



LIBRO BLANCO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Libro blanco de la ENFERMEDAD CELÍACA

Coordinadora:
Isabel Polanco Allué



LIBRO BLANCO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA



DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Isabel Polanco Allué

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

AUTORES

Isabel Polanco Allué
Carmen Ribes Koninckx
Luis Rodrigo Sáez
Sabino Riestra Menéndez
Eduardo Fonseca Capdevila
Luis Menchén Viso
Oreste Lo Iacono
Santiago Vivas Alegre
José María Ruiz de Morales
Francesc Casellas Jordá
Blanca Esteban Luna
Manuela Márquez Infante
Jesús Román Martínez Álvarez
Antonio Villarino Marín
Diana Vanni Lorente
Juan Carlos Vitoria Cormenzana
Luis Castaño González
José Ramón Bilbao Catalá
Eduardo Arranz
José A. Garrote
Belén Morón Flores
Manuel Megías Guijo
Carolina Sousa Martín
Yolanda Sanz
Ascensión Marcos
Esther Nova

PROMOTORES

Felipe Vilas Herranz
Mar Garrido Pérez

TÉCNICOS ASESORES

María del Carmen Mendoza Rodríguez
Eladia Franco Vargas

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN

Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

EDITA

ICM
Avda. San Luis, 47
28033 Madrid

IMPRIME

Lettergraf, S.L.

ISBN

978-84-936109-4-4

DEPÓSITO LEGAL

M-32.966-2008

PRESENTACIÓN

El libro blanco sobre la enfermedad celíaca es la primera obra que aborda de forma integral esta patología, tan frecuente entre la población y que afecta tanto a niños en edades muy tempranas como a adultos, con formas de presentación atípicas y difíciles de detectar, siendo cada vez más evidente la necesidad de un diagnóstico precoz. La enfermedad celíaca o intolerancia permanente al gluten produce limitaciones en la alimentación, modificando la vida cotidiana de los pacientes y sus familiares que encuentran obstáculos para una total integración en nuestra sociedad al no poder tomar ciertos cereales en su dieta.

El diagnóstico precoz y una atención integral, tanto desde el punto de vista sanitario como social, son fundamentales para este amplio colectivo. Esto supone una estrategia de formación y sensibilización de los profesionales de la salud y de distintos estamentos sociales por ejemplo, centros escolares, restauradores, hostelería, etc., que sirvan de referencia a la población para conseguir eliminar todas las barreras. Todo esto conlleva un trabajo continuo en el tiempo.

Respondemos también con esta publicación a la demanda de la Asociación de Celíacos de Madrid de una mayor difusión sobre el conocimiento de la enfermedad y aprovecho esta oportunidad para reconocer el esfuerzo realizado por esta Asociación, con la que trabajamos estrechamente, así como por la Federación de Asociaciones de Celíacos de España.

En este libro se recogen los aspectos clínicos fundamentales de la enfermedad celíaca, los últimos avances en el conocimiento científico de la misma, así como la problemática social y necesidades de estos pacientes. Esta obra será de gran utilidad tanto para los profesionales de la salud, como para los pacientes celíacos y sus familiares, así como para los educadores, restauradores y para toda la sociedad en su conjunto.

Mi más sincera felicitación por su trabajo de coordinación a la Dra. Isabel Polanco Allué especialista en esta materia de nuestra Comunidad con amplia experiencia y reconocimiento nacional e internacional y a los demás autores, todos ellos profesionales de reconocido prestigio.

Por último, esta Consejería tiene un especial interés y sensibilización en este problema y quiere transmitir a todos los pacientes celíacos y a sus familiares, su afán por articular y facilitar acciones encaminadas a que alcancen un nivel de salud y calidad de vida óptimos y una asistencia sanitaria de calidad.

Juan José Güemes Barrios

Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid

ÍNDICE

Capítulo	Página
1 ¿Qué es la enfermedad celíaca? Isabel Polanco Allué	7
2 La dieta sin gluten Carmen Ribes Koninckx	19
3 La enfermedad celíaca en el adulto Luis Rodrigo Sáez	29
4 Enfermedades asociadas Sabino Riestra Menéndez	41
5 Dermatitis Herpetiforme Eduardo Fonseca Capdevila	51
6 Procesos autoinmunes asociados Luis Menchén Viso, Oreste Lo Iacono	59
7 Enfermedad celíaca refractaria Santiago Vivas Alegre, José María Ruíz de Morales	69
8 Calidad de vida y enfermedad celíaca Francesc Casellas Jordá	79
9 Problemática social Blanca Esteban Luna, Manuela Márquez Infante	89
10 Enfermedad celíaca y menú escolar. Normativa aplicable y gestión de la calidad. Jesús Román Martínez Álvarez, Antonio Villarino Marín, Diana Vanni Lorente	101
11 Enfermedad celíaca en España Juan Carlos Vitoria Cormenzana Luis Castaño González, José Ramón Bilbao Catalá	113
12 Genética y estrategias de inmunomodulación. Nuevas estrategias terapéuticas. Eduardo Arranz, José A. Garrote	123
13 Terapia enzimática ¿Nuevo tratamiento para la enfermedad celíaca? Belén Morón Flores, Manuel Megías Guijo, Carolina Sousa Martín	135
14 Uso de prebióticos Yolanda Sanz, Ascensión Marcos, Esther Nova	145
15 Conclusiones	154





¿Qué es la enfermedad celíaca?

AUTORA

Isabel Polanco Allué

Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Universitario Infantil La Paz.
Facultad de Medicina, Universidad
Autónoma. Madrid

CORRESPONDENCIA

Isabel Polanco Allué

Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid
ipolanco.hulp@salud.madrid.org

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune sensible al gluten, con base genética cuya fisiopatología no se conoce por completo.

La prevalencia de la enfermedad es elevada.

Es bien conocida la asociación entre la EC y otras enfermedades autoinmunes.

Los síntomas clásicos aparecen secundariamente a la malabsorción intestinal y desaparecen al retirar el gluten de la dieta, si bien el espectro clínico es muy amplio, con síntomas extradigestivos muy variados, lo que da una idea de que es una enfermedad multisistémica.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia intestinal.

Su único tratamiento consiste en una dieta estricta sin gluten mantenida indefinidamente tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, ya que se ha demostrado que previene la complicación potencial más grave, que es la malignización.

→ INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso autoinmune que consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten. Se presenta en individuos genéticamente predispuestos y cursa con una enteropatía grave de la mucosa del intestino delgado superior, lo que favorece una malabsorción de nutrientes. Es la enfermedad inflamatoria crónica intestinal más frecuente, estimándose que más de 1 de cada 100 recién nacidos vivos van a padecerla a lo largo de su vida. La relación mujer-varón es de 2:1. Debido al desconocimiento de la gran variedad de signos y síntomas con que puede presentarse clínicamente, su diagnóstico está infravalorado.

El establecimiento de una dieta estricta sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas clínicos, así como a la normalización de los marcadores serológicos y de la mucosa intestinal. Debe mantenerse a lo largo de toda la vida, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos. La malignización es la complicación potencial más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades.

→ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas intestinales y el retraso del crecimiento son comunes en todos aquellos niños que hayan sido diagnosticados dentro de los primeros años de su vida. El desarrollo de la enfermedad en momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales.

La EC puede mantenerse clínicamente silente, e incluso en situación de latencia con mucosa intestinal inicialmente normal consumiendo gluten en algunos sujetos genéticamente predispuestos.

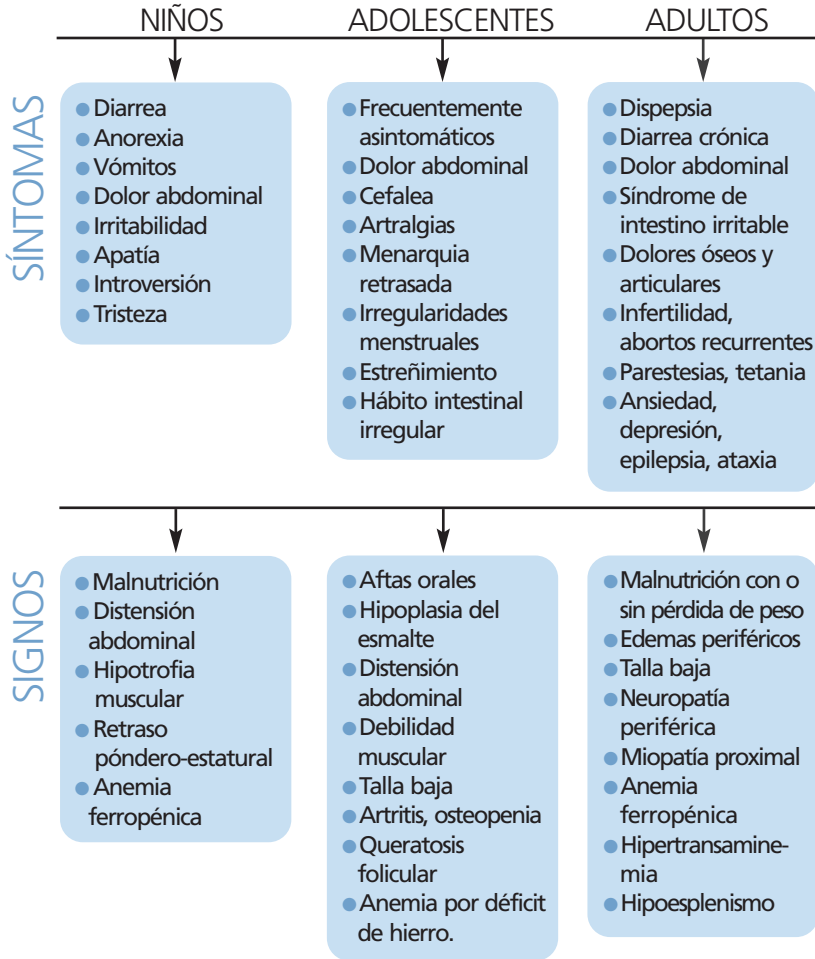
Entre las formas clínicas de presentación cabe destacar:

- **Enfermedad celíaca clásica:** enteropatía grave inducida por gluten en sujetos con anticuerpos séricos positivos. Los pacientes pueden cursar con síntomas digestivos o extradigestivos, e incluso la enfermedad puede mantenerse clínicamente silente en algunos casos.
- **Enfermedad celíaca latente:** individuos con anticuerpos séricos positivos que tienen una mucosa yeyunal normal cuando toman una dieta libre y atrofia vellositaria inducida por gluten en algún otro momento evolutivo que se recupera con una dieta sin gluten.
- **Enfermedad celíaca potencial:** pacientes que tienen una mucosa yeyunal normal cuando toman una dieta libre en el momento del estudio, pero con características inmunológicas asociadas a patrones HLA similares a aquellos encontrados en la en-

Se estima que 1 de cada 100 individuos padecerán la EC a lo largo de su vida

TABLA I

Manifestaciones clínicas según la edad de presentación



fermedad celíaca. El término “potencial” hace referencia a la fase de la enfermedad previa a que los pacientes desarrollen la enteropatía.

→ SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

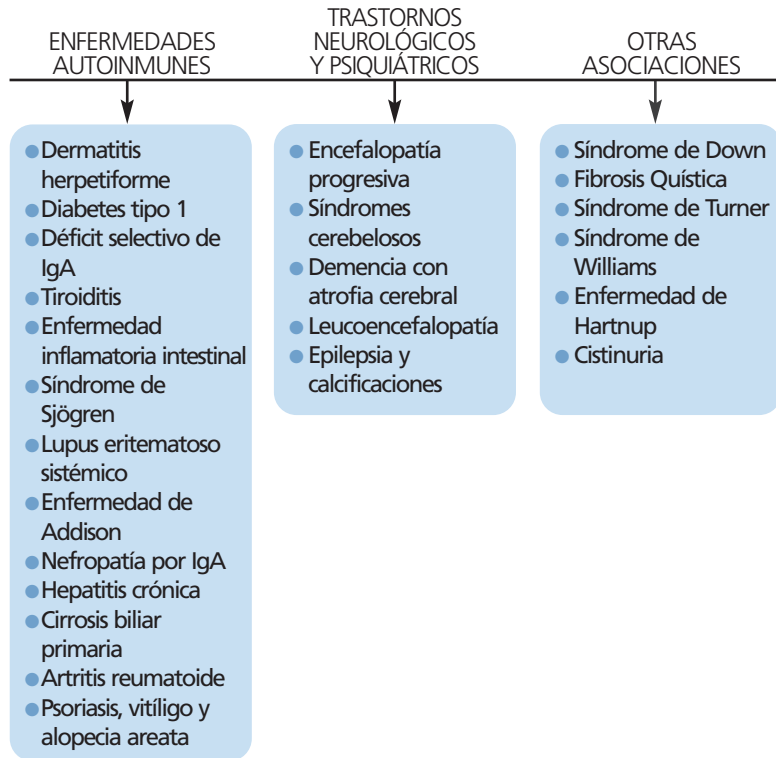
● **En el niño pequeño** el cuadro clínico varía dependiendo del momento de la introducción del gluten en la dieta. Los síntomas más frecuentes son diarrea crónica, distensión abdominal, vómitos, falta de apetito, irritabilidad y laxitud, estancamiento ponderal y retraso del crecimiento.

TABLA II

Grupos de riesgo

1) Familiares de primer grado

2) Pacientes con enfermedades asociadas:



● **En el niño mayor y en el adolescente** puede no haber síntomas digestivos y presentarse la enfermedad como una anemia ferropénica rebelde a la ferrotterapia oral, estreñimiento, talla baja y retraso de la menarquia.

● **En el adulto** la enfermedad también puede cursar con manifestaciones digestivas clásicas, si bien lo más frecuente es que consulten por anemia ferropénica refractaria, dispepsia, estreñimiento, intestino irritable, dolores óseos y articulares, parestesias, infertilidad, abortos recurrentes, malnutrición, etc. (Tabla I)

→ GRUPOS DE RIESGO

Son grupos de riesgo prioritarios los familiares de enfermos celíacos y pacientes con enfermedades asociadas a enfermedad celíaca.

Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, en ocasiones se precisarán varias muestras de biopsia intestinal. El hallazgo de una atrofia vellositaria (Marsh tipo 3) confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca. La presencia de cambios infiltrativos con una hiperplasia de las criptas (Marsh tipo 2) es también compatible con una enfermedad celíaca. En estos casos, la presencia de anticuerpos positivos refuerza el diagnóstico. El hallazgo sólo de cambios infiltrativos (Marsh tipo 1) en la biopsia intestinal no es específico de enfermedad celíaca.

→ DIAGNÓSTICO

Una anamnesis detenida, unida a un examen físico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de sospecha de EC en aquellos casos que cursan con sintomatología convencional. Sin embargo, el conocimiento de diferentes formas clínicas de enfermedad celíaca (clásica, atípica, silente, latente, potencial, etc.) ha venido a demostrar que un diagnóstico únicamente clínico o funcional de esta enfermedad es una utopía. Por ello, el diagnóstico de certeza de enfermedad celíaca no puede establecerse por datos clínicos ni analíticos exclusivamente. Es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histopatológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel duodeno yeyunal, teniendo en cuenta que no hay una lesión patognomónica de EC. El estudio histopatológico conlleva la identificación de cambios estructurales y alteraciones citológicas que, únicamente en un contexto clínico y serológico adecuado, permite establecer el diagnóstico inicial de EC.

La clasificación propuesta por Marsh (Figura 1), la más utilizada por los patólogos en el momento actual, reconoce para la EC un amplio espectro de cambios posibles en la mu-

Por cada varón
que padece EC,
la sufren
2 mujeres

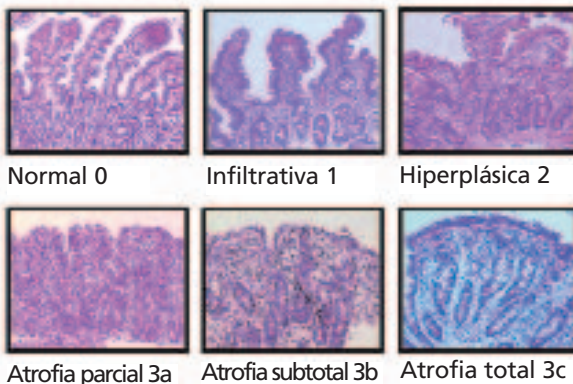


FIGURA 1: Tipos de lesión según Marsh

Protocolos en consultas de Atención Primaria

GRUPOS DE RIESGO	PETICIÓN DE ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA	AAAtTG
Familiares de primer grado	Tabla II: Grupos de riesgo	AAAtTG
Pacientes con enfermedades asociadas	Tabla II: Grupos de riesgo	AAAtTG
Pacientes con signos y síntomas de sospecha	Tabla I: Manifestaciones clínicas por edades	AAAtTG

- EFECTUAR UNA BÚSQUEDA ACTIVA DE CASOS determinando los marcadores serológicos de elección diagnóstica: AAAtTG.
 - También es posible solicitar IgA sérica total y un estudio de coagulación.
 - Los pacientes que presenten síntomas y/o títulos elevados de anticuerpos AAAtTG de clase IgA SE DERIVARÁN A ESPECIALIZADA y estará indicada la realización de una biopsia intestinal para el diagnóstico de certeza de enfermedad celiaca.
 - La presencia de AAAtTG de clase IgA obliga a derivar al paciente a una unidad especializada.
 - Aunque los marcadores serológicos sean negativos, si la sospecha clínica es alta también se derivará al paciente al especialista.
- Nunca se retirará el gluten antes de realizar una biopsia intestinal.*

cosa intestinal que van desde una mucosa normal a otra hipoplásica, según el esquema siguiente:

Tipo 0: Mucosa normal.

Tipo 1: Lesión infiltrativa con aumento de linfocitos intraepiteliales.

Tipo 2: Lesión hiperplásica con aumento de linfocitos intraepiteliales y elongación de las criptas.

Tipo 3: Lesión destructiva que incluye, además de todo lo anterior, una atrofia vellositaria (3a, parcial; 3b, subtotal y 3c, total).

Tipo 4: Lesión hipoplásica que incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas. La enfermedad puede cursar durante varios años de modo silente o bien de forma latente, como se ha comprobado sobre todo en familiares de primer grado de pacientes celíacos. Por ello, es necesario un atento seguimiento clínico de estas familias, incluyendo marcadores serológicos (anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA) y, si procede, una biopsia intestinal.

Los marcadores serológicos son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas mediante una elevación de los mismos. En aquellos pacientes sometidos a pro-

vocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de la biopsia postprovocación. También son útiles en pacientes con formas subclínicas y para el despistaje en poblaciones de riesgo, pero no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico.

El estudio genético tiene un valor predictivo negativo, de tal forma que la ausencia de HLA DQ2 ó DQ8 permite excluir la EC con un 99% de certeza. Tiene utilidad clínica en alguna de las situaciones siguientes:

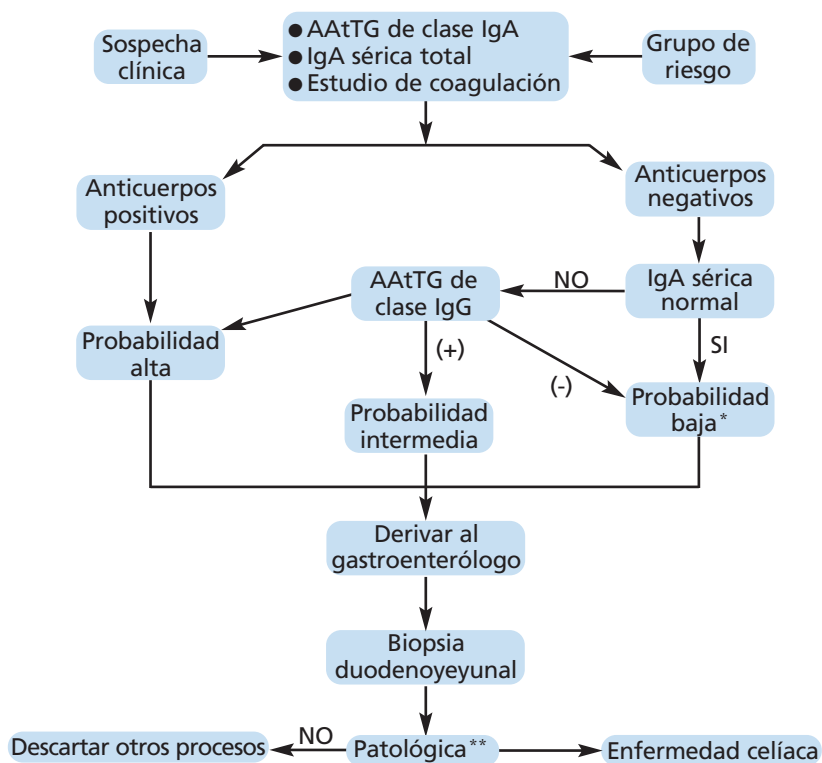
- Excluir susceptibilidad genética en familiares de primer grado de un paciente celíaco.
- Excluir EC en pacientes sintomáticos con serología negativa y biopsia normal.
- Seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares de pacientes celíacos, pacientes con enfermedades asociadas a EC (DM, Síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, etc.), con autoanticuerpos positivos y biopsias normales.
- Pacientes con biopsia intestinal compatible con EC y serología dudosa o negativa.
- Celíaca latente.
- Pacientes asintomáticos a los que se ha retirado el gluten sin biopsia intestinal previa.
- Personas con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.

Los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN 1970) incluían la realización de, al menos, tres biopsias intestinales, siendo imprescindible que, en el momento de la primera biopsia, el paciente esté consumiendo gluten.

En el momento actual casi nadie pone en duda la necesidad de la primera biopsia intestinal (tomada mediante cápsula peroral o por endoscopia), que se efectuará en el momento de realizar el diagnóstico de sospecha y antes de iniciar la dieta sin gluten, previa normalidad del estudio de coagulación (Figura 2). Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, revisados en Budapest

en 1990, sólo aconsejan una segunda biopsia intestinal de control de normalidad, después de una dieta sin gluten en aquellos casos en que el paciente estuviera asintomático cuando se realizó la primera biopsia intestinal, o en caso de que la respuesta clínica a la supresión de gluten de la dieta haya sido dudosa y cuando el diagnóstico

Historia clínica, marcadores serológicos, biopsia intestinal y respuesta a la dieta sin gluten, imprescindibles para un diagnóstico definitivo



(*) En caso de existir sospecha clínica elevada, derivar al gastroenterólogo
 (**) Dudosa o no realizada: determinar tipaje HLA

FIGURA 2: Algoritmo diagnóstico en Atención Primaria

de sospecha se haya realizado antes de los dos años de edad.

