

Enfermedad celíaca

Rodríguez Sáez L. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. Madrid

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso frecuente (1-2% de la población general a nivel mundial) de naturaleza autoinmune, que afecta a individuos genéticamente predispuestos, inducido por la ingesta de gluten, un conjunto de proteínas contenidas en la harina de diversos cereales, fundamentalmente el trigo, pero además el centeno, la cebada y la avena.

Es actualmente considerada no solo como una enfermedad digestiva, sino también sistémica, presentando síntomas muy diversos, con diferentes procesos patológicos asociados.

La transglutaminasa tisular es un método serológico muy empleado, pero presenta una baja sensibilidad diagnóstica, especialmente en adultos. Los hallazgos de la biopsia duodenal siguen siendo considerados hasta la actualidad como el "patrón oro", pero su interpretación es compleja, presentando frecuentes limitaciones.

El único tratamiento actualmente disponible consiste en la dieta sin gluten que debe ser mantenida de forma estricta. Se están estudiando nuevos posibles tratamientos farmacológicos, que actualmente están en fase pre-clínica o experimental.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad celíaca (EC). Anti-transglutaminasa tisular (TGt). Dieta sin gluten (DSG).

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a common process (affecting to 1-2% of the world general population) of autoimmune nature, appearing in genetic predisposed individuals and induced by the ingestion of gluten, a mixture of proteins, contained mainly in wheat, but also in barley, rye and oats flours.

It is actually considered not only a gastrointestinal disease, but also as a systemic illness, with different pathological conditions associated.

Tissue transglutaminase is a serological marker commonly used, but has a low diagnostic sensibility, specially in adults. Duodenal biopsy findings, are considered to be the "golden stone" for diagnosis, but its interpretation is often difficult, presenting frequent limitations.

The only treatment currently available is a gluten-free diet, with strict adherence for the whole life. Several new pharmacologic treatments are actually in experimental or pre-clinical phase of development.

KEY WORDS: Celiac disease. Tissue anti-transglutaminase. Diet without gluten.

Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 34: 49-59.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico, de naturaleza autoinmune, que presenta la particularidad de ser el único de origen bien definido y aclarada. Es debida a la existencia de una intolerancia permanente al gluten, que aparece en individuos genéticamente predispuestos y afecta de forma primaria, aunque no exclusivamente, al tubo digestivo.

Su sustrato morfológico se define por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la mucosa y submucosa del intestino delgado y se caracteriza desde el punto de vista clínico, por la presencia de diversas manifestaciones sistémicas.

Puede aparecer a cualquier edad de la vida, tanto durante la infancia como en la adolescencia y es muy frecuente también su aparición en edades adultas. Su frecuencia es bastante elevada en pacientes de la tercera edad y se estima que alrededor de un 20% de los pacien-

tes, tienen más de 60 años al momento del diagnóstico¹.

El agente causal es el gluten, que es un conjunto de proteínas presentes exclusivamente en un grupo de cereales –principalmente el trigo, pero también el centeno, la cebada y la avena, pero no en el maíz o el arroz. Afecta a individuos susceptibles cuya base genética está localizada en una región del cromosoma 6, que codifica los antígenos leucocitarios tipo HLA de clase II y cuyos marcadores más habituales son el HLA-DQ2 (90%) y con mucha menor frecuencia el HLA-DQ8 (5-10%). Sin embargo, estos marcadores genéticos constituyen una condición necesaria, pero no suficiente, ya que una pequeña proporción de pacientes (5-10%) son negativos para el DQ2 y DQ8 y ello implica que existen otros marcadores genéticos aún no bien conocidos, que probablemente corresponden a otros subtipos localizados en el sistema HLA de clase I, incluyendo el MIC-A, el MIC-B y otros².

Existe una fuerte susceptibilidad genética que se confirma con la existencia de una concordancia de hasta el

75% en gemelos monocigóticos y que desciende hasta el 25% en los bivitelinos. Ciertas poblaciones presentan un mayor riesgo de presentar una EC. Así por ejemplo los familiares de primer grado tiene una probabilidad comprendida entre el 6-12% de presentar la enfermedad, que también aparece aunque con una menor frecuencia entre los de segundo grado. Los pacientes con diabetes mellitus tipo I (DM-I), presentan también una prevalencia aumentada de EC comprendida entre el 4-8%. En el síndrome de Down, su frecuencia media, está comprendida entre el 6-12% y en otras cromosopatías, como el síndrome de Turner y el de Williams que es algo menor, aunque muy similar. Los pacientes con deficiencia congénita de IgA y otras inmunodeficiencias, también presentan una mayor frecuencia de EC que la población general.

La mayor parte de los individuos afectados presentan una remisión clínica mantenida, mientras siguen una dieta estricta sin gluten (DSG), que debe ser mantenida de forma continuada y de por vida, ya que la enfermedad tiene una base genética y no están disponibles por el momento, tratamientos farmacológicos para poder combatirla.

Epidemiología

Hasta hace unas dos décadas, la EC estaba considerada como una enfermedad poco frecuente, pero actualmente es un hecho bien conocido y confirmado el que se trata de un proceso muy frecuente, que presenta una distribución mundial bastante homogénea, ya que se encuentra en todos los países del mundo, afectando a todo tipo de razas y se reconoce como uno de los trastornos congénitos más frecuentes, presentando una prevalencia media del orden del 2% en población general, con la particularidad de que sigue siendo claramente subestimada, por estar con mucha frecuencia infra-diagnosticada.

Ello representa que alrededor de unos 3 millones de personas son celíacos a nivel de Europa existiendo una cantidad similar de afectados en Estados Unidos. Algunos grupos étnicos seleccionados pueden presentar una menor prevalencia que la esperada en la raza blanca, ya que la distribución mundial no es homogénea, resaltando una excepción muy notable, que es la existente en los campos de refugiados del pueblo saharauí situados cerca de Argelia, en los que se ha encontrado una de las mayores prevalencias existentes a nivel mundial, ya que se estima estar afectada alrededor del 5% de su población, que sin duda es la más elevada a nivel mundial³.

En el Sudeste Asiático aún no existen datos disponibles de la frecuencia de EC en población general, pero se están describiendo cada vez con mayor frecuencia casos de EC en grupos poblacionales de mayor riesgo, como niños, pacientes desnutridos, o con diarreas crónicas. Así por ejemplo, en niños indios que presentan malabsorción, hasta un 50% son celíacos⁴.

La prevalencia de la EC en China y la India en general, no es bien conocida, siendo dos de los países más poblados del mundo, que tienen alrededor de 1000 millones

de habitantes cada uno y si estimamos una prevalencia baja de EC, en torno al 1% de su población, ello representaría que en una teórica estimación, podría haber a la baja, unos 20 millones de celíacos entre ambos y aunque el consumo de trigo sea relativamente bajo en dichos países y solamente lo consume de forma habitual una parte de su población especialmente en el Norte de China, en la India es mucho más generalizado.

Existen pocas descripciones procedentes de países del lejano Oriente y parece ser que su prevalencia es baja en China, Taiwán, Corea y Japón debido al elevado consumo de arroz en dichas zonas geográficas. Recientemente, se han descrito una serie de casos en Canadá, entre descendientes de inmigrantes chinos y japoneses en dicho país.

