modificada²⁶

Marsh modificado (Marsh-Oberhuber 1997)	Morfología histológica de mucosa duodenal
Tipo 0	- Normal o aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 25/100$ enterocitos
Tipo 1	- Normal o aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 40/100$ enterocitos
Tipo 2	- Normal o aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 40/100$ enterocitos - Hiperplasia de criptas
Tipo 3	Patrón destructivo
Tipo 3a	Atrofia vellositaria parcial: Ratio de aplanamiento y acortamiento de vellosidades: hiperplasia de criptas 1:1
Tipo 3b	Atrofia vellositaria subtotal: Vellosidades atróficas aunque persisten separados y reconocibles
Tipo 3c	Atrofia vellositaria total: Vellosidades rudimentarias o ausentes. Mucosa similar a mucosa de colon.

Tabla 2. Situaciones clínicas en las que se debería evaluar una posible enfermedad celiaca.

Niños y adultos que presenten cualquiera de los siguientes signos o síntomas	Niños o adultos con cualquiera de estas situaciones clínicas	Niños o adultos con cualquiera de las siguientes patologías
Diarrea crónica o intermitente	Enfermedad tiroidea autoinmune	Enfermedad de Addison
Retraso de crecimiento o de desarrollo	Dermatitis herpetiforme	Estomatitis aftosa
Síntomas gastrointestinales persistentes o de causa no aclarada incluyendo náuseas o vómitos y dispepsia	Síndrome de intestino irritable	Miocarditis autoinmune
Astenia prolongada	Diabetes mellitus tipo I	Púrpura trombocitopénica crónica
Dolor abdominal cólico y/o hinchazón (distensión) de carácter recidivante	Familiares de primer grado	Defectos de esmalte dental
Pérdida de peso súbita o inesperada		Depresión o trastorno bipolar
Anemia ferropénica u otros estados de anemia "inespecífica"		Síndrome de Down-Turner-Williams
		Epilepsia con o sin calcificaciones
		Fracturas con traumatismo mínimo
		Enfermedad ósea metabólica/densidad mineral ósea reducida
		Linfoma

- Síntoma típicos presentes (incluyendo diarrea crónica, alteración del crecimiento en niños o pérdida de peso en adultos o anemia ferropénica).

- Título alto de anticuerpos anti TGt o anti EMA de tipo IgA.

- Genotipos HLA-DQ2 o DQ8.

- Histología compatible con enteropatía celiaca.

- Respuesta a dieta sin gluten.

- Tratamiento

El único tratamiento para la enfermedad celiaca es la dieta estricta sin gluten de por vida, es decir una dieta libre de trigo, centeno, triticale, cebada y sus derivados. Se debe comenzar una vez se confirme el diagnóstico. Aunque se ha demostrado que más del 95% de los pacientes puede consumir avena sin que se desencadene una reacción inmunológica ya que en menos del 5% de los casos la aveína actúa como equivalente al gluten, es frecuente que exista contaminación de la avena con trigo, por lo que no se recomienda este cereal en el régimen sin gluten⁴. Con esta dieta se obtiene una mejoría sintomática, histológica y serológica. Un 70% de los pacientes presentan mejoría sintomática en las primeras 2 semanas²⁹, mejoría serológica en las primeras 6-12 semanas y mejoría histológica en los primeros 2 años²⁰.

La dieta estricta sin gluten es de difícil seguimiento puesto que conlleva una limitación alimentaria importante, posibilidades de contaminación cruzada de alimentos originalmente exentos de esta glucoproteína, la adherencia a la misma es baja e implica un alto coste económico. La organización Mundial de Gastroenterología

(WGO) ha publicado a principios de 2013 una guía para el manejo de la enfermedad celiaca¹². En ella recomiendan realizar un seguimiento conjunto con nutricionistas para asegurar una mayor adherencia al régimen al implementar una educación alimentaria con respecto a la dieta que deben seguir. De esta forma se facilita la adaptación de los pacientes a su nuevo estilo de vida, asegurando un aporte adecuado de nutrientes y reforzando la adherencia a la misma.

- Seguimiento

Tras el diagnóstico, los pacientes deben ser valorados inicialmente cada 3-6 meses con revisión de títulos de anticuerpos IgA antiTGt. Los IgA anti DGP también pueden ser valorados. Con esto se consigue monitorizar la adherencia a la dieta sin gluten. Si al año el paciente se encuentra estable sintomática y serológicamente, se recomienda continuar con un seguimiento anual. No es necesario realizar biopsias de seguimiento¹².

