



Tratamiento y monitorización de la enfermedad celíaca



Pablo Ciudad Gutiérrez
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



Universidad de Sevilla

Grado en Farmacia

Departamento de Microbiología y Parasitología

Área de Microbiología

Facultad de Farmacia

TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

presentado por Pablo Ciudad Gutiérrez

Trabajo de **carácter bibliográfico**, tutorizado por Isabel María

Comino Montilla y Carolina Sousa Martín

Fdo: Isabel María Comino Montilla

Fdo: Carolina Sousa Martín

Fdo: Pablo Ciudad Gutiérrez

Sevilla, Junio 2018

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es considerada una patología crónica y sistémica desencadenada por la ingesta de gluten, en la que confluyen factores genéticos, inmunológicos y ambientales. El único tratamiento eficaz y seguro, por el momento, para la EC consiste en mantener una dieta libre de gluten durante toda la vida del paciente. Por ello, en este trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre los condicionantes de la dieta sin gluten (DSG), evaluando los métodos de monitorización disponibles para asegurar su cumplimiento, así como examinando las nuevas estrategias terapéuticas que se están estudiando.

El paciente celíaco una vez diagnosticado debe suprimir de su dieta determinados cereales tales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y sus derivados y, en su lugar, debe consumir productos naturales libres de gluten. Diversos estudios han demostrado que la DSG puede acarrear deficiencias nutricionales, las cuales deben subsanarse mediante la administración de suplementos alimenticios. Además, se están estudiando terapias alternativas a la DSG que complementen o mejoren el tratamiento de la enfermedad.

Ha sido descrito que las transgresiones en la dieta de los celíacos son relativamente frecuentes (17-80%), por ello es importante el control de la dieta en el seguimiento del paciente. La adherencia a la DSG puede evaluarse mediante el empleo de diferentes métodos de monitorización tales como la evaluación sintomática, pruebas serológicas, entrevistas y encuestas validadas o biopsias de control. Así mismo, el desarrollo de una nueva técnica basada en la cuantificación de los péptidos inmunogénicos del gluten (GIP, *gluten immunogenic peptides*) tanto en heces como en orina ha permitido la detección de transgresiones en la dieta. Existen otros marcadores tales como la determinación de citrulina o la calprotectina fecal que han demostrado una estrecha relación con el daño intestinal, sin embargo, presentan una baja especificidad por la EC.

Palabras clave: enfermedad celíaca, gluten, dieta sin gluten.

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------------------|--|
| Anti-PDG | Anticuerpo antipéptido de gliadina desaminado |
| Anti-tTG | Anticuerpo anti-transglutaminasa tisular |
| AOECS | Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa |
| CPAs | Células presentadoras de antígenos |
| DSG | Dieta sin gluten |
| EC | Enfermedad celíaca |
| EMA | Anticuerpo antiendomiso |
| ESPGHAN | <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> |
| g | Gramos |
| GIP | Péptidos inmunogénicos del gluten |
| HLA | Antígeno leucocitario humano |
| HMW | Gluteninas de alto peso molecular |
| I-FABP | Proteína de unión a ácidos grasos |
| IFN-γ | Interferón gamma |
| IgA | Inmunoglobulina A |
| IgG | Inmunoglobulina G |
| IL-15 | Interleuquina 15 |
| IMC | Índice de masa corporal |
| L | Litro |
| LMW | Gluteninas de bajo peso molecular |
| mg | Miligramos |
| MMP | Metaloproteasas |
| ng | Nanogramos |
| NK | Células <i>Natural Killer</i> |
| ppm | Partes por millón |
| SGNC | Sensibilidad al gluten no celíaca |
| SII | Síndrome del intestino irritable |
| Th1 | Linfocitos T CD4 colaboradores tipo Th1 |
| TNF-α | Factor de necrosis tumoral |
| tTG | Transglutaminasa tisular |
| 19-mer | Péptido de 19 aminoácidos |
| 33-mer | Péptido de 33 aminoácidos |

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. <u>INTRODUCCIÓN</u> | 6 |
| 1.1. Patogenia de la EC | 7 |
| 1.1.1. El factor desencadenante: el gluten | 7 |
| 1.1.2. El componente inmunológico | 8 |
| 1.1.3. El componente genético | 9 |
| 1.1.4. Otros factores | 10 |
| 1.2. Manifestaciones clínicas de la EC y otras patologías relacionadas con el gluten . | 11 |
| 1.3. Diagnóstico de la EC | 13 |
| 1.4. Epidemiología de la EC | 15 |
| 2. <u>OBJETIVOS</u> | 17 |
| 3. <u>METODOLOGÍA</u> | 18 |
| 4. <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u> | 20 |
| 4.1. Tratamiento de la EC | 20 |
| 4.1.1. Dieta sin gluten | 20 |
| 4.1.2. Suplementos alimenticios | 21 |
| 4.1.3. Terapias alternativas | 21 |
| 4.2. Monitorización de la EC | 22 |
| 4.2.1. Evaluación sintomática de los pacientes | 25 |
| 4.2.2. Entrevistas dietéticas y encuestas validadas | 25 |
| 4.2.3. Pruebas serológicas | 26 |
| 4.2.4. Biopsias duodenales | 27 |
| 4.2.5. Determinación de los GIP | 28 |
| 4.2.5.1. Cuantificación de los GIP en heces | 29 |
| 4.2.5.2. Cuantificación de los GIP en orina | 30 |
| 4.2.6. Otros marcadores | 31 |
| 5. <u>CONCLUSIONES</u> | 32 |
| 6. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> | 33 |

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) no es una enfermedad reciente. Fue descrita por primera vez por el médico griego Aretaeus de Cappadocia en el siglo II d.C., donde empleó el término “koiliakos”, para referirse a aquellos individuos que “padeían del intestino” con síntomas de adelgazamiento y debilidad (Caminero, 2013). Sin embargo, no fue hasta finales del siglo XIX, cuando los médicos Samuel Gee en Reino Unido y Christian Herter en Estados Unidos, establecieron los síntomas clásicos de esta enfermedad como son la malabsorción, distensión abdominal y retraso en el crecimiento, entre otros (Yan y Holt, 2009).

En 1920, el tratamiento de la enfermedad aún no se había esclarecido, y la mortalidad en países occidentales como Holanda, oscilaba entre un 10 y 35% de la población celíaca (Yan y Holt, 2009). A principios de los años 50, el médico holandés Willem-Karel Dicke, consiguió establecer, tras numerosas observaciones clínicas, una relación directa entre la exposición a las proteínas del trigo (gluten) y la EC. Por ello, determinó que una dieta libre de estas proteínas era efectiva en sus pacientes, lo que sirvió de precedente para estudiar el papel fundamental del gluten como desencadenante de la enfermedad (Ortigosa, 2008; Yan y Holt, 2009). En 1957, los autores Sakula y Shiner demostraron la existencia de anomalías histológicas en la EC (Sakula y Kiner, 1957) y más tarde, se reveló que era el gluten el responsable de las lesiones en el intestino delgado, que se localizaban fundamentalmente en el duodeno y yeyuno proximal (Rubin et al., 1962).

Desde la década de los 70 hasta la actualidad se ha continuado investigando, descubriendo y publicando numerosos avances para el correcto manejo de la patología, tales como el desarrollo de marcadores serológicos para el diagnóstico o el descubrimiento de los genes de susceptibilidad HLA-DQ2/DQ8 (Ortigosa, 2008). Gracias a estos avances, la EC ha dejado de considerarse una rara enteropatía para convertirse en una enfermedad multiorgánica muy habitual, con predisposición genética (Mustalahti et al., 2010).

En el año 2012, la Sociedad Europea de Pediatría, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) definió la EC como una enfermedad sistémica y crónica de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, desencadenándose una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas de la cebada, avena y centeno. El único tratamiento disponible para esta afección consiste en una dieta sin gluten (DSG) para toda la vida (Ortigosa, 2012).

1.1. Patogenia de la EC

La mayoría de los modelos descritos sobre la patogenia de la EC la consideran una enfermedad sistémica desencadenada por la ingesta de gluten, en la que también concurren factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

1.1.1. El factor desencadenante: el gluten

En 1745, el químico Giacomo Beccari, describió por primera vez el gluten como un material proteico, viscoelástico y cohesivo, que permanece cuando la masa de trigo es lavada para retirar los gránulos de almidón y componentes acuosos (Lamacchia et al., 2014). Estas propiedades convierten al gluten de trigo en una herramienta excelente para la preparación de diversos productos, tales como pan, pasta o galletas. Adicionalmente, se utiliza como espesante de salsas e incluso como aditivo de bebidas alcohólicas y, por ello, es considerado una de las materias primas más cotizadas dentro de la industria alimentaria (Caminero, 2013; Lamacchia et al., 2014). Además, el trigo es uno de los cereales más cultivados y consumidos en el mundo, ya que, es reconocido como una de las fuentes más importantes de carbohidratos, proteínas y fibra de la alimentación humana (Anjun et al., 2007). Por otra parte, el gluten también está presente en otros cereales como la avena, cebada o centeno y las fracciones proteicas que lo componen se han clasificado tradicionalmente según su solubilidad en soluciones hidroalcohólicas en (Osborne, 1924):

-**Gliadinas:** son monómeros de proteínas solubles en soluciones hidroalcohólicas que se dividen según su estructura primaria en: tipo α/β , tipo γ y tipo ω . Son las responsables de las propiedades de viscosidad y extensión en la masa de trigo (Elli et al., 2015).

-**Gluteninas:** son polímeros de proteínas unidos entre sí por enlaces disulfuro intercatenarios. Estas agregaciones proteicas son insolubles en soluciones hidroalcohólicas y se clasifican en: gluteninas de alto peso molecular (HMW, *high molecular weight*) y de bajo peso molecular (LMW, *low molecular weight*) que se encargan de proporcionar elasticidad y cohesividad a la harina de trigo (Pérez, 2017).

Las gluteninas y gliadinas se conocen comúnmente como prolaminas, debido a su alto contenido en prolina (15-20%) y glutamina (30-40%). Las prolaminas se localizan en el endospermo del grano de trigo sirviendo como fuente de nitrógeno para la síntesis de proteínas durante la germinación. Sin embargo, no son exclusivas de este cereal, ya que, proteínas homólogas también están presentes en otros cereales como la cebada y el centeno, recibiendo el nombre de hordeínas y secalinas, respectivamente. Estos cereales se encuentran relacionados evolutivamente y, por ello, sus prolaminas comparten estructuras homólogas

(Tabla 1), al igual que numerosas propiedades fisicoquímicas (Caminero, 2013; Pérez, 2017). Por otro lado, cabe mencionar el interés que suscita las prolaminas de la avena (aveninas), cuya toxicidad para los individuos celíacos se ha demostrado que depende de la variedad empleada (Comino et al., 2011). Así mismo, existen otros cereales con prolaminas no tóxicas para los celíacos, como son el arroz, el maíz, el sorgo y el mijo (Arranz y Garrote, 2016).