Estos hallazgos hablan a favor de que la susceptibilidad genética para la EC existe también en países orientales, en los que la incidencia real de la enfermedad por el momento, está claramente infra-estimada debido a que los hábitos dietéticos son muy diferentes y posiblemente por el desconocimiento de la enfermedad. Estas cuestiones son importantes para tratar de explicar las diferentes prevalencias existentes en diversas áreas geográficas, que posiblemente vayan desapareciendo o al menos disminuyendo, en el futuro.

La EC se diagnostica con mucha frecuencia en países del Oriente Medio. Ello no es sorprendente, si tenemos en cuenta que el nacimiento de la agricultura se produjo allí hace unos 13.000 años, en la zona denominada del "creciente fértil" comprendida entre los ríos Tigris y Eufrates, correspondiente a una serie de países conocidos como la antigua Mesopotamia, tales como el actual Irak, Líbano, Siria, Palestina, Sur de Turquía (Anatolia) y otros, extendiéndose desde allí al resto del mundo, a través de la cuenca mediterránea⁵.

Es un hecho bien conocido que la intolerancia al gluten, representa un problema de salud pública a nivel mundial muy importante y es preciso que exista un mayor conocimiento de las características clínicas de la enfermedad, para que los médicos en general, tanto generales, como de digestivo, pediatras y de otras muchas especialidades piensen en ella y la diagnostiquen con una mayor frecuencia y lo más precozmente posible. Además la instauración y mantenimiento de una dieta sin gluten, sigue presentando importantes problemas de adherencia, para poder conseguirla en los países en desarrollo, debido a la escasa disponibilidad de este tipo de alimentos y por el elevado coste que supone su adquisición en los países desarrollados.

Factores desencadenantes de la enfermedad

Factores tóxicos dietéticos

El gluten es el principal componente de la harina de trigo y también del centeno, cebada y en menor proporción de la avena y es la principal causa desencadenante

de la EC por una intolerancia permanente a la misma, en individuos predispuestos genéticamente.

Se caracteriza macroscópicamente por formar una masa gomosa viscoelástica, al mezclarse con el agua, constituida por una serie de proteínas que permanecen después de la digestión del almidón con diferentes puntos de solubilidad en soluciones acuosas y de alcohol, que se pueden separar en dos fracciones importantes, como son las gliadinas y las gluteninas.

Las proteínas que constituyen el gluten tienen una composición química compleja que permiten las propiedades de amasar la harina del trigo, tales como la capacidad de absorción del agua, la cohesión, la viscosidad y la elasticidad⁶.

El análisis de la gliadina ha identificado más de un centenar de componentes diferentes, que se clasifican en cuatro grupos importantes ($\omega 5$ -, $\omega 1,2$ -, α/β -, γ - δ gliadinas). La inmunogenicidad y toxicidad de varios epítomos de la gliadina ha sido claramente establecida. Existe una distinción entre que un péptido se comporte como inmunogénico o como tóxico, basado en estudios experimentales realizados tanto "ex - vivo" como "in - vivo".

Las gluteninas se pueden dividir en componentes de alto y de bajo peso molecular. Tanto la inmunogenicidad como la toxicidad, son mayores en los de alto peso molecular. Las proteínas de almacenamiento (prolaminas) presentan una composición de aminoácidos similar a las fracciones de gliadina del trigo y han sido identificadas en el centeno (hordeínas) y en la cebada (secalinas), mostrando una estrecha relación taxonómica y en cuanto a propiedades tóxicas con las del trigo, que afectan a los pacientes con enfermedad celíaca⁷.

Aunque existen varios epítomos del gluten con capacidad inmunogénica, algunos son más activos que otros. El más potente de todos ellos ha sido identificado y se trata de un péptido constituido por 33 aminoácidos (residuos 57-89), contenido en la fracción α -gliadina del gluten, que tiene un alto contenido en residuos de prolina y glutamina. Su contenido en prolina le proporciona un aumento de resistencia a la proteólisis gastrointestinal (tanto en celíacos como en los que no lo son) y le facilita una forma helicoidal inclinada a la izquierda, que facilita su unión con las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 por las células presentadoras de antígeno. Además los residuos son el sustrato preferido para la deamidación por la TGt, que a su vez aumenta su inmunogenicidad⁸.

Otros factores ambientales

Algunos fármacos pueden desempeñar un papel en el desencadenamiento de la enfermedad celíaca, a través de un aumento en el daño producido por la intolerancia al gluten. Así Cammarota y cols⁹ ya describieron en el año 2000, que un tratamiento prolongado con interferón- α , podía desencadenar la aparición de una EC, en pacientes predispuestos. Como es bien sabido, el IFN-pegilado- α se emplea habitualmente en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por virus C, entre otras indicaciones

y su administración puede provocar la aparición de una EC porque estimula la liberación de otras citoquinas, tales como el IFN- γ , que juega un papel importante en la inmunopatogenia de esta enfermedad⁹.

Las infecciones intestinales igualmente, pueden originar un aumento transitorio en la permeabilidad intestinal y conducir a una liberación de transglutaminasa tisular (TGt) que a su vez, aumenta la inmunogenicidad del gluten. Se han identificado formas bacilares en el intestino de niños celíacos, aunque esta colonización podría ser incidental¹⁰.

Los resultados de un estudio longitudinal, mostraron una elevada frecuencia de infecciones asociadas por rotavirus, lo que podría desencadenar la EC en niños genéticamente predispuestos. La homología existente entre la proteína neutralizante de los rotavirus VP-7 y la TGt, podrían explicar la relación existente entre ambos procesos.

Los cambios introducidos en las prácticas de alimentación infantil, justificarían posiblemente los cambios epidemiológicos observados tales como la variable incidencia de EC ocurrida en niños de Suecia, en los últimos años. Así los hallazgos de un estudio de casos y controles llevado a cabo en dicho país, mostraron que la introducción del gluten en la dieta, mientras los niños estaban con lactancia materna, podría ser un factor protector de la aparición de la enfermedad. Sin embargo, estos resultados, no fueron confirmados en estudios posteriores.

Factores genéticos: Inmunopatogenia de la EC

En los últimos años se han producido importantes progresos que nos han permitido tener un mejor conocimiento de los mecanismos inmunes implicados en el desarrollo y mantenimiento de la lesión intestinal, que se pueden aplicar también a otros órganos y tejidos afectados en esta enfermedad.

La EC se origina como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, presentándose en individuos predispuestos, mediante una respuesta inmune inadecuada, frente a péptidos derivados de las prolaminas del trigo, cebada, centeno y probablemente también de la avena.

Los linfocitos T CD4+ de la lámina propia intestinal, constituyen un elemento central de la patogenia, ya que son capaces de reconocer péptidos de gliadina modificados por la transglutaminasa tisular (TGt), en el contexto de moléculas presentadoras HLA-DQ2/DQ8, liberan citoquinas y otros mediadores de inflamación, que en conjunto son los responsables de los cambios histológicos característicos que aparecen a nivel de la pared del intestino delgado¹¹.