También en aquellos pacientes a los que se retiró el gluten de la dieta sin biopsia intestinal previa. En todos los demás pacientes, la remisión clínica con desaparición de los síntomas tras establecerse la dieta sin gluten constituiría el segundo y último paso en el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo, la razón principal para realizar la segunda biopsia de intestino delgado tras un periodo de dieta sin gluten es la de asegurar la normalización histológica de la mucosa intestinal. No se realizará antes de cumplida la edad cronológica de 6 años y no antes de que al menos hayan transcurrido 2 años siguiendo una dieta sin gluten.

Una vez evidenciada la normalización de la mucosa intestinal durante el periodo anterior, la conveniencia o no de realizar una provocación con gluten, seguida de nueva biopsia intestinal, deberá valorarse individualmente. No será necesaria cuando el diag-

nóstico esté suficientemente claro porque ocurran las siguientes circunstancias: la historia clínica, primera y segunda biopsias intestinales compatibles (antes y después de una dieta sin gluten), riesgo genético comprobado: DQ2 [DQA1*0501, DQB1*0201] asociados a DR3 ó DR5/DR7 o DQ8 (DQA1*03, DQB1*03) asociados a DR4 y antecedentes de un familiar de primer grado celíaco. Además, la provocación con gluten está contraindicada en aquellos individuos que padezcan de modo concomitante enfermedades autoinmunes o procesos crónicos graves.

→ COMPLICACIONES

Algunas de las complicaciones que el enfermo celíaco sin tratamiento puede presentar a medio y largo plazo son: hipoesplenismo, insuficiencia pancreática exocrina, osteoporosis, crisis celíaca, yeyunoileítis ulcerativa crónica, colitis microscópica, sobrecrecimiento bacteriano, "celíaca refractaria", linfoma no Hodgkin y carcinomas digestivos de faringe, esófago, estómago y recto.

→ TRATAMIENTO

El único tratamiento eficaz de la enfermedad celíaca es una dieta estricta exenta de gluten durante toda la vida. Con ello se consigue la mejoría de los síntomas a partir de las dos semanas, la normalización serológica entre los 6 y 12 meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los 2 años de iniciado el tratamiento. Hay que excluir de la dieta el trigo, cebada, avena, centeno y todos sus derivados, incluidos los almidones. Para conseguir una dieta sin gluten es necesario recurrir a un consumo preferente de alimentos naturales: carnes, huevos, leches, pescado, legumbres, frutas, verduras y cereales sin gluten, como el maíz o arroz.

No es fácil realizar una dieta sin gluten en los países occidentales, donde el trigo es el cereal más consumido y utilizado. La Asociación de Celíacos de Madrid realiza una gran labor de asesoramiento sobre la dieta sin gluten y el manejo de ésta, y es de gran ayuda para la superación de los problemas sociales, profesionales, psicológicos, etc., que conlleva el seguimiento estricto y de por vida de una dieta sin gluten.

→ SEGUIMIENTO

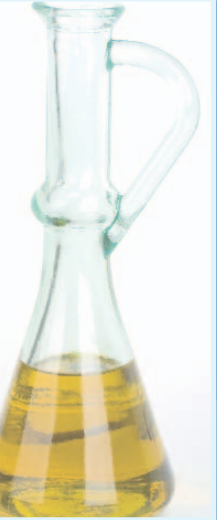
Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños y valorar la adhesión al tratamiento. Este seguimiento se realiza en unidades especializadas mediante determinación periódica de anticuerpos séricos.

En aquellos individuos que tomen una dieta sin gluten, pero que mantengan los síntomas de forma persistente o recurrente, su médico podrá solicitar una determinación de AAtTG, ya que una elevación de los títulos sugiere un mal cumplimiento de la dieta. ■

Bibliografía de consulta

- Agency for Healthcare Research and Quality. Celiac Disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 104. AHRQ Publication Number 04-E029-1 [Internet]. June 2004. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/ceciacsum.htm#Availability>
- American Gastroenterological Association medical position statement: celiac sprue [Internet]. American Gastroenterological Association; Septiembre 2004. Disponible en: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3058&string=celiac
- British Medical Journal. Coeliac disease (1995-2004). BMJ.com
- Casellas F. Enfermedad celiaca. Med Clin (Barc.) 2006; 126(4):137-42
- Cranney A, Rostom A, Sy R, Dube C, Saloojee N, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128 (4 Suppl 1):S109-20
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55:1739-45
- Finnish Medical Society. EBM Guidelines: coeliac disease [Internet]. Abril 2004. Disponible en: http://www.teveysportti.fi/pls/ebmg/ftk.koti?p_haku=sportti.fi/pls/ebmg/ftk.koti?p_haku=
- Galbe J, Grupo Previnfad/PAPPS. Cribado de enfermedad celiaca. (Internet). Informe 2007. www.papps.org
- Green PH. Where are all those patients with Celiac disease? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1461-3.
- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Eng J Med* 2007; 357: 1731-43
- Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2005; 40:1-19. [Medline]
- Llanos A, Villegas R. Diagnóstico no invasivo de la enfermedad celiaca. (Internet). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2006. Informe 7/2006. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102(1):330-354
- Medscape Today. Advances in celiac disease [Internet]. Marzo 2004. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/470569_1
- Polanco I. Enfermedad celiaca: Un reto diagnóstico. Madrid. Alpe Editores, 2005
- Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico Protocolo de Prevención Secundaria de La Enfermedad Celíaca. Dirección General Salud Pública y Alimentación. Madrid. 2006
- West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GKT, Khaw KT. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-65
- Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128 (4 Suppl 1):S38-46
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1981-2002.
- Vergara J. Enfermedad celiaca. Guías clínicas. [Internet]. Diciembre 2004. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/ceciaca.asp>
- Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55:1037-46





La dieta sin gluten

AUTORA

Carmen Ribes Koninckx

Unidad de Gastroenterología Pediátrica
Hospital Universitario Infantil La Fe.
Valencia

CORRESPONDENCIA

Carmen Ribes Koninckx

Unidad de Gastroenterología Pediátrica
Hospital Universitario Infantil La Fe.
Avda. del Campanar, 21.
46009 Valencia
E-mail: ribes_car@gva.es

Resumen

Una dieta exenta de gluten (DEG) excluye las prolaminas del trigo (gliadinas) y las análogas de cebada (hordeína) y centeno (secalina). Aunque se cuestiona la toxicidad de la avena, la mayoría de grupos clínicos no autorizan su consumo. Son aptos para DEG aquellos alimentos que, de forma natural, no contienen prolaminas tóxicas; productos elaborados con almidones de los cereales tóxicos pueden ser consumidos si no superan el contenido máximo de gluten autorizado por el Codex Alimentarius, i.e. 20 ppm (mg/kg) para alimentos naturalmente exentos de gluten y 200 ppm (mg/kg) para aquellos elaborados con almidón de trigo.

Existen métodos inmunológicos y no inmunológicos para la detección de gluten; en el año 2006 el método ELISA-R5, desarrollado por el CNB-CSIC, fue aceptado como método de referencia por el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras (CCMAS). La utilización de harinas en la industria alimentaria, la contaminación de productos naturalmente exentos de gluten y los problemas técnicos para medir con fiabilidad el gluten en alimentos complejos son las principales dificultades para realizar correctamente una DEG.

→ INTRODUCCIÓN

Las harinas obtenidas de los cereales se componen principalmente de almidones y de distintas proteínas, siendo el gluten el componente proteico principal del trigo. La fracción soluble en alcohol del gluten o prolamina, que es a su vez la fracción proteica cuantitativa más importante, recibe el nombre específico de gliadina. Sería más correcto hablar de gliadinas ya que, mediante electroforesis, se han identificado cuatro gliadinas: α , β , δ , y Ω gliadina, todas ellas tóxicas para el individuo celíaco. Las prolaminas análogas de la cebada u *hordeína* y la del centeno o *secalina* son igualmente tóxicas para el sujeto celíaco. La toxicidad de la *avenina* o prolamina de la avena, ha sido puesta en entredicho en los últimos años, por lo que algunos grupos clínicos, especialmente del norte de Europa, autorizan su consumo.

→ LA DIETA EXENTA DE GLUTEN

La dieta exenta de gluten (DEG) supone supresión de la dieta de todos los productos que contienen gluten, concretamente todos los productos que incluyen **harinas de trigo, cebada, centeno y avena**. Estudios recientes han puesto en entredicho la toxicidad de la avena. Así, algunos autores no han objetivado recaída histológica tras cinco años de provocación con avena en celíacos adultos; otros sí encuentran lesión histológica mediada por células T específicas para avena. En los dos estudios pediátricos más relevantes, tras un año de consumo de avena, se observa una mucosa intestinal sin alteraciones y no se detecta respuesta serológica específica frente a la avenina. Actualmente no existe unanimidad en cuanto a considerar a la avena una proteína segura para el sujeto celíaco, ya que, al ser su contenido en prolaminas muy inferior al de los tres cereales reconocidos como tóxicos (Tabla I), sus efectos podrían manifestarse a más largo plazo o sólo en individuos con un mayor grado de sensibilidad hacia estas prolaminas. Por ello que, en el momento actual, la recomendación más generalizada es el desaconsejar su consumo.

TABLA I

Porcentaje de prolamina en la fracción proteica de los distintos cereales

CEREAL	PROLAMINA	% PROLAMINAS
Trigo	gliadina	80-90%
Cebada	hordeína	30-50%
Centeno	secalina	30-50%
Avena	avenina	10-15%

TABLA II

Clasificación de los alimentos en función de su contenido en gluten

ALIMENTOS SIN GLUTEN	ALIMENTOS CON GLUTEN	ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER GLUTEN
<ul style="list-style-type: none"> ● Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada. ● Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra. ● Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite. ● Huevos, huevina. ● Verduras, hortalizas y tubérculos. ● Frutas. ● Arroz, maíz y tapioca, así como sus derivados. ● Todo tipo de legumbres. ● Azúcar y miel. ● Aceites y mantequillas. ● Café en grano o molido, infusiones y refrescos. ● Toda clase de vinos y bebidas espumosas. ● Frutos secos crudos. ● Sal, vinagre de vino, especias en rama y grano y todas las naturales. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pan y harinas de trigo, cebada, centeno, avena, espelta, kamut o triticale. ● Productos manufacturados en los que entre en su composición figure cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas. ● Bollos, pasteles, tartas y demás productos de pastelería. ● Galletas, bizcochos y productos de pastelería. ● Pastas italianas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo. ● Bebidas malteadas. ● Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Embutidos: chorizo, morcilla, etc. ● Productos de charcutería. ● Yogures de sabores y con trocitos de fruta. ● Quesos fundidos, en porciones, de sabores y rallados. ● Patés diversos. ● Conservas de carnes. ● Conservas de pescado con distintas salsas. ● Caramelos y gominolas. ● Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina. ● Frutos secos fritos y tostados con sal. ● Helados. ● Sucedáneos del chocolate. ● Colorante alimentario.

● Alimentos exentos de gluten

Se consideran alimentos que de forma natural están exentos de gluten aquellos que no contienen ninguna de las prolaminas tóxicas en su composición, sin que haya mediado ninguna manipulación técnica (Tabla II). Son los productos más aptos para la dieta del sujeto celíaco, ya que en principio son los más seguros. Igualmente se consideran aptos para dietas sin gluten productos elaborados con harinas procedentes de los cereales tóxicos pero que no superan el contenido máximo autorizado, estando la ma-

yoría de estos productos elaborados a partir de los almidones correspondientes que es una fracción de la harina que prácticamente no contiene proteínas.

En cuanto a los alimentos prohibidos, serían todos aquellos elaborados a partir de las harinas tóxicas –excepto los elaborados especialmente para dietas sin gluten– y todos aquellos productos de la industria alimentaria a los que se ha incorporado algunas de las harinas o directamente alguna de las prolaminas tóxicas en el proceso de elaboración (Tabla II).

● **Dificultad para el cumplimiento de una dieta exenta de gluten**

Hay que tener en cuenta que las harinas se utilizan ampliamente en la industria alimentaria. Por ello, productos como los embutidos y otros productos manufacturados que en principio no contendrían gluten pueden llevar este componente en su elaboración. Otro problema aparece en aquellos productos naturalmente exentos de gluten que, por el lugar o modo de procesamiento, pueden presentar cierta contaminación de gluten.

El Codex Alimentarius establece, como límite máximo de contenido en gluten para que un producto sea considerado sin gluten, 20 ppm (mg/kg) para los alimentos naturalmente exentos de gluten y 200 ppm (mg/kg) para los alimentos elaborados con almidón de trigo. Esta normativa está actualmente en revisión, por el hecho de que se desconoce qué cantidad máxima de gluten puede consumir un paciente celíaco sin perjuicio para su salud, así como por la evidencia de que determinados sujetos presentan manifestaciones clínicas graves tras la ingesta de mínimas cantidades de esta proteína. Por ello, el objetivo ideal sería la elaboración de productos completamente exentos de gluten. El principal escollo para alcanzar este objetivo lo constituye la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en alimentos muy elaborados, junto con el encarecimiento de los productos que ello conllevaría.

En España, la mayoría de los expertos en enfermedad celíaca y asociaciones de pacientes defienden que la cantidad de gluten sea la mínima posible, por lo que recomiendan que el nivel máximo de gluten permitido sea de 10 ppm (mg/kg).

→ **ANÁLISIS DE LOS ALIMENTOS**

● **Técnicas de detección del gluten**

El colectivo celíaco está constantemente expuesto a contaminaciones incontroladas de gluten en los alimentos que consumen, por falta de tecnologías que permitan garantizar con fiabilidad si un alimento está libre de gluten.

Los ELISA comerciales disponibles hasta hace tan sólo 2 ó 3 años utilizados para el control de gluten en alimentos estaban basados en un anticuerpo monoclonal contra la ω -gliadina de trigo y sólo detectan el gluten de trigo y centeno, mientras que son insensibles al gluten de cebada y de avena. Esto representaba uno de los mayores problemas a

la hora de controlar la dieta, ya que a menudo estos pacientes son consumidores lavados de sustancias tóxicas provenientes de cebada o avena, presentes como contaminantes en alimentos etiquetados como libres de gluten.

Actualmente, el contenido de gluten en alimentos se determina por métodos tipo ELISA, que emplean anticuerpos monoclonales o policlonales frente a una gran variedad de componentes de trigo (extractos, fracciones o péptidos sintéticos de gliadinas). No obstante, la comparación del contenido de gluten proporcionado por los distintos formatos de ELISA, especialmente para contenidos bajos de gluten cercanos al umbral tóxico, revela la inconsistencia de estos métodos, que, en consecuencia resultan ser poco fiables. Existe una idea creciente de que incluso la gliadina presente en los alimentos libres de gluten dentro de los límites fijados por el Codex Alimentarius podría ser tóxica, con el tiempo, en los pacientes afectados de enfermedad celíaca.

El grupo de la Unidad de Gluten del Centro Nacional de Biotecnología ha desarrollado en estos últimos años nuevos métodos analíticos inmunológicos y no inmunológicos para determinar el gluten de trigo de cebada y de centeno que están permitiendo garantizar el contenido de gluten con mayor fiabilidad. El anticuerpo monoclonal R5 puesto a punto por este grupo ha sido clave para el desarrollo de la nueva generación de kits de ELISA comerciales actuales. A propuesta del Codex Alimentarius y organizado por el grupo europeo Prolamin Group, el ELISA-R5 ha sido sometido a un test internacional en el que han participado veinte laboratorios europeos. El Prolamin Group propuso la validación del método de ELISA-R5 en la reunión del Codex celebrada en Bonn en noviembre de 2003, y finalmente fue aceptado como método de referencia por el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras en el año 2006.

Recientemente se han desarrollado unos sistemas inmunocromatográficos basados en la tecnología del CNB, en un soporte de tiras que permitan cuantificar de forma rápida y sencilla la presencia de gluten, así como, por medio de una serie de diluciones, realizar una aproximación cuantitativa del contenido.

● **Problemática de la tecnología actual**

Debido a la complejidad de los alimentos y a los tratamientos con enzimas proteolíticas o con calor a los que son sometidos ciertos alimentos, el gluten se desnaturaliza, se insolubiliza y se hidroliza, etc. Esto dificulta el poder medir con fiabilidad el gluten una vez hidrolizado. Por otra parte, los efectos que los ingredientes puedan tener en la extracción del gluten y en su determinación por los sistemas inmunoenzimáticos son cruciales para evitar falsos positivos o negativos. Los métodos utilizados para la extracción del gluten previo a su cuantificación y la preparación de la muestra en alimentos (como chocolates, sojas, leches, yogures, productos cárnicos, etc.), que tienen fórmulas muy complejas (grasas, azúcares, colorantes, polisacáridos, etc.), son igualmente fundamentales para garantizar unos resultados fiables.

→ CONSECUENCIAS DEL NO CUMPLIMIENTO DE LA DIETA

Tanto el retraso en el diagnóstico de la enfermedad como el no cumplimiento de la dieta tiene como consecuencia una elevada morbilidad que, especialmente en la edad adulta, puede manifestarse en forma de osteopenia, osteoporosis, abortos de repetición, retrasos de crecimiento fetal intrauterino, infertilidad masculina y un elevado riesgo de neoplasias en el tracto digestivo, principalmente. Todas estas complicaciones tienen un elevado impacto individual, así como un elevado coste socio-sanitario, siendo, sin embargo, la mayoría reversibles en sus fases precoces, al diagnosticar la enfermedad de base e instaurar una dieta exenta de gluten.

Recientemente se ha demostrado, en linfocitos de sangre periférica de adultos y niños afectados de enfermedad celíaca activa (no tratada), o que realizaban transgresiones dietéticas, un alto porcentaje de aberraciones cromosómicas en comparación con una población control. Tras un periodo de dieta exenta de gluten de un año, el porcentaje de aberraciones se equiparaba al grupo control, lo que permite concluir que la presencia de aberraciones cromosómicas en el individuo celíaco no es un fenómeno constitucional, sino un fenómeno inducido y reversible, probablemente secundario a una situación de inflamación intestinal crónica. La regeneración tumoral deriva de una pérdida de integridad del genoma, a través de una alteración de la función de genes que controlan la división, la diferenciación y la muerte celular. Puesto que la inestabilidad genética está directamente implicada en el desarrollo de procesos neoplásicos, en la enfermedad celíaca esta inestabilidad podría explicar el mayor riesgo de enfermedades neoplásicas, especialmente a nivel intestinal.

La enfermedad celíaca clonal refractaria (ECCR) está considerada como un linfoma de células intestinales y como el primer eslabón de la transformación linfocitaria maligna de la enfermedad celíaca. Los linfocitos intraepiteliales a nivel de las criptas presentan un reordenamiento clonal de receptores de células T y un fenotipo anormal, similar al del linfoma de células T asociado a enteropatía (LTAE). Se sabe, además, que hasta un 40% de los pacientes con ECCR desarrollarán un linfoma de alto grado a nivel intestinal o extraintestinal. Igualmente, se ha demostrado que los linfocitos de la ECCR y del LTAE proceden de un mismo clon aberrante. Estos datos refuerzan todavía más, si cabe, la necesidad perentoria de que el paciente afecto de enfermedad celíaca realice una dieta exenta de gluten de forma estricta y de por vida.

La dieta sin gluten debe seguirse de por vida

→ INCONVENIENTES DE UNA DIETA EXENTA DE GLUTEN

El principal efecto secundario descrito asociado a una dieta exenta de gluten es la aparición de estreñimiento, tanto en la población infantil como en la adulta, y generalmente se adscribe a una menor ingesta de fibra procedente de cereales. Este efecto puede, sin embar-

go, ser fácilmente subsanable con un mayor consumo de frutas, hortalizas y legumbres, es decir, potenciado la Dieta Mediterránea. Igualmente, recomendaciones dietéticas en este sentido evitarían otro de los efectos secundarios relacionado con el consumo de productos especiales aptos para celíacos, que por su mayor contenido en grasas para mejorar su palatabilidad y aspecto, contribuirían a situaciones de hiperlipidemias no deseables.

→ ALTERNATIVAS A LA DIETA EXENTA DE GLUTEN

Las dificultades para realizar estrictamente una dieta sin gluten por los condicionamientos de la vida social, el elevado coste de los productos dietéticos especiales y las dificultades tecnológicas para garantizar la ausencia de gluten de alimentos complejos ha impulsado la investigación de alternativas de tratamiento, aunque en el momento actual todavía no es ninguna de ellas una realidad en la práctica diaria. La que mayor difusión ha tenido en los últimos años en los medios de comunicación es la llamada píldora para la EC: la ingesta de ciertos enzimas junto con los alimentos evitaría la producción como producto de hidrólisis de las proteínas de residuos tóxicos para el celíaco. Aunque estos suplementos no podrían reemplazar totalmente a la DEG, podrían mejorar la calidad de vida en dos aspectos: protección contra el "gluten oculto" de la dieta y permitir la ingesta de pequeñas cantidades de gluten en eventos sociales, viajes, etc. Otra de las líneas de investigación en desarrollo pretende conseguir un trigo transgénico sin la toxicidad del gluten, pero adecuado para la panificación y manteniendo las propiedades organolépticas. Las líneas de investigación más relevantes quedan reflejadas en la Tabla III. ■

TABLA III Estrategias de tratamiento en investigación como alternativa a la dieta exenta de gluten

1- Prolylendopeptidasas, enzimas producidas por distintos microorganismos: *Flavobacterium meningosepticum*, *Aspergillum niger*, Recombinante EP-B2.

2- Cereales exentos de péptidos tóxicos gluten obtenidos mediante ingeniería genética.