Tabla 1. Relación estructural de las prolaminas presentes en trigo, cebada y centeno (modificado según Herrán, 2015).

| PROLAMINAS | | | | | |
|----------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------|---------------|
| | Gliadinas | | | Gluteninas | |
| Trigo | ω -gliadinas | α/β -gliadinas | γ -gliadinas | HMW | LMW |
| Cebada | C-hordeínas | - | γ -hordeínas | B-hordeínas | D-hordeínas |
| Centeno | ω -secalinas | - | γ -secalinas | HMW-secalinas | LMW-secalinas |

1.1.2. El componente inmunológico

Tras la ingesta de gluten, las prolaminas no son totalmente digeridas por las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal debido a su alto contenido en prolina, generando péptidos tóxicos e inmunogénicos que inducen una respuesta innata y adaptativa en el paciente celíaco (**Figura 1**) (Ciccocioppo et al., 2005). Estos péptidos consiguen llegar a la lámina propia intestinal mediante dos vías: la primera de ellas es la vía paracelular, que consiste en un aumento de la permeabilidad intestinal debido a la sobreexpresión de una proteína denominada zonulina; y la segunda ruta, denominada transcelular, que permite el paso de los péptidos por endocitosis (Agarwal et al., 2016).

La **respuesta inmune innata** se encuentra mediada por los péptidos tóxicos del gluten, como el 19-mer, que induce la producción de citoquinas como la interleuquina 15 (IL-15). Esta molécula es responsable de la diferenciación de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) en células *Natural Killer* (NK), así como de su aumento exponencial en el tejido. Además, contribuye al debilitamiento de las uniones estrechas entre los enterocitos, lo que aumenta la permeabilidad intestinal y facilita el paso de los péptidos del gluten a la lámina propia, donde desencadenan la respuesta inmune adaptativa (Arranz y Garrote, 2016).

La **respuesta inmune adaptativa** se produce tras la llegada de los péptidos inmunogénicos a la lámina propia intestinal, tales como el 33-mer, muy resistente a la proteólisis y considerado el principal contribuyente a la inmunogenicidad del gluten. Estos péptidos generan una respuesta celular de tipo Th1 tras la exposición de los péptidos desaminados por

las células presentadoras de antígeno (CPAs). La desaminación se lleva a cabo por una enzima denominada transglutaminasa tisular (tTG). Normalmente, se encuentra inactiva intracelularmente y sólo se activa tras un daño tisular, posiblemente desencadenado por la activación de la respuesta inmune innata. En este proceso, se genera una gran carga negativa en los péptidos inmunogénicos, lo que favorece su unión con las moléculas HLA-DQ2/DQ8 de las CPAs. A continuación, estas células presentan dichos péptidos a los linfocitos T CD4+, lo que desencadena una estimulación de metaloproteasas (MMP) y citoquinas proinflamatorias como interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral (TNF- α). Estos mediadores inmunológicos van a activar a los linfocitos B que se encargan de secretar anticuerpos anti-gliadina y anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG) (Agarwal et al., 2016). El efecto final será una linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y aplanamiento de las vellosidades, desencadenantes de todas las manifestaciones clínicas de la EC (Denham y Hill, 2013).

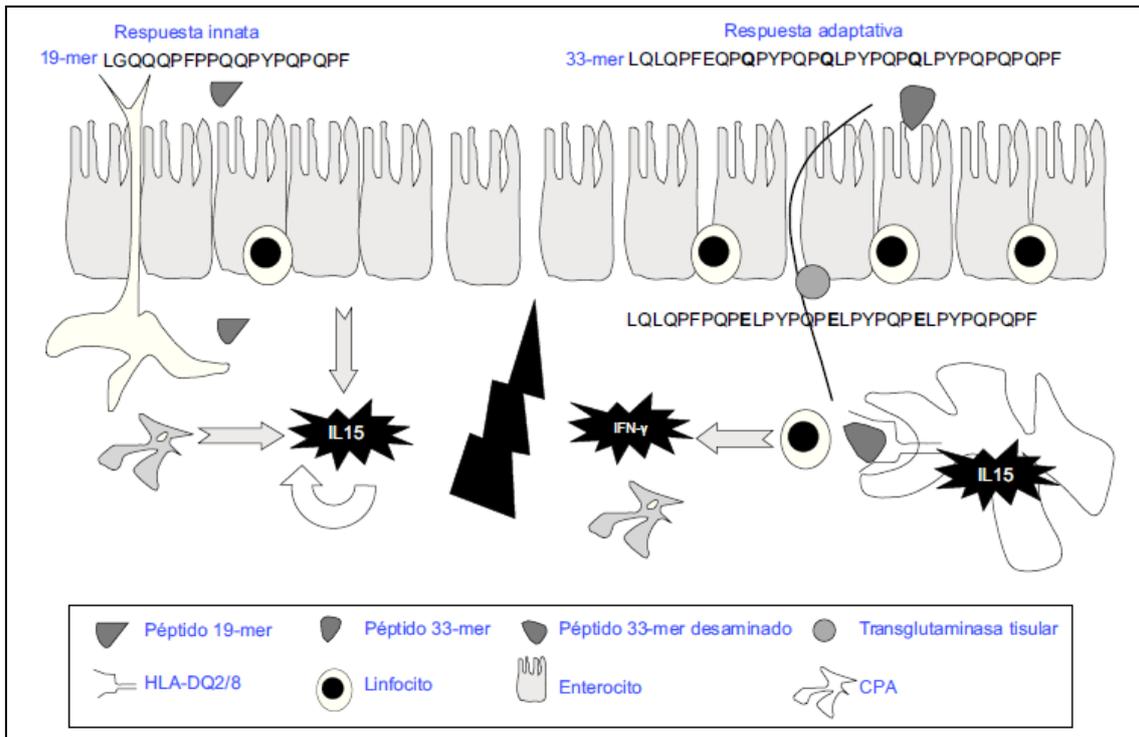


Figura 1. Inmunopatogénesis de la EC (modificado según Arranz, 2010).

1.1.3. El componente genético

El principal factor genético que contribuye al desarrollo de la EC es la presencia de haplotipos codificados por el antígeno leucocitario humano (HLA), concretamente el HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Alrededor del 95% de los pacientes presentan variantes alélicas del HLA-DQ2, mientras que el 5% restante portan moléculas HLA-DQ8. Estos marcadores comprenden el 40% del riesgo genético para la EC, por lo que se considera un factor importante pero no suficiente

para desarrollar la enfermedad. Por otro lado, los genes “no HLA” identificados, contribuyen en menor medida a la patología, ya que, juntos representan sólo un 5% de la susceptibilidad genética. Esto indica que aproximadamente un 50% de los contribuyentes genéticos a la EC aún siguen sin conocerse. Entre los haplotipos reconocidos como “no HLA-DQ2/DQ8”, podemos destacar tres regiones cromosómicas: 5q31-q33 (CELIAC 2), 2q33 (CELIAC 3) y 19p13.1 (CELIAC 4) (Tjon et al., 2011; Megiorni y Pizzuti, 2012).

En los últimos años, se han descubierto 39 loci que contienen 115 genes no HLA involucrados en el control de la respuesta inmune adaptativa. Algunos de ellos están involucrados en la activación de los linfocitos T CD4+ al igual que en la producción de linfocitos B. Además, se ha comprobado un solapamiento de algunos de estos genes con aquellos que intervienen en el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, tales como diabetes mellitus tipo I, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Elli et al., 2015; Schumann et al., 2017).

Finalmente, con respecto al componente hereditario, los familiares de primer grado de un paciente celíaco presentan un riesgo del 7,5% de padecer la enfermedad. Además, es importante destacar que la concordancia entre gemelos monocigóticos para el desarrollo de la EC es de un 75%, una cifra muy alta comparada con otras patologías autoinmunes como la esclerosis múltiple (Schumann et al., 2017).

1.1.4. Otros factores

En la actualidad, se postulan determinados factores ambientales que podrían influir en el desarrollo de la EC. En primer lugar, la introducción de gluten en la dieta de un lactante ha sido una de las cuestiones más controvertidas y discutidas. Diferentes autores recomiendan evitar su ingesta dentro de los primeros tres meses, ya que, el niño genera intolerancia al gluten por inmadurez de su sistema inmunológico (Agarwal et al., 2016; Lebwhol y Murray, 2016). De hecho, según las últimas recomendaciones de la ESPGHAN, conviene introducir el gluten en el período de 4 a 7 meses de edad, en pequeñas cantidades y de forma gradual, manteniéndose en ese intervalo la lactancia materna (Ribes et al., 2015). Otro de los factores que se debate es si la infección por determinados microorganismos (rotavirus y adenovirus), durante la infancia, pueda actuar como desencadenante de la enfermedad (De Re et al., 2017). Así mismo, recientemente se ha descrito un aumento de bacterias intestinales Gram negativas y una reducción de bifidobacterias en los pacientes celíacos, por lo que se investiga a la microbiota intestinal como otro factor predisponente para el desarrollo de esta enfermedad (Parzanese et al., 2017).

1.2. Manifestaciones clínicas de la EC y otras patologías relacionadas con el gluten

Lo que en principio parecía una enfermedad que se diagnosticaba sólo en niños, se ha demostrado que puede afectar a personas de cualquier edad, siendo diagnosticada a edades cada vez más avanzadas e identificando con más frecuencia a pacientes adultos y celíacos potenciales (Nunes et al., 2017). Así, las manifestaciones clínicas de la EC varían en función de la edad. Por ejemplo, en el caso de los niños es común la aparición de síntomas digestivos, tales como diarrea crónica y distensión abdominal. No obstante, vómitos, anorexia e irritabilidad también suelen ser frecuentes (Polanco et al., 2009). En la adolescencia predominan la anemia, síntomas neurológicos y retraso en el crecimiento (Kamboj y Oxetenko, 2017) y en la edad adulta, las manifestaciones digestivas son menos frecuentes, adquiriendo una gran relevancia las extra-intestinales. Éstas pueden desencadenarse como consecuencia directa de mecanismos autoinmunes que se ponen en marcha en el transcurso de la enfermedad, como la dermatitis herpetiforme o lesiones en el sistema nervioso central. En otras ocasiones, estas manifestaciones están relacionadas con la inflamación o malabsorción presentes en la EC, incluyendo anemia, infertilidad, osteoporosis, y síntomas neuropsiquiátricos o neuromusculares (**Tabla 2**) (Nunes et al., 2017). Adicionalmente, la enfermedad puede cursar de manera asintomática en función del individuo y es conocida como EC asintomática (Herrera et al., 2009).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas según la edad (modificado según Polanco et al., 2009)

| SÍNTOMAS | | |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Niños | Adolescentes | Adultos |
| Diarrea | Frecuentemente asintomáticos | Dispepsia |
| Anorexia | Dolor abdominal | Diarrea crónica |
| Vómitos | Cefalea | Dolor abdominal |
| Tristeza | Estreñimiento | Dolores óseos y articulares |
| Dolor abdominal | Menarquía retrasada | Infertilidad |
| SIGNOS | | |
| Niños | Adolescentes | Adultos |
| Malnutrición | Talla baja | Edemas periféricos |
| Distensión abdominal | Debilidad muscular | Neuropatía periférica |
| Talla baja | Anemia ferropénica | Miopatía proximal |
| Anemia ferropénica | Artritis, osteopenia | Malnutrición |
| Hipotrofia muscular | Aftas orales | Anemia ferropénica |