Tradicionalmente se ha considerado que la EC sería el resultado de una alteración en respuesta inmune adaptativa, frente a diversos péptidos tóxicos derivados del gluten. Sin embargo, la inmunidad innata, parece jugar también un importante papel en el desencadenamiento de las señales inflamatorias iniciales. Por lo tanto, el gluten puede activar dos tipos de respuesta inmune, que se

desarrollarían de forma consecutiva o en paralelo, como son la adaptativa y la innata.

Su base genética principal es bien conocida y presenta una asociación muy fuerte con genes situados en la región del sistema HLA linfocitario de clase II. Más del 90% de los pacientes con EC, presentan los alelos de riesgo que codifican para el DQ2 (DQA1*0501 / DQB1*0201) ; un 5% codifican para el DQ8 (DQA1*0301 / DQB1*0302) y los casos DQ2/DQ8 negativos, que constituyen el 5% restante, suelen tener al menos uno de los alelos de riesgo por separado, siendo muy raros los casos en que ambos están ausentes. La falta de un modelo animal que reproduzca la enfermedad, dificulta el poder obtener información más completa, acerca del sistema biológico implicado.

El hallazgo de que los péptidos de gliadina deamidados por la TGt, presentan una mayor capacidad de unión con algunas moléculas del tipo HLA-DQ2 y una mayor estimulación de las células T, fue un descubrimiento de gran importancia. Se origina una respuesta inflamatoria a nivel de la submucosa intestinal de tipo TH-1, en la que predomina el IFN-gamma, cuya síntesis depende de otros factores tales como el IFN- α , IL-2R (clase I), IL-18, IL-7 e IL-15. Esta última se piensa que es el mediador central de la inmunidad innata en la EC. Ejerce su efecto a través de los linfocitos NK, con su mediador NKG2D, que son estimulados por la liberación de IL-15 a nivel intraepitelial, por expansión de los linfocitos citotóxicos T CD8+, produciendo apoptosis de los enterocitos¹².

En resumen, la activación de linfocitos T reactivos al gluten, en el intestino delgado de los pacientes celíacos, desencadena una respuesta inflamatoria dominada por citoquinas de perfil TH-1, en la que predomina el IFN- γ y otras citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α , la IL-15 y la IL-18, con un descenso proporcional de citoquinas inmunoreguladoras (IL-10 y TGF- β). Este desequilibrio, además de incrementar el número de células inflamatorias y su grado de activación, regula la actividad de los factores de crecimiento epitelial y de las metalo-proteinasas. Estas últimas son las encargadas de mantener y renovar la estructura de la mucosa y en situaciones de inflamación, son capaces de producir y perpetuar la lesión intestinal.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

Los principales criterios diagnósticos de la EC se basan en la sintomatología clínica, los datos genéticos, las determinaciones serológicas, los hallazgos de las biopsias duodenales, que junto con la respuesta a la dieta sin gluten, constituyen la base fundamental para su confirmación, en la gran mayoría de los casos. El abanico de formas de presentación clínica es muy amplia y las determinaciones genéticas, serológicas e histológicas, no siempre son concluyentes, por lo que en ciertos casos está justificado utilizar la prueba "ex - iuvantibus" de la retirada del gluten de la dieta, antes de poder establecer un diagnóstico como definitivo.

El estudio analítico de los pacientes celíacos debe incluir un hemograma completo junto con un estudio de coagulación que pueden presentar diversas alteraciones, junto con una bioquímica completa incluyendo determinaciones de hierro, índice de saturación de transferrina y niveles séricos de ferritina, además de unas pruebas de función hepática completas. Entre los marcadores serológicos, el único a realizar, es la medición de los niveles circulantes de TGt mediante técnica de Elisa, ya que los anticuerpos anti-gliadina están completamente abandonados en la actualidad, por presentar una baja sensibilidad y especificidad y los anticuerpos anti-endomisio son muy engorrosos y no aportan nada a la TGt, ya que utilizan el mismo sustrato.

Si los resultados de la serología son negativos, pero existe una sospecha clínica fundada de una posible EC, se debe recomendar la realización de una *gastroscopia* con toma de biopsias duodenales y enviadas a un patólogo experto que utilice la clasificación de Marsh modificada.

La respuesta a una dieta sin gluten (DSG) seguida de forma estricta y rigurosa, durante un mínimo de seis meses, constituye sin duda el criterio diagnóstico más definitivo, máxime si se acompaña de una mejoría o normalización de los parámetros analíticos que estaban alterados previamente, sin tomar medicación alguna asociada. Igualmente la TGt disminuye o se normaliza por completo al cabo de este tiempo de seguimiento.

Cuando los pacientes presentan una forma atípica de la EC, como ocurre habitualmente en los adultos, una segunda toma de biopsias duodenales realizadas al cabo de 1-2 años de la instauración de una DSG, mostrando una clara mejoría o normalización completa de las alteraciones histológicas, ayudará a confirmar el diagnóstico definitivo.

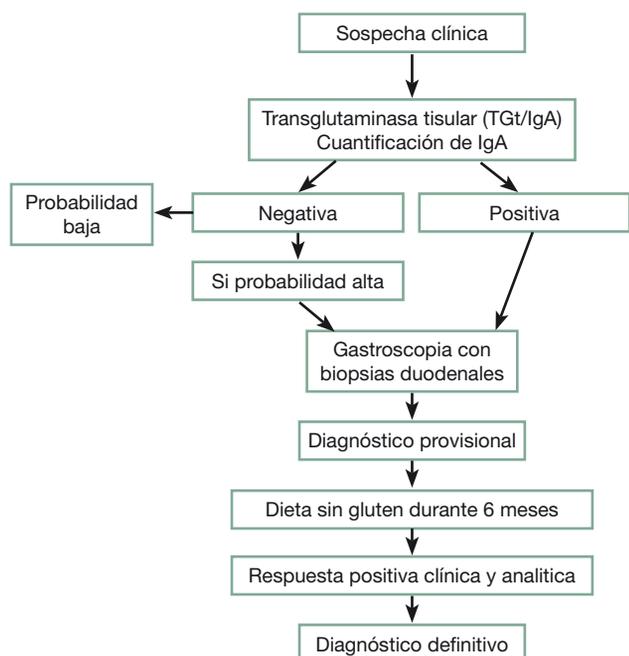
Un algoritmo diagnóstico para el establecimiento de un diagnóstico probable de enfermedad celíaca, a través de una serie de fases sucesivas se presenta a continuación (Figura 1).

Para la confirmación diagnóstica en casos dudosos existen varias estrategias a seguir de acuerdo con las preferencias del paciente y/o familiares próximos. Entre ellas podemos señalar las siguientes:

- a) Repetir periódicamente la analítica y serología buscando cambios manifiestos.
- b) Realizar un estudio familiar buscando casos potenciales o manifiestos que eran previamente desconocidos.
- c) Llevar a cabo una nueva endoscopia con tomas de biopsia múltiples duodenales, al cabo de unos meses (menos aceptada).
- d) Hacer un tratamiento de prueba con una DSG durante unos 6 meses, monitorizando la respuesta clínica, así como los cambios analíticos y serológicos.