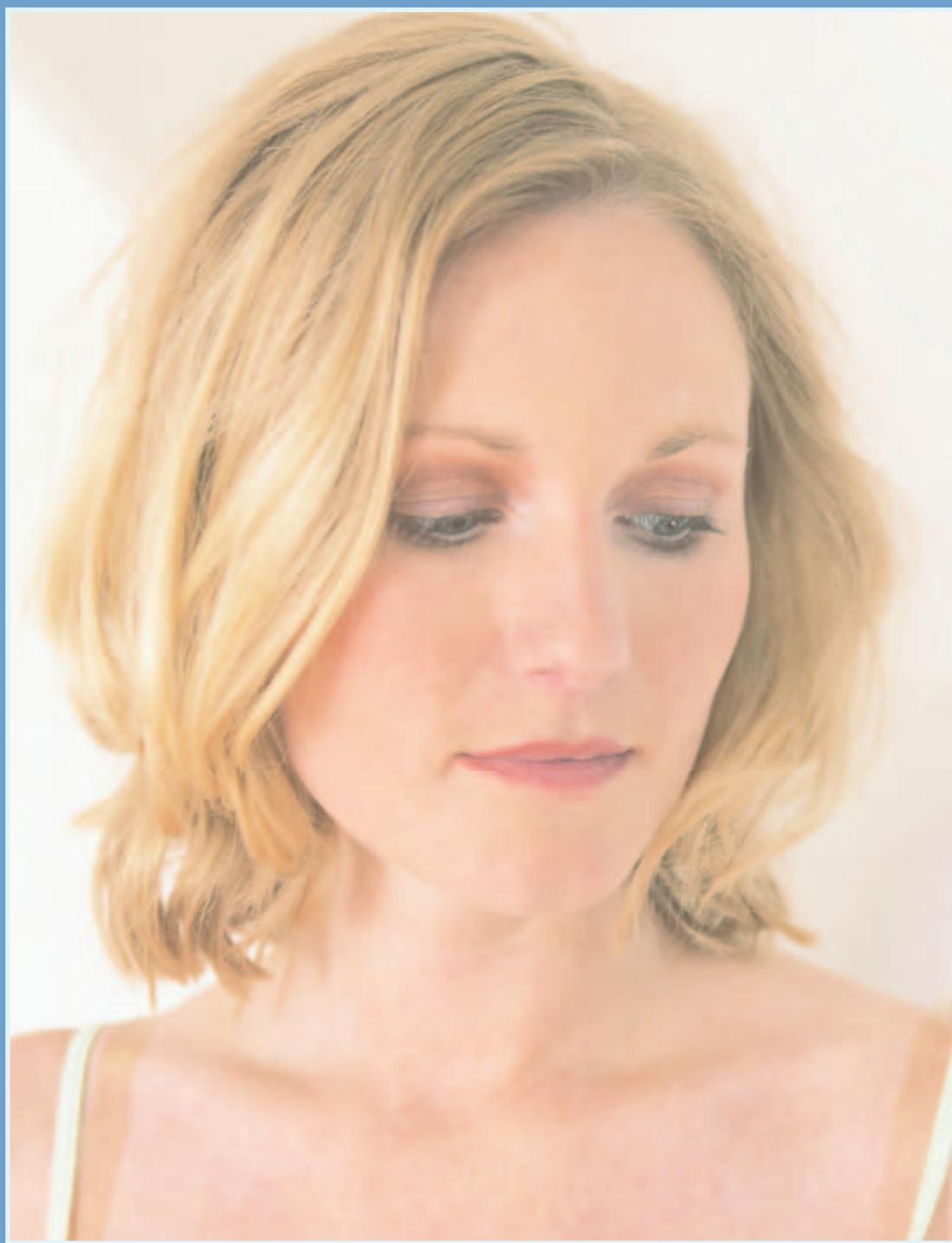
3- Sustancias bioactivas (Manan, glucosaminas) protectoras de la mucosa intestinal.

4- Tratamiento farmacológico que interfiera en los distintos escalones de la respuesta inmunológica: bloqueo de receptores DQ2, de la interleuquina 15 (IL 15), de la TTG.

5- Vacuna: a partir de *Bordetella pertusis*, que posee en su genoma una secuencia peptídica igual a la del gluten.

Bibliografía de consulta

- Duker NJ. (2002) Chromosome breakage syndromes and cancer. *Am J Med Genet* 115:125-9
- Helene Arentz-Hansen et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *Plas Medicine* 2004;1:84-92
- Hernando A, Valdés I and Méndez E. New strategy for the determination of gliadins in maize- or rice-based foods matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: fractionation of gliadins from maize or rice prolamins by acidic treatment. *J Mass Spectrom* 2003; 38: 862-71
- Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Supplement* 1996; 412
- Holm K, Maki M, Vuolteenaho, Mustalahti K, Ashom M, Ruuska T, Kaukinen K. Oats in the treatment of childhood celiac disease: a 2 year controlled trial and a long term follow up study. *Alim. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1463-72
- Holmes GKT, Prior P, Lane M.R, Pope D, Allan R.N. Malignancy in coeliac disease- effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30:333-8
- Immer U, Vela C, Méndez E, Janssen F. PWG Collaborative trial gluten in gluten-free food by "cocktail ELISA". Proceeding of the 17 th Meeting Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity. London England. 2002.
- Kilmartin C, Lynch S, Abuzakouk M, Wieser H, Feighery C. Avenin fails to induce a Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture. *Gut*. 2003 Jan;52(1):47-52
- Kolacek S, Petkovic I, Booth IW. Chromosome aberrations in coeliac and non-coeliac enteropathies. *Arch Dis Child* 75:466-8.1998
- Kolacek S, Jadresin O, Petrovic I, Misak Z, Sonicki Z, Westerby Booth I. Gluten-Free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 38(2):177-80. 2004
- Kupper C. Dietary Guidelines and Implementation For Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S124-7.
- Ludvigsson J, Ansved P, Fälth-Magnuss K, Hammarsjö J, Johansson, Edvarsson S, Ljungkrantz M, Stenhammar L, Ludvigsson J. (2004). Symptoms and signs have changed in Swedish children with coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 38 (2): 181-6
- Lundin K E A, Nilsen E M, Scott H G, Løberg E M, Gjøen A, Bratlie J, Mendez Skar VE, Lovik A, Kett K. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *GUT*, 2003,52,1649-1652
- Marsh, M.N. (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and Immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("Celiac Sprue"). *Gastroenterology*. 102, 330
- Matysiak-Budnik T, Candalh C, Cellier C, Dugave C, Namane A, Vidal-Martinez T, Cerf-Bensussan S. Limited efficiency of Prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptide in celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 786-96
- Peña A., Crusius J. Malignancy, autoimmune disease, survival and quality of life in coeliac disease. *Pediatrka* 1996; 16: 399
- Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 29: 2275-9
- Sorell L, López J A, Valdés I, Alfonso P, Camafeita E, Acevedo B, Chirido F, Gavilondo J and Méndez E. An innovative sandwich ELISA system based on an antibody cocktail for gluten analysis. *FEBS letters*, 439, 46-50, 1998
- Stern M, Ciditira PJ, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, Mothes T, Troncone R, Wieser H. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *European Journal on Gastroenterology and Hepatology* 2000;13: 7417-47
- Valdés I, García E, Llorente M, Méndez E. Innovative approach to low level gluten determination in foods using a novel sandwich ELISA protocol. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 465-474
- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117: 297-303



La enfermedad celíaca en el adulto

AUTOR

Luis Rodrigo Sáez.

Servicio de Digestivo.

Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

CORRESPONDENCIA

Luis Rodrigo Sáez.

Servicio de Digestivo.

Hospital Universitario Central de Asturias
C/ Celestino Villamil, s/n.

33006 Oviedo

E-mail: lrodrigosaez@gmail.com

Resumen

La enfermedad celiaca del adulto es un proceso muy frecuente, con una prevalencia media en torno al 1%. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, predominando las formas subclínicas y asintomáticas. Los pacientes acuden a diversos especialistas médicos, en función de cuáles sean sus síntomas predominantes, frecuentemente extra-digestivos. Presenta una elevada asociación con diversas enfermedades autoinmunes. Todas estas características la diferencian de las formas infantiles, que son predominantemente digestivas y con escasos o ausentes procesos autoinmunes asociados. Presenta, por lo general, un pronóstico excelente, con una buena respuesta a la dieta sin gluten, que debe ser mantenida de forma estricta, de por vida, proporcionando un control eficaz y permanente de la sintomatología digestiva y procesos asociados.

→ INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca que originalmente, se pensaba, aparecía sólo raramente en la infancia, se conoce actualmente como una enfermedad relativamente frecuente que se puede diagnosticar a cualquier edad. Hasta un 20% de pacientes se diagnostican por encima de los 60 años. El amplio rango de sus manifestaciones clínicas hace que los pacientes que la presentan puedan consultar con una amplia variedad de especialistas, tales como médicos gastroenterólogos, endocrinólogos, reumatólogos, hematólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, neurólogos, ginecólogos, dermatólogos, psicólogos, psiquiatras y dentistas, además de los pediatras.

Sus características fundamentales incluyen una predisposición genética relacionada con la presencia de unos marcadores específicos ligados a ciertos antígenos HLA de clase II (DQ2 y DQ8) y su desencadenamiento por un factor ambiental omnipresente en la alimentación como es el gluten, una proteína contenida en la harina procedente de diversos cereales, fundamentalmente el trigo. Su fracción soluble en alcohol, la gliadina, ha sido ampliamente estudiada, pero la mayor parte, si no todas las proteínas derivadas del gluten, son tóxicas para los pacientes celíacos.

De forma dosis-dependiente estas proteínas inducen un proceso inflamatorio, no sólo a nivel del intestino, sino en diversos órganos, y su retirada permanente de la dieta origina una regresión completa del proceso.

→ EPIDEMIOLOGÍA

A través de estudios sero-epidemiológicos realizados en diversos países europeos y también en Estados Unidos, se estima que la prevalencia actual de la EC está situada alrededor del 1% de la población y que puede haber por cada caso diagnosticado entre 5-15 casos no diagnosticados, por lo que está claramente infraestimada a nivel mundial. Se observa, sin embargo, una tendencia a un mayor número de diagnósticos en las últimas décadas, debido no sólo a un mejor conocimiento de la enfermedad y a un mayor índice de sospecha, sino también a la disponibilidad de mejores marcadores serológicos, y a una mayor realización de biopsias duodenales en el curso de endoscopias digestivas altas, indicadas por diversos motivos.

→ REPERCUSIÓN CLÍNICA

La EC sintomática en su clásica presentación digestiva se asocia con una morbilidad significativa relacionada con la pérdida de peso, diarreas, enfermedad ósea metabólica, anemia y astenia.

Su repercusión general en las formas silentes es menos clara; sin embargo, estos pacientes presentan manifestaciones ocultas, entre las que se incluyen una masa ósea disminuida y deficiencias de hierro y ácido fólico. También se asocia en mayor medida

con diversas enfermedades autoinmunes (EA) que, con frecuencia, tienen mayor importancia clínica que la propia EC.

La mortalidad asociada con ésta se encuentra aumentada, y es 2-4 veces superior a la de la población general, relacionada principalmente con una asociación aumentada con diversos tumores malignos de diferente localización, principalmente digestivos.

→ ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Si la EC se trata de un proceso inflamatorio con respuesta autoinmune secundaria asociada, o si se trata de una enfermedad autoinmune primaria inducida por un factor exógeno conocido, es una cuestión que actualmente es muy debatida.

Los procesos autoinmunes asociados con la EC son unas 10 veces más frecuentes que en la población general. Entre ellos se incluyen los siguientes: Diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo 1), enfermedades tiroideas (hipo e hipertiroidismo), síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis autoinmune), miocardiopatía dilatada, artritis reumatoide y diversos procesos neurológicos. Cuando ambos procesos coinciden en un mismo paciente, la EC es con frecuencia silente, ya que el proceso autoinmune se diagnostica primero.

Se estima que hay 10 veces más pacientes celíacos que los ya diagnosticados

La frecuente asociación de diversos procesos autoinmunes con la EC se piensa que es debida a que ambas comparten una misma base genética (alelos del sistema HLA) y a la existencia de mecanismos inmunológicos comunes. Existen varias líneas de evidencia que atribuyen al papel que la enfermedad celíaca representa como principal factor causal para el desarrollo y aparición de diversas enfermedades autoinmunes.

Estos datos sugieren que la prevalencia de EA se relaciona con la duración de la exposición al gluten, ya que los niños diagnosticados antes de los 2 años no suelen presentar una incidencia aumentada de procesos autoinmunes. Varias EA pueden mejorar con una dieta sin gluten, incluyendo diversos procesos neurológicos, cardíacos, reumáticos y renales. Los resultados de distintos estudios sugieren que diversas EA podría ser evitadas a través de una diagnóstico temprano de la EC y en aquellos pacientes con EA establecidas, la instauración de una DSG puede ofrecer un mejor control y una mejoría de sus sintomatología.

→ PRESENTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la EC depende de la edad del paciente, grado de sensibilidad al gluten del paciente y cantidad de gluten que se ingiere en la dieta, junto con otros factores no bien conocidos, y es tremendamente variable.

TABLA I

Grupos de riesgo y enfermedades asociadas con la EC

Familiares de primer grado	
Síndromes de Down y Turner	
Deficiencia selectiva de IgA	
Enfermedades endocrinas	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes mellitus tipo 1 ● Procesos tiroideos autoinmunes ● Alopecia areata
Enfermedades neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> ● Ataxia cerebelosa ● Epilepsia ● Polineuropatía desmielinizante ● Esclerosis Múltiple
Enfermedades hepáticas autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> ● Cirrosis biliar primaria (CBP) ● Hepatitis autoinmune (HAI) ● Colangitis autoinmune (CAI) ● Hipertransaminasemia idiopática
Enfermedades reumáticas	<ul style="list-style-type: none"> ● Artritis reumatoide (AR) ● Síndrome de Sjögren ● Espondilitis anquilosante ● Sacroileitis
Enfermedades cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> ● Miocardiopatía dilatada ● Miocarditis autoinmune
Enfermedades cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> ● Dermatitis herpetiforme ● Psoriasis ● Vitiligo
Otras	<ul style="list-style-type: none"> ● Anemia ferropénica ● Osteoporosis ● Fracturas frecuentes ● Infertilidad y abortos de repetición ● Amenorrea ● Defectos del esmalte dentario ● Depresión y ansiedad ● Síndrome de astenia crónica ● Fibromialgia

Existe un amplio espectro de formas digestivas. La forma clásica se caracteriza por la presencia de hinchazón abdominal, diarreas, dolor abdominal y agotamiento. Algunos individuos pueden no presentar síntomas en absoluto y entonces se denomina "EC silente". Ello justifica en gran parte, que posiblemente haya 10 veces más pacientes celíacos que los que están actualmente diagnosticados (iceberg celíaco). Aunque la diarrea era considerada casi como un síntoma obligado, en el adulto no ocurre así, pues hasta un 50% de pacientes presentan estreñimiento predominante, y en muchas ocasiones, muy rebelde a todo tipo de tratamientos empleados. Es también conveniente recordar que hasta un 30% de los celíacos presentan signos de sobrepeso evidente al momento del diagnóstico.

Es muy frecuente que los celíacos presenten una triada sintomática característica que incluye la presencia de síntomas respiratorios, cutáneos y digestivos.

Existen múltiples enfermedades asociadas y grupos de riesgo bien definidos (Tabla I). Las manifestaciones son muy variadas y polimorfas expresadas gráficamente.

→ ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Las alteraciones analíticas en el hemograma son muy frecuentes, y entre ellas, la predominante es la presencia de anemia ferropénica crónica, generalmente moderada, pero refractaria generalmente al tratamiento sustitutivo con hierro oral. Otra alteración muy frecuente es la presencia de leucopenia, que es también muy frecuente, acompañada o no de trombopenia. Ambas tienen un origen inmunológico por hiperesplenismo funcionante y son totalmente reversibles al cabo de unos meses de seguimiento de una dieta sin gluten. Un hallazgo analítico muy habitual es el encontrar una ferropenia crónica acompañada de disminución del índice de saturación de transferrina y de los niveles séricos de ferritina, como consecuencia de la disminución de los depósitos corporales de hierro.

→ MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La presencia de lesiones cutáneas tipo dermatitis herpetiforme, caracterizadas por la presencia de vesículas, costras y fisuras localizadas en la superficie extensora de las extremidades, pero también en palmas de las manos, planta de los pies, cuero cabelludo, acompañadas de intenso prurito, aparecen en 1 de cada 4 pacientes celíacos (un 25%) y son tan características que son consideradas como la EC cutánea y la "tarjeta de visita" de presentación del paciente celíaco.

→ MARCADORES SEROLÓGICOS

De los estudios analíticos se utilizan de forma rutinaria los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATTG) de tipo IgA que se determinan por ELISA y muestran

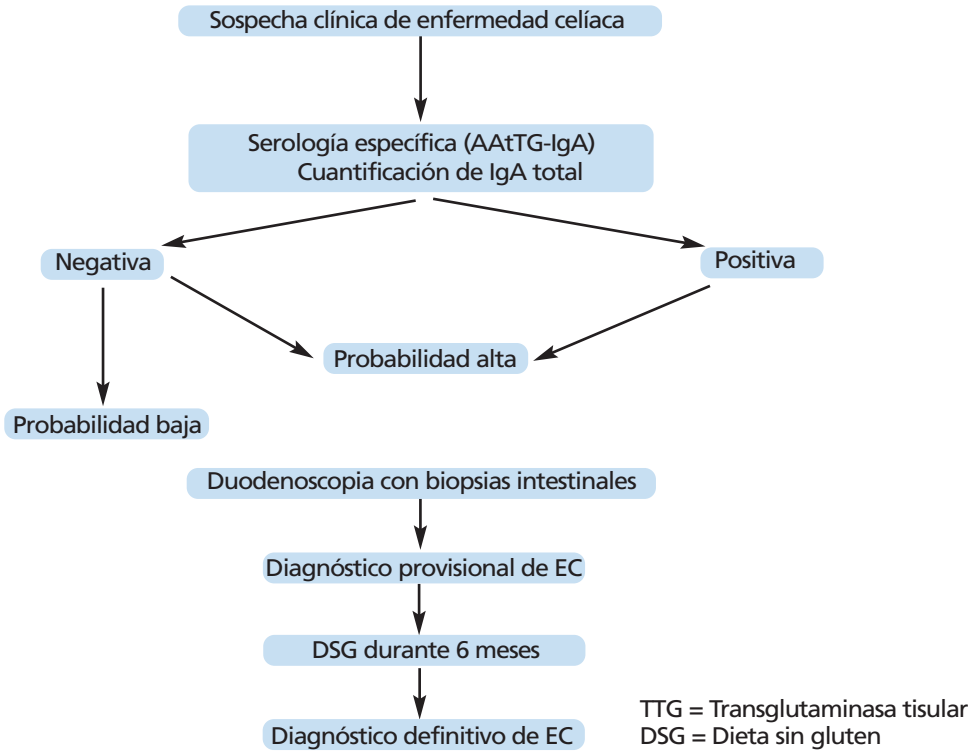


FIGURA 1: Algoritmo diagnóstico de la EC en el adulto. (Ver también pág. 15)

una elevada sensibilidad y especificidad (80-95%), y se prefieren a los anticuerpos anti-endomisio (EMA) ya que éstos se estudian mediante inmuno-fluorescencia y analizan el mismo sustrato, que es la transglutaminasa tisular (TTG) del tipo 2, por lo que presentan la misma fiabilidad diagnóstica, y puesto que su determinación es engorrosa y cara, hacen que sólo se determinen estos últimos en la práctica clínica habitual.

→ BIOPSIA DUODENAL

Los hallazgos de la biopsia duodenal deben ser interpretados con detalle, por un patólogo experto e interesado en el diagnóstico de esta enfermedad, siguiendo los criterios de Marsh modificados, que clasifica esta enfermedad en 4 tipos o estadios. Las biopsias habitualmente se toman por endoscopia y es conveniente enviar

de 4 a 6 muestras bien orientadas, ya que se trata muchas veces de lesiones irregulares y de distribución parcheada. El abordaje diagnóstico más empleado y recomendado, por tanto, es el que se indica en la Figura 1.

→ INCIDENCIA FAMILIAR

Ante todo caso diagnosticado recientemente de EC se debe realizar un estudio de despistaje sistemático a todos los familiares de primer grado, ya que presentan un riesgo elevado de padecerla, incluso de forma subclínica, con una prevalencia media en torno al 12%, y los de segundo grado también tienen mayor grado de afectación que la población general. Los gemelos monocigóticos presentan una concordancia elevada, en torno al 75%, mientras en los dicigóticos la frecuencia encontrada no difiere de la observada en los familiares de primer grado (10-15%), lo que pone de manifiesto la existencia de una fuerte influencia genética relacionada con la presencia de esta enfermedad.

→ FACTORES DESENCADENANTES

El comienzo de la enfermedad puede estar relacionado con un episodio de agudización extrínseco, tal como un episodio de gastroenteritis aguda (GEA), un viaje al extranjero (especialmente a países tropicales), estrés o cualquier cirugía.

Los pacientes denominados “funcionales” con dispepsia no ulcerosa o síndrome de colon irritable, cumpliendo los criterios clínicos Roma II, tienen la posibilidad de ser realmente celíacos en un 10 - 20% de los casos.

→ CASOS DE DIFÍCIL INTERPRETACIÓN

Para la confirmación diagnóstica ante casos dudosos, existen varias posibles estrategias a pactar de acuerdo con las preferencias del paciente y su familia. Entre ellas, señalaremos las siguientes:

- Repetición de la serología y analítica de forma periódica.
- Realizar un estudio completo familiar.
- Volver a hacer una nueva endoscopia con tomas de biopsia (menos aceptada).
- Hacer un tratamiento de prueba con DSG durante 6 meses, observando la respuesta clínica, así como los cambios analíticos y serológicos.

→ PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL NIÑO Y EN EL ADULTO

La presentación clínica “clásica” en los niños se caracteriza por síntomas digestivos frecuentes, con náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas y pérdida de peso.

Las formas de presentación en el adulto son frecuentemente “atípicas”, caracteriza-

das por síntomas gastrointestinales vagos, acompañados de deficiencia crónica de hierro (con o sin anemia) o alteraciones bioquímicas inespecíficas.