Hasta hace pocos años, los criterios diagnósticos y condiciones asociadas a la EC no se encontraban totalmente definidos. Debido a este problema, un conjunto de 16 expertos en el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad, se reunieron en Oslo (Noruega) en el año 2011, con el objetivo de establecer de forma clara y precisa, una serie de términos que reflejaran con exactitud la variedad de manifestaciones clínicas que puede presentar esta patología (Ludvigsson et al., 2013). Estos términos son los siguientes:

- **EC clásica**: suele aparecer durante los primeros dos años de vida. Tras la introducción de gluten en la dieta de niños celíacos, éstos empiezan a presentar signos y síntomas de malabsorción, tales como pérdida de peso, diarrea crónica, distensión abdominal, retraso en el crecimiento y anemia ferropénica (Iwanczak et al., 2013). Este término engloba a los síntomas más característicos de la enfermedad, pero no por ello indica que sean los más habituales o “típicos”. Por esta razón, se evita el uso del término “EC típica”.
- **EC no clásica**: aparece sin signos y síntomas de malabsorción. En los últimos años, se ha convertido en un modo de presentación predominante en adolescentes con sintomatología variada, como dolor abdominal o problemas neurológicos (Saeed et al., 2017).
- **EC sintomática**: este término incluye las manifestaciones intestinales y extra-intestinales de la enfermedad, que se encuentran claramente relacionadas con la ingesta de gluten.
- **EC asintomática**: sustituye al término “EC silente”. Se caracteriza por la ausencia de síntomas evidentes y es diagnosticada a través de pruebas serológicas positivas, seguida de una confirmación mediante biopsia duodenal. Suele aparecer en pacientes con enfermedades o condiciones que predisponen a desarrollar la EC. Entre ellas, destacan la diabetes mellitus de tipo 1, el síndrome de Down o los familiares de primer grado.
- **EC potencial**: previamente conocida como “EC latente”, aparece en pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas pero con biopsia intestinal normal. Además, presentan un alto riesgo de desarrollar la enfermedad en un futuro (Saeed et al., 2017).
- **EC subclínica**: EC con manifestaciones que se encuentran por debajo del umbral de detección clínica. Estos pacientes suelen referir los conocidos como “signos o síntomas de laboratorio”, como anemia ferropénica u osteoporosis (Ludvigsson et al., 2013).

- **EC refractaria:** EC con síntomas persistentes de malabsorción y atrofia vellositaria a pesar de una adherencia a una dieta libre de gluten durante más de un año (van Beurden, 2016).

Por otro lado, es conveniente diferenciar otros términos que suelen confundirse con la EC debido a su similitud tanto en la sintomatología como en el tratamiento, y que son los siguientes:

- **Alergia al trigo:** la presencia de diversos alérgenos en el trigo desencadena una respuesta inmunológica mediada por la inmunoglobulina E (IgE). La exposición a este cereal puede dar lugar a manifestaciones severas como anafilaxia, vómitos, dolor abdominal o dermatitis atópica. Actualmente, el único tratamiento disponible es la eliminación del trigo de la dieta (Cianferoni, 2016).
- **Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC):** se caracteriza por la aparición de manifestaciones intestinales y extra-intestinales tras la ingesta de gluten en aquellos individuos que no se ven afectados por la EC o la alergia al trigo. Aún no se sabe si se trata de un desorden permanente o transitorio, e incluso si está directamente relacionado con la dosis de gluten ingerida. Sí se sabe con certeza que la afección transcurre sin atrofia vellositaria y con marcadores serológicos negativos y que una dieta sin gluten es efectiva en estos pacientes (Vázquez-Roque y Oxetenko, 2015; Rashid y Lee, 2016).

1.3. Diagnóstico de la EC

Hasta los años 50, la EC era considerada una patología con baja tasa de diagnóstico debido a su gran variedad de manifestaciones clínicas. Debido a ello, únicamente era identificada en aquellos pacientes con síntomas de malabsorción (Kelly et al., 2015). Sin embargo, esta dinámica cambió a raíz del desarrollo de la biopsia duodenal, el análisis serológico y el estudio de la historia clínica y genética del paciente. Dichos avances permitieron discernir la EC de otros desórdenes relacionados y diagnosticar con precisión a un mayor número de enfermos (Kaswala et al., 2015). Aún así, a día de hoy se considera una enfermedad infradiagnosticada de tal forma que sólo el 15% de estos enfermos tiene un diagnóstico adecuado.

El **análisis serológico** constituye el primer paso en el diagnóstico de la EC. Su objetivo es la identificación de posibles enfermos, sobre todo en el caso de familiares de alto riesgo o con enfermedades asociadas a la EC. Las pruebas serológicas estándares permiten detectar la presencia de: anticuerpos anti-endomisio (EMA) y anti-tTG. Los estudios realizados para la

medición de los anti-tTG presentan una gran especificidad y sensibilidad (95 y 93% respectivamente). Debido a estos datos, es el biomarcador más usado para realizar este tipo de diagnóstico (Kowalski et al., 2017). Por otro lado, a pesar de que la especificidad para el EMA es cercana al 100%, el gran coste de las técnicas empleadas y la necesidad de mayor tiempo para llevarlas a cabo relevan al segundo lugar a este inmunoensayo. A pesar de ello, cuando la medición de ambos anticuerpos es concordante, su especificidad y sensibilidad son cercanas al 100% (Araya y Bascuñán, 2014).

Tras el estudio serológico, se realiza una **biopsia duodenal** para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Ambas pruebas deben llevarse a cabo antes de la retirada de gluten de la dieta del paciente. Los principales cambios histológicos que se observan en el intestino delgado de un enfermo son: linfocitosis intraepitelial, atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas, tal y como se describe en la clasificación de Marsh (**Figura 2**) (Hindryckx et al., 2016).

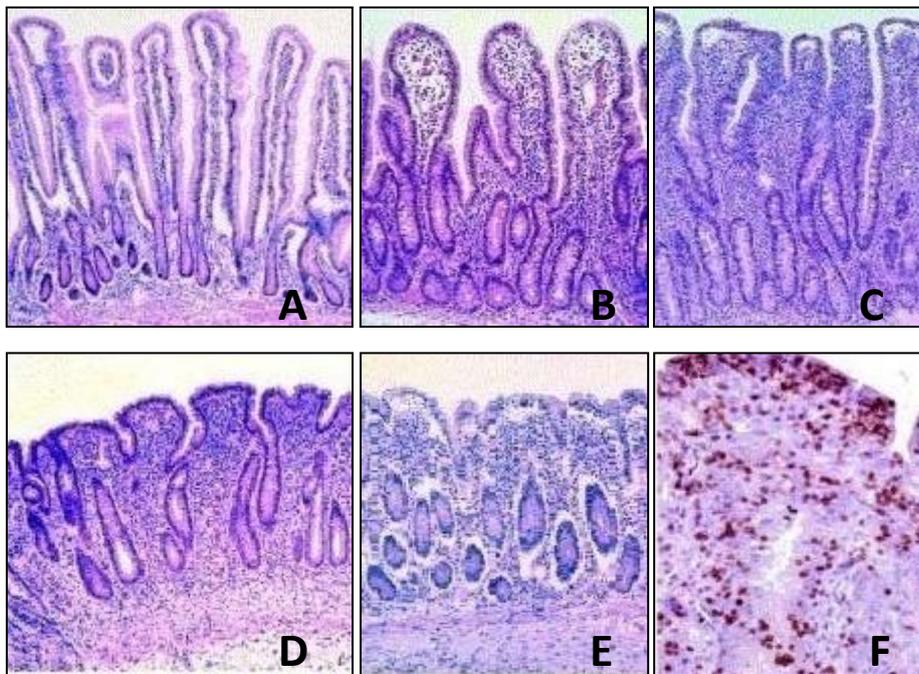


Figura 2. Biopsias duodenales de pacientes con EC. (A-E) Diferentes grados de lesión intestinal según la clasificación de Marsh. **(A) Marsh I:** enteritis linfocítica (inflamación intestinal sin atrofia vellositaria). **(B) Marsh II:** enteritis linfocítica con hiperplasia de las criptas. **(C) Marsh IIIA:** atrofia vellositaria parcial (vellosidades aplanadas y aumento de altura de las criptas). **(D) Marsh IIIB:** atrofia vellositaria subtotal (vellosidades atrofiadas, pero aún reconocibles). **(E) Marsh IIIC:** atrofia vellositaria total. **(F)** Presencia aumentada de LIEs (modificado según Green et al., 2005).

Recientemente, se ha desarrollado una nueva prueba para individuos con bajos niveles de IgA (<0,2g/L), lo que resulta hasta veinte veces más común en pacientes celíacos que en la población general (Pelkowsky y Viera, 2014). Para detectar este déficit, se recomienda la medición de los anticuerpos IgG antipéptidos desaminados de gliadina (IgG PDG) y, si el laboratorio no dispone de ellos, el análisis de los anticuerpos IgG anti-tTG también puede llevarse a cabo (anti-tTG IgG) (Rashid y Lee, 2016).

Por otro lado, cabe destacar que los niños menores de 2 años pueden diagnosticarse sin necesidad de biopsia, siempre y cuando presenten niveles de anti-tTG y EMA diez veces superiores al valor normal y sean HLA-DQ2/DQ8 positivos (Husby et al., 2012). En último lugar, la ausencia de los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 permite excluir casi siempre del diagnóstico a la EC, ya que, su valor predictivo negativo es del 99% (Kelly et al., 2015).

1.4. Epidemiología de la EC

Durante muchos años, la EC fue considerada un desorden poco frecuente que afectaba mayoritariamente a niños nacidos en Europa. Sin embargo, la enfermedad presenta una incidencia mundial y creciente que se manifiesta a través de diferentes grupos étnicos. Diversos estudios han establecido que la prevalencia de la EC en Australia, Norte de África, India o algunos países occidentales es del 1%, mientras que en Estados Unidos este porcentaje se reduce al 0,8%. Algunas de las regiones más afectadas por la enfermedad se encuentran en Sahara, Asia o Sudamérica, donde la tasa de enfermos oscila entre el 1 y 5% de sus habitantes (**Figura 3**). Estos picos de prevalencia se deben principalmente a la genética en determinadas zonas geográficas y a la globalización de los mercados, que ha facilitado el acceso e incorporación del trigo a la dieta humana (Schuppan y Zimmer, 2013; Green et al., 2015).

A día de hoy, la mayoría de individuos diagnosticados con EC manifiestan los síntomas clásicos de la enfermedad, mientras que los casos no diagnosticados corresponden en gran medida a pacientes asintomáticos o con síntomas extra-intestinales (Parzanese et al., 2017). Por otra parte, algunos expertos han confirmado que el género femenino se ve más afectado por la EC que el masculino (hasta dos veces más). A pesar de ello, se piensa que la diferencia entre ambos sexos desaparece a partir de los 65 años (Green et al., 2015; Moscoso y Quera, 2015).