La prueba de la provocación con gluten no se considera necesaria, para confirmar el diagnóstico de la EC en los adultos. Incluso se considera potencialmente peligrosa, ya que puede presentar serios inconvenientes por la precipitación de reacciones importantes tras su reintroducción.

Figura 1
Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de EC



Serología

Entre los distintos métodos serológicos que sirven de ayuda para el diagnóstico y seguimiento de la EC, conviene volver a recordar que los anticuerpos anti-gliadina de la clase IgA deben ser abandonados en su utilización prácticamente por completo en la clínica diaria, debido a que presentan una muy baja sensibilidad y especificidad, cercanas ambas alrededor del 50%, lo que hace que carezcan por completo de alguna utilidad diagnóstica en la actualidad.

En 1997 Dieterich y cols describieron que la TGt, que es el auto-antígeno frente al que reaccionaban los anticuerpos anti-endomisio (AEM), por lo que su determinación tiene la misma utilidad que éste¹³.

Desde entonces la TGt es el único marcador serológico utilizado en la práctica clínica de forma rutinaria, debido a su fácil realización ya que se determina mediante una técnica de Elisa comercial y porque mostraba una elevada sensibilidad y especificidad, próximas al 90% en los diversos estudios que se hicieron al comienzo de su comercialización, hace ya más de una década, en diversos ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes rigurosamente seleccionados todos ellos con atrofia vellositaria importante, aunque mostraban cierta variabilidad según los diferentes sustratos comerciales empleados¹⁴.

Sin embargo, los estudios iniciales de validación de su eficacia diagnóstica, se han visto notablemente devaluados con el paso del tiempo, ya que todos fueron llevados a cabo en condiciones muy seleccionadas, con criterios diagnósticos muy estrictos e incluyendo solo pacientes celíacos que mostraban una atrofia vellositaria marcada en las biopsias duodenales.

Conforme se han ido utilizando de forma rutinaria, la determinación de la TGt, se ha comprobado que su sensibilidad baja notablemente, especialmente cuando se estudian pacientes que no presentan atrofia vellositaria, o que la tienen en grado leve, como sucede habitualmente en los adultos. Varios estudios publicados conteniendo amplias series de pacientes celíacos, han demostrado claramente que la positividad de la TGt, depende directamente de la intensidad y gravedad de la lesión histológica duodenal encontrada, que va disminuyendo progresivamente desde las formas más graves, hasta las más leves (atrofia vellositaria, frente a cambios mínimos sin atrofia) y en pacientes que presentan únicamente enteritis linfocítica, su sensibilidad es muy baja, estando comprendida entre el 15-30% como máximo¹⁵.

La sensibilidad de la serología depende de la gravedad de la lesión duodenal, siendo próxima al 100%, cuando existe una atrofia vellositaria total; del 70% cuando existe atrofia subtotal y del 30%, cuando la arquitectura de la mucosa duodenal está preservada y únicamente se detecta un aumento de los linfocitos intraepiteliales¹⁶.

Por otra parte, se ha descrito también que la enteropatía sensible al gluten (ESG) con repercusión clínica importante, se presenta en individuos con arquitectura mucosa conservada.

En este sentido, en un estudio llevado a cabo por el Servicio de Digestivo del Hospital de la Mutua de Tarra-sa por la Dra. Esteve y cols, en el que realizaron además de la serología, el estudio genético para el diagnóstico de la ESG, en un grupo de riesgo reconocido (familiares de primer grado), demostraron que con dicha estrategia diagnóstica (estudio genético, seguido de biopsia intestinal en los casos positivos), se diagnosticaron 3 veces más pacientes con ESG, que los que se diagnosticaban empleando únicamente la serología. Aún más relevante, es el hecho que los pacientes con enteritis linfocítica (EL, o tipo I de la clasificación de Marsh) la mayoría de los cuales no se habrían diagnosticado utilizando únicamente la serología y que los pacientes afectados con EL, presentan las mismas manifestaciones clínicas que los pacientes que presentan atrofia vellositaria¹⁷.

Este hecho es de gran relevancia, ya que en las recomendaciones actuales de consenso, solo se consideran tributarios de DSG, los pacientes con atrofia vellositaria. Apunta además, a valorar la utilidad de seguir esta misma estrategia diagnóstica, en otros grupos de riesgo reconocidos.

La utilización por tanto del tipaje de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en el abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de EC, ayuda a identificar aquellos individuos de grupos de riesgo susceptibles de presentar la enfermedad, y por tanto tributarios de realizar biopsia duodenal. Esta conclusión, se basa no sólo en los resultados de estudios realizados en nuestro medio, sino también en otras áreas geográficas, y que confirman que alrededor del 90% de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 positivos, frente a un 20% de la población control¹⁸.

La mayoría de pacientes celíacos HLA-DQ2 negativos, son HLA-DQ8 positivos asociado a DR4. Por lo tanto, el estatus DQ2 positivo delimita, en general, la población susceptible de seguimiento. Es importante destacar que esta estrategia permite identificar los pacientes con EC seronegativa y por tanto, profundizar en el “iceberg celíaco”, haciendo posible la identificación de numerosos pacientes con EC tipo Marsh I, es decir, que presentan la forma denominada “enteritis linfocítica” sin atrofia vellositaria asociada, y cambiar el concepto actual de “enteropatía sensible al gluten”, tributaria de tratamiento con dieta sin gluten¹⁹.

Posiblemente ocurre lo mismo en pacientes que presentan una mucosa duodenal normal histológicamente (tipo 0 de Marsh), aunque por el momento hay pocos estudios que lo avalen.

Este hecho ha conducido a la aplicación de nuevas estrategias diagnósticas como son la utilización del estudio genético o la determinación de la TGt en el aspirado duodenal, en los casos de serología negativa y obliga también a bajar el umbral de positividad de la TGt que en el adulto, que se recomienda situarlo en 2 U/ml como máximo²⁰.

La determinación de los anticuerpos TGt de la clase IgA, se establece habitualmente como el único marcador serológico a emplear en la práctica clínica, tanto para el despistaje de pacientes celíacos, como para el seguimiento y comprobar su adherencia a la dieta sin gluten, pese a su frecuente negatividad en el adulto y las múltiples limitaciones que presenta su interpretación aislada.

En individuos que presentan una inmunodeficiencia selectiva de tipo IgA, la TGt habitualmente empleada, es siempre negativa o indosificable. Por ello, en estos casos, se recomienda repetir la determinación empleando la TGt de clase IgG, ya que los pacientes con déficit de IgA además, constituyen un grupo de riesgo de presentación de la EC.

El diagnóstico serológico de la EC basado únicamente en la positividad de la serología, no es aceptado en la actualidad, aunque se estima que valores muy elevados del orden de una TGt > 100 U/ml, son capaces de predecir con bastante fiabilidad, la presencia de atrofia vellositaria y al menos en niños, podrían hacer innecesaria la realización de una endoscopia alta, que precisa en estos casos por lo general, de sedación profunda o incluso anestesia general para su realización, con tomas de biopsias duodenales múltiples para confirmar el diagnóstico de una EC asociada, lo que es importante al menos desde el punto de vista clínico²¹.