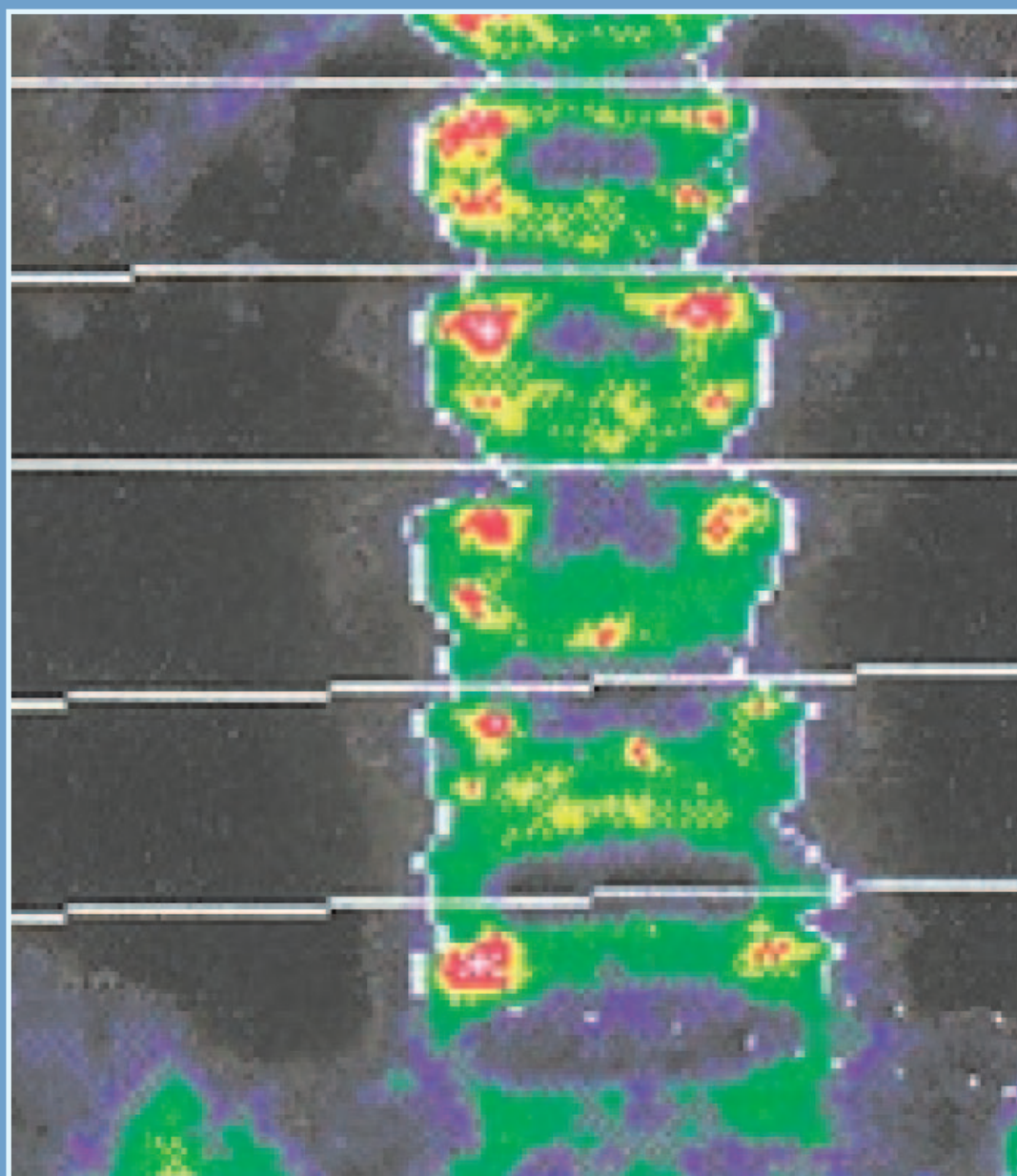
Así, en un estudio reciente realizado en nuestro país por Llorente y cols. del Hospital de Móstoles, en Madrid, comparando los hallazgos clínicos y analíticos en 252 pacientes con EC, encontraron mayor prevalencia de formas típicas entre los niños celíacos (67% frente a un 14,3% en adultos), confirmando de forma clara las grandes diferencias clínicas en presentación en niños y adultos.

Otro rasgo diferencial es que en los adultos son mucho más frecuentes las formas silentes y oligosintomáticas, así como una mucho mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes, que en la mayor parte de los estudios alcanza marcadas diferencias con valores muy significativos del orden de ($p < 0.001$). ■

Bibliografía de consulta

- Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C, Corazza GR. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2008 ; 40(2):97-100
- Cantarero Vallejo MD, Gómez Camarero J, Menchén L, Pajares Díaz JA, Lo Iacono O. Afectación hepática y enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99(11):648-52
- Casellas F, Rodrigo L, Vivancos JL, Riestra S, Pantiga C, Baudet JS, Junquera F, Diví VP, Abadia C, Papo M, Gelabert J, Malagelada JR. Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008; 4(1):46-52
- Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice : physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(2):152-6
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, Vilar P, Abad-Lacruz A, Forné M, Mariné M, Santaolalla R, Espinós JC, Viver JMGut. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55 (12):1739-45
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120(3):636-51
- Fernández E, Riestra S, Rodrigo L, Blanco C, López-Vázquez A, Fuentes D, Moreno M, López-Larrea C. Comparison of six human anti-transglutaminase ELISA-tests in the diagnosis of celiac disease in the Saharawi population. *World J Gastroenterol* 2005; 11(24):3762-6
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, Buxeda M, Forné M, Rosinach M, Espinós JC, María Viver J. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11):2520-8.
- Fernández Salazar LJ, de la Torre Ferrera N, Velayos Jiménez B, Nocito Colón M, González Hernández JM, Garrote Adrados JA. Problemas diagnósticos en la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100(1):24-28
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362(9381):383-91
- Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(7):572-7
- Llorente-Alonso MJ, Fernández-Acenero MJ, Sebastián M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(11):719-22.
- Lurie Y, Landau DA, Pfeffer J, Oren R. Celiac disease diagnosed in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(1):59-61
- Riestra S, Domínguez F, Fernández-Ruiz E, García-Riesco E, Nieto R, Fernández E, Rodrigo L. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(31):5028-32
- Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; 35(4) : 398-402

- Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(41):6585-93
- Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Niño P, Alvarez N, López-Vázquez A, López-Larrea C. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(3):149-55
- Santaolalla R, Fernández-Bañares F, Rodríguez R, Alsina M, Rosinach M, Mariné M, Farré C, Salas A, Forné M, Loras C, Espinós J, Viver JM, Esteve M. Diagnostic value of duodenal antitissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(9):820-9
- Vivas S, Ruiz de Morales JM, Martínez J, González MC, Martín S, Martín J, Cechini C, Olcoz JL. Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(5):479-83
- Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (23):2514-5





Enfermedades asociadas

AUTOR

Sabino Riestra Menéndez

Servicio Aparato Digestivo
Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo

CORRESPONDENCIA

Sabino Riestra Menéndez

Servicio Aparato Digestivo
Hospital Universitario Central de
Asturias.
C/ Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo
E-mail: sriestram7@hotmail.com

Resumen

La enfermedad celíaca puede manifestarse con síntomas extraintestinales (anemia, dermatitis herpetiforme, hipertransaminasemia, osteoporosis, infertilidad, neuropatía, etc.) que es necesario conocer para no infradiagnosticarla. Además, existen ciertos grupos de riesgo en los que es necesario descartar la enfermedad celíaca. Las causas de la asociación con estas enfermedades o procesos no son bien conocidas, aunque se han relacionado en algunos casos con una predisposición genética común o con autoinmunidad inducida por el gluten. Dado que en estos grupos predominan las formas atípicas o asintomáticas de enfermedad celíaca, es necesario hacer una búsqueda activa mediante cribado serológico. Los familiares de pacientes celíacos, ciertos procesos de base genética (déficit selectivo de IgA, síndrome de Down y síndrome de Turner), enfermedades endocrinas y hepáticas de base inmunológica (diabetes mellitus tipo 1, patología tiroidea, enfermedad de Addison, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune), tienen un mayor riesgo de presentar EC.

→ INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años, la enfermedad celíaca se consideraba un proceso que afectaba fundamentalmente a niños, de origen caucasiano, y que cursaba clínicamente con un cuadro de malabsorción. En la actualidad la EC se sabe que ocurre tanto en niños como en adultos, que es de distribución mundial y que en muchos casos cursa con síntomas extraintestinales o incluso de forma asintomática. Esta auténtica revolución en el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad se ha basado en la generalización del uso de métodos serológicos cada vez más sensibles y específicos para el diagnóstico, en el conocimiento de la gran heterogeneidad en la forma de presentación clínica y en la definición de cuáles son los grupos de riesgo o procesos asociados a la misma.

En este capítulo vamos a tratar sobre algunos procesos en los que debemos sospechar que puedan tratarse de manifestaciones extraintestinales de la EC (Tabla I), así como en ciertos grupos de riesgo o procesos asociados en los que es necesaria la búsqueda activa de casos (Tabla II).

→ MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA EC

- **Astenia crónica**, cansancio o agotamiento sin causa, es un síntoma que se puede observar en celíacos adultos. La inclusión de este síntoma en programas de cribado serológico de EC en Atención Primaria ha sido una medida efectiva para incrementar el diagnóstico de adultos celíacos.

- **La ferropenia**, con o sin anemia, es la alteración analítica que con más frecuencia aparece en la EC. La causa es la malabsorción del hierro en el duodeno, si bien también puede haber pérdidas ocultas de sangre a través del intestino. La prevalencia de EC entre pacientes con anemia es muy variable (1,8-13,7%), con porcentajes mayores cuando se trata de sujetos con anemia ferropénica sin respuesta a hierro oral o en aquellos en los que se han descartado otras causas de la misma. La biopsia duodenal durante la exploración endoscópica del tracto digestivo alto, aunque existan hallazgos que pudiesen justificar la anemia, está recogida en las guías clínicas de manejo de la anemia.

- **Hipertransaminasemia**. Un 30% de los celíacos presentan hipertransaminasemia secundaria a una hepatitis reactiva, la cual desaparece tras suprimir el gluten de la dieta. La patogenia de esta hepatopatía se cree en relación con un aumento de la permeabilidad intestinal que provocaría el paso de antígenos a través de la circulación portal. Dado que hasta un 9% de las hipertransaminasemias criptogénicas pueden ser formas de manifestarse la EC, actualmente se considera indicado hacer cribado serológico en estos pacientes.

- **La osteopenia** puede ser una forma de manifestación extradietiva de la enfermedad en adultos, aunque los resultados de los estudios que han valorado el riesgo de

TABLA I

Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca

-
- A diagram consisting of a horizontal line at the top, a downward-pointing arrow, and a light blue rounded rectangular box containing a bulleted list of extraintestinal manifestations of celiac disease.
- Retraso en el crecimiento o talla baja.
 - Osteopenia, artritis, dolores óseos, fracturas patológicas.
 - Anemia ferropénica, hipoprotrombinemia (hemorragia).
 - Edemas, calambres o tetania.
 - Trastornos en la esfera reproductiva (menarquia tardía, menopausia precoz, abortos, infertilidad, impotencia, recién nacidos de bajo peso).
 - Cefalea, depresión, neuropatía, ataxia, epilepsia.
 - Hipoesplenismo.
 - Hepatitis reactiva (hipertransaminasemia criptogénica).
 - Dermatitis herpetiforme, aftas, hipoplasia del esmalte dentario.

presentar EC entre sujetos con osteoporosis no son concluyentes, con resultados variables (1-3,4%). Recientemente se ha observado que no existen diferencias en el nivel de pérdida de masa ósea entre formas leves (Marsh I) o avanzadas (Marsh III) de enteropatía por sensibilidad al gluten. Actualmente está indicado el cribado de EC en pacientes con osteoporosis de aparición precoz o con sospecha de enfermedad metabólica ósea.

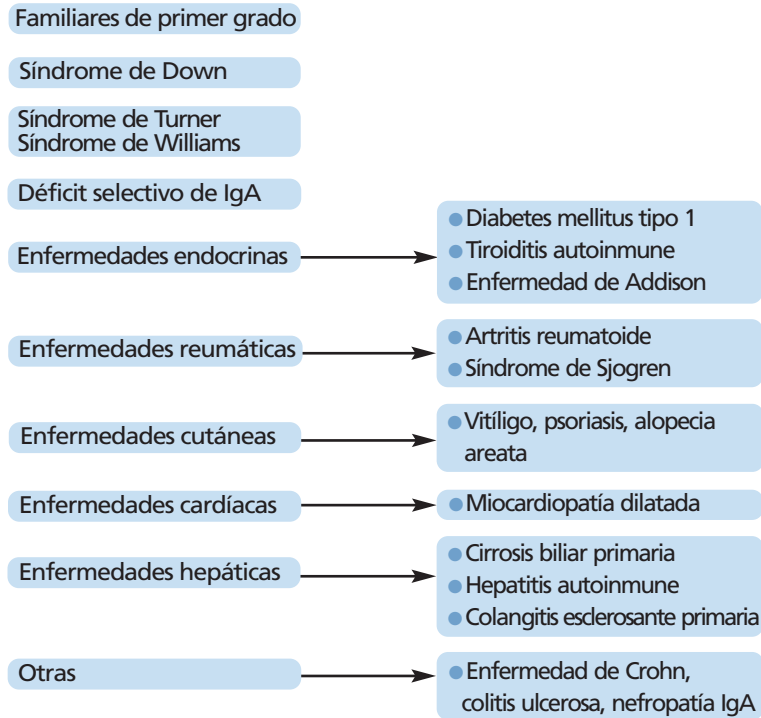
● **Trastornos en la esfera reproductiva**, como menarquia tardía, menopausia precoz, amenorrea, infertilidad, abortos de repetición y bajo peso al nacimiento, son también más frecuentes en celíacos que no hacen una dieta sin gluten.

El riesgo relativo de presentar EC en mujeres con infertilidad respecto a un grupo control es de 3,7. El estado de nutrición o la presencia o no de sintomatología de malabsorción no influyen el riesgo de mala evolución del embarazo, por lo que se cree que podría relacionarse con algún trastorno inmunológico.

● **Manifestaciones neurológicas**. El 7% de los pacientes con EC tienen manifestaciones neurológicas y, en algunos casos, constituyen la forma de presentación clínica. Pacientes que acuden al neurólogo con ataxia de origen desconocido, epilepsia focal occipital o afectación neuromuscular cuya causa no está establecida deben de ser estudiados en busca de una EC. Los estudios sobre EC y ataxia (gluten ataxia) han mostrado resultados discordantes sobre esta posible asociación; todos los casos comu-

TABLA II

Procesos asociados a la enfermedad celíaca



nicados en la literatura con ataxia y EC corresponden a pacientes varones con una ataxia cerebelosa, generalmente de inicio en la edad adulta tardía, caracterizada por grave dificultad para la marcha y menor afectación en miembros superiores.

- **La hipoplasia del esmalte dentario** presenta lesiones que afectan a los dientes permanentes y suelen ser bilaterales y simétricas. No guardan relación con déficit nutricional, pues no se correlaciona con el grado de lesión intestinal ni con parámetros de malabsorción, y quizás se deban a mecanismos inmunológicos. Los odontólogos deberían remitir para estudio digestivo a todos aquellos pacientes en los que observen estas alteraciones en el esmalte dentario.

→ PROCESOS ASOCIADOS A LA EC

Ciertos procesos o enfermedades se van a asociar con un mayor riesgo de presentar EC, bien por compartir una predisposición genética conocida (familiares de celíacos), por mecanismos inmunológicos probablemente relacionados con el gluten (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Addison,

etc.) o por factores no conocidos (síndromes de Down y Turner, déficit selectivo de IgA). A continuación vamos a revisar los principales grupos de riesgo de EC, excepto aquellos de base inmunológica, que serán tratados en otro capítulo.

● **Familiares de celíacos.** Para el desarrollo de la EC se necesita una predisposición genética en relación con la presencia del heterodímero HLA-DQ2 (90%) o DQ8 (5-8%). El mayor riesgo de EC entre los familiares de celíacos se basa en una mayor frecuencia de estos genes predisponentes (60% de los familiares de primer grado son DQ2 positivo frente a un 20% de la población general); no obstante, solamente un 10% de estos familiares en riesgo habrán desarrollado la enfermedad en el momento en que se hace el cribado de la misma. La aparición de EC va a depender, por tanto, de otros genes no bien conocidos y a factores ambientales (60-80% de concordancia para la sensibilidad al gluten entre gemelos monocigóticos).

Existen grandes diferencias en la frecuencia de EC entre familiares de primer grado de celíacos (2-22%), que pueden explicarse por el uso de distintos métodos de cribado (biopsia intestinal, serología, genética, tests de permeabilidad intestinal) y por los diferentes criterios diagnósticos de EC empleados (atrofia vellositaria, enteritis linfocítica). En general, los estudios que han usado un cribado serológico y presencia de atrofia en la biopsia intestinal muestran prevalencias del 5-10%, mientras que aquéllos que incluyen formas leves sin atrofia han encontrado hasta un 22% de familiares afectados. Parece que el riesgo entre familiares de segundo grado, aunque menor (2,5-5,5%), está también aumentado respecto al de la población general. Un 10,5% de familiares de pacientes con dermatitis herpetiforme tiene sensibilidad al gluten (6,1% con enteropatía y 4,4% con dermatitis herpetiforme).

A la hora de decidirse por la mejor estrategia diagnóstica es necesario tener en cuenta que los familiares de celíacos presentan con frecuencia formas clínicas silentes o atípicas; por tanto, el cribado basado sólo en la existencia de sintomatología de malabsorción dejará sin diagnosticar muchos casos. Actualmente disponemos de tests serológicos (anticuerpos antitransglutaminasa) sensibles y específicos para el cribado de los familiares de celíacos, los cuales van a permitir detectar a la gran mayoría de sujetos con atrofia vellositaria, pero que van a ser poco sensibles en el caso de familiares con lesiones leves (enteritis linfocitaria).

Recientemente se ha visto que el cribado genético (DQ2/DQ8) y la biopsia intestinal a todos los familiares con riesgo (independientemente de la serología) permiten detectar un mayor número de familiares con formas leves de enteropatía (en la actualidad aún

Los familiares de celíacos presentan con frecuencia formas clínicas silentes o atípicas, lo cual dificulta su diagnóstico

no cumplirían los criterios clásicos diagnósticos de EC), muchos de los cuales presentan sintomatología inespecífica (dolor abdominal, distensión, anemia) que mejora con dieta sin gluten.

Actualmente se recomienda, como primera etapa la evaluación clínica del familiar, la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa y el estudio genético; en aquellos familiares con síntomas (típicos o no) y/o serología positiva, debe realizarse una biopsia intestinal. Dado que son necesarios factores ambientales para desarrollar la enfermedad, un estudio inicial negativo no descarta que en el futuro pueda aparecer la enfermedad, de ahí que se recomiende seguimiento clínico y serológico del grupo de familiares con riesgo genético (DQ2/DQ8 positivo). En el futuro, esta estrategia diagnóstica podría modificarse si se confirmase que las formas leves de enteropatía detectadas mediante cribado genético se benefician de una dieta sin gluten.

● **Síndrome de Down.** La prevalencia global de EC es del 7,6% mediante cribado serológico y del 5,5% mediante biopsia intestinal. El riesgo de presentar EC es 5 veces mayor que el de la población general. La supresión del gluten de la dieta se ha seguido en algunos casos de mejora en la talla de estas personas, por lo que la EC podría explicar, en parte, el retraso en el crecimiento que se ha achacado clásicamente a una causa genética. Dado que estas personas no suelen expresar correctamente los síntomas, es necesario hacer cribado independientemente de la presencia o no de clínica sospechosa. No se conoce las causas de esta asociación, siendo la frecuencia de HLA DQ2/DQ8 la misma que en la población general.

● **Síndrome de Turner.** Un 6,3% de estos pacientes son celíacos y, al igual que ocurre en el síndrome de Down, no se conoce la causa de la asociación, pues la frecuencia de DQ2 no está aumentada. En el síndrome de Williams también puede haber un aumento del riesgo de EC, aunque existen menos estudios.

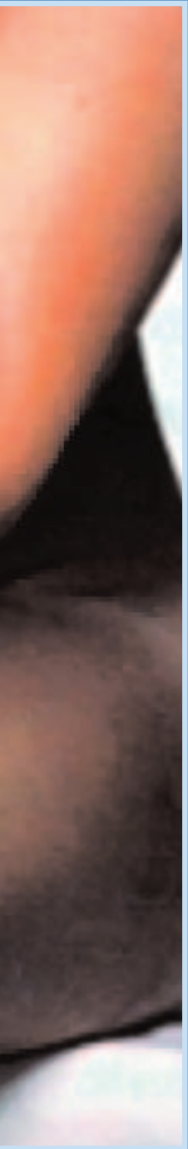
● **Déficit selectivo de IgA.** La prevalencia de EC en este grupo de riesgo varía ampliamente, aunque en un estudio en el que se realizó biopsia intestinal a todos los sujetos, con o sin sintomatología digestiva, se encontró un 7,7% de celíacos entre ellos. Por otra parte, un 2,6% de los celíacos tienen también deficiencia de IgA. Dado que los tests serológicos de cribado de EC detectan anticuerpos de la clase IgA, se debe cuantificar la IgA total cuando solicitamos por primera vez un estudio serológico de EC. No obstante, algunos métodos comerciales de transglutaminasa-IgA pueden obviar la medición de IgA total, pues pueden detectar déficits severos de ésta. ■

Bibliografía de consulta

- American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease, 2006 ;131 (6):1981-2002
- Collin P, Rasmussen M, Kyronpalo S, Laippala P, Kaukinen K. The hunt for coeliac disease in primary care. *QJM* 2002; 95(2): 75-77
- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S57-67
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55(12):1739-45
- Farré C, Humbert P, Vilár P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian Coeliac Disease Study Group. Dig Dis Sci*. 1999 ;44(11):2344-9
- Fernández E, Blanco C, García S, Diéquez A, Riestra S, Rodrigo L. Use of low concentrations of human IgA anti-tissue transglutaminase to rule out selective IgA deficiency in patients with suspected celiac disease. *Clin Chem*. 2005; 51(6):1014-6
- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet*. 1992; 340(8817):439-43
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; 46 Suppl 3-4: IV1-IV5
- Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1014-7.
- Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003 ;126(Pt 3):685-91
- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ*. 1999; 318(7177):164-7
- Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafó V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(4):333-6
- Riestra S, Domínguez F, Fernández-Ruiz E, García-Riesco E, Nieto R, Fernández E, et al. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006 ;12(31):5028-32
- Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (41): 6585-93
- Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Niño P, Alvarez N, López-Vázquez A et al. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(3):149-55

- Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, Lobo AJ. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(4): 407-413
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet*. 1998 ;352(9121):26-9
- Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, Echaniz P, García-Masdeuall MD. Down's syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16(2):168-71





Dermatitis herpetiforme y otras manifestaciones cutáneas

AUTOR

Eduardo Fonseca Capdevila Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
La Coruña.