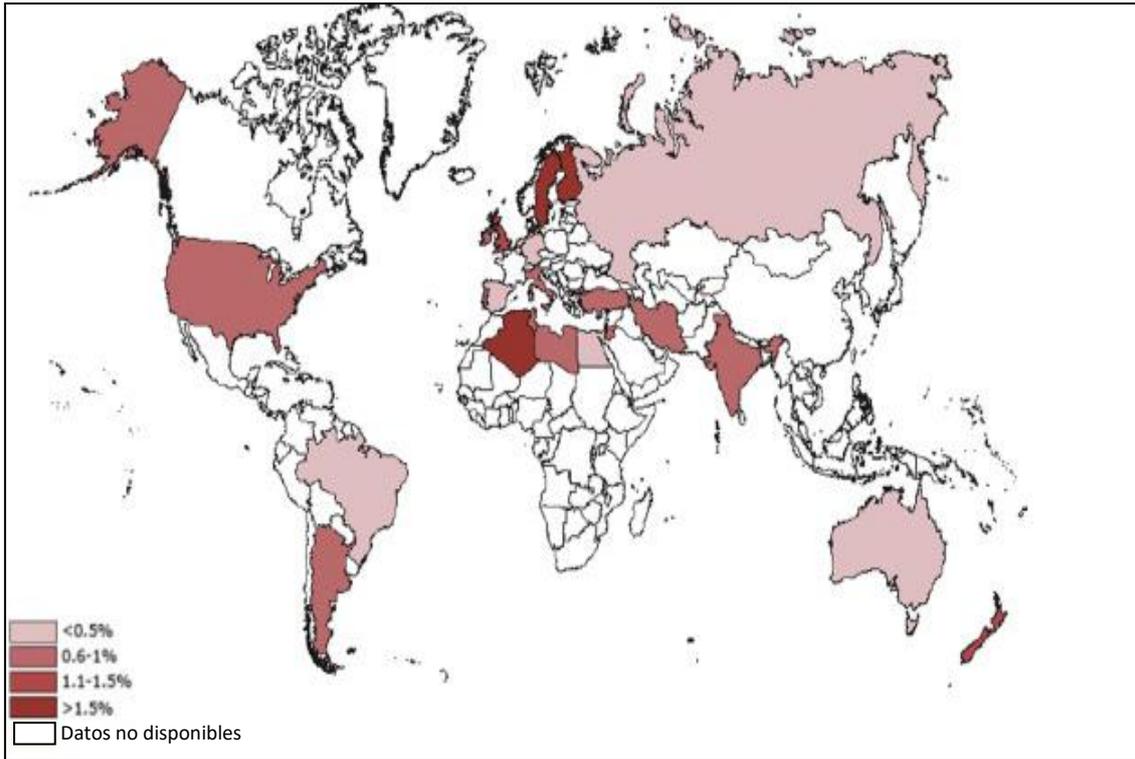


Figura 3. Prevalencia mundial de la EC (modificado según Lionetti y Catassi, 2014).

2. OBJETIVOS

En un principio, la EC era considerada una patología que afectaba únicamente a niños de origen caucásico, sin embargo, hoy en día se ha demostrado su prevalencia a nivel mundial siendo también diagnosticada en individuos adultos. Además, el número de enfermos celíacos ha aumentado en los últimos años debido a la mejora de los métodos diagnósticos. Actualmente, el único tratamiento para la EC se basa en una DSG durante toda la vida del paciente, con el fin de alcanzar una remisión tanto clínica como histológica y evitar las complicaciones a largo plazo. A pesar de ello, las transgresiones dietéticas y la exposición a pequeñas cantidades de gluten siguen siendo muy habituales entre los celíacos, lo que justifica el uso de técnicas de seguimiento para lograr una adherencia completa a esta dieta.

Con estos antecedentes el **OBJETIVO GENERAL** de este Trabajo de Fin de Grado fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la dieta libre de gluten como tratamiento actual de la EC, evaluando los métodos de monitorización disponibles para asegurar su cumplimiento y examinando las nuevas estrategias terapéuticas que se encuentran en fase de estudio.

Para conseguir dicho **OBJETIVO GENERAL** se plantearon los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

- Analizar las pautas dietéticas de la dieta libre de gluten y su importancia para los pacientes celíacos.
- Estudiar las nuevas alternativas terapéuticas en desarrollo que complementen o mejoren el tratamiento actual de la enfermedad celíaca.
- Conocer y valorar los diferentes métodos de monitorización de la dieta libre de gluten en el paciente celíaco.

3. METODOLOGÍA

La realización del presente trabajo se ha llevado a cabo gracias a la consulta tanto de fuentes primarias (libros de texto, y tesis doctorales) como de fuentes secundarias (revisiones bibliográficas y bases de datos).

Libros de texto y tesis doctorales utilizadas:

- **Arranz E, Garrote JA.** Enfermedad celíaca: introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. 3ª ed. Madrid: Ergón; 2016.
- **Brenes-Piño F, Herrera A.** Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1ªed. Barcelona: OmniaScience; 2013.
- **Caminero A.** Estudio de la microbiota intestinal asociada al consumo de gluten en humanos (Tesis doctoral). León; 2013.
- **Herrán AR.** Papel de la microbiota humana en el metabolismo del gluten. (Tesis Doctoral). León; 2015.
- **Pérez J.** Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celiaca y la salud humana (Tesis doctoral). León; 2017.
- **Polanco I, Álvarez R, Argüelles F, Arranz E, Bousoño C, Calvo MC et al.** Enfermedad celíaca presente y futuro. 1ªed. Madrid: Ergón; 2013.
- **Polanco I, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchón L et al.** Libro blanco de la enfermedad celiaca. 1ªed. Madrid: ICM; 2009.

Bases de datos utilizadas:

- **Pubmed** (*National Center for Biotechnology*, 2015): servicio de acceso libre que cuenta con revisiones bibliográficas y con artículos científicos relacionados con el campo de la biomedicina y las ciencias de la vida.
- **Medline Plus** (*U.S. National Library of Medicine*, 2015): página web que incluye información de enfermedades y sus respectivos tratamientos.
- **Scopus** (Scopus, 2015): base de datos multidisciplinar que alberga información de artículos científicos, libros y conferencias.

Para encontrar artículos y revisiones bibliográficas útiles en la elaboración de este trabajo, se recurrió al uso de palabras claves, siendo éstas en su mayoría en inglés, obteniéndose de esta manera mejores resultados en la búsqueda de información. Del mismo modo, los estudios existentes sobre la EC quedaron delimitados a aquellas revisiones y artículos más recientes,

excepto algunas revisiones más antiguas, que no se descartaron debido al interés que suscitaban.

Para la introducción, las palabras claves empleadas fueron las siguientes: *“celiac disease history”, “celiac disease review”, “clinical manifestations of celiac disease”, “diagnosis celiac disease”, “immune response celiac disease”, “genetic celiac disease”, “pathogenesis celiac disease”* y *“epidemiology celiac disease”*. En el apartado de resultados y discusión se emplearon palabras claves como: *“treatment celiac disease”, “monitoring gluten free diet in celiac disease”, “follow-up celiac disease”, “compliance gluten free diet”, “symptoms celiac disease”, “serology celiac disease”, “biopsy celiac disease”, “questionnaire celiac disease”, “dietary interview celiac disease”, “feces celiac disease”, “urine celiac disease”,* y *“other markers in celiac disease”*.

Por último, se procedió a la recopilación y análisis de la información obtenida, con el fin de seleccionar las partes más interesantes para la realización de esta revisión. De este modo, se organizó y estructuró toda la información para cumplir los objetivos propuestos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Tratamiento de la EC

4.1.1. Dieta sin gluten

El único tratamiento conocido y efectivo para la EC se basa en una DSG durante toda la vida. Para ello, el paciente celíaco debe excluir de la dieta a cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y los híbridos como el kamut o triticale (Ludvigsson et al., 2014). En su lugar, debe recurrir a productos naturales y libres de gluten, cuyo valor nutricional sea semejante al de los alimentos que hay que evitar. Algunos ejemplos de estos productos son: hortalizas, frutas, verduras y ciertos cereales como el maíz o el arroz (**Tabla 3**) (Arranz y Garrote, 2016). En la mayoría de los casos, poner en práctica esta dieta supone una mejora de los síntomas clínicos en varias semanas, desaparición de los marcadores serológicos a partir de los 6 meses y una remisión de los cambios en el intestino delgado en un intervalo de 1 a 5 años. Así mismo, se reduce el riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la EC tales como linfoma no Hodgkin, infertilidad, osteoporosis e incluso cáncer intestinal, entre otros (Dowd et al., 2014; Poplawska, 2015).

Tabla 3. Selección de alimentos sin gluten (permitidos en la EC) y con gluten (prohibidos en la EC).* Se consideran libres de gluten si están frescos o congelados en conserva natural. ** Harinas de trigo, cebada, centeno y avena. *** Productos elaborados a partir de harinas o cereales con gluten (modificado según Arranz y Garrote, 2016).

| <u>ALIMENTOS SIN GLUTEN</u> | <u>ALIMENTOS CON GLUTEN</u> |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Leche, queso y huevos | <ul style="list-style-type: none">• Harinas con gluten** |
| <ul style="list-style-type: none">• Verduras, frutas y hortalizas | <ul style="list-style-type: none">• Pan, pasta, galletas y tartas*** |
| <ul style="list-style-type: none">• Legumbres , arroz y maíz | <ul style="list-style-type: none">• Higos secos |
| <ul style="list-style-type: none">• Carnes , pescados y mariscos* | <ul style="list-style-type: none">• Whisky y algunos licores*** |
| <ul style="list-style-type: none">• Vinagre, refrescos y vino | <ul style="list-style-type: none">• Bebidas malteadas (cerveza)*** |
| <ul style="list-style-type: none">• Aceite, azúcar y mantequillas | <ul style="list-style-type: none">• Almidones, féculas o sémolas*** |

Según el Codex Alimentarius, un alimento sin gluten no debe contener más de 20 mg de gluten por kilogramo de producto (20 ppm) para ser considerado apto para el consumo celíaco

(Catassi et al., 2007; Leonard et al., 2017). En la actualidad, el control de este tipo de alimentos ha mejorado gracias a la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS), quien regula y garantiza la ausencia de gluten en los productos alimenticios con el símbolo de la “espiga barrada” (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). No obstante, es aconsejable que los pacientes celíacos revisen la composición nutricional de los alimentos manufacturados denominados “sin gluten” antes de comprarlos, ya que, al no utilizar gluten, suelen llevar añadidos azúcares y grasas saturadas para mejorar su aspecto y palatabilidad (Pérez, 2017).

4.1.2. Suplementos alimenticios

Una vez implementada la DSG, los individuos celíacos suelen referir deficiencias nutricionales por problemas de malabsorción y, con frecuencia, requieren una adecuada reposición de hierro, calcio, vitamina D, vitamina B12 o ácido fólico (Vici et al., 2016). En algunas ocasiones, ciertos enfermos también precisan de una reposición puntual de otros micronutrientes como la vitamina A, C y E o de ciertos minerales como el cobre, magnesio o zinc. La administración oral del hierro puede resultar controvertida, ya que, su absorción es pobre y mal tolerada en casos de atrofia vellositaria. De hecho, en pacientes con anemia intensa, se prefiere la administración de hierro intravenoso para conseguir un aumento rápido y efectivo de los niveles de hemoglobina (Salvadori et al., 2016). Por otro lado, cabe destacar el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis fuertemente ligadas a la EC no tratada. En este caso, se recomienda un consumo mínimo de 1500 mg de calcio diariamente. Del mismo modo, se aconseja un estilo de vida saludable y el cumplimiento de la DSG de manera estricta, ya que, conlleva una mejora en la densidad mineral ósea en un gran número de enfermos (Krupa-Kozak, 2014). Además, es frecuente que la DSG sea baja en fibra, por lo que se debe aconsejar a los celíacos el consumo regular de legumbres, patatas, verduras y frutas para evitar episodios de estreñimiento (Polanco et al., 2009).