Aunque la serología es un buen método auxiliar para el diagnóstico de EC, por sí sola, carece de valor. Su sensibilidad es muy baja en el adulto y en ausencia de atrofia vellositaria. Por tanto ante una clínica sospechosa, es necesario realizar un estudio genético y una endoscopia con múltiples biopsias duodenales, para tratar de confirmar o descartar dicho diagnóstico. Sin embargo, se ha sugerido que su determinación sería de utilidad para despistaje de su presencia en población general y también a la hora de

realizar estudios de cribado, de tipo epidemiológico.

Hallazgos endoscópicos

Existen una serie de hallazgos endoscópicos duodenales, bastante orientativos de la posible existencia de una EC, como son la desaparición o reducción de los pliegues de Kerkring con aparición del “patrón en mosaico” y la configuración dentada o serrada de los pliegues circulares del duodeno, con aparición de fisuras superficiales múltiples, dando lugar al conocido como “patrón festoneado”, si bien su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico endoscópico de la enfermedad, son ampliamente cuestionadas²².

Su detección no tiene mayor importancia cuando la enfermedad se sospecha en base a los datos clínicos o serológicos y se van a tomar biopsias duodenales para su confirmación, pero su identificación en el curso de una endoscopia indicada por otros motivos, puede ser importante, ya que invita a realizar la toma de biopsias múltiples y confirmar así el diagnóstico de EC

La endoscopia realizada “bajo inmersión” mediante instilación de agua en el duodeno y visualización ampliada de la mucosa, ha sido propuesta por unos autores italianos que la señalan como un procedimiento seguro, que podría evitar la realización de biopsias duodenales. Sin embargo, no es útil para la detección de cambios mínimos y no es recomendable su aplicación como procedimiento de rutina²³.

Cápsula endoscópica

La llegada de la cápsula endoscópica a comienzos de la década actual, ha cambiado de forma importante, el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades del intestino delgado, entre las que se incluyen la hemorragia digestiva recidivante de origen oscuro, la enfermedad inflamatoria intestinal, la EC y los tumores malignos del intestino delgado, entre los más frecuentes.

Además de ser un método no invasivo, permite la exploración de todo el tubo digestivo, aunque tiene el inconveniente de no poder tomar biopsias. No obstante, la visualización y localización de lesiones mediante esta cápsula, puede seguirse de una enteroscopia de doble balón, que permite en un segundo tiempo, confirmar el diagnóstico histológico y realizar un tratamiento endoscópico de las lesiones que lo precisen.

Se han publicado diversos trabajos que han demostrado ampliamente la utilidad de esta cápsula en el estudio y despistaje de la EC, especialmente en casos de anemia ferropénica crónica en el adulto, para el estudio de extensión de la enfermedad, en los casos de refractariedad y especialmente para la detección precoz de complicaciones locales tales como la yeyunitis ulcerativa, el linfoma intestinal y el adenocarcinoma de intestino delgado²⁴.

Entre los pocos estudios que han comparado la relación existente entre los hallazgos endoscópicos de la cápsula, con el estudio histológico de las biopsias duodenales, en general se ha encontrado un elevado índice de corre-

lación. Finalmente se ha publicado recientemente un metaanálisis con los estudios disponibles por el momento que analizan esta enfermedad²⁵.

Hallazgos histológicos

Las biopsias duodenales obtenidas habitualmente por endoscopia con sospecha de EC, deben ser estudiadas en detalle por patólogos experimentados en esta enfermedad y clasificadas de acuerdo con los criterios de Marsh modificados, que clasifican los hallazgos en 4 tipos o estadios. Las muestras deben ser múltiples (no menos de cuatro) y recogidas en diversas porciones del duodeno, incluyendo no solo el bulbo, sino también la segunda y si fuese posible de la tercera porción duodenal, para aumentar en lo posible la detección de lesiones parcheadas y una vez extraídas las muestras de biopsia, deben estar bien orientadas antes de ser fijadas, para que se puedan observar en cortes longitudinales que muestren todo el espesor de la mucosa y submucosa, no tangenciales, ni oblicuas.

Se puede encontrar un espectro de cambios amplios que oscila desde una mucosa completamente normal (estadio 0), pasando por un incremento de los linfocitos intra-epiteliales (LIEs) superior al 25% en relación con el recuento de células del epitelio de la mucosa (estadio 1), o la presencia de hiperplasia de las criptas acompañado de un infiltrado inflamatorio crónico de la lámina propia (estadio 2), todos ellos con vellosidades bien conservadas. No es hasta el estadio 3, en el que aparece por primera vez la presencia de atrofia de las vellosidades como marcador histológico de la enfermedad, que a su vez se subdivide en tres categorías, de acuerdo con su intensidad de menor a mayor, en grado leve o parcial (a), moderado o subtotal (b) e intenso o total (c). Finalmente, el estadio 4, o de hipoplasia marcada, es una situación que se nos antoja muy rara, ya que se observa tan solo muy excepcionalmente en la actualidad.

La utilización rutinaria de la clasificación de Marsh, junto con el empleo de inmuno-tinciones específicas para la correcta identificación de los LIEs CD3 y CD8 (+) es de uso obligado y de gran utilidad para el correcto diagnóstico y clasificación de los pacientes celíacos, especialmente en los adultos y en ausencia de atrofia de vellosidades. Por ello es recomendable la toma rutinaria de biopsias duodenales múltiples, no solo en los casos de sospecha clínica de EC, sino también cuando se realiza una gastroscopia en pacientes con dispepsia funcional, en casos de diarrea crónica de origen no aclarado, anemia ferropénica crónica y en los así denominados “grupos de riesgo”, para la aparición de una enfermedad celíaca (26).

Los hallazgos de las biopsias duodenales siguen siendo considerados por la mayoría de los expertos como la “piedra angular” o “patrón oro”, para el diagnóstico de la EC, aunque esta afirmación tan rotunda está siendo bastante cuestionada en la actualidad, especialmente en el adulto.

Si los resultados del estudio histológico son normales, pero la serología es positiva y la clínica es sugestiva la duda diagnóstica se establece y en dichos casos la biopsia pue-

de ser revisada por otro patólogo experto o incluso recomendar un tratamiento de prueba con una dieta sin gluten (DSG) durante un mínimo de 6 meses, antes de poder afirmar o descartar el diagnóstico de forma definitiva⁽²⁷⁾.

En los casos dudosos tras la interpretación de la biopsia duodenal, puede ser de gran utilidad el disponer de los resultados del estudio genético, así como de los antecedentes familiares de EC, ya que aunque la prevalencia de DQ2 en la población general es del orden del 40%, entre los celíacos alcanza un 90%, como en el estudio llevado a cabo por Fernández Bañares y cols en una serie de pacientes etiquetados de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, para el despistaje de una EC (28).