CORRESPONDENCIA

Eduardo Fonseca Capdevila
Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
C/ Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.
E-mail: fonseca@canalejo.org

Resumen

La enfermedad celíaca puede manifestarse en la piel a través de lesiones inespecíficas debidas a la malabsorción, mediante la dermatitis herpetiforme, un cuadro específico cutáneo o por asociación con diversas alteraciones de origen autoinmune.

La dermatitis herpetiforme se considera una manifestación aguda de la enfermedad celíaca. Aunque la mayoría de casos se inicia a partir de los 15 años, existen casos infantiles que se presentan de media a los 7 años.

El síntoma fundamental es el prurito. Las lesiones cutáneas más características son placas urticariformes y vesículas distribuidas simétricamente. Los datos de laboratorio más útiles para el diagnóstico son la demostración de depósitos granulares de IgA en la unión dermo-epidérmica por inmunofluorescencia directa y de anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa circulantes. El tratamiento se basa en supresión del gluten de la dieta y administrar sulfona oral hasta que el régimen resulta efectivo.

→ INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca tiene un amplio abanico de manifestaciones dermatológicas inespecíficas que se atribuyen a diferentes situaciones carenciales, en general múltiples. Por otra parte, los pacientes con enfermedad celíaca pueden desarrollar un cuadro clínico dermatológico específico, la dermatitis herpetiforme, y asociarse a algunos trastornos de naturaleza autoinmune.

→ MANIFESTACIONES DEBIDAS A LA MALABSORCIÓN

En casi todos los pacientes se aprecia algún grado de xerosis, que puede llegar a producir descamación de intensidad variable. Asimismo, puede ocasionar prurito y lesiones tipo prurigo o liquen simple crónico secundarias al rascamiento.

Hasta en el 90% de los casos existe una estomatitis, que puede afectar sólo a la lengua (glositis) o también a la mucosa oral. En las formas más leves sólo se circunscribe a la extremidad distal y las caras laterales de la lengua. La mucosa adquiere un aspecto rojo brillante y pueden aparecer múltiples erosiones o úlceras dolorosas en su superficie. También es posible observar estomatitis angular (rágades o boqueras) hasta en el 50% de los casos y lesiones eritematosas y erosivas en el margen anal y la mucosa genital, que pueden ser responsables de dolor con la defecación y la micción y dispareunia. Las alteraciones mucosas se consideran secundarias fundamentalmente a deficiencia de vitaminas del grupo B y ácido fólico.

En un 10-20% de los enfermos se aprecia una dermatitis, que suele tener un componente eritematoso y descamativo y distribuirse en placas. El aspecto puede ser similar a la dermatitis seborreica, la psoriasis, el eccema, el eccema esteatósico o la ictiosis. Las lesiones eccematosas tienen como peculiaridad un notable componente de hiperpigmentación y se han relacionado con hipocalcemia.

La hiperpigmentación puede ser independiente de las lesiones eccematosas y se han descrito diversos patrones, simulando el melasma, pigmentación en brochazos en la cara y el cuello, una distribución pelagroide en zonas fotoexpuestas y un patrón cutáneo-mucoso addisoniano. Los déficits de vitaminas C y K pueden manifestarse con lesiones petequiales, púrpura y hemorragias en la mucosa oral.

El crecimiento del pelo y de las uñas suele estar enlentecido y puede haber una alopecia parcial y difusa en el cuero cabelludo, las cejas, las pestañas y el vello corporal.

Las uñas, además, suelen ser frágiles y quebradizas y pueden mostrar estrías longitudinales o transversales (líneas de Beau), erosiones superficiales e incluso perforaciones. Las carencias de proteínas y la hipocalcemia parecen las principales causas de estas anomalías. Cuando existe ferropenia, es frecuente la coiloniquia o uñas en cuchara, y hasta un 20% de estos enfermos pueden desarrollar uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor (acropaquia).

→ DERMATITIS HERPETIFORME

● Etiopatogenia

Durante mucho tiempo se ha discutido si la dermatitis herpetiforme y la enfermedad celíaca eran enfermedades distintas que se asociaban con elevada frecuencia o manifestaciones de una misma enfermedad. En la actualidad, la evidencia de que ambos trastornos pueden aparecer en una misma familia, su relación con un mismo fenotipo de antígenos HLA de clase II ligados al cromosoma 6, mostrando un 90% de los pacientes positividad para HLA DQ2 y casi todos los restantes para HLA DQ8 y la demostración de que todos los enfermos con dermatitis herpetiforme tienen alteraciones intestinales idénticas a las de la enfermedad celíaca, ha hecho admitir que la dermatitis herpetiforme es una manifestación aguda de la enfermedad celíaca que ocurre en alrededor del 25% de estos pacientes. Los factores ambientales parecen ser decisivos para el desarrollo de las manifestaciones cutáneas.

Aunque existen todavía muchos puntos por aclarar en la etiopatogenia de la enfermedad celíaca y de la dermatitis herpetiforme, las transglutaminasas tisular y epidérmica parecen ser el autoantígeno en el intestino y la piel, respectivamente.



FIGURA 1: Lesiones características de la dermatitis herpetiforme



FIGURA 2: Presentación clínica frecuente en la dermatitis herpetiforme. Lesiones secundarias al rascamiento que, por su localización en zonas de extensión y distribución simétrica, deben hacer sospechar el diagnóstico

● Manifestaciones clínicas

La prevalencia de la dermatitis herpetiforme en la raza blanca oscila entre 10-40/100.000 habitantes, y es muy rara en las razas negras y asiáticas.

La mayoría de los casos de dermatitis herpetiforme se inician entre los 15 y los 40 años, pero se han descrito a partir de los 10 meses de edad, siendo la edad más frecuente de inicio de los casos pediátricos alrededor de los 7 años. A diferencia de lo que ocurre en los adultos, en los niños hay un predominio del sexo femenino (2:1) y la enteropatía tiene mayor gravedad.

El prurito es el síntoma predominante, y en ocasiones el único hallazgo dermatológico. Puede acompañarse de sensación de quemazón y escozor. Su inicio precede siempre a la aparición de las lesiones.

Las lesiones son placas urticariformes, vesículas (Figura 1) y, más raramente, ampollas, con dis-

tribución bilateral y simétrica, predominando en las zonas de extensión de rodillas, codos, espalda, glúteos, hombros, antebrazos, cara, nuca y cuero cabelludo.

- La tendencia de las vesículas a agruparse de forma que recordaba los racimos motivó su nombre de herpetiforme; su contenido suele ser claro, pero en ocasiones es hemorrágico.
- No suele haber lesiones mucosas o son de mínima intensidad.
- En muchas ocasiones sólo se observan lesiones secundarias al rascamiento (Figura 2) y máculas hipopigmentadas o hiperpigmentadas residuales.
- En la mayoría de los casos la enfermedad sigue un curso por brotes, con fases de agravamiento y de mejoría o remisión. En algunos pacientes, las lesiones persisten de forma constante durante periodos muy prolongados.
- El yodo y otros halógenos pueden exacerbar el cuadro clínico.

● Anatomía patológica

La histopatología muestra abscesos de neutrófilos y algunos eosinófilos en las papilas dérmicas y vesículas subepidérmicas, que se forman por coalescencia de microvesículas en los vértices papilares. En la dermis se aprecia un infiltrado de neutrófilos y eosinófilos, y alrededor de los vasos un infiltrado de predominio linfocitario.

No obstante, y aunque pueden existir algunos falsos negativos, el dato más valioso para el diagnóstico es la demostración de depósitos granulares de IgA y C3 en la dermis superior, por medio de inmunofluorescencia directa. Los depósitos de IgA coinciden con los vértices de las papilas.

Aunque la inmunofluorescencia directa puede resultar positiva en cualquier punto del tegumento, la mayor rentabilidad se obtiene tomando las biopsias en la zona perilesional.

● Laboratorio

La detección de anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa tisular suele ser positiva en un 70-80% de los pacientes con dermatitis herpetiforme que ingieren gluten con la dieta. Los anticuerpos antiendomiso se evalúan por inmunofluorescencia y los antitransglutaminasa por ELISA, por lo que los últimos son más objetivos más prácticos para uso clínico.

Otros anticuerpos de menor valor diagnóstico que pueden detectarse en estos enfermos son antirreticulina, antigliadina, antitiroideos, antinucleares y anticélulas parietales gástricas. La inmunofluorescencia indirecta anti-membrana basal epidérmica es negativa.

● Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial es la dermatitis atópica y otros procesos que pueden presentarse como un prurigo infantil, a veces relacionados con la anterior, como

el prurigo estrofulus, desencadenado por picaduras. Aunque mucho menos frecuentes, otras enfermedades ampollares autoinmunes infantiles son también diagnósticos diferenciales importantes, incluyendo el penfigoide, la dermatitis IgA lineal, los pénfigos y la epidermólisis ampollar adquirida.

También deben tenerse en cuenta la sarna y otras parasitosis, la urticaria, la dermatitis por contacto, el eritema multiforme, las mastocitosis y la pitiriasis liquenoide aguda.

El diagnóstico diferencial se establece en función de los hallazgos clínicos e histopatológicos, la inmunofluorescencia directa, la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa, la valoración de la alteración digestiva y la respuesta al tratamiento con sulfona.

● Tratamiento

El tratamiento básico es la supresión del gluten de la dieta, pero dado que la remisión de los síntomas puede tardar hasta un año, debe administrarse sulfona oral hasta que la dieta sea eficaz.

La dosis habitual de sulfona es 1,5-2 mg/kg/día y una vez controlado el cuadro se reducirá a la mínima dosis que controle las manifestaciones clínicas. La sulfona origina ligera metahemoglobinemia y hemólisis. Esta última puede ser grave en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenada, por lo que es conveniente determinar esta enzima antes de iniciar el tratamiento. En caso de intolerancia a la sulfona, puede sustituirse por sulfapiridina (0,75-1,5 mg/kg/día).

La respuesta a la sulfona en la dermatitis herpetiforme es espectacular, remitiendo el prurito en un máximo de 48 horas.

Hasta en un 10% de los casos pueden obtenerse remisiones definitivas, pero el resto requerirán dieta exenta de gluten de por vida. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular pueden ser útiles para monitorizar el cumplimiento de la dieta.

→ OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se han descrito numerosas enfermedades con expresión cutánea asociadas a la enfermedad celíaca, muchas de ellas de forma esporádica.

Varios procesos con una base autoinmune parecen estar incrementados de forma significativa; entre ellos se encuentran las aftas orales, el vitíligo, la vasculitis por hipersensibilidad, el lupus eritematoso, el síndrome de Sjögren y la alopecia areata. ■

Bibliografía de consulta

- Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910-9
- Beutner EH, Plunkett RW. Methods for diagnosing dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1112-3
- Bickle K, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician*. 2002;65:1861-70
- Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA, Taylor TB, Neuhausen SL, Hull CM, Meyer LJ. Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1268-71
- España Alonso A. Enfermedades ampollas en la infancia. En: Fonseca Capdevila E. *Dermatología Pediátrica*. Tomo II. Aula Médica, Madrid, 1999; 569-723
- Ferrándiz Foraster C. Enfermedades ampollares autoinmunes (II), con ampolla subepidérmica. En: Ferrándiz Foraster C, ed. *Dermatología Clínica*. 2ª ed. Harcourt, Madrid, 2001; 215-23
- Fonseca Capdevila E. Trastornos de la cohesión epidérmica. En: Vilata Corell JJ, ed. *Manual de Dermatología y Venereología*. Atlas y texto. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2008; 329-45
- Guillén C, Calabuig M, Polo P. Inmunología de la dermatitis herpetiforme. *Piel* 1989;4:267-72
- Heil PM, Volc-Platzer B, Karhofer F, Gebhart W, Huber WD, Benesch T, Vogelsang H, Stingl G. Transglutaminases as diagnostically relevant autoantigens in patients with gluten sensitivity. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:974-8
- Hernández L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:383-9
- Karabudak O, Dogan B, Yildirim S, Harmanyeri Y, Anadolu-Brasie R. Dermatitis herpetiformis and vitiligo. *J Chin Med Assoc* 2007;70:504-6
- Kosann MK. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Online J* 2003;9:8
- Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis : a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Feb 27; [Epub ahead of print].
- Madan V, Gupta U, Gupta DK. Dermatitis herpetiformis and alopecia areata. A rare association in two sisters. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:46-7
- Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J Invest Dermatol* 2008;128:332-5.
- Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007;11:462-81
- Nino M, Ciacci C, Delfino M. A long-term gluten-free diet as an alternative treatment in severe forms of dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Treat* 2007;18:10-2
- Polanco I, Fonseca E. Dermatitis herpetiforme. *Piel* 1994;9:487-95
- Templet JT, Welsh JP, Cusack CA. Childhood dermatitis herpetiformis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2007;80:473-6
- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(Suppl 1):S87-91





Procesos autoinmunes asociados a la enfermedad celíaca

AUTOR

Luis Menchén Viso

Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo

Oreste Lo Iacono

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

CORRESPONDENCIA

Luis Menchén Viso

Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

C/ Doctor Esquerdo, 46.

28007 Madrid

lamenchen.hgugm@salud.madrid.org

Resumen

La frecuencia de desarrollo de enfermedades autoinmunes es considerablemente mayor en pacientes con enfermedad celíaca que en la población general. Destacan por su frecuencia y relevancia clínica la diabetes mellitus tipo 1, las diversas formas de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedades hepáticas mediadas inmunológicamente como la cirrosis biliar primaria. La presencia común de determinadas variantes en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad explica, al menos en parte, estas asociaciones. El presente capítulo se centra en la relevancia clínica de considerar la EC como una enfermedad sistémica con múltiples manifestaciones extraintestinales asociadas y la consiguiente importancia de realizar las valoraciones necesarias para descartar estas patologías.

→ INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes se definen como un grupo de síndromes clínicos caracterizados por la activación linfocitaria en ausencia de infección u otra causa identificable. Afectan en conjunto a aproximadamente un 5% de la población de países desarrollados, aunque individualmente, y a excepción de la artritis reumatoide, la diabetes mellitus (DM) tipo 1 y la tiroiditis autoinmune, se trata de entidades relativamente poco frecuentes. Existe una asociación bien establecida desde hace décadas entre la enfermedad celíaca y diversas enfermedades autoinmunes como la dermatitis herpetiforme (que por su relevancia será tratada en otro capítulo), la DM tipo 1, la enfermedad tiroidea autoinmune o la cirrosis biliar primaria. El diagnóstico de EC puede preceder al desarrollo de manifestaciones autoinmunes extraintestinales, o quizás de manera más frecuente realizarse *a posteriori* de las mismas, habiéndose estimado que entre el 14 y el 30% de los pacientes celíacos presentan al menos una enfermedad autoinmune asociada.

Estudios epidemiológicos demuestran que los factores genéticos contribuyen de manera decisiva a la susceptibilidad individual al desarrollo de enfermedades autoinmunes. En este sentido, existe notable evidencia que demuestra que uno de los principales nexos de unión entre la EC –que puede ser considerada como una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten– y las enfermedades autoinmunes que frecuentemente coexisten con ella lo constituye su asociación con determinadas variantes en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad que codifican antígenos leucocitarios humanos. Las moléculas HLA, que se expresan preferentemente en la superficie las células presentadoras de antígeno, ejercen un papel central en la iniciación de la respuesta inmune adaptativa, al ser esenciales en el proceso de reconocimiento antigénico y la generación de respuestas efectivas por parte de los linfocitos T. Variantes en los genes que codifican las mismas constituyen por tanto excelentes “candidatos genéticos” que predisponen al desarrollo de autoinmunidad. En el caso de la EC, existe una asociación demostrada entre la presencia de determinadas variantes alélicas en genes de la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la predisposición a padecer la enfermedad: en concreto, por una parte los alelos HLA-DQB1*02 y HLA-DQA1*05 que dan lugar a la expresión de moléculas de tipo HLA-DQ2 (clásicamente tipados mediante serología como HLA-DR3 ó DR5/DR7 en función de la conformación cromosómica “cis” o “trans”, respectivamente); y por otra los alelos HLA-DQB1*0302 y HLA-DQA1*03, que dan lugar a la expresión de HLA-DQ8. De hecho, el desarrollo de EC resulta raro en ausencia de estas dos variantes –DQ2 y DQ8– que, en conjunto, están presentes entre el 95 y el 99% de los pacientes celíacos. La causa de esta asociación, descrita a finales de los años 90, radica en la mayor afinidad de estas moléculas por péptidos de gluten con carga negativa,

El 14 - 30% de los pacientes celíacos presentan al menos una enfermedad autoinmune asociada

deamidados merced a la acción de la transglutaminasa tisular. En el caso de la DM tipo 1 y de la enfermedad tiroidea autoinmune, han sido descritos asimismo haplotipos que determinan un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, y que constituyen probablemente sus principales, aunque no únicos, determinantes genéticos. En el caso de la DM tipo 1, más del

90% de los pacientes de origen caucásiano son portadores de las combinaciones alélicas HLA-DRB1*0301 – DQA1*0501 – DQB1*0201, serotipados clásicamente como HLA-DR3, o HLA-DRB1*0401 – DQA1*0301 – DQB1*0302, serotipados como HLA-DR4. Con respecto a la enfermedad tiroidea autoinmune, existe evidencia acerca de un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad de Graves en personas portadoras de la combinación alélica HLA-DRB1*0304 – DQB1*02 – DQA1*0501. Como puede observarse, existen alelos comunes que predisponen al desarrollo tanto de DM tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune, como de enfermedad celíaca.

No obstante, la asociación entre EC y diversas enfermedades autoinmunes no se circunscribe exclusivamente a la presencia de factores genéticos comunes; así, se ha descrito cómo la incidencia de enfermeda-

des autoinmunes es mayor en los pacientes con EC diagnosticados a mayor edad, siendo hasta 7 veces más frecuentes en pacientes diagnosticados por encima de 20 años con respecto a los diagnosticados en los 2 primeros años de vida, en un hallazgo que sugiere que la exposición al gluten durante periodos más prolongados podría contribuir al desarrollo de estas entidades. Es más, la evidencia de que el desarrollo de DM tipo 1 a una edad más temprana en pacientes con EC conocida en comparación con personas no celíacas apoya la hipótesis de que el gluten podría actuar como factor desencadenante de autoinmunidad extraintestinal.

Las enfermedades autoinmunes son hasta 7 veces más frecuentes en pacientes diagnosticados por encima de los 20 años

→ DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM tipo I, cuya incidencia ha aumentado de manera progresiva a lo largo de las últimas décadas, constituye un paradigma de enfermedad asociada al desarrollo de autoinmunidad humoral y celular. La enfermedad se caracteriza desde el punto de vista etiopatogénico por el desarrollo de una serie de eventos secuenciales que se inician con la aparición de una reacción inflamatoria localizada en los islotes de Langerhans de la glándula pancreática. Ésta da lugar, en último término y en un proceso de naturaleza autoinmune, a la destrucción de la mayor parte de las células beta productoras de insulina mediante la inducción de su apoptosis. Varios hechos ciertos fundamentan la hipótesis de una mediación inmunológica de este proceso: la ya referida implicación del complejo mayor de histocompatibilidad en la susceptibilidad genética de la enfermedad, el incremento de la expresión de determinadas moléculas HLA en las células beta en fases iniciales de la historia natural de la DM, la infiltración de los is-

lotes pancreáticos por linfocitos T activados y macrófagos, y la aparición de marcadores serológicos característicos de autoinmunidad frente a las células beta (anticuerpos anti-citoplasma de células de islotes, anti-decarboxilasa de ácido glutámico, anti-insulina), antes incluso de la aparición de hiperglucemia y enfermedad clínicamente manifiesta.

La asociación entre EC y DM tipo 1 se describió por vez primera en los años 50. Posteriormente, numerosos estudios han confirmado una mayor frecuencia de EC en pacientes con DM tipo 1. La prevalencia de EC en pacientes pediátricos con DM tipo 1 se ha estimado entre el 3 y el 6% (con estudios que oscilan entre el 1 y el 12%). Estas cifras, significativamente superiores a las esperadas en la población general podrían incluso infraestimar la prevalencia real de EC en pacientes con DM tipo 1, por diversos motivos: en primer lugar, los estudios transversales en niños –la mayor parte de los publicados– no analizan el riesgo de desarrollo de la enfermedad en los primeros años de la edad adulta; la mayoría de los estudios han sido llevados a cabo además en centros terciarios, en los que los pacientes evaluados podrían no ser representativos del total de población con DM tipo 1; existen notables diferencias en las cifras descritas según diseño de estudios y, finalmente, todos los estudios publicados definen el diagnóstico de EC en aquellos pacientes con histología grado Marsh III o superior, no existiendo ninguno que analice la prevalencia teniendo en cuenta también pacientes con grados de lesión intestinal Marsh I y II. En cuanto a población adulta con DM tipo 1, se han llevado a cabo varios estudios; en la mayor parte de ellos se emplean anticuerpos anti-endomisio IgA como método de aproximación diagnóstica inicial, estimándose una prevalencia entre el 2.6 y el 6.4% de EC confirmada histológicamente. Al igual que en los estudios pediátricos, la prevalencia calculada podría estar también infraestimada, ya que ninguno incluye pacientes con formas iniciales de alteración arquitectural intestinal (Marsh I y II) en los que, como se ha propuesto en los últimos años, la sensibilidad de los marcadores serológicos es sensiblemente menor.