4.1.3. Terapias alternativas

La DSG se considera segura y efectiva, pero su mantenimiento de modo indefinido puede tener implicaciones tanto a nivel social, por el miedo a ingerir alimentos contaminados con gluten fuera del hogar, como a nivel económico, debido al coste elevado de los productos sin gluten (Herrán, 2015). Por esta razón, numerosos investigadores han comenzado la búsqueda de terapias alternativas basadas en el conocimiento de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la EC tales como la alteración en la permeabilidad de la mucosa, el agente desencadenante (gluten), los procesos autoinmunes o la respuesta inflamatoria intestinal. Un

ejemplo de estas terapias en fase de investigación son: ALV003 y AN-PEP, proteasas que degradan el gluten en el lumen gastrointestinal con el propósito de evitar la generación de péptidos inmunogénicos (Moscoso y Quera, 2016). Otras opciones en fase de estudio son: LARAZOTIDE, considerado un modulador que evita el incremento de la permeabilidad intestinal; NEXVAX 2, vacuna que desensibiliza a los pacientes que portan los alelos HLA-DQ2/DQ8 y el polímero BL-7010, que se une al gluten y lo secuestra con el fin de evitar el comienzo de la cascada inmunológica. También se está investigando tanto la obtención de harinas de trigo con menor contenido en gluten tóxico para los celíacos como el desarrollo de moduladores de la respuesta inflamatoria intestinal (antiinflamatorios, anti-IL-15 o anti-TNF α) (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). Es importante remarcar que estas son las estrategias terapéuticas que se encuentran en las fases más avanzadas de estudio clínico y, por lo tanto, se postulan como “complementos” para evitar el daño tras pequeñas contaminaciones o transgresiones en la dieta, pero en ningún caso, sustituirían a la DSG (Arranz y Garrote, 2016).

4.2. Monitorización de la EC

El mantenimiento de la DSG representa la clave del éxito en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, las transgresiones en la dieta son relativamente frecuentes (17-80%) entre los pacientes celíacos (Comino et al., 2016). De hecho, a veces ocurren de forma voluntaria, habitualmente por rechazo a la DSG o por la preocupación social de no ser aceptados en determinados ambientes, lo que resulta común en celíacos adolescentes y adultos. En otras ocasiones, las transgresiones son de carácter involuntario, principalmente debidas a contaminaciones trazas de gluten en los alimentos (Arranz y Garrote, 2016). No obstante, el cumplimiento suele ser más alto en los niños, ya que, son altamente dependientes de los padres, quienes asumen por completo la responsabilidad de alimentarlos adecuadamente (Polanco et al., 2013; Comino et al., 2016; Samasca et al., 2017).

La cronicidad de la EC justifica el seguimiento de los pacientes celíacos desde el diagnóstico hasta el control de los enfermos en la DSG (**Figura 4** y **Figura 5**). Adicionalmente, el carácter sistémico de la patología aconseja un abordaje multidisciplinar, incluyendo no sólo al gastroenterólogo, sino también a todos los especialistas implicados en el manejo de las distintas manifestaciones clínicas o patologías asociadas a la EC (gastroenterólogo, dermatólogo, hematólogo, neurólogo u otros) (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

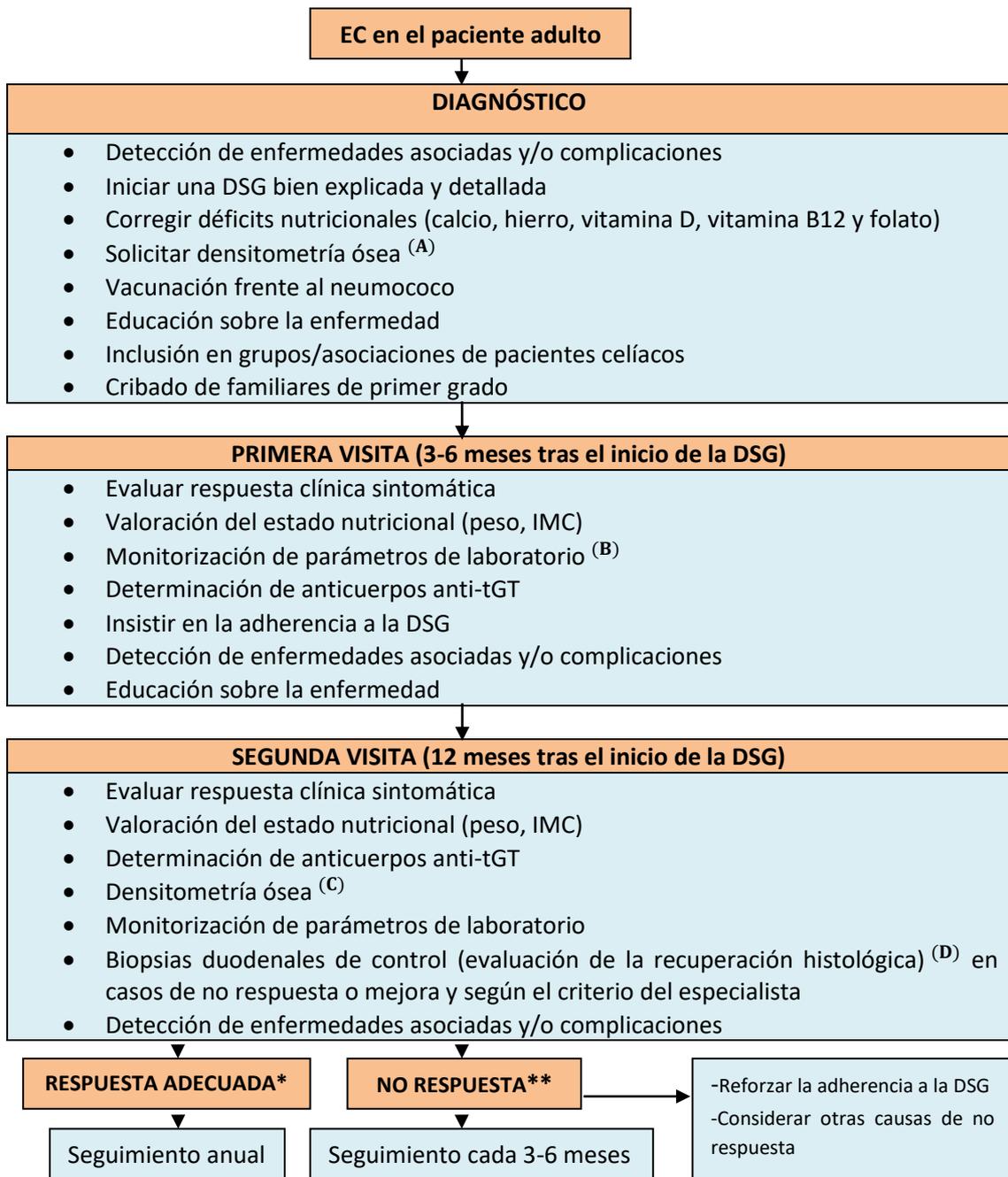


Figura 4. Algoritmo para el seguimiento en el paciente celíaco adulto. (A) Valorar la hormona paratiroidea en caso de osteopenia. (B) Pruebas de laboratorio: hemograma, pruebas de función hepática y renal, electrolitos, glucosa, proteínas totales, albúmina, hierro, calcio, magnesio, fósforo, folato y vitamina B12. TSH anual en pacientes asintomáticos. (C) Repetir cada año si se detecta osteoporosis en el momento del diagnóstico o cada 3-5 años si factores de riesgo. (D) Repetir al inicio de la DSG tras 1 ó 2 años según respuesta. **Respuesta adecuada***: remisión sintomática y serología negativa. **No respuesta****: persistencia de los síntomas y/o déficits nutricionales y/o serología positiva y/o atrofia vellositaria. IMC: índice de masa corporal (modificado según Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

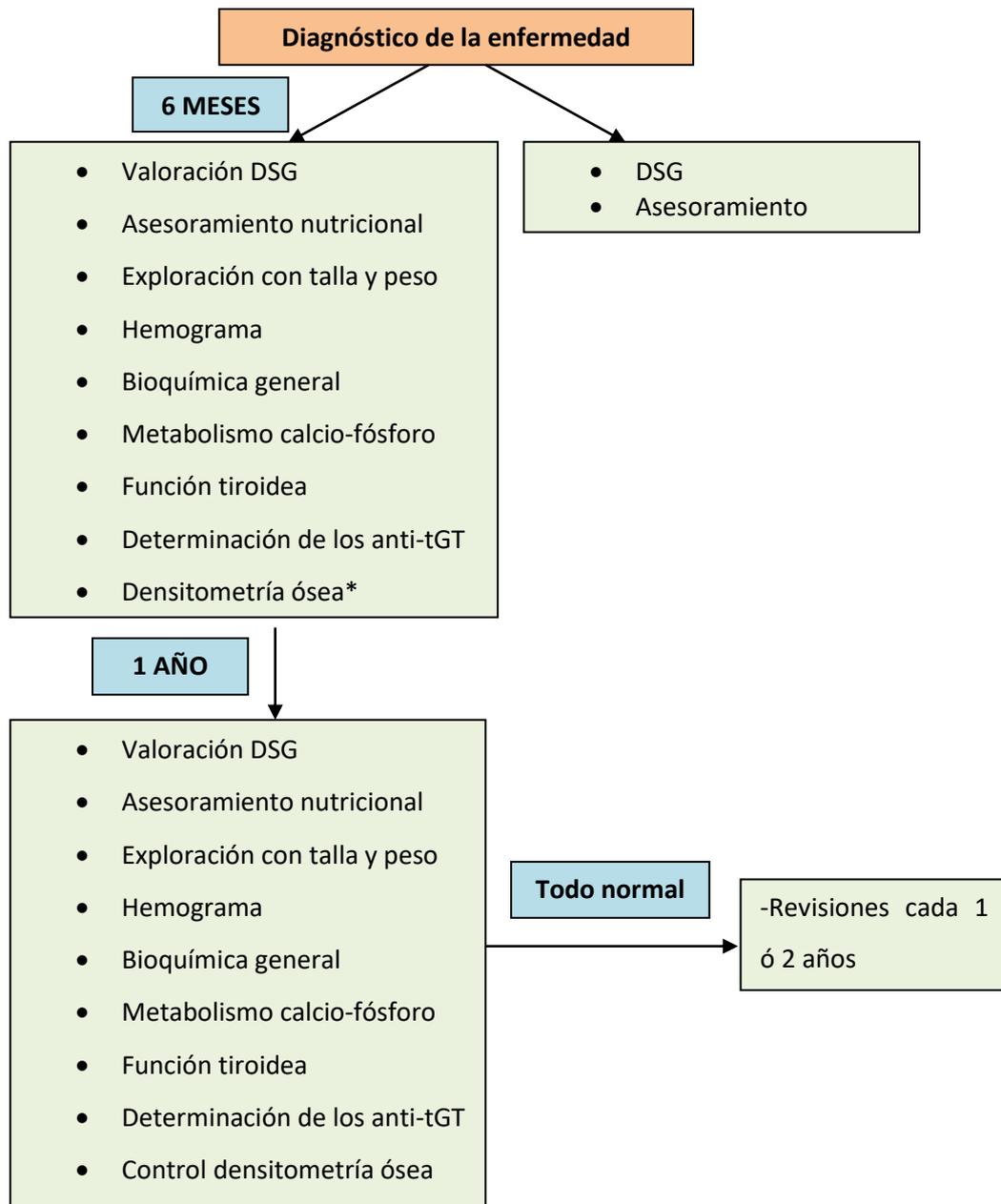


Figura 5. Algoritmo para el seguimiento en el paciente celíaco pediátrico. *A partir de los 10 años (modificado según Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018).