Formas de presentación clínica

La EC es un proceso muy “camaleónico” ya que varía grandemente en sus diversas formas de presentación que muestran un amplio espectro de manifestaciones, oscilando desde casos subclínicos o completamente asintomáticos, pasando por otros que llegan a presentar un cuadro florido de desnutrición. Los *síntomas* más frecuentes son el dolor abdominal, generalmente de tipo cólico, acompañado de la hinchazón fluctuante, dispepsia o malas digestiones, síntomas de reflujo gastro-esofágico, tales como la pirosis y regurgitación, así como alteración del hábito intestinal que oscila desde la diarrea hasta el estreñimiento, o bien, con alternancia de ambos. Junto con ellos es frecuente que se presenten síntomas de anemia, tales como astenia, disnea de medianos esfuerzos, trastornos del sueño, pérdida de peso, dolores óseos generalizados por la frecuente asociación con osteoporosis y trastornos del carácter con frecuente irritabilidad, cefaleas y depresión, entre otros.

La presencia de diarrea era considerada hasta hace un cierto tiempo como un síntoma habitual; sin embargo, en el adulto no es obligada su presencia, ya que hasta un 50% de los pacientes presentan estreñimiento de forma predominante, que en muchas ocasiones es rebelde a diversos tipos de tratamiento e igual ocurre con la pérdida de peso, que en el adulto es poco habitual y hasta un 30% de los pacientes presentan signos evidentes de sobrepeso.

La EC se clasifica en diversos subtipos desde el punto de vista clínico. Las formas denominadas “clásicas” son las más frecuentes en la infancia y se caracterizan por un predominio de síntomas digestivos floridos. Por el contrario, las denominadas “formas atípicas” son las más frecuentes en los adultos, en las que la sintomatología digestiva es intermitente y menos intensa en general que en los niños, predominando las manifestaciones extra-digestivas, tales como la anemia ferropénica crónica, la elevación de las pruebas de función hepática, las tiroiditis y las alteraciones de la fertilidad, entre otras. Debido a que las presentaciones atípicas se encuentran con una mayor frecuencia, la EC actualmente se considera como una enfermedad multisistémica y de naturaleza autoinmune, que con frecuencia se acompaña de manifestaciones generales muy diversas (Tabla I).

Tabla I
Grupos de riesgo y enfermedades asociadas

Familiares de primer grado	Enfermedades reumáticas:
Síndromes de Down y Turner	Artritis reumatoide (AR)
Déficit selectivo de IgA	Síndrome de Sjögren's (SS)
Enfermedades endocrinas:	Enfermedades cardíacas:
Diabetes mellitus tipo I	Miocardopatía dilatada
Tiroiditis autoinmune	Pericarditis autoinmune
Síndrome de Addison	Enfermedades dermatológicas:
Enfermedades neurológicas:	Dermatitis herpetiforme
Ataxia cerebelosa	Psoriasis
Epilepsia	Vitiligo
Polineuropatía	Alopecia areata
Esclerosis múltiple	Otras:
Enfermedades hepáticas:	Anemia ferropénica
Cirrosis biliar primaria (CBP)	Osteoporosis
Hepatitis autoinmune	Aumento de fracturas
Colangitis autoinmune	Infertilidad
Hipertransaminasemia idiopática	Amenorrea
	Defectos del esmalte dentario
	Depresión y ansiedad

Tratamiento

El único tratamiento eficaz actualmente disponible, es el seguimiento de una dieta estricta sin gluten (DSG), mantenida de forma continuada, durante toda la vida del paciente, consistente en suprimir del consumo habitual, todos los alimentos elaborados o que contengan harina de trigo fundamentalmente, pero también de centeno, cebada y avena. Todos estos alimentos se pueden sustituir por otros similares que están elaborados con harina de maíz o arroz, ya que son los dos únicos cereales que constitucionalmente están desprovistos de gluten.

La DSG es muy saludable y completa, ya que contiene todos los principios inmediatos, junto con toda clase de vitaminas y minerales necesarios para mantener una buena y variada alimentación. Su adherencia continuada es difícil a cualquier edad de la vida, ya que la harina de trigo está presente en la composición o en la condimentación de muchos alimentos, o como aditivos de diversas salsas, ya que se trata de un buen espesante. Los pacientes que no responden a la retirada del gluten de la dieta, deben ser advertidos de la frecuente existencia de las llamadas "contaminaciones cruzadas" o del consumo inadvertido de productos que contienen gluten y se les debe hacer un estudio completo sistemático orientado a la búsqueda de posibles enfermedades o complicaciones asociadas.

Los dos únicos cereales libres de gluten son el maíz y el arroz, que por tanto constituyen la base de preparación de los diversos alimentos que forman la base principal de la denominada DSG, tales como el pan, galletas, pasta, que sustituyen a los similares compuestos elaborados con harina de trigo. Una regla mnemotécnica fácil de recordar para los pacientes es recordarles como "dieta de las tres pés" (panaderías, pastelerías y pizzerías) para recordarles los lugares de venta y/o consumo, donde se encuentran la mayor parte de los alimentos con gluten que hay que suprimir por completo, sustituyéndolos por los que contienen o se preparan exclusivamente con harina de maíz o de arroz.

La leche y su derivados deben ser restringidos al comienzo de la DSG, pues suele haber una intolerancia transitoria asociada a la EC por deficiencia relativa de las disacaridasas específicas (concretamente la lactasa). Después de pasados 1-2 meses de la implantación de la DSG, se pueden introducir de forma gradual y progresiva, tanto la leche como sus derivados, ya que la intolerancia a la lactosa es secundaria al gluten y desaparece por completo tras el tiempo indicado.

Por otra parte el aporte de calcio junto con vitamina D y suplementos es muy importante, especialmente al principio de la DSG, en niños en época de crecimiento y en mujeres pre-menopáusicas, por la elevada prevalencia de osteoporosis existente en general en la mayor parte de los pacientes celíacos.

Aproximadamente un 70% de pacientes presentan una clara mejoría clínica, al cabo de 2 semanas de iniciada una DSG. La rapidez de la respuesta, no obstante es muy variable e imprevisible, dependiendo del grado de adherencia a la dieta, así como de la extensión de las lesiones intestinales y del estadio de Marsh, que presente, existiendo no obstante, una mayor rapidez en la respuesta clínica, que en la recuperación de las lesiones intestinales, que tarda un promedio de 6-12 meses en conseguir la restauración completa de la mucosa, en casos de existencia de atrofia vellositaria.

Cuando existe una anemia ferropénica importante asociada, la administración de suplementos de hierro por vía parenteral, especialmente intravenosa con hierro-sacarosa o similares durante 2-3 meses administrados semanalmente ayuda a conseguir a replecionar más rápidamente los depósitos corporales y por tanto una más rápida recuperación de la anemia y de su sintomatología asociada.