- Complicaciones

Riesgo de malignización

Los pacientes con enfermedad celiaca tienen 1.3 veces más riesgo de malignización que la población general, especialmente por aparición de linfomas³⁰, como el linfoma intestinal de células T, linfoma no Hodgkin y adenocarcinoma intestinal.

Enfermedades autoinmunes asociadas

El riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes es 3 a 10 veces mayor que el de la población general, y viceversa, la enfermedad celiaca es más frecuente en pacientes con determinadas enfermedades autoinmunes.

- Enfermedad celiaca refractaria

La persistencia de la sintomatología suele ser secundaria a una ingesta continuada de gluten, en ocasiones de forma inadvertida por el desconocimiento del contenido del mismo en algunos productos.

Una vez descartada que esta sea la causa de la persistencia o de reaparición de la sintomatología, y tras 12 meses de seguimiento continuo del paciente, se puede considerar que el paciente padece de una enfermedad celiaca refractaria (ECR). Esta se asocia a alteración histológica persistente. Se estima que aproximadamente un 5% de los pacientes no tiene mejoría tras la instauración de dieta sin gluten.

Existen dos tipos de ECR: tipo 1 y tipo 2. El tipo I, se suele presentar en pacientes más jóvenes y la clínica es menos marcada. Con frecuencia se pueden asociar otros trastornos autoinmunes, infecciones o fenómenos tromboembólicos. En el tipo II, la edad media es mayor (50-60 años) y la clínica suele ser más marcada, con malabsorción severa y pérdida ponderal. En algunos pacientes se pueden presentar lesiones cutáneas principalmente en extremidades, similares al pioderma gangrenoso y también infecciones o fiebre sin causa conocida. La pérdida de peso y la diarrea persistente a consecuencia de la malabsorción, se presentan hasta en un 80% de los casos y obligan a descartar una ECR en el paciente celiaco. La tipo 1 tiene mejor pronóstico que la tipo 2, con una supervivencia a 5 años de 88%-96% y 44 a 58% respectivamente^{31, 32}, puesto que el riesgo de desarrollar linfoma en pacientes con ECR de tipo 2 es más elevado debido a la existencia de la expansión clonal que generan linfocitos intraepiteliales aberrantes¹³. Además, la ECR tipo 1 responde a corticoides (prednisona) asociado o no a azatioprina, mientras que no se dispone de tratamiento eficaz para la ECR tipo 2.

Conclusión

La enfermedad celiaca es una enteropatía prevalente en nuestro medio, cuya naturaleza se ha podido conocer en los últimos tiempos. Debido a estos avances, la comunidad científica reconoce actualmente que existen más patologías derivadas del contacto con el gluten, por lo que es necesario reestructurar y organizar estos trastornos para que los nuevos avances al respecto puedan ser recogidos de forma comparativa y así fomentar la investigación en este campo, además de fomentar el uso de un lenguaje común que facilite esta tarea. La nuevas propuestas concretadas en el trabajo de Sapone et al y la nomenclatura propuesta en las "definiciones de Oslo" por Ludvigsson et al encontramos las primeras herramientas en esta dirección.

BIBLIOGRAFÍA

- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, and Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
- Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 559-65.
- Tatham AS, Shewry PR: Allergens in wheat and related cereals. *Clin Experiment Allergy* 2008, 38:1712-1726.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009 Dec;58(4):493-8.
- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128 (4 Suppl 1):S87-91.
- Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous Immunopathology: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23:633-638.
- Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, Grünewald RA, Not T, Sanders DS, Simpson JE, Tongiorgi E, Williamson CA, Woodroffe NM: The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002, 58:1221-1226.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-14
- Massari S, Liso M, De Santis L, et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 389-94.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121-6.
- Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;7(4):204-13.
- Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet*. 1999;354:647-648.
- Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of CD among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1622-1625.
- Agostoni, C. et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 46,99-110 (2008).

17. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *ClinGastroenterolHepatol*2005; 3: 843–51.
18. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493
19. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res* 1992;2:14–24.
20. Protocolo de diagnóstico precoz del Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Disponible en: <http://bit.ly/13lVaO6>
21. Leffler D, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2520–2524.
22. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007;334(7596):729.
23. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S25–32.
24. Prince HE: Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006,13(1):150-151.
25. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, Eisenbarth GS, Rewers MJ, Hoffenberg EJ: Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 45:293-300.
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):136-60.
27. Karel K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA type in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469-477.
28. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010 Aug;123 (8):691-3.
29. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23: 473–480.
30. Card, T. r., west, J. & Holmes, G. K. risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004; 20; 769–775.
31. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):99-107;
32. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):81-90.