Por otra parte, los anticuerpos anti-islotes de Langerhans están presentes en el suero de entre el 4.5 y el 11% de los pacientes con EC, habiéndose descrito la disminución marcada de sus títulos tras la instauración de dieta sin gluten. Finalmente, aunque no se ha evaluado adecuadamente el efecto de la dieta sin gluten sobre el control glucémico y la aparición de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos en los que se diagnostica EC, se ha descrito una tendencia a la disminución de las cifras de hemoglobina glicosilada a los 2 años de la instauración de una dieta sin gluten. Este dato pone de manifiesto la relevancia de un diagnóstico precoz de la EC en pacientes con DM tipo 1.

→ ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

La enfermedad tiroidea autoinmune engloba una serie de entidades interrelacionadas, que pueden ocurrir de forma sincrónica o secuencial, y que incluyen la enfermedad de Graves-Basedow, la tiroiditis de Hashimoto, el hipotiroidismo atrófico autoinmune y la tiroiditis post-

parto. En conjunto suponen la principal entidad de patogenia autoinmune en la población, afectando a entre el 2 y el 4% de las mujeres y aproximadamente al 1% de los varones. Se acepta que una predisposición genética al desarrollo de autoinmunidad junto con la acción de factores hormonales y medioambientales, fundamentalmente el tabaco, el exceso de ingesta de yodo, ciertos fármacos y los eventos psicosociales estresantes, dan lugar al desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune.

Brevemente, la tiroiditis autoinmune de Hashimoto se trata de un proceso inflamatorio crónico caracterizado por infiltración linfocitaria de la glándula y la presencia de anticuerpos dirigidos contra determinados antígenos específicos de las células tiroideas: anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO o anti-microsomales). El bocio constituye la manifestación cardinal de la enfermedad. Desde el punto de vista funcional, al comienzo de la enfermedad la secreción hormonal se mantiene intacta; conforme se reduce la reserva tiroidea, aparece un incremento de TSH (hormona estimulante del tiroides) y, posteriormente, una disminución de las cifras plasmáticas de T4 libre, desarrollándose hipotiroidismo clínicamente evidente.

Por otra parte, las manifestaciones clínicas principales de la enfermedad de Graves-Basedow son la aparición de bocio difuso, debido tanto a la hipertrofia e hiperplasia glandular como a la infiltración linfocitaria, el desarrollo de sintomatología derivada de hipertiroidismo, la aparición de oftalmopatía y el mixedema pretibial. Se ha sugerido además que la coexistencia de EC y enfermedad de Graves incrementa exponencialmente el riesgo de desarrollo de osteoporosis. Asociado a ciertos haplotipos comunes con la EC y la DM tipo 1, como ya se ha referido, existe asimismo una clara predisposición familiar. Su patogenia está relacionada con la aparición de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI), anticuerpos dirigidos contra el receptor tiroideo de TSH que estimulan la secreción de hormonas tiroideas, y que son similares a los que se encuentran en ocasiones en pacientes con formas hipertiroideas de la enfermedad de Hashimoto.

La prevalencia de EC entre los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se sitúa entre el 3 y el 5%, mientras que la frecuencia de enfermedad tiroi-

dea autoinmune en pacientes pediátricos y adultos con EC confirmada oscila entre el 5 y el 20%. La proporción de pacientes que presenta anticuerpos anti-TPO incluso en ausencia de disfunción tiroidea es incluso mayor, habiéndose descrito hasta en el 30% de los celíacos. Estas cifras resultan significativamente mayores que las esperadas en la población general, incluso teniendo en cuenta que los estudios basados en la determinación de anticuerpos anti-gliadina IgA probablemente infraestiman la prevalencia real; en este sentido existen observaciones de una mayor frecuencia de déficit selectivo de IgA en pacientes con enfermedad de Graves. Aunque algunos de los estudios publicados muestran una distribución similar de las formas clínicas de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con EC, parece ser más

La prevalencia de EC entre los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se sitúa entre el 3 y 5%

frecuente la tiroiditis de Hashimoto con formas que cursan con situación eutiroides o hipotiroidismo.

No se han demostrado diferencias en el estado nutricional de pacientes con EC antes de instaurarse dieta sin gluten en función de la presencia o no de disfunción tiroidea, pero existen datos que sugieren, aunque deben confirmarse en estudios más amplios específicamente diseñados para demostrar este punto, que la falta de un cumplimiento estricto de la dieta sin gluten se asocia a la persistencia de una secreción hormonal anómala en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. En este sentido, la frecuencia de aparición de disfunción tiroidea es significativamente mayor en pacientes con EC no tratada, y ha sido demostrado por parte de varios grupos de investigadores que la instauración de una dieta sin gluten consigue la disminución de los títulos de anticuerpos anti-TPO y la normalización de la secreción de hormonas tiroideas en pacientes con EC e hipotiroidismo subclínico.

Además, la absorción de levotiroxina está comprometida en pacientes con EC activa y atrofia vellositaria que reciben tratamiento sustitutivo por la coexistencia de hipotiroidismo. Es importante destacar, finalmente, que algunas de las manifestaciones características tanto del hipotiroidismo (astenia, fragilidad capilar, depresión) como del hipertiroidismo (pérdida de peso, aumento del número de deposiciones, debilidad muscular) pueden confundirse con síntomas de EC activa, por lo que el diagnóstico de una de las dos entidades de la asociación puede diferirse. Por todo lo anterior, y en espera de la realización de análisis de coste-efectividad, parece recomendable realizar cribado de EC en todos aquellos pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, así como estudiar la función tiroidea y valorar la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-tiroglobulina en todos los pacientes con EC.

La coexistencia de la EC se da en el 3% de los pacientes con cirrosis biliar primaria

→ MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES AUTOINMUNES

El espectro de manifestaciones hepáticas en los pacientes con EC es amplio: desde elevación crónica de las cifras de transaminasas, esteatosis, enfermedades hepáticas autoinmunes o cirrosis criptogénica. Los pacientes con EC, tanto pediátricos como adultos, presentan una mayor incidencia de hepatopatía que la población general. Aunque la elevación de las transaminasas sin otra causa aparente resulta la manifestación hepatobiliar más frecuente (entre el 40 y el 60% de los pacientes con EC no tratada), en este capítulo nos centraremos únicamente en las enfermedades autoinmunes del hígado asociadas a la EC.

La asociación de EC y cirrosis biliar primaria se sugirió por primera vez en 1978, y en la actualidad ha quedado razonablemente establecida. Se ha estimado una prevalencia de CBP entre el 0,2 y el 3% de los pacientes con EC, mientras que entre el 2,5 y el 7% de los pacientes con CBP presentan además EC confirmada, en la mayoría de los casos en ausencia de manifestaciones gastrointestinales. Teniendo en cuenta además que la pérdida de peso, la malab-

sorción (por diferentes mecanismos) y la osteoporosis son manifestaciones clínicas comunes a ambas entidades, el cribado de CBP mediante la determinación de anticuerpos anti-mitocondriales en pacientes con EC, y a la inversa, parece una estrategia razonable para realizar un diagnóstico precoz y llevar a cabo medidas terapéuticas específicas. Posteriormente se comunicaron por primera vez los primeros casos de asociación de EC con colangitis esclerosante primaria (CEP), con hepatitis autoinmune y, de forma excepcional, con colangitis autoinmune. La coexistencia de EC se ha descrito aproximadamente en el 3% de los pacientes con CEP y en el 4% de los pacientes con hepatitis autoinmune, siendo ésta probablemente la forma más frecuente de enfermedad hepática autoinmune en niños con EC.

De la misma forma que la DM tipo I y la enfermedad tiroidea autoinmune, las enfermedades hepatobiliares autoinmunes comparten con la EC determinadas combinaciones de genes que codifican los antígenos HLA de clase II. Además, los pacientes con EC activa muestran un incremento de la permeabilidad intestinal que condiciona el paso de antígenos alimentarios y bacterianos de manera constante a la circulación portal, hecho que podría contribuir al desarrollo de inflamación hepática mantenida.

Aunque algunos estudios sugieren que el tratamiento de la EC no se asocia una mejoría de las pruebas bioquímicas de función hepática en los pacientes con enfermedades hepatobiliares autoinmunes, se desconoce realmente el curso natural de estas enfermedades tras la instauración de dieta sin gluten.

→ NEUROPATÍA PERIFÉRICA AUTOINMUNE

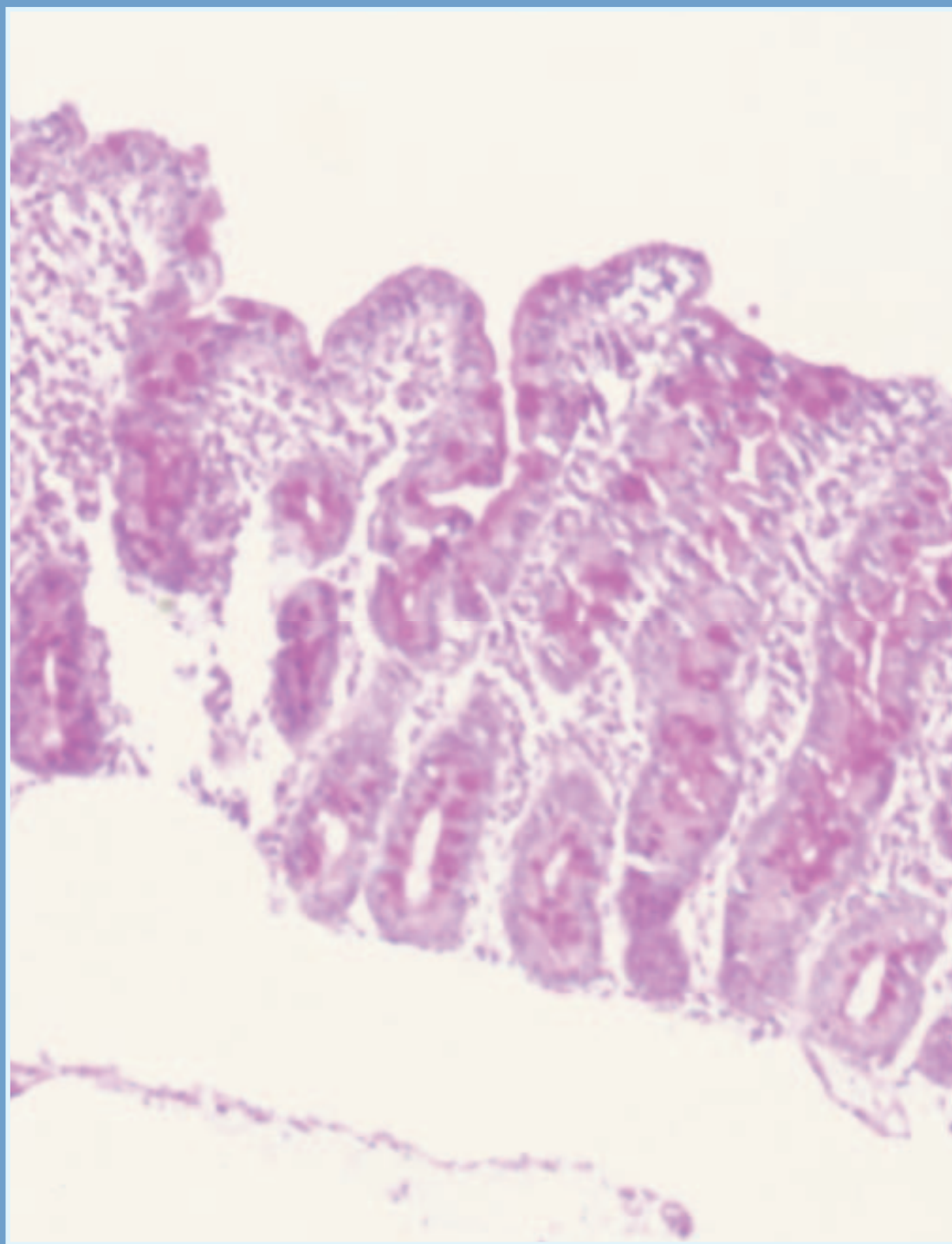
La patogenia autoinmune de la neuropatía periférica asociada a la EC ha sido sugerida en los últimos años. Esta entidad, muy probablemente infradiagnosticada en la práctica clínica habitual, se ha descrito hasta en el 49% de los pacientes con EC. Se trata, en general, de formas crónicas, simétricas, distales y de predominio sensitivo. Hasta en un 65% de los casos de neuropatía periférica asociada a EC se ha demostrado la presencia de anticuerpos antigangliósidos, que se fijan en la superficie de las células de Schwann, los nodos de Ranvier y los axones de los nervios periféricos. El efecto de la dieta sin gluten sobre la evolución de la neuropatía periférica asociada a la EC no ha sido evaluado de forma adecuada, habiéndose descrito casos aislados tanto de mejoría como de persistencia y progresión de la enfermedad.

→ OTROS PROCESOS AUTOINMUNES ASOCIADOS A LA EC

Una amplia variedad de enfermedades mediadas inmunológicamente han sido descritas en pacientes con EC, con una frecuencia sugerida o demostrada significativamente mayor que la esperada: enfermedades autoinmunes del tejido conectivo como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, la gastritis atrófica autoinmune, la enfermedad de Addison, enfermedades hematológicas como anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombopénica idiopática, la alopecia areata y el hipoparatiroidismo idiopático. ■

Bibliografía de consulta

- Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, et al. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med* 1998;15:38-44
- Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:401-405
- Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, et al. Usefulness of screening program for coeliac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000;45:403-406
- Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol* 2005;62:303-6.
- Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult coeliac disease. *Neurol Sci* 2003;24:311-317
- Collin P, Salmi J, Hallstrom O, et al. High frequency of coeliac disease in adult patients with type-I diabetes. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:81-4
- Counsel CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35:844-846
- Gorodezky C, Alaez C, Murguía A, et al. HLA and autoimmune diseases: type I diabetes as an example. *Autoimmun Rev* 2006;5:187-194
- Hakonen M, Luotola K, Salmi J, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult coeliac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-2635
- Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42:120-122
- Lo Iacono O, Petta S, Venezia G. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2472-2477
- Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, et al. Thyroid-related autoantibodies and coeliac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol* 2002;35:245-248
- Murray JA. Coeliac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis *Gastroenterology* 2005;128:S52-6
- Rapoport MJ, Bistrizer T, Vardi O, et al. Increased prevalence of diabetes-related autoantibodies in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:524-7
- Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:927-31
- Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult coeliac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751-7
- Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Coeliac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1280-1284
- Ventura A, Neri E, Ughi C, et al. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with coeliac disease. *J Pediatr* 2000;137:263-265
- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with coeliac disease. *SIGEP Study*
- Group for Autoimmune Disorders in Coeliac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303
- Velluzzi F, Caradonna A, Boy MF, et al. Thyroid and coeliac disease: clinical, serological, and echographic study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:976-979
- Ventura A, Neri E, Ughi C, et al. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with coeliac disease. *J Pediatr* 2000;137:263-5
- Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Coeliac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2609-2613



Enfermedad celíaca refractaria



AUTORES

Santiago Vivas Alegre

Sección de Aparato Digestivo.
Hospital de León.

José María Ruiz de Morales

Sección de Inmunología.
Hospital de León.

CORRESPONDENCIA

Santiago Vivas Alegre

Sección de Aparato Digestivo.
Hospital de León.

C/ Altos de Nava, s/n.

24071 León

E-mail: svivasa@medynet.com

Resumen

La enfermedad celíaca refractaria se define como la persistencia de malabsorción y atrofia vellositaria a pesar de una correcta dieta sin gluten. Comprende un heterogéneo grupo de pacientes, generalmente adultos, con una escasa frecuencia (<5%).

Cuando en el epitelio intestinal aparecen poblaciones de linfocitos aberrantes hay riesgo de progresión a linfoma y empeora el pronóstico.

Un adecuado soporte nutricional y los corticosteroides o inmunosupresores pueden ser útiles. En los casos severos con linfocitos aberrantes hay que emplear tratamientos más agresivos, aunque no hay ninguna pauta establecida ni eficaz a largo plazo. La inmunoterapia con anti-CD52 o similares y el trasplante autólogo de médula son dos opciones a tener en cuenta. El bloqueo de la secreción epitelial de interleuquina-15 puede ser una opción futura.

→ INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta a través de un mecanismo inmune en sujetos genéticamente predispuestos. La retirada del gluten se acompaña de la recuperación clínica e histológica en la mayoría de los pacientes. Un escaso porcentaje de sujetos (<5%) no responde a la dieta, constituyendo la denominada enfermedad celíaca refractaria (ECR). La ECR es una entidad relativamente infrecuente, de aparición en la forma adulta de la EC y que cursa con una elevada morbi-mortalidad.

→ RESPUESTA A LA DIETA SIN GLUTEN (DSG)

Hasta un 30% de los pacientes inicialmente diagnosticados de EC pueden seguir experimentando clínica, a pesar de realizar una correcta dieta sin gluten. En estos casos, tras haber revisado el diagnóstico inicial, hay que descartar numerosas causas que pueden ocasionar la falta de respuesta a la dieta (Tabla I).

La ingesta continuada de gluten, generalmente de una forma inadvertida y regular, es la principal causa de persistencia de la clínica. La persistencia de títulos elevados de anticuerpos (antitransglutaminasa y antiendomiso) son un buen indicador de que continúa habiendo contacto con gluten. No obstante, se ha descrito que estos anticuerpos podrían perder sensibilidad para detectar transgresiones dietéticas menores, tanto en niños como en adultos. En general, debe realizarse un interrogatorio exhaustivo junto con un diario de la dieta y solicitar la ayuda de expertos en nutrición.

TABLA I

Posibles causas de falta de respuesta a la dieta sin gluten

- Incumplimiento de la dieta (latente o desconocido)
- Intolerancia a otros alimentos (lactosa, fructosa)
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
- Insuficiencia pancreática exocrina
- Colitis microscópica o colitis colágena
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Esprue colágeno
- Giardiasis
- Yeyunitis ulcerativa
- Enteropatía autoinmune
- Linfoma intestinal
- Otros tumores
- Celiaca refractaria

→ DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA

Finalmente, una vez descartadas estas causas de falta de respuesta a la DSG, la ECR será diagnosticada por exclusión. Originalmente fue descrita por Trier en 1978 para definir a los pacientes con atrofia vellositaria y diarrea persistente sin respuesta a la DSG durante al menos 6 meses. Recientemente, la Asociación Americana de Gastroenterología la ha definido como la persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica que no responde a la DSG. Esta situación puede aparecer inicialmente sin haber tenido respuesta a la DSG desde su diagnóstico (primaria) o en pacientes ya diagnosticados de EC que, después de un tiempo variable, dejan de responder a la DSG (secundaria). Cuando no hay una respuesta inicial a la DSG habría que revisar el diagnóstico de EC, dado que podría ser otro tipo de esprue refractario.

Su frecuencia se sitúa por debajo del 5% del total de pacientes con EC. En la literatura médica los casos se agrupan por Centros de Referencia, con series que no superan la veintena de pacientes. Este hecho dificulta la creación de criterios de uniformidad para su diagnóstico y tratamiento.

→ PATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

En los últimos años se han realizado numerosos avances en los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la EC. Los linfocitos intraepiteliales (LIEs) están recibiendo especial atención por su implicación en las principales complicaciones de la EC: la ECR y el linfoma de células T de tipo intestinal. La interleuquina-15 producida por los enterocitos en estrecho contacto con estos LIEs parece jugar un papel fundamental en la homeostasis de esta población linfocitaria, en su potencial transformación en la ECR y en el desarrollo de linfoma.

En sujetos sanos y pacientes con EC no complicada, los LIEs expresan en su superficie el marcador CD103, que los diferencia de los linfocitos de la lámina propia. Además, mayoritariamente tienen un fenotipo de linfocito T CD3+ CD8+, pudiendo expresar el receptor de célula T (TCR) α o γ δ . En función de las características de esta población de LIEs se diferencian dos tipos de ECR con diferente enfoque terapéutico y pronóstico:

ECR tipo I: La población de LIEs presenta el fenotipo de marcadores de superficie similar a los pacientes con EC activa sin haber comenzado DSG. Además, cuando por técnicas de biología molecular se analiza el reordenamiento de los genes del receptor de la célula T (TCR), se observa que es policlonal.

ECR tipo II: En este caso, el fenotipo de los LIEs se encuentra alterado, constituyendo una población "aberrante". Esta población linfocitaria ha perdido los marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR), conservando el CD103 que la caracteriza como intraepitelial, así como la expresión de CD3 intracitoplasmático. Además, lleva asociado un reordenamiento oligo o monoclonal del gen que

expresa el TCR. Debido a estas características, a este tipo II de la ECR también se la denomina “linfoma críptico intestinal de célula T”.

→ CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La clínica de diarrea asociada con malabsorción es común a los dos tipos de ECR. El tipo I se suele presentar en pacientes más jóvenes, y la clínica es menos marcada. Con frecuencia se pueden asociar otros procesos autoinmunes, infecciones o fenómenos tromboembólicos. En el tipo II se aprecia una edad media mayor (50-60 años) y la clínica es más florida, con malabsorción intensa y pérdida ponderal marcada.

En algunos pacientes se pueden presentar lesiones cutáneas principalmente en extremidades similares al pioderma gangrenoso, y también infecciones o cuadros febriles sin causa aparente.

Mediante endoscopia se puede observar una atrofia de pliegues en duodeno y también ulceraciones, que pueden hacer sospechar una yeyunitis ulcerativa. Para poder visualizar todo el intestino delgado y descartar la presencia de lesiones a diferentes niveles, puede ser útil el empleo de la cápsula endoscópica. Las lesiones visualizadas por la cápsula pueden ser categorizadas mediante biopsia tomada con enteroscopia de pulsión o de doble balón (alcanza tramos distales con mayor facilidad).

Pruebas radiológicas, en especial la tomografía computerizada, ayudan a descartar la presencia de tumores, principalmente linfoma. Se puede observar un aumento en el tamaño y número de los ganglios mesentéricos sin presencia de linfoma.