Las dos cuestiones más importantes que se plantean en el manejo de los pacientes celíacos, es la de si el diagnóstico está hecho correctamente y si el paciente está siguiendo bien la DSG recomendada. Para su evaluación se necesita una cuidadosa interpretación de los procedimientos diagnósticos realizados y un seguimiento periódico con determinaciones clínicas, analíticas y serológicas, así como la realización de un cuestionario dietético detallado. Los niveles de TGt, si están elevados al diagnóstico, descienden en el seguimiento y se normalizan a los 6-12 meses de instaurada una DSG. Es conveniente descartar la presencia de enfermedades asociadas tales como la presencia de insuficiencia pancreática, el supercrecimiento bacteriano intestinal, la colitis linfocítica y la celíaca re-

fractaria, porque precisan de abordajes y tratamientos complementarios específicos.

Nuevos tratamientos farmacológicos

Recientes avances en el conocimiento de la patogenia de la EC, indican la posibilidad de poder actuar frente a diversas dianas, o pasos involucrados en la absorción del gluten a nivel intestinal, así como en la prevención de la aparición de las lesiones intestinales secundarias. Su lugar de acción y los tipos de tratamiento posibles se representan en la Tabla II siendo la base de investigación de nuevos fármacos.

Brevemente resumidos se pueden agrupar en diversos procesos, por su forma de actuación, para su mejor descripción:

1. Degradación enzimática del gluten

El objetivo de intentar conseguir una degradación enzimática del gluten, disminuyendo o haciendo desaparecer su capacidad inmunogénica, frente a la mucosa intestinal, es una estrategia atractiva para el tratamiento oral.

Se han estudiado diversas enzimas y de entre ellas los derivados de la prolin-endopeptidasa (PEP) son los más estudiados, bien solos o en combinación, y la mayoría son de origen bacteriano o vegetal.

Otra nueva estrategia en este sentido, que se está ensayando recientemente es mediante el empleo de probióticos, que también pueden producir hidrólisis del gluten por un mecanismo enzimático.

Tabla II
Nuevos tratamientos farmacológicos

Mecanismo / Lugar de acción	Tipo de tratamiento
Toxicidad del gluten (luz intestinal)	Degradación enzimática
Absorción (mucosa)	Inhibidores de la permeabilidad
Deamidación (mucosa/lámina propia)	Bloqueantes de la TGt-2
Presentación del gluten (submucosa)	Bloqueantes receptores DQ-2
Cambio de respuesta (lámina propia)	Inhibidores TH-1 y paso a TH-2
Citoquinas pro-inflamatorias	Bloqueantes de citoquinas
Epítomos del gluten	Vacunas específicas
Toxicidad de la gliadina	Tratamientos desensibilizantes
Aumento de adhesión leucocitaria	Terapias anti-adhesión
Lesión intestinal	Mitógenos de carácter trófico

2. Inhibición de la permeabilidad intestinal

El gluten en el intestino delgado activa la zonulina que aumenta la permeabilidad intestinal para las macromoléculas. Se han diseñado antagonistas específicos de la zonulina como el AT-1001 (laratozide), una proteína

secretada por el bacilo del cólera, que actúa como un inhibidor del paso de sustancias a nivel intercelular e inhibe el paso del gluten a dicho nivel. Se han realizado estudios prometedores en Fase 1 y actualmente están en marcha otros en Fase 2.

3. Agentes bloqueantes de la transglutaminasa tisular

La TGt no sólo tiene un valor diagnóstico en la EC, sino también patogénico, ya que contribuye mediante la deaminación del gluten, a que aumente la respuesta inmunológica e inflamatoria consiguientes. Su bloqueo ha de ser específico a nivel intestinal, ya que está presente en otros tejidos donde lleva a cabo también, importantes funciones biológicas.

Se han hecho intentos preliminares en animales de experimentación, que por el momento no han producido los resultados esperados.

Sin embargo, podría ser una vía terapéutica en un futuro, si se consiguen sintetizar péptidos inhibidores específicos y seguros, a nivel intestinal.

4. Agentes bloqueantes de los receptores DQ2

La secuencia conocida de los epítomos inmunogénicos de la gliadina proporciona la oportunidad de poder bloquearlos. Una sustitución de un aminoácido en la molécula de la gliadina puede convertir un epítomo de agonista a antagonista, induciendo anergia y deteniendo la cascada pro-inflamatoria.

La sustitución de un aminoácido en el fragmento de residuos en posición 64-67 es el lugar donde se produce la fijación y presentación al receptor por las moléculas DQ2 del complejo HLA-II.

5. Cambio de respuesta Th-1 a Th-2

Un decapeptido extraído de la variedad de trigo denominada "durum" es capaz de producir un cambio del tipo de respuesta Th1 a Th2, dominado por la producción de IL-10, en lugar de producir liberación del IFN-γ, inhibiendo como consecuencia la activación de la cascada inflamatoria.

6. Citoquinas anti-inflamatorias

En cultivos de mucosa intestinal in vitro, se ha estudiado la eficacia de la utilización de la IL-10, como citoquina anti-inflamatoria y se ha podido comprobar la supresión de la activación de los linfocitos T gluten-dependientes. Los anticuerpos neutralizantes anti IFN-γ y anti-IL15 humanizados son otros posibles candidatos a ensayar en un futuro.

7. Vacuna frente a los péptidos derivados del gluten

Se está estudiando la eficacia de posibles vacunas con péptidos que combinan péptidos derivados de la gliadina de pequeño tamaño en fase todavía muy preliminar, por

lo que no existen resultados disponibles por el momento, relativos tanto a su eficacia, como a su perfil de seguridad.

8. Inducción de tolerancia al gluten

Se está llevando a cabo un estudio multicéntrico europeo, basado en la introducción precoz del gluten en la alimentación de niños de alto riesgo, entre los meses 4º al 7º del nacimiento, con la finalidad de explorar su tolerancia lo antes posible dentro del primer año de vida, cuyos resultados se desconocen por el momento.

Sin embargo, la administración intranasal de un compuesto de α -gliadina recombinante, disminuye la respuesta inmune a la gliadina del trigo en experimentos llevados a cabo con ratones transgénicos DQ8 (+).

9. Tratamientos anti-adhesivos

La inhibición selectiva de la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular con la finalidad de suprimir la inflamación, se ha probado también en otras enfermedades de naturaleza autoinmune, tales como la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Así los antagonistas de la integrina- α 4 y de la integrina- α 4 β 7 son igualmente potenciales candidatos para modular el proceso inflamatorio existente en la EC.

10. Mitógenos del intestino de carácter trófico

El hallazgo de nuevos mitógenos epiteliales que estimulan el crecimiento de la mucosa, tanto del intestino delgado como del grueso, abriendo de este modo, nuevas posibilidades terapéuticas de futuro. Así por ejemplo, la R-espondina-1 ha mostrado que es capaz de estimular el crecimiento de las células de las criptas, acelerar la regeneración mucosa y restaurar la arquitectura intestinal en un modelo de colitis experimental inducido en ratones.