Los objetivos principales del seguimiento a largo plazo del paciente celiaco incluyen:

- **La confirmación del diagnóstico mediante la evaluación de la respuesta a una DSG estricta.**
- **La educación sobre la enfermedad y medidas de soporte.**
- **La detección precoz de enfermedades asociadas y/o complicaciones.**
- **La monitorización del grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas, reforzando en cada visita la importancia de su cumplimiento.**

Concretamente, la monitorización de la adherencia dietética se puede evaluar mediante diferentes métodos tales como: evaluación sintomática, entrevistas dietéticas y encuestas validadas, pruebas serológicas, biopsias duodenales, determinación de los GIP en heces y en orina así como otros marcadores que miden la alteración de la permeabilidad intestinal o la huella metabólica en los individuos celíacos (Ludvigsson et al., 2014; Moreno et al., 2017b).

4.2.1. Evaluación sintomática

El seguimiento de las manifestaciones y síntomas gastrointestinales se utiliza como indicador para constatar la mejora y evolución en la EC. Una vez comenzada la DSG, se valora la ausencia o persistencia de síntomas digestivos tales como diarrea, indigestión, dolor abdominal o estreñimiento (Laurikka et al., 2016). De forma habitual, estos síntomas son evaluados en cada visita al gastroenterólogo, tal y como se especifica en el algoritmo anterior (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). No obstante, el síndrome del intestino irritable (SII) es reconocido como el desorden gastrointestinal más frecuente en la población (hasta en un 20% de los individuos), y se ha demostrado que la EC comparte numerosas manifestaciones digestivas con esta patología. Por este motivo, el SII se considera una causa frecuente que puede atrasar o confundir el diagnóstico de EC (Sainsbury et al., 2013). También se ha comprobado la existencia de casos donde subyace el daño intestinal a pesar de que el individuo no manifieste ninguna sintomatología (Lähdeaho et al., 2011). Además, existe una gran proporción de pacientes asintomáticos o con síntomas extra-intestinales, por lo que la sintomatología debe ser valorada junto con otros parámetros en la evolución del paciente celíaco (Sharkey et al., 2013).

4.2.2. Entrevistas dietéticas y encuestas validadas

Al inicio del tratamiento, es aconsejable que los pacientes celíacos acudan a entrevistarse con un nutricionista o dietista experto para aprender qué es y cómo se logra una DSG. Así pues, la planificación de una dieta equilibrada, variada, libre de gluten y adaptada a las necesidades de los enfermos constituye el abordaje inicial en la prescripción dietética (Ciacci et al., 2015). No obstante, la labor de los profesionales no consiste sólo en educar dietéticamente a los sujetos celíacos, sino también en darles apoyo, motivación y consejo sobre el nuevo estilo de vida al que deben adaptarse (**Figura 6**) (See et al., 2015).

Por otro lado, la realización de cuestionarios y encuestas validadas se usan para obtener datos sobre la adherencia al tratamiento. En un estudio con más de 500 celíacos, se concluyó que un 65% de los casos cumplía estrictamente la dieta, mientras que un 31% manifestaba una adherencia parcial y un 4% ninguna adherencia. Además, un 60% de los pacientes admitió

tener dificultad a la hora de cumplir el tratamiento (Barratt et al., 2011). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los cuestionarios dietéticos dependen de la subjetividad del paciente porque confían en su conocimiento sobre la DSG. De igual forma, las entrevistas cuentan con la desventaja de no estar aún estandarizadas, lo que limita su precisión, comparabilidad y reproducibilidad (Aranda y Araya, 2016). Además, numerosos centros han notificado la falta de personal cualificado para llevar a cabo este tipo de entrevistas (Leffler et al., 2009).

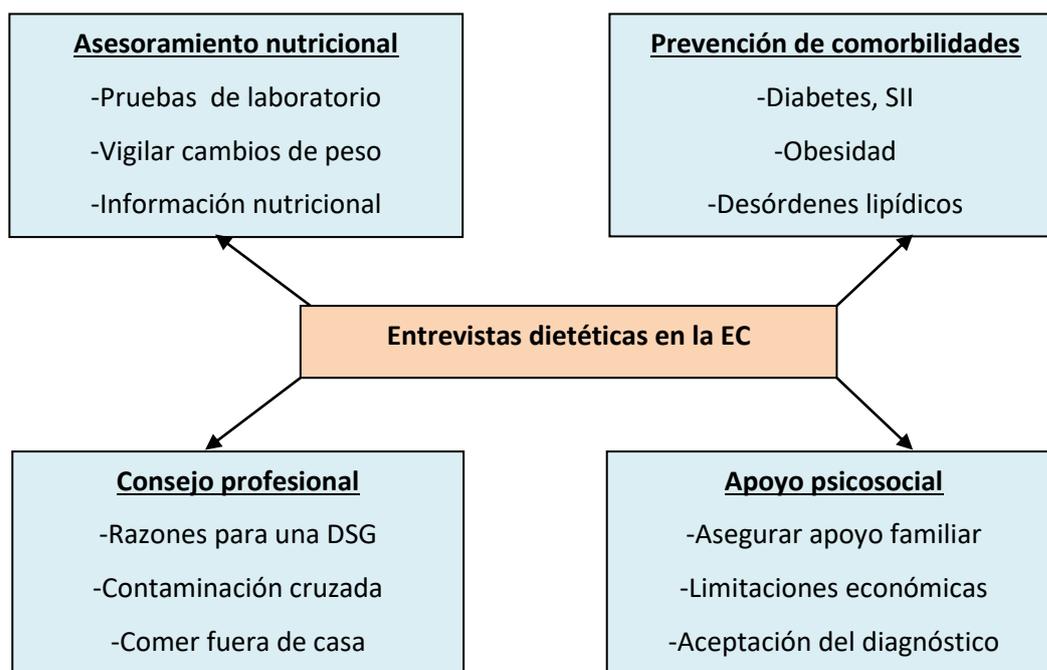


Figura 6. Papel del nutricionista/dietista en las entrevistas dietéticas a un paciente celíaco (modificado según See et al., 2015).

4.2.3. Pruebas serológicas

En la EC, la medida de anticuerpos anti-tTG, EMA y anti-PDG se realiza en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes tras la primera visita al facultativo (3-6 meses tras iniciar la DSG) (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). Además, constituyen la principal herramienta para el diagnóstico y seguimiento de la EC. La detección de los anticuerpos anti-gliadina también se utilizaba con este mismo propósito, sin embargo, debido a su menor especificidad y sensibilidad, fueron rápidamente reemplazados por los anticuerpos anteriormente mencionados (Adriaanse y Leffler, 2015).

Hoy en día, la disponibilidad de una amplia gama de ensayos serológicos se ha convertido en un hecho plausible. Sin embargo, estas pruebas cuentan con la desventaja de que pueden detectar epítomos diferentes o contar con anticuerpos con menor avidéz o especificidad

(Shomaf et al., 2017). Adicionalmente, la falta de valores límite o rangos estandarizados dificultan la comparabilidad entre los distintos resultados. Por todo ello, numerosos expertos han dirigido su estudio a la mejora de estos análisis, con el único objetivo de optimizar tanto la investigación clínica como el cuidado de los enfermos (Adriaanse y Leffler, 2015).

Diversos autores han demostrado la falta de concordancia entre los niveles de anticuerpos y la recuperación intestinal tras iniciar la DSG. Este suceso podría deberse a la baja sensibilidad de las pruebas serológicas (por debajo del 50%) para detectar atrofia vellositaria persistente en individuos que han comenzado una DSG (Silvester et al., 2017). También se ha comprobado que la exposición a pequeñas cantidades de gluten son suficientes para provocar daño intestinal sin encontrar valores positivos para los marcadores serológicos (Arranz y Garrote; 2016; Silvester et al., 2017). Además, cuando estas exposiciones perduran en el tiempo, se incrementa el riesgo de que la atrofia vellositaria se vuelva persistente y aumente la probabilidad de padecer enfermedades óseas e incluso cáncer, lo que puede conducir directamente a un incremento de la mortalidad (Sharkey et al., 2013; Silvester et al., 2017).

4.2.4. Biopsias duodenales

La biopsia duodenal permite evaluar la atrofia vellositaria y la inflamación de la mucosa intestinal. Por ello, se considera la “prueba de oro” en el diagnóstico de la EC (Emilsson et al., 2018). De acuerdo con la clasificación de Marsh (1992) se establecen distintos grados de daño intestinal. Esta clasificación fue realizada atendiendo a tres cuestiones: elongación de las criptas intestinales, atrofia vellositaria e incremento de los LIEs. Debido a su complejidad y subjetividad, esta clasificación ha sido remodelada en los últimos años por autores como Oberhuber (Oberhuber et al., 1999), Corazza y Villanacci (Corazza y Villanacci, 2005) y, más recientemente, por Ensari (Ensari, 2016). En resumen, todas estas modificaciones han simplificado la labor de gastroenterólogos a la hora de realizar una evaluación histológica, y por lo tanto, han contribuido a que este método sea más sencillo y objetivo (Rubio-Tapia et al., 2013).

La EC se caracteriza por presentar lesiones histológicas dispersas y aisladas. Por ello, algunos autores recomiendan la toma de múltiples biopsias en el duodeno: 1 ó 2 del bulbo duodenal, que es donde se ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico y 4 de la zona post-bulbar (Moscoso y Quera, 2015; Husnoo et al., 2017). Cuando son procesadas en un laboratorio, deben orientarse de forma adecuada para su correcto análisis e interpretación. A continuación, se procede a la examinación detallada del número de LIEs, así como a la

medición de la altura de las vellosidades y profundidad de las criptas, lo cual debe reflejarse en el informe clínico (Moreno et al., 2017b).

Por otra parte, las biopsias duodenales de control se realizan para evaluar la recuperación histológica en casos de no respuesta o mejora y según el criterio del especialista a partir de la segunda visita (12 meses tras iniciar la DSG) (Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018). En la mayoría de celíacos, se confirma la recuperación intestinal (Freeman, 2017), aunque parece ser dependiente de la edad y del sexo. De hecho, se ha comprobado que la remisión histológica en un periodo de 1 a 5 años es más frecuente en mujeres (85% del total de mujeres) que en hombres (50% del total de hombres) (Newhman et al., 2016). Con respecto a la edad, se ha constatado que los pacientes mayores de 65 años presentan menor tasa de recuperación intestinal que los más jóvenes, sobre todo en el caso de los hombres. Así mismo, se observa una normalización histológica completa y precoz en el caso de los niños (Polanco et al., 2013; Freeman, 2017).