Las biopsias duodenales muestran una atrofia vellositaria marcada, similar a la que se puede apreciar en una EC, antes del comienzo de la DSG. Con las tinciones habituales no se puede diferenciar entre los dos tipos de ECR, siendo necesario realizar técnicas de inmunohistoquímica con tinciones específicas frente a CD3 y CD8. Así se podrá observar que ambos tipos de ECR muestran un aumento de LIEs que se tiñen con CD3 (se tiñe el citoplasma), pero si nos encontramos ante un tipo II, los LIEs no se tiñen con CD8. De modo complementario, se debe realizar citometría de flujo en muestras de biopsia para no sólo categorizar las poblaciones linfocitarias, sino también cuantificar esa “población aberrante” de LIEs.

Si nos encontramos ante un tipo II de ECR se debe buscar un posible reordenamiento clonal del TCR mediante técnicas moleculares. La presencia de oligo o monoclonalidad está habitualmente asociada a la ECR-II, aunque no es imprescindible para el diagnóstico.

La población de linfocitos aberrante presente en la ECR-II se puede encontrar no sólo

Menos de un 5% de los pacientes diagnosticados de EC no responden a la dieta sin gluten

en las biopsias de duodeno, sino también en estómago, colon y sangre periférica. Esto sugiere que la ECR-II es una enfermedad que no se limita al intestino delgado, sino que se expande por todo el tubo digestivo y puede diseminarse por vía hematológica.

→EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Aunque la ECR-I puede representar un estadio más precoz de la enfermedad que la ECR-II, los pacientes tipo I pueden progresar a un tipo II y desarrollar un linfoma intestinal. En general la ECR tiene un mal pronóstico, con una supervivencia menor del 50% a los 5 años del diagnóstico. El pronóstico va ligado a la presencia y tamaño de la población de LIEs aberrante, que condiciona el riesgo de desarrollo de linfoma intestinal. La presencia de clonalidad del TCR observada en la ECR-II se aprecia también en las muestras de linfoma intestinal. Esto sugiere una transformación de los linfocitos aberrantes que vemos en la ECR en un linfoma T de alto grado.

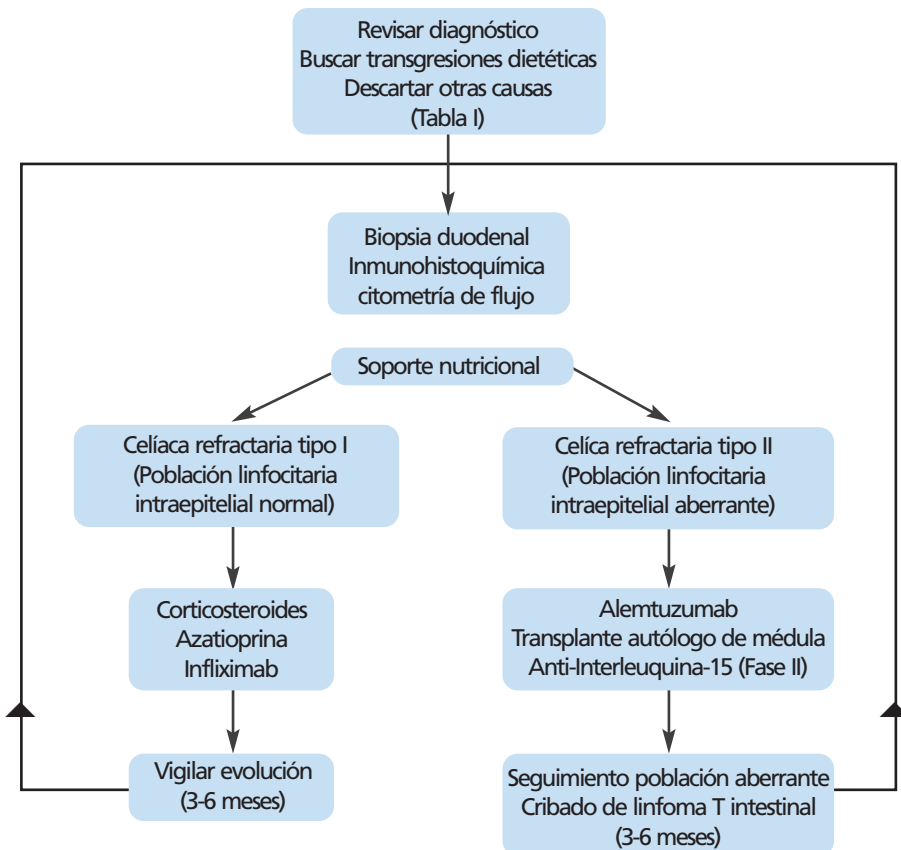


FIGURA 1: Manejo de la enfermedad celíaca refractaria

Actualmente no está claro cómo se debe monitorizar a los pacientes con ECR para una detección precoz de linfoma. La cápsula endoscópica puede poner de manifiesto lesiones tumorales precoces en el intestino delgado. También la tomografía por emisión de positrones podría diferenciar entre una ECR y un linfoma ya desarrollado. En general, se debe realizar una estrecha monitorización clínica y buscar la aparición de una neoplasia ante el deterioro del paciente o la aparición de síntomas de alarma. La toma de biopsias para estudio histológico, inmunohistoquímico y citometría de flujo debería hacerse al menos cada 6 meses hasta la resolución de la refractariedad. Ante un tipo II habría que individualizar la toma de biopsias y acortar el intervalo.

→ TRATAMIENTO

En la Figura 1 se intenta ofrecer algoritmo de manejo de la ECR. El primer paso es mantener el aporte nutricional, usando la vía parenteral si fuese necesario. Se deben corregir las alteraciones hidro- electrolíticas y el déficit de minerales (hierro, zinc, magnesio y calcio) y vitaminas (B12, ácido fólico, vitamina K y vitamina D). Por supuesto, se debe seguir una dieta sin gluten estricta.

a) Tratamiento de la ECR tipo I

Además del soporte nutricional habitual, en este grupo de pacientes se ha ensayado una dieta elemental a base de aminoácidos con buenos resultados clínicos e histológicos. Los resultados observados con dieta elemental son a corto plazo, y en numerosas ocasiones hay que avanzar en el escalón terapéutico.

Aunque no hay estudios randomizados, los fármacos más empleados son los corticosteroides. Se usan por vía intravenosa u oral dependiendo del grado de severidad de la clínica, a una dosis de 1 mg/kg de peso para la Prednisona o Prednisolona. También se han empleados corticosteroides de acción local como la Budesonida con eficacia clínica similar.

Los casos con recaída tras suspender corticosteroides, o aquellos en remisión clínica que han pasado una ECR-I severa, son candidatos a tratamiento inmunosupresor de larga duración. El fármaco más ensayado ha sido la Azatioprina, con un elevado índice de respuesta clínica e histológica. La dosis y la duración del tratamiento no han sido bien establecidas, y en general se recomienda seguir la misma pauta que se emplea en la enfermedad inflamatoria intestinal. La Ciclosporina A, Infliximab, Tacrolimus y Metotrexate han obtenido resultados variables en casos clínicos aislados. Quizás el Infliximab ha sido el más evaluado y con mejores resultados en varios casos. Su uso se podría reservar para las situaciones de intolerancia a la azatioprina o falta de respuesta a la misma.

Actualmente no está claro cómo se debe monitorizar a los pacientes con ECR para una detección precoz del linfoma

b) Tratamiento de la ECR tipo II

No existe un tratamiento establecido para esta forma agresiva de la ECR. Aquí los corticosteroides o el Infliximab pueden favorecer una mejoría clínica transitoria, pero sin efecto alguno sobre la proliferación clonal. Los inmunosupresores como la Azatioprina pueden incluso favorecer la progresión a linfoma y no se recomiendan.

Agentes antineoplásicos utilizados en el manejo de leucemias y linfomas han sido recientemente ensayados. La Cladribina (2-Clorodeoxyadenosina) es un análogo sintético de la purina empleado en la leucemia de células peludas o tricoleucemia (variedad poco frecuente de linfoma T). Su empleo en una serie de casos de ECR-II ocasionó una mejoría clínica e histológica, aunque con persistencia de la población linfocitaria aberrante y progresión a linfoma en el 40% de los casos.

El Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52, utilizado en el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica. Su empleo en un caso de ECR-II originó una mejoría clínica e histológica junto con un descenso progresivo de la población de linfocitos aberrantes clonales y mantenimiento en remisión más de 18 meses. La respuesta ha sido variable en otros casos, donde podría influir el grado de progresión de la enfermedad hacia el linfoma establecido.

El Trasplante Autólogo de médula después de quimioterapia intensiva ha sido utilizado tanto en el linfoma establecido como en una serie de ECR-II con buenos resultados clínicos, histológicos y reducción en la población linfocitaria clonal.

Sin embargo, todavía no se dispone de un tratamiento idóneo para esta población clonal en la ECR-II, por lo cual se siguen buscando terapias innovadoras que actúen de modo más específico. En este sentido, el bloqueo de la interleuquina 15 podría ser un enfoque prometedor. Esta citoquina está sobreexpresada en el epitelio de los pacientes con ECR-II y se sabe que puede inducir linfoma cuando se sobreexpresa en ratones transgénicos. Además la interleuquina-15 dirige la expansión y actividad de los LIEs frente a los enterocitos. De este modo, bloqueando su actividad se lograría no sólo eliminar la población de LIEs aberrante, sino también prevenir la destrucción del epitelio.

→ FUTURO

Algunas de las cuestiones y aspectos pendientes de resolver incluyen:

- La identificación de los factores que desencadenan la falta de respuesta a la DSG y la aparición de ECR.
- Averiguar los mecanismos que inician la progresión a malignidad y diferencian los distintos estadios de la ECR.
- La realización de estudios multicéntricos que incluyan un elevado número de pacientes para poder extraer factores pronósticos y proponer un esquema terapéutico común. ■

Bibliografía de consulta

- Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1322-7
- Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109:2243-9
- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-8
- Collin P, Wahab PJ, Murray JA. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:341-50
- Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-24.
- Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, et al. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut* 2001;49:804-12
- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut* 2006;55:469-77
- Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:487-94
- Green PH, Rubin M. Capsule endoscopy in celiac disease: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:307-16
- Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45
- Olausson RW, Lovik A, Tollefsen S, Andresen PA, Vatn MH, De Lange T, et al. Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:875-85
- Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000;37:70-7
- Pletzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135-41
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
- Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-19
- Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079-87
- Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354:2514





Calidad de vida y enfermedad celíaca

AUTOR

Francesc Casellas Jordá

Servicio de Digestivo.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona

CORRESPONDENCIA

Francesc Casellas Jordá

Servicio de Digestivo.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pso. Vall d'Hebron, 119.
08035 Barcelona
E-mail: fcasellas@vhebron.net

Resumen

El diagnóstico de enfermedad celíaca comporta para el paciente importantes cambios que provocan un deterioro de su calidad de vida.

La aplicación de instrumentos de medida de la calidad de vida puesto de manifiesto que el impacto del diagnóstico de la enfermedad se evidencia en todas las dimensiones de la vida. Diversos factores intervienen en la percepción de la calidad de vida de los pacientes, destacando la existencia o intensidad de los síntomas, el sexo femenino y el cumplimiento de la dieta.

El seguimiento de la exclusión del gluten de la dieta controla los síntomas y, paralelamente, mejora también la percepción de la calidad de vida de los pacientes hasta alcanzar niveles equiparables a los de la población sana.

→ INTRODUCCIÓN

Cuando una persona es diagnosticada de enfermedad celíaca debe enfrentarse a cambios importantes en su vida. Por un lado, el desarrollo de síntomas derivados de la enfermedad conlleva una repercusión biológica, descrita en otros capítulos de este libro. Pero, además, la percepción de sentirse afecto de una enfermedad crónica y la necesidad de una dieta restrictiva, exigente y permanente, junto a controles médicos periódicos o la posibilidad de descubrir otros familiares afectos, entre otras, motivan una importante repercusión psicosocial de la enfermedad.

El reconocimiento de una enfermedad celíaca en la infancia produce cambios significativos en el entorno familiar. Aparece en los padres una importante preocupación por los cambios en los hábitos a los que se verán sometidos sus hijos y por su futuro. No es extraño, por tanto, que la mayoría de familias modifiquen sus hábitos conductuales siendo frecuente la sobreprotección o sobreimplicación de los padres. También en el adulto son habituales los cambios en los hábitos de vida, que se relacionan con problemas en la vida diaria por alteraciones emocionales, por aislamiento o por sentirse diferente a los demás, vergüenza o miedo a contaminarse por contacto con el gluten, por dificultades debidas a la alimentación en el trabajo, en casa o en los viajes.

En este capítulo se abordará la repercusión que tienen los cambios biológicos, psicológicos y sociales debidos a la enfermedad celíaca en la percepción de salud de los pacientes. Los cambios de salud debidos a una enfermedad crónica como la celiaquía influyen en la percepción subjetiva, individual y específica del bienestar, y se expresan como un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud.

El impacto del diagnóstico de la EC se evidencia en todas las dimensiones de la vida

→ LA MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

Puede definirse la calidad de vida relacionada con la salud como el efecto funcional de una enfermedad y el tratamiento en un paciente, tal como es percibido por él mismo. En este sentido, la calidad de vida se refiere a la percepción que tiene una persona de los efectos de una enfermedad crónica o de su tratamiento en los diversos ámbitos de la vida, tanto físico, como emocional o social. La necesidad de que la calidad de vida tenga en cuenta diversas dimensiones de la vida de las personas deriva del hecho de que la salud, tal como es definida por la OMS, tiene que ver con el bienestar completo físico, mental y social.

Diferentes características matizan el concepto de calidad de vida. Una muy importante es que se trata de un concepto subjetivo y, por tanto, personal y diferente para cada persona. Consecuencia de ello, personas con enfermedad celíaca con el mismo grado

de lesión intestinal pueden referir percepciones distintas de calidad de vida. Por otro lado, el concepto de calidad de vida es universal, puesto que es aplicable a todas las personas. Tiene además un carácter dinámico ya que, en la misma persona, la calidad de vida es cambiante a lo largo del tiempo.

La medida de la calidad de vida no es una actividad meramente académica, sino que se enmarca en el concepto holístico actual de la atención médica, en la que su objetivo es la recuperación de la salud del paciente no sólo en su vertiente puramente biomédica, sino también psicológica y social. En definitiva, un objetivo muy importante en el cuidado de un paciente con una enfermedad crónica, como la celiaquía en este caso, es el restablecimiento de su calidad de vida.

Aunque, como se ha mencionado, la calidad de vida es un concepto subjetivo del paciente, se han diseñado instrumentos objetivos de medida de la calidad de vida. Entre ellos están las entrevistas y, sobre todo, los cuestionarios. Los cuestionarios son un conjunto de preguntas o ítems que se diseñan para cuantificar una o múltiples dimensiones de la calidad de vida. La ventaja de los cuestionarios es que permiten obtener una información cuantitativa y estandarizable de la percepción de salud del paciente. Dada la riqueza de matices de la calidad de vida, existe un gran número de cuestionarios de me-

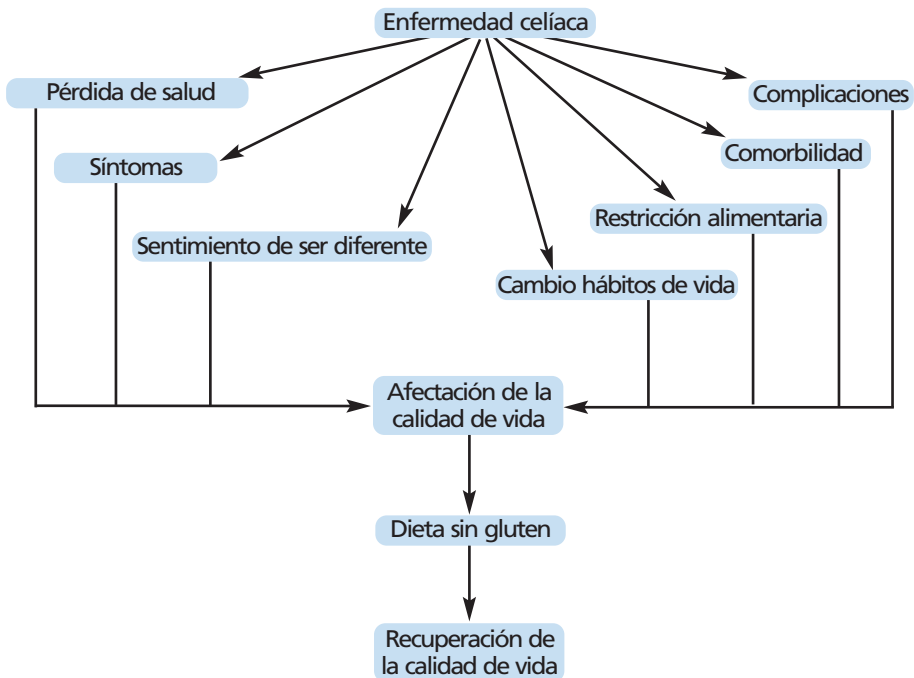


FIGURA 1: Enfermedad celíaca

didada. Se distinguen cuestionarios genéricos, que se han diseñado para su aplicación en cualquier tipo de población, y específicos, que se han diseñado para ser aplicados en patologías específicas o grupos poblacionales concretos. Ambos son igual de válidos, pero destaca la ventaja para los cuestionarios genéricos de ofrecer la posibilidad de comparar diferentes patologías y para los cuestionarios específicos de tener una mayor sensibilidad. En el caso concreto de la enfermedad celíaca, la información de la que se dispone procede fundamentalmente de la aplicación de cuestionarios genéricos como el SF-36, el Gastrointestinal Quality of Life Questionnaire o el EuroQol-5D. Para su aplicación en niños de más de 8 años con enfermedad celíaca, se ha diseñado en Holanda un cuestionario específico multidimensional, consistente en añadir al cuestionario genérico infantil "Technisch Natuurkundig Onderzoek-Academisch Ziekenhuis Leiden Children's Quality of Life Questionnaire" (TACQOL) una escala adicional con 6 preguntas relativas a problemas relacionados con la dieta. El nuevo cuestionario resultante ha demostrado poseer una adecuada consistencia interna, aunque se dispone de poca información relativa a los valores de otras propiedades psicométricas del mismo.

En la última reunión de la United European Gastroenterology Week en octubre de 2006, se presentó un cuestionario de calidad de vida específico para la enfermedad celíaca. El Celiac Disease Questionnaire consta de 28 ítems distribuidos en cuatro dimensiones (problemas emocionales, problemas sociales, preocupaciones relacionadas con la enfermedad y síntomas gastrointestinales) que se validó en un grupo de 52 pacientes, demostrando poseer una consistencia interna, reproducibilidad y validez adecuadas para su aplicabilidad clínica. Queda aún por aclarar si dicho cuestionario posee una adecuada sensibilidad a los cambios inducidos por el tratamiento y si es también aplicable a poblaciones con idiomas distintos al alemán.

→ IMPACTO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Los cambios médicos y psicosociales antes mencionados influyen negativamente en la percepción de salud, y por ello deterioran la calidad de vida de las personas a las que se diagnostica una enfermedad celíaca (Figura 1).

Varios estudios realizados en colaboración con asociaciones nacionales de celíacos, uno en Alemania en que se remitió por correo el SF-36 a 1.000 pacientes y otro en Canadá en que se remitió por correo el SF-12 a 5.240 pacientes, confirman la hipótesis que, en comparación con la población general, los pacientes celíacos puntúan peor prácticamente todas las dimensiones de la calidad de vida analizadas. Este tipo de estudios tiene la ventaja de poder incluir un gran número de pacientes, pero los resultados pueden no ser representativos, ya que la muestra está sesgada por el hecho de incluir exclusivamente pacientes afiliados a una asociación, lo que podría asociarse a una peor percepción de

calidad de vida, tal como se ha evidenciado en otras enfermedades intestinales crónicas. Para definir y cuantificar los cambios que aparecen en la calidad de vida de las personas cuando se les diagnostica una enfermedad celíaca, el estudio ideal sería comparar los resultados de instrumentos de medida obtenidos en el diagnóstico con otros anteriores obtenidos en situación de salud plena. En la práctica, este estudio es de difícil realización, por lo que se suelen comparar los resultados de los instrumentos de medida en el momento del diagnóstico con los de la población control o con los obtenidos una vez instaurado el tratamiento. Green y colaboradores enviaron unas preguntas genéricas sobre la percepción de la calidad de vida antes y después del diagnóstico de la enfermedad a un grupo numeroso de pacientes procedentes de asociaciones y foros de internet. Se incluyeron 1.612 pacientes, de los que el 63% afirmaron tener una percepción de calidad de vida regular o mala antes del diagnóstico. Afortunadamente, en el mismo estudio, el

77% de los pacientes refieren una mejora en su calidad de vida cuando fueron diagnosticados y tratados. De este estudio se puede concluir que los celíacos perciben un deterioro de su calidad de vida y que ésta mejora con el tratamiento dietético.

Diversos factores influyen en la repercusión sobre la calidad de vida de los celíacos. Como es lógico, un factor crucial es la existencia de síntomas o de comorbilidad, de forma que los pacientes más sintomáticos refieren una peor calidad de vida. Una consecuencia indirecta de ello es que la calidad de vida de los pacientes diagnosticados por serología está menos afectada que la de los diagnosticados por sintomatología.

Incluso, los dos estudios citados sugieren que la calidad de vida de los pacientes diagnosticados por serología, sin síntomas, no se afecta, puntuando los pacientes igual que los controles cuestionarios como el *Psychological General Well Being Index* o el SF-36.

Otro factor importante, como se ha mencionado, es el cumplimiento de la dieta. Los resultados de un estudio caso control que incluyó 68 celíacos tratados al menos durante 2 años y 136 voluntarios sanos, a los que se administró el cuestionario genérico SF-36, demostró que los celíacos que no siguen la dieta o lo hacen de forma irregular puntúan significativamente peor todas las dimensiones de cuestionario que los voluntarios sanos y, además, puntúan también peor que los celíacos que siguen correctamente la dieta las dimensiones relativas a "salud mental" y "función social".