Conclusiones

- Los médicos en general, sea cualquiera la especialidad a la que se dediquen, deberían conocer mejor las características clínicas habituales de la EC, así como sus diversas formas de presentación, ya que se trata de un proceso muy frecuente (que afecta al 1-2% de la población general), e incluirla en el diagnóstico diferencial de muchos procesos no sólo digestivos, sino también en otros muchos otros extra-intestinales.
- Es fundamental para realizar su diagnóstico recoger una cuidadosa historia clínica, incluyendo los antecedentes personales, desde la temprana infancia del paciente, relacionando sus molestias con la ingestión de alimentos ricos en gluten, así como elaborando una completa historia familiar de EC y una búsqueda de las enfermedades más frecuentemente asociadas, tales como la rinitis crónica recurrente, episodios de faringo-amigdalitis, otitis, sinusitis, asma bronquial y otros procesos de naturaleza inmuno-alérgica.
- Realizar una búsqueda sistemática de EC en los pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo, tales como los que presentan anemia ferropénica crónica, especialmente si presenta características de ser refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral y realizar toma de biopsias duodenales múltiples de forma rutinaria, en el curso de exploraciones endoscópicas digestivas altas realizadas a pacientes con dispepsia, anemia o clínica sugestiva.
- En presencia de hipertransaminasemia mantenida y ausencia de enfermedad hepática conocida, especialmente cuando los marcadores virales sean negativos, llevar a cabo un despistaje sistemático de EC, ya que en ellas, la presencia de elevación fluctuante de las transaminasas se presenta en alrededor del 10% de los casos. Este mismo proceder es también aconsejable realizarlo ante pacientes con colestasis disociada crónica.
- En pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1, hay que considerar su posible asociación, ya que es relativamente frecuente y la instauración de una DSG facilita el mejor control de la diabetes, disminuyendo los requerimientos de insulina. Si existen trastornos endocrinos asociados, tales como hiper o hipotiroidismo, o tiroiditis con normofunción tiroidea, es conveniente igualmente el descartar una EC asociada.
- Conviene recordar que el despistaje sistemático de EC mediante la simple determinación de marcadores serológicos habituales, tales como la TGt, es claramente insuficiente, ya que sólo se encuentra elevada en una tercera parte de los pacientes adultos. Su sensibilidad aumenta en los casos en que existe atrofia vellositaria asociada y ello ocurre sólo de forma predominante en la infancia. Por tanto, en alrededor del un 70% de los celíacos adultos, la TGt habitualmente es negativa, o está mínimamente elevada.
- La biopsia duodenal puede ser completamente normal, o mostrar únicamente cambios mínimos, siendo muy poco frecuente la presencia de atrofia de vellosidades en los celíacos adultos. Se necesita enviar varias muestras de biopsias tomadas a diversas alturas del duodeno (cuatro, como mínimo) bien orientadas y disponer de un patólogo experto en la interpretación de cambios mínimos y que utilice de forma rutinaria la clasificación de Marsh y la especifique claramente en sus informes anatómopatológicos de las biopsias duodenales.
- Es importante determinar los marcadores genéticos de la EC, del tipo de HLA-II siempre que sea posible, puesto que pueden resultar de gran ayuda en los casos de difícil diagnóstico, siendo indispensable su realización cuando se llevan a cabo estudios familiares. Se debe tener en cuenta que el tener un DQ2 (+), es una condición necesaria, pero no suficiente, para la aparición de la enfermedad y que existen otros marcadores genéticos, aún no bien conocidos en la actualidad. No obstante, su

determinación posee un elevado valor predictivo negativo, para el diagnóstico de la EC.

9. En casos dudosos, esta plenamente justificado el instaurar una DSG y seguirla durante un mínimo de seis meses, realizando después un seguimiento clínico y analítico adecuados, para comprobar la respuesta alcanzada (“diagnóstico ex-iuvantibus”).
10. En todos los Servicios de Digestivo de hospitales terciarios de referencia, deberían existir Unidades Monográficas dedicadas exclusivamente al estudio y tratamiento de los pacientes con enfermedades del intestino delgado, constituidas por personal entrenado que traten todas las causas que se incluyen dentro del síndrome de malabsorción, así como los procesos malignos que pueden afectar al intestino delgado, dotada además de las modernas técnicas endoscópicas, como son la video-cápsula y la enteroscopia de doble balón, para poder realizar de forma adecuada, todos los diagnósticos y tratamientos oportunos que afectan a esta zona del tubo digestivo, que hasta hace poco tiempo ha sido considerada como una zona oculta y con escasa patología.
11. Existen en perspectiva y aún se encuentran todos ellos en fase experimental, diversos tratamientos farmacológicos que tratan de prevenir o bloquear los efectos tóxicos e inmunológicos del gluten y péptidos derivados a nivel intestinal. Todos presentan en un principio perspectivas prometedoras para ser efectivos en un futuro como terapia para esta compleja enfermedad. Todavía nos encontramos en una fase muy precoz de su desarrollo y por tanto bastante lejanos de una posible aplicación de uno o varios de ellos, pues deben pasar por todas las fases de evaluación experimental, toxicológica y clínica y sobre todo para poder demostrar una clara eficacia a medio y largo plazo, así como un buen perfil de seguridad.

Bibliografía

1. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Lancet* 2003 ; 362 : 383-391.
2. López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of celiac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002 ; 50 : 336-340.
3. Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Green PH. Changing presentations of celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003 ; 48 : 395-398.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 : 286-292.
5. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkani R, et al. Celiac disease in Middle Eastern countries : a challenge for the evolutionary history of this complex disorder?. *Dig Liv Dis* 2004 ; 36 : 694-697.
6. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24: 115-119.
7. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007 ;117 : 41-49.
8. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 18 : 483-491.
9. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, et al. Onset of celiac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000 ; 356 :1494-1495.
10. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 894-904.
11. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002 ; 297 : 2275-2279.
12. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet* 2003 ; 362 : 30-37.
13. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the auto-antigen of celiac disease. *Nat Med* 1997 ; 3: 797-801.
14. Fernández E, Riestra S, Rodrigo L, et al. Comparison of six human anti-transglutaminase ELISA-tests in the diagnosis of celiac disease in the Saharawi population. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11: 3762-3766.
15. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 36 : 219-221.
16. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al . Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of celiac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006 ; 55 :1739-1745 .
17. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 6585-6593.
18. Vilppula A, Collin P, Mäki M, et al. Undetected celiac disease in the elderly. A biopsy-proven population-based study. *Dig Liv Dis* 2008 ; 40 : 809-813.
19. Santaolalla R, Fernández-Bañares F, Rodríguez R, et al. Diagnostic value of duodenal anti-tissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 820-829.
20. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, et al. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008 ; 42 : 256-260.
21. Bardella MT, Minoli G, Radelli F, Quatrini M, Bianchi PA, Conte D. Re-evaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 714-716.
22. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fassano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 717-720.
23. Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, García-Montes JM, et al. Utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de enfermedad del intestino delgado. *Rev Esp Enferm Dig* 2004 ; 96 :10-21.
24. Muhammad A, Pitchumoni CS. Newly detected celiac disease by wireless capsule endoscopy in older adults with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2008 ; 42 : 980-983.
25. El-Matary W, Huynh H, Vandermeer B. Diagnostic characteristics of given video capsule endoscopy in diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009 Apr 30. [Epub ahead of print]
26. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 330-354.
27. Riestra S, Dominguez F, Fernández-Ruiz E, et al. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 5028-532.
28. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Systematic evaluation of causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1-9.