Aunque la biopsia duodenal es reconocida como prueba irrefutable para valorar la remisión histológica, su coste elevado, riesgo relativo y carácter invasivo la convierten en una técnica poco práctica para monitorizar la DSG (Buedo y Buffone, 2014).

4.2.5. Determinación de los GIP

Hoy en día, la presencia del gluten en la gran parte de los alimentos manufacturados dificulta en gran medida su exclusión de la dieta. De hecho, se considera el segundo ingrediente alimentario más utilizado en la sociedad occidental, únicamente superado por el azúcar (Morón et al., 2008a). Algunos autores sugieren que los individuos celíacos pueden tolerar hasta 50 mg de gluten diariamente (Catassi et al., 2007). Otros en cambio, destacan que una ingesta de hasta 10 mg/día reduce al mínimo las posibilidades de manifestar atrofia vellositaria (Ludvigsson et al., 2014). Debido a ello, resulta imprescindible el desarrollo de nuevas técnicas más precisas y exactas que consigan detectar pequeñas exposiciones al gluten, ya que, los métodos de monitorización anteriormente mencionados, sólo permiten evaluar las consecuencias de las transgresiones dietéticas (Moreno et al., 2017b).

En este sentido, los GIP son fragmentos proteicos del gluten que resisten la proteólisis humana y originan una cascada de reacciones inmunológicas en los individuos celíacos (Morón et al., 2008a; Morón et al., 2008b). Un ejemplo de ellos es el péptido 33-mer, considerado el principal desencadenante de la respuesta inmune adaptativa en la EC y que ha demostrado una elevada resistencia frente a la acción proteolítica (Comino et al., 2012). Al no ser digeridos,

los GIP consiguen atravesar el tracto gastrointestinal, alcanzar la circulación sanguínea y ser filtrados por el riñón, lo que garantiza su presencia tanto en heces como en orina (Comino et al., 2012; Moreno et al., 2017a). Por ello, la cuantificación de los GIP mediante ensayos inmunológicos con anticuerpos específicos frente a estos péptidos, como son los anticuerpos monoclonales G12 y A1, se postula como una herramienta útil, no invasiva, sensible y específica para confirmar el consumo de pequeñas cantidades de gluten, permitiendo verificar la adherencia a la DSG (Comino et al., 2016; Miranda et al., 2016; Moreno et al., 2017b). Además, recientemente, estas nuevas técnicas han sido recogidas en las nuevas guías del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el control de la adherencia de la dieta en los pacientes en seguimiento y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS),(2018).

4.2.5.1. Cuantificación de GIP en heces

En primer lugar, se determinó que hasta un 30% de los péptidos del gluten permanecen intactos tras recorrer el tracto gastrointestinal. Por ello, se ha demostrado una estrecha correlación entre la cantidad de gluten ingerida y la cantidad de gluten excretada, estableciéndose un tiempo estimado de entre 2 y 6 días para la excreción de GIP en heces (Figura 7) (Comino et al., 2012).

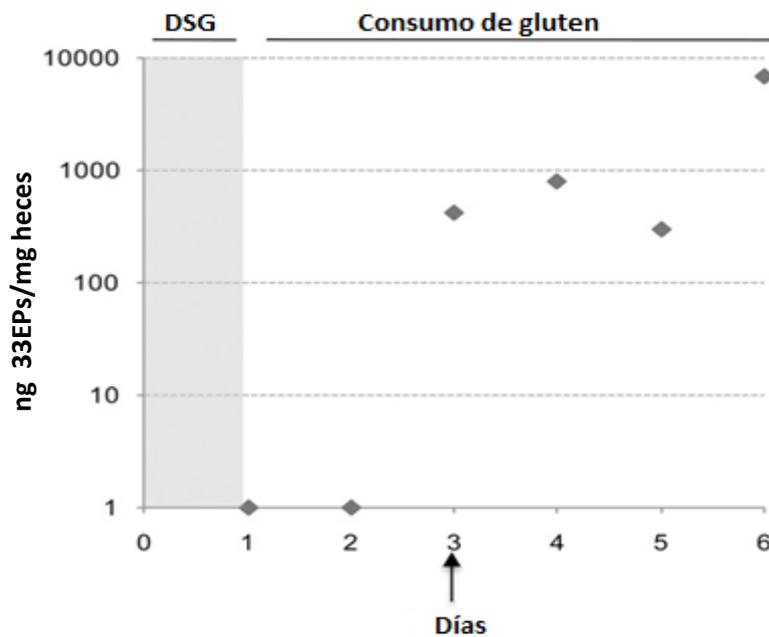


Figura 7. GIP presentes en heces de un paciente celíaco en tratamiento que ha sido sometido a una dieta controlada con gluten durante 6 días. La concentración de péptidos tóxicos (ng/g heces) fue determinada usando ELISA tipo competitivo basado en el anticuerpo G12. 33EPs: epítomos equivalentes al 33-mer (modificado según Comino et al., 2012).

Los GIP están presentes tanto en las heces de individuos sanos como de pacientes celíacos que ingieren gluten, y por el contrario, desaparecen cuando se inicia una DSG (Moreno et al., 2017). También se ha comprobado en individuos celíacos que los GIP fecales suelen detectarse con más frecuencia en hombres que en mujeres y, sobre todo, en las edades donde son más comunes las transgresiones dietéticas (a partir de los 13 años) (Comino et al., 2016).

4.2.5.2. Cuantificación de GIP en orina

Tras el consumo de gluten, los GIP son detectados en orina en un intervalo de 6 a 48 horas, pudiéndose determinar la ingesta de hasta 25 mg de gluten, según revela una investigación reciente de Moreno et al. (2017a). En dicho estudio, también se determinó la presencia de GIP en orina de pacientes que seguían una DSG a largo plazo (45% de los niños y 48% de los adultos). Además, las biopsias duodenales realizadas a 25 sujetos de este estudio, mostraron que a un 89% de los pacientes que no presentaban atrofia vellositaria no se le detectaron GIP en orina, mientras que aquellos enfermos con niveles detectables de estos péptidos revelaron algún tipo de daño en la mucosa intestinal (**Figura 8**).

Aparte de su utilidad para valorar pequeñas exposiciones al gluten, la determinación de GIP en heces y orina permite el diagnóstico de la enfermedad celíaca refractaria, en la que el individuo manifiesta síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria a pesar de una adherencia completa a la DSG (Comino et al., 2012; Van Beurden et al., 2016).

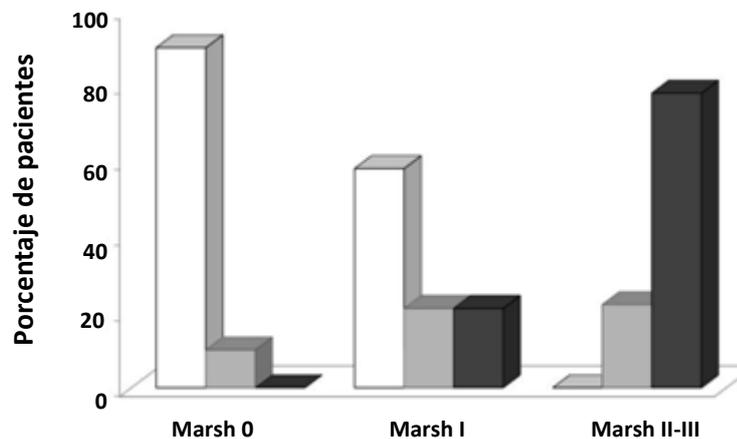


Figura 8. Relación entre la presencia de GIP en orina y daño histológico en pacientes celíacos adultos. La severidad de la lesión en la mucosa intestinal viene determinada por la clasificación de Marsh (I-III). GIP negativos (barras blancas), GIP débilmente positivos (detectable pero no cuantificable en orina, barras grises), y GIP positivos (cuantificable en orina, barras negras). Los valores están expresados en porcentaje de pacientes (Moreno et al., 2017a).

4.2.6. Otros marcadores

Numerosos expertos han focalizado su estudio en el desarrollo de nuevos biomarcadores para el seguimiento de la EC. En primer lugar, cabe destacar la cuantificación de la proteína de unión a los ácidos grasos intestinales (I-FABP) o de citrulina, que presentan una estrecha relación con el daño enterocítico, y por ende, con las lesiones intestinales características de la enfermedad (Adriaanse y Leffler, 2015). Adicionalmente, la medida de la calprotectina fecal también se postula como marcador de adherencia a la DSG, ya que, un descenso en sus niveles se relaciona con una mejora de la inflamación intestinal. Sin embargo, éstas técnicas no resultan específicas para la EC y, además, presentan baja eficacia en el diagnóstico de pacientes asintomáticos o con síntomas extra-intestinales (Balamtekin et al., 2012).

El anticuerpo frente a la glicoproteína de membrana del gránulo secretor pancreático (anti-GP2), especialmente del isotipo IgA, se considera un marcador específico de la enfermedad de Crohn. Recientemente, se ha demostrado su presencia en pacientes celíacos, donde la positividad de estos anticuerpos puede utilizarse como indicador de atrofia vellositaria. Además, se ha detectado su desaparición en pacientes adherentes a una DSG, por lo que también puede utilizarse para evaluar el seguimiento de la EC. Sin embargo, para discriminar esta patología de la enfermedad de Crohn, resulta necesario un análisis paralelo de EMA y anti-tTG (Laass et al., 2015).

Según Calabró et al. (2014), el perfil metabólico de los enfermos revierte a la normalidad a los 12 meses de iniciar la DSG, por lo que se postula como una herramienta prometedora en el seguimiento de la EC. La huella metabólica de los enfermos muestra una conexión con tres elementos diferentes pero a la vez complementarios: malabsorción, energía metabólica, y alteraciones en la microbiota y/o permeabilidad intestinal. El descenso de algunos parámetros, tales como piruvato, lactato, ciertos aminoácidos y lípidos en el suero de los individuos celíacos, parece estar relacionado con la malabsorción. Además, otros compuestos como la glucosa o el ácido 3-hidroxibutírico se encuentran aumentados en el suero de estos pacientes, y se relacionan con la energía metabólica. Por otro lado, se han detectado niveles altos de algunos metabolitos como fenilacetilglicina o indoxil-sulfato en la orina de los enfermos y se vinculan con la alteración de la microbiota o permeabilidad intestinal.

5. CONCLUSIONES

1. A día de hoy, el único tratamiento eficaz de la EC consiste en llevar a cabo una DSG, siendo la única forma de suplir la exclusión de determinados cereales de la dieta de estos pacientes.
2. El desarrollo de nuevas terapias alternativas tiene como objetivo complementar y mejorar el tratamiento de la EC. Las estrategias terapéuticas en fase más avanzada de investigación son las siguientes: las proteasas AN-PEP y ALV-003, el modulador intestinal LARAZOTIDE, la vacuna NEXVAX 2, el polímero BL-7010, harinas con menor contenido de gluten tóxico y anti-inflamatorios como el anti-IL-15 o el anti-TNF- α .
3. Las pruebas serológicas se consideran la principal herramienta en el diagnóstico y seguimiento del paciente celíaco. Sin embargo, muestran una baja concordancia con la histología tras iniciar la DSG.
4. Las biopsias de control confirman la recuperación intestinal en la mayoría de pacientes celíacos en seguimiento.
5. La cuantificación de los GIP en heces y orina se considera el único método directo disponible para detectar pequeñas cantidades de gluten capaces de dañar la mucosa intestinal.
6. Otros marcadores en desarrollo para el seguimiento de la enfermedad tales como la valoración del I-FABP, la citrulina o la calprotectina fecal han demostrado una correlación con el daño histológico pero una baja especificidad por la EC.

6. BIBLIOGRAFÍA

Adriaanse M, Leffler DA. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis.* 2015; 33: 236-243.

Agarwal S, Kovilam O, Zach T, Agrawal D. Immunopathogenesis and therapeutic approaches in pediatric celiac disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12: 857-869.

Anjun 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: 56-63.

Aranda E, Araya M. Tratamiento de la enfermedad celiaca. ¿Cómo medir la adherencia a la dieta libre de gluten?. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87: 442-448.

Araya M, Bascuñán K. Catching up on celiac disease. *Chile Pediatr.* 2014; 85: 658-665.

Arranz E, Garrote JA. Inmunología de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33: 643-651.

Arranz E, Garrote JA. Enfermedad celíaca: introducción al conocimiento actual de la enfermedad celíaca. 3ª ed. Madrid: Ergón; 2016.

Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akcören Z et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23: 503-508.

Barratt S, Leeds J, Sanders D. Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011; 20: 241-245.

Brenes-Piño F, Herrera A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1ªed. Barcelona: OmniaScience; 2013.

Buedo PE, Buffone IR. Criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca: una revisión actualizada. *Rev Clin Med Fam.* 2014; 7: 212-219.

Calabro A, Gralka E, Luchinat C, Saccenti E, Tenari L. A metabolomic perspective on coeliac disease. *Autoimmune Dis.* 2014; 2014: 756138.

Caminero A. Estudio de la microbiota intestinal asociada al consumo de gluten en humanos (Tesis doctoral). León; 2013.

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.

Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016; 9: 13-25.

Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza G.R. The immune recognition of gluten in coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2005; 140: 408-416.

Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B et al. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological test and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 1456-1465.

Comino I, Real A, De Lorenzo L, Cornell H, López-Casado MA, Barro F et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut.* 2011; 60: 915-922.

Comino I, Real A, Vivas S, Siglez MA, Caminero A, Nistal E et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assesment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 670-677.

Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease some considerations on the histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2005; 88: 573-574.

Denham J, Hill I. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 347-353.

De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Front Med.* 2017; 4: 137.

Dowd AJ, Tamminen KA, Jung ME, Case S, McEwan D, Beauchamp MR. Motives for adherence to a gluten-free diet: a qualitative investigation involving adults with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27: 542-549.

Emilsson L, Lebwhol B, Green PH, Murray JA, Marild K, Ludvigsson JF. Mucosal healing and the risk of serious infections in patients with celiac disease. *Unit Europ Gastroenterol Journal.* 2018; 6: 55-62.

Ensari A. Coeliac disease: to classify or not to classify- that is the question. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016; 9: 73-74.

Freeman HJ. Dietary compliance in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 2635-2639.

Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 389-400.

Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

Herrán AR. Papel de la microbiota humana en el metabolismo del gluten. (Tesis Doctoral). León; 2015.

Herrera MJ, Hermoso MA, Quera R. An update on the pathogenesis of celiac disease. *Rev Med Chil.* 2009; 137: 1617-1626.

Hindryckx P, Levesque B, Holvoet T, Durand S, Tang C, Parker C et al. Disease activity indices in coeliac disease: systematic review and recommendations for clinical trials. *Gut.* 2016; 67: 61-69.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-160.

Husnoo N, Ahmad W, Shiwari M. Duodenal biopsies for the diagnosis of coeliac disease: are we adhering to current guidance?. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4: e000140.

Iwanczak B, Metusiewicz K, Iwanczak F. Clinical picture of classical, atypical and silent celiac disease in children and adolescents. *Adv Clin Exp Med.* 2013; 22: 667-673.

Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and histological mimickers of celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017; 8: 114.

Kaswala D, Veeraraghavan G, Kelly C, Leffler D. Celiac disease: diagnostic standards and dilemmas. *Diseases.* 2015; 3: 86-101.

Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol.* 2015; 148: 1175-1186.

Kowalski K, Mulak A, Jasinka M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26: 729-737.

Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014; 30: 16–24.

Laass MW, Röber N, Range U, Nob L, Roggenbuck D, Conrad K. Loss and gain of tolerance to pancreatic glycoprotein 2 in celiac disease. *PLoS One.* 2015; 10: e0128104.

Lähdeaho M, Mäki M, Laurila K, Huhtala M, Kaukinen K. Small-bowel mucosal changes and antibody responses after low- and moderate – dose gluten challenge in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 129.

Lamacchia C, Camarca A, Picascia C, Di Luccia A, Gianfrani C. Cereal-based gluten-free food: how to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients.* 2014; 6: 575-590.

Laurikka P, Salmi T, Collin P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K et al. Gastrointestinal symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten –free diet. *Nutrients.* 2016; 8: 429.

Lebwhol B, Murray JA. Gluten introduction breastfeeding, and celiac disease: back to the drawing board. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 12-14.

Leffler DA, Dennis M, Edwards J, Jamma S, Magge S, Cook EF et al. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 7: 530-536.

Leonard M, Cureton P, Fasano A. Indications and use of the gluten contamination elimination diet for patients with non-responsive celiac disease. *Nutrients.* 2017; 9: 1129.

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: 1057-1063.

Ludvigsson JF, Leffler DA, Baj J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62: 43-52.

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992; 102: 330-354.

Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQ1A and HLA-DQB1 in celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012; 19: 88.

Moreno ML, Cebolla A, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrión 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.* 2017a; 66: 250-257.

Moreno ML, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to monitor gluten-free diet compliance in celiac patients. *Nutrients.* 2017b; 9: 1-14.

Morón B, Bethune MT, Comino I, Manyani H, Ferragud M, Lopez MC et al. Toward the assesment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide. *PLoS One.* 2008a; 3: 22-94.

Morón B, Cebolla A, Manyani H, Alvarez-Magueda M, Megías M, Thomas MC et al. Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. *Am J Clin Nutr.* 2008b; 87: 405-414.

Moscoso F, Quera R. Enfermedad celiaca: Revisión. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26: 613-627.

Moscoso F, Quera R. Enfermedad celiaca. Revisión. *Rev Med Chile.* 2016; 144: 211-221.

Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, Mcmillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42: 587-595.

Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten- free diet can achieve the therapeutical goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31: 342-349.

Nunes G, Barosa R, Patita M, Fernandes V, Goncalves D, Fonseca I. Adult celiac disease: the importance of extraintestinal manifestations. *GE J Port Gastroenterol.* 2017; 24: 292-295.

Oberhuber G, Grandtsh G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardised report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 1185-1194.

Osborne TB. The vegetable proteins. 2ª ed. London: Longmans green and Co. 1924.

Ortigosa L. Historia de la enfermedad celíaca (1): Samuel Gee. *Canar Ped.* 2008; 32: 57-59.

Ortigosa L. Guía ESPGHAN 2012 para el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca en Niños y Adolescentes: ¿ Son necesarios nuevos criterios diagnósticos?. *Gastrohnp.* 2012; 13: 347-353.

Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S et al. Celiac disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8: 27-38.

Pelkowsky T, Viera A. Celiac disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2014; 89: 99-105.

Pérez J. Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celiaca y la salud humana (Tesis doctoral). León; 2017.

Polanco I, Álvarez R, Argüelles F, Arranz E, Bousoño C, Calvo MC et al. Enfermedad celíaca presente y futuro. 1ªed. Madrid: Ergón; 2013.

Polanco I, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchón L et al. Libro blanco de la enfermedad celiaca. 1ªed. Madrid: ICM; 2009.

Poplawska A. Non dietary methods in the treatment of celiac disease. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10: 12-17.

Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease. *Can Fam Physician.* 2016; 62: 38-43.

Ribes C, Dalmau J, Moreno JM, Díaz JJ, Castillejo G, Polanco I. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendation. *An Pediatr.* 2015; 83: 355.

Rubin CE, Brandburg LL, Flick AL, Macdonald WC, Parkins RA, Parmenter CM et al. Ciba Foundation Study Group No. 14. Biopsy studies on the pathogenesis of coeliac sprue. En: Wostelhome GEW, Cameron MP (editores.) *Intestinal biopsy.* London: Churchill; 1962. p. 67-83.

Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 656-677.

Saeed A, Assiri A, Assiri H, Ullab A, Rasbid M. Celiac disease in Saudi children. Evaluation of clinical features and diagnosis. *Saudi Med J.* 2017; 38: 895-899.

Sainsbury A, Sanders D, Ford A. Prevalence of irritable bowel syndrome – type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2013; 11: 359-365.

Sainsbury K, Marques M. The relationship between gluten free diet adherence and depressive symptoms in adults with coeliac disease: a systematic review with meta-analysis. *Appetite.* 2017; 120: 578-588.

Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small intestinal mucosa. *Lancet.* 1957; 2: 876-877.

Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S et al. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. *Transfusion.* 2016; 56: 2720–2726.

Samasca G, Lerner A, Girbovan A, Sur G, Lupan I, Mackovicky P. Challenges in gluten free-diet in coeliac disease: Prague consensus. *Eur J Clin.* 2017; 47: 394-397.

Scchuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Artzbel Int.* 2013; 110: 835-846.

Schumann M, Siegmund B, Schulzke J, Fromn M. Celiac Disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017; 3: 150-162.

See J, Kaukinen K, Makharia G, Gibson P, Murray J. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 580-591.

Sharkey L, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward J. 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.

Shomaf M, Rashid M, Faydi D, Halawa A. Is the diagnosis of celiac disease possible without intestinal biopsy?. *Balkan Med J.* 2017; 34: 313-317.

Silvester J, Kurada S, Szwajcer A, Kelly C, Leffler DA, Duerksen D. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153: 689-701.

Tjon J, Van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get?. *Immunogenetics.* 2010; 62: 641-651.

Van Beurden Y, Van Gils T, Van Gils N, Kassam Z, Mulder C, Aparicio-Pagés N. Serendipity in refractory celiac disease: full recovery of duodenal villi and clinical symptoms after fecal microbiota transfer. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016; 23: 385-388.

Vázquez-Roque M, Oxetenko S. Nonceliac gluten sensitivity. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90: 1272-1277.

Vici G, Belli M, Biondi L, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: a review. *Clin Nutr.* 2016; 35: 1236-1241.

Yan D, Holt P. Willem Dicke, brilliant clinical observer and translational investigator. Discoverer of the toxic cause of celiac disease. *CTS.* 2009; 2: 446-448.