En otras enfermedades crónicas intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, es conocido el hecho de que la repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida es más acentuada en el sexo femenino. También en la enfermedad celíaca se ha comprobado que a pesar de seguir el tratamiento durante más de 10 años, la mujeres refieren una mayor preocupación por las restricciones en la vida diaria y una peor satisfacción con los resultados que los hombres. Un estudio realizado en una muestra de 54 celíacos, a los

Los celíacos que no siguen la dieta con regularidad presentan peor calidad de vida

que se administraron el EuroQol y la versión española de *Gastrointestinal Quality of Life Questionnaire* ha confirmado en nuestro medio el impacto de la celiaquía sobre la calidad de vida, de forma que los pacientes a los que se ha diagnosticado la enfermedad describen una calidad de vida sólo regular. Destaca en dicho estudio que el impacto de la enfermedad afecta todas las dimensiones de la vida analizadas, incluyendo las relacionadas con los síntomas, la dimensión emocional, la dimensión física y la dimensión social. Dicho estudio confirma la importancia de los síntomas en la repercusión de la enfermedad celíaca, aunque no permite evaluar definitivamente la importancia de otros factores.

→ EFECTO DE LA DIETA SIN GLUTEN EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

El tratamiento recomendado para conseguir el control de los síntomas de la enfermedad celíaca es la exclusión completa y permanente del gluten de la dieta. Un reciente estudio elaborado en nuestro medio ha evidenciado que el tratamiento suele ser seguido por la mayoría de los pacientes, con un incumplimiento intencionado en el 1,8 % de pacientes y un incumplimiento no intencionado, por descuido u olvido, en el 15,5 % de casos. En el mismo estudio se confirma, además, que el tratamiento consigue la mejora o desaparición de los síntomas en prácticamente todos los pacientes.

Relacionado con la mejora sintomática, otro estudio realizado en nuestro medio evidencia que los pacientes que siguen la exclusión del gluten de la dieta tienen una mejor calidad de vida que los pacientes no tratados, tanto en las dimensiones orgánicas como psicosociales de la vida, demostrada mediante una puntuación más alta de los cuestionarios EuroQol y *Gastrointestinal Quality of Life Questionnaire*. Si bien está bien establecido que el tratamiento de la celiaquía mejora la calidad de vida de los pacientes, no existe un acuerdo unánime acerca de si la recuperación es completa, alcanzando los valores de la población sana, o parcial. Un estudio irlandés en que se administró el SF-36 a 50 celíacos

seguidos durante un promedio de 28 años evidenció que la puntuación de las 8 dimensiones del cuestionario fue similar a los valores estandarizados de la población general.

Un estudio canadiense similar, en que se administró el SF-12 a 266 pacientes en tratamiento, confirmó que la puntuación de las funciones física y mental del cuestionario son similares a las descritas por la población general.

Contrastan con estos buenos resultados los obtenidos en un estudio italiano en que se administró el SF-36 a 68 pacientes que seguían el tratamiento al menos desde hacía 2 años, en el que la puntuación de las 8 dimensiones del cuestionario fue significativamente inferior a la de los controles. Otro estudio italiano, en el que también se administró el SF-36 a 100 pacientes celíacos, confirmó que las ocho dimensiones del cuestiona-

La preocupación referida por la mayoría de los celíacos es la necesidad de seguir una dieta

rio fueron peor puntuadas por los pacientes que por la población general.

Un estudio sueco en el que se administró el SF-36 a 89 celíacos tratados durante diez años demostró que los pacientes puntúan peor que la población general las dimensiones vitalidad y salud general. En nuestro medio, el estudio antes mencionado sugiere que la puntuación del EuroQol obtenida por los pacientes tratados es similar a los descritos para la población sana española, tanto en lo que refiere a la tarifa como a la escala visual analógica del cuestionario.

La razón por la que no se normaliza la calidad de vida de los pacientes a pesar de seguir el tratamiento y conseguir la desaparición de los síntomas, podría estar en relación con el hecho de seguir sintiéndose enfermos y de la necesidad de seguir una dieta excluyente de forma permanente. De hecho, una preocupación que refiere la mayoría de pacientes tiene que ver con la necesidad de seguir la dieta. Un estudio americano ha determinado el impacto que tiene seguir la dieta sin gluten en un grupo de 253 pacientes, destacando que el 86% tiene dificultades para comer fuera de casa, el 82% refiere problemas para viajar, el 67% tiene un impacto familiar y el 41% afirma que repercute en su trabajo. Muchos pacientes siguen la dieta para evitar la aparición de síntomas, más que para el control a largo plazo de la enfermedad. Por ello, es importante la labor de información y sensibilización de los pacientes. Se han adoptado también otras medidas, como liberalizar la dieta permitiendo el consumo de avena. En un estudio se ha publicado que los pacientes que consumen avena tienen una calidad de vida no diferente de los que no se les permite ni consumir avena, pero los que consumen avena tienden a tener más síntomas y un mayor número de linfocitos intraepiteliales en la biopsia duodenal. ■

Bibliografía de consulta

- Alegre OM, Seoane S, Ortigosa L. Repercusiones de la enfermedad celíaca en los niños y niñas y sus familias. *A tu salud* 2003;43:23-25
- Casellas F, López-Vivancos J, Casado A, Malagelada J-R. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Quality Life Research* 2002;11:775-781
- Casellas F, López Vivancos J. Evaluación de la calidad de vida en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:58-68
- Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Percepción del estado de salud en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enf Dig* 2005;97:11:794-804
- Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Epidemiología actual y accesibilidad al seguimiento de la dieta de la enfermedad celíaca del adulto. *Rev Esp Enf Dig* 2006;98:408-419
- Ciacci C, D'Agate C, de Rosa A, Franzese C, Errichiello S, Gasperi V, Pardi A, Quagliata D, Visentini S,

- Greco L. . Self-reported quality of life in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:2216-2240
- Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C. The Canadian celiac health survey-the Ottawa chapter pilot. *BMC Gastroenterol* 2003;3:8-14
 - Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Sategna C. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1287-1292
 - Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a National survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:126-131
 - Hallert C, Grännö C, Grant C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, Valdimarsson T, Wickström T. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:933-938
 - Hallert C, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, Valdimarsson T. Living with coeliac disease. Controlled study of the burden of illness. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:39-42
 - Hauser W, Gold J, Stein J, Caspary WF, Stalimach A. Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:747-754
 - Janke KH, Klump B, Gregor M, Häuser W. Determinants of the satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:272-286
 - Johnston SD, Rodgers C, Watson RGP. Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1281-1286
 - Kolsteren MM, Koopman HM, Schalekamp G, Mearin ML. Health-related quality of life in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;138:593-595
 - Lee A, Newman JM. Celiac diet: its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1533-1535.
 - Llopis J. Estudio descriptivo de padres con niños afectados de enfermedad celíaca. *Tribuna Celíaca* 2005;11:7-10
 - Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract* 2002; 5:105-113
 - Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti N, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, Collin P. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:27-31
 - O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: A 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2437-2441
 - Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. In: Spilker B, ed. *Quality of life assessments in clinical trials*. New York: Raven Press, 1990: 11-25
 - Sverker A, Hensing G, Hallert C. Controlled by food'- lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:171-180
 - Usai P, Minerba L, Marini B, Cossu R, Spada S, Carpiniello B, Cuomo R, Boy MF. Case control study on health-related quality of life in adult coeliac disease. *Digest Liver Dis* 2002;34:547-552.
 - Zarkadas M, Cranney , Case S, Molloy M, Switzer C, Graham IK, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burrows V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* 2006;19:41-49





Problemática social

AUTORAS

Blanca Esteban Luna

Manuela Márquez Infante

Asociación de Celíacos de Madrid

CORRESPONDENCIA

Manuela Márquez Infante

Asociación de Celíacos de Madrid.

C/ Lanuza, 19.

28028 Madrid

E-mail: celiacos@teleline.es

Resumen

A lo largo de este capítulo se realiza, en primer lugar, una revisión de los problemas de diagnóstico de la enfermedad celiaca por el desconocimiento, aún existente, de los clínicos, y del bajo índice de sospecha que éstos tienen ante un paciente con síntomas y signos compatibles con la enfermedad. A continuación, se repasan los obstáculos a los que tiene que hacer frente el enfermo celiaco a la hora de llevar una dieta sin gluten de por vida: la falta y/o deficiencias de legislación vigente referente a las normas sobre alimentos especiales sin gluten y de consumo ordinario, así como a la falta de ayudas económicas en nuestro país para la compra de productos especiales y otras consideraciones, como los problemas a la hora de viajar y de hacer uso de los comedores escolares. Finalmente, se concluye con la necesidad de elaborar una ley que regule la asistencia integral del paciente celiaco para hacer frente a todos los problemas enumerados a lo largo de este capítulo.

→ INTRODUCCIÓN

A pesar de que el número de pacientes diagnosticados de EC ha aumentado considerablemente y de que el tratamiento de ésta, la dieta sin gluten, por todos los factores que la rodean, es más segura y ofrece más garantías en la actualidad, sin embargo, todavía queda mucho camino por recorrer en nuestro país en comparación con otros países de nuestro entorno, donde, desde hace tiempo, la EC ha sido tenida muy en cuenta por los diversos estamentos que deben ocuparse de ella, fundamentalmente la Administración y los profesionales de la salud. Dada la alta prevalencia de la misma, hoy nadie discute que se trata de un problema de Salud Pública al que hay que dar solución.

Han sido las Asociaciones de Celíacos (AC) las que, prácticamente en solitario durante años, han impulsado la difusión del conocimiento de la EC, de la DSG, y de todos los problemas que conlleva el ser celíaco.

La necesidad de solucionar dichos problemas, debidos casi todos ellos a la falta o deficiencia de legislación vigente sobre la materia, hace necesaria la elaboración de una ley, impulsada por el Estado, que regule la asistencia integral de las personas celíacas.

→ JUSTIFICACIÓN DE LA EDUCACIÓN DE LOS RESPONSABLES DEL PACIENTE CELÍACO

● Diagnóstico

Ante un paciente, posible celíaco, que recurre a Atención Primaria, es imprescindible, en primer lugar, un diagnóstico precoz y, tras éste, el establecimiento de una correcta DSG. Independientemente de las mayores o menores dificultades diagnósticas en niños, en los que la EC puede confundirse con otras patologías, es evidente que existe una baja sospecha diagnóstica en los adultos, lo que contribuye sensiblemente a mantener una alta población celíaca sin diagnosticar. Se considera esencial la actuación de los médicos de Atención Primaria para un diagnóstico precoz, manteniendo un alto grado de sospecha diagnóstica que permita detectar la enfermedad precozmente, dadas las múltiples formas de presentación de la EC, una actitud expectante ante las complicaciones y enfermedades asociadas y, finalmente, la realización de una detección en los grupos de riesgo.

Por todo ello, se hace necesario y urgente poner en marcha un protocolo para el diagnóstico y seguimiento de EC en Atención Primaria y especializada, que tendría fundamentalmente dos consecuencias: por un lado, se evitaría el absentismo escolar y laboral existente, debido a las múltiples y simultáneas formas de presentación, y al desarrollo de complicaciones, si no se efectúa un diagnóstico precoz, que incapacitan al

La media de tiempo para conseguir el diagnóstico definitivo de EC es de 8 años

enfermo celíaco para el desarrollo de una vida normalizada; y por otro, disminuiría sensiblemente el alto coste sanitario del paciente celíaco sin diagnosticar y sin tratar que durante largos períodos de tiempo acude reiteradamente a médicos de distintas especialidades hasta que, finalmente, se establece el diagnóstico definitivo, cuya demora está en una media de 8 años.

● Tratamiento

Una vez realizado el diagnóstico, es imprescindible proporcionar al paciente la información precisa para realizar el único tratamiento eficaz de la EC, es decir, la DSG, la cual sólo es facilitada en nuestro país por las AC.

Dichas asociaciones llevan más de 30 años desempeñando esta labor, y a lo largo de este tiempo han adquirido una experiencia y profesionalización sólo obstaculizadas por aquellas deficiencias existentes en torno a la DSG que le son ajenas, como la ausencia o lagunas de legislación existente, de las cuales hablaremos más adelante.

→ PROBLEMAS DE LA DIETA SIN GLUTEN

Aunque en teoría la DSG parece sencilla, en la práctica representa un reto para los pacientes, dietistas, médicos, psicólogos y otros profesionales, debido a posibles situaciones que van a dificultar su seguimiento.

En primer lugar, desde las Asociaciones se dan pautas para los cambios que hay que realizar ante la instauración de una DSG: aceptación de la situación, adaptación de la dieta y la creación de nuevos hábitos. Sin embargo, a pesar de toda la información ofrecida por las AC sobre la DSG y su manejo, se presentan los siguientes problemas:

- 1.- El seguimiento y aceptación de la dieta por parte de los pacientes no es el mismo si se trata de un niño, de un adolescente o de un adulto, si existen síntomas o si la EC se presenta de forma asintomática, monosintomática o con dermatitis herpetiforme.
- 2.- La escasa veracidad de los etiquetados de los productos alimenticios, junto a la falta de legislación respecto a lo que es considerado un producto "sin gluten", incrementan sustancialmente la inseguridad de un paciente a la hora de determinar si un producto puede o no ser consumido.
- 3.- La contaminación con harina de trigo de los alimentos que por naturaleza no contienen gluten y de aquellos productos manufacturados que, en principio, tampoco deberían contenerlo.
- 4.- Los problemas que todavía presentan las técnicas analíticas actuales para detectar gluten en ciertos productos, por los ingredientes o técnicas de fabricación utilizadas.
- 5.- La profusión de alimentos importados puede llevar a la confusión, ya que un mismo fabricante puede emplear, según las distintas normativas de los paí-

ses, distintos ingredientes para un producto que se comercializa bajo la misma marca comercial.

6.- La aparición de nuevos hábitos alimentarios que conlleva un aumento del consumo de productos precocinados y comida rápida.

7.- La necesidad de comer fuera de casa en comedores colectivos, tanto escolares, y universitarios, como en los viajes, hoteles, restaurantes, etc.

8.- Los medicamentos y/o aditivos pueden utilizar gluten, harinas, almidones u otros derivados en la preparación de sus excipientes.

9.- El elevado precio de los productos especiales "sin gluten", que es desorbitado frente a sus análogos con gluten. La carestía de estos productos especiales, a la que no pueden hacer frente algunas familias, y la falta de ayudas a este colectivo por parte de las Administraciones motivan que algunos celíacos consuman productos con gluten, con la consiguiente recaída y agravamiento clínico.

→ LEGISLACIÓN

En el momento actual, la legislación concebida, en teoría, para amparar al enfermo celíaco es escasa y deficiente. Es necesario que las autoridades competentes cubran las lagunas existentes para que el celíaco tenga mayores garantías en su alimentación, se eliminen las discriminaciones que se producen en algunos ámbitos y, en definitiva, pueda tener una mejor calidad de vida.

● Sobre alimentos especiales sin gluten

No existe en España ni a nivel de la Unión Europea ningún tipo de legislación al respecto. Sólo algunos países han elaborado normas sobre este tipo de productos. A nivel internacional sólo existe la Norma del Codex Alimentarius.

Norma del Codex para Alimentos exentos de gluten (Codex Stan 118-1981)

Esta Norma, del año 1981, lleva años revisándose, ya que las cantidades permitidas de gluten son consideradas, a la vista de los conocimientos actuales, como excesivas. Ello ha dado origen a la elaboración de varios borradores, con la intención de actualizar dicha Norma, siendo el último borrador del año 2007, el cual define como alimento "exento de gluten" aquel:

a) que consiste o está preparado únicamente con ingredientes que no contienen prolaminas procedentes del trigo o de todas las especies de *Triticum*, como la escaña común (*Triticum spelta* L.), kamut (*Triticum polonicum* L.) o de trigo duro, centeno, cebada y avena o sus variedades cruzadas, cuyo contenido de gluten no sea superior a 20 ppm; o

b) que consiste en ingredientes obtenidos a partir de trigo, centeno, cebada,

avena y escaña común, o sus variedades cruzadas, a los que se ha quitado el gluten, y cuyo contenido de gluten no sea superior a 100 ppm; o

c) cualquier mezcla de los dos tipos de ingredientes que se indican en los apartados (a) y (b), cuyo contenido de gluten no sea superior a 100 ppm.

Finalmente, hay que recordar que el Codex no legisla, sólo recomienda, por lo que las Normas que elabora no son de obligado cumplimiento.

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria defiende ante los organismos internacionales un máximo de 10 ppm ante la solicitud, por parte de las AC, de que dicho límite sea el más bajo posible con el fin de proteger al máximo al consumidor celiaco.

• **Sobre alimentos de consumo ordinario**

Norma General de Etiquetado

En relación con el etiquetado de los productos alimenticios, sólo existe la siguiente normativa que afecta al colectivo celiaco:

REAL DECRETO 2220/2004, de 26 de noviembre, por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio, con sus modificaciones.

Novedades:

- Obligatoriedad de consignar en la etiqueta de ingredientes los cereales que contengan gluten (es decir, trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas) y productos derivados.
- Estos ingredientes siempre deberán aparecer en el etiquetado, sea cual sea su cantidad.
- Mínimo limitado de excepciones para ingredientes compuestos que constituyan menos del 2% del producto final (antes 25%).
- Se excluye el jarabe de glucosa, las maltodextrinas y los cereales citados cuando se utilizan en bebidas espirituosas.

Inconvenientes:

- Sólo se aplica a ingredientes añadidos intencionadamente.
- No se aplica a residuos accidentales por contacto y/o contaminación cruzada.
- Los fabricantes utilizan la leyenda "puede contener trazas de gluten" u otras similares.

● **Sobre medicamentos**

Los productos farmacéuticos y/o aditivos pueden utilizar gluten, harinas, almidones u otros derivados para la preparación de sus excipientes.

Con fecha 12 de julio de 1989, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publica una Resolución (BOE nº 179, de 28 de julio de 1989) por la que se dan normas para la declaración obligatoria del gluten, presente como excipiente, en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas. Los prospectos de las especialidades afectadas deben incluir una advertencia del contenido de gluten, además de las correspondientes a los principios activos que figuren en su composición.

● Sobre la admisión en centros escolares

La Ley Orgánica 10/ 2002, de 23 de diciembre, de Calidad de la Educación, publicada en el BOE nº 307, de 24 de diciembre de 2002, en su disposición adicional quinta, apartado 3 (sobre la admisión de alumnos en los centros sostenidos con fondos públicos en casos de no existir plazas suficientes) dice: “[...] se considerará criterio prioritario la concurrencia, en el alumno, de enfermedad crónica que afecte al sistema digestivo, endocrino o metabólico y exija como tratamiento esencial el seguimiento de una dieta compleja y un estricto control alimenticio cuyo cumplimiento condicione de forma determinante el estado de salud física del alumno”.

Esta disposición quinta ha sido recogida por las Consejerías de Educación de las distintas Comunidades en el proceso de admisión de alumnos en Centros Docentes sostenidos con fondos públicos de Educación Infantil, Educación Primaria y Educación Secundaria. En los criterios prioritarios del baremo aplicables se le otorga al alumno celíaco una puntuación adicional.

● Sobre comedores colectivos

Comedores de centros escolares

A nivel de la Administración central no existe ninguna norma que regule la utilización de los comedores escolares en relación con los alumnos celíacos. Sólo Andalucía, Galicia, la Comunidad de Madrid y la Comunidad Valenciana tienen legislaciones al respecto:

- Andalucía: Orden de 11 de agosto de 1997
- Galicia: Orden de 5 de marzo de 2007
- Comunidad de Madrid: Orden de 26 de julio de 2006
- Comunidad Valenciana: Resolución de 17 de mayo de 2001

Todas ellas están redactadas en el mismo sentido:

- Sólo es aplicable en los centros públicos, no así en los concertados y privados.
- Se presentará dictamen o informe médico.
- Se ofrecerá menú especial o menú alternativo sin gluten.

Además, uno de los muchos problemas que quedan por subsanar en este tema es que a los alumnos celíacos se les proporciona el menú semanal o quincenal que van a tomar, como se hace con el resto de los alumnos.

Otros comedores colectivos:

No existe ninguna norma sobre la obligatoriedad de disponer de menús especiales o alternativos sin gluten en otro tipo de comedores como los universitarios, los de empresas, etc. En muchos hospitales también existen dificultades para ofrecer una DSG con total seguridad y garantías.

● Sobre ayudas económicas

Las ayudas económicas para la compra de productos especiales sin gluten es una asignatura pendiente en nuestro país. Nos encontramos a años luz en relación al resto de países europeos, pues en la mayor parte de ellos, de una forma u otra, el Estado tiene establecidas ayudas, para la compra de los productos especiales sin gluten, cuyos precios son elevadísimos en comparación con los productos de consumo ordinario y a los que la mayor parte de las familias no pueden hacer frente. Esto conlleva, en algunas ocasiones, sobre todo en niños, a realizar transgresiones, con las consecuencias que ello supone. No obstante, ya existen en nuestro país algunos organismos y/o empresas, tanto públicas como privadas, que han comenzado a prestar esta ayuda a sus trabajadores, aunque sea de forma insuficiente.

Sólo en la Comunidad de Castilla-La Mancha y en la de Navarra existen ayudas económicas directas a todos los pacientes celíacos.

→ OTRAS CONSIDERACIONES

Por otro lado, la DSG está adquiriendo, poco a poco, una difusión que hace unos años no tenía. Esto es debido a que, en los últimos años, el número de celíacos diagnosticados ha aumentado de forma considerable, lo que se traduce en el deseo, por parte del celíaco, de llevar una vida completamente normalizada a la hora de comer fuera de casa y en lugares donde puedan ofrecerle platos sin gluten con total garantía y seguridad.

● Hoteles y restaurantes

Cada vez son más los hoteles y restaurantes que ofrecen platos sin gluten. La mayor parte de ellos han sido asesorados por las AC y mantienen una estrecha relación con dichas Asociaciones.

● Viajes

La mayor parte de las compañías aéreas, ferroviarias y buques de cruceros ofrecen

menús sin gluten, previa solicitud en el momento de realizar la reserva. No obstante, sí es cierto que, a veces, a la hora de la verdad, la orden ha quedado diluida entre algunos de los responsables por los que ha pasado dicha petición.

● Escuelas de hostelería y empresas de catering y restauración

La formación de los alumnos de dichas escuelas que al finalizar sus estudios desempeñarán su trabajo como jefes de cocina, cocineros, auxiliares, maîtres, camareros, etc., en centros hosteleros es fundamental. Esta labor también está siendo realizada por las Asociaciones de las distintas Comunidades Autónomas y tiene muy buena acogida entre los directores de las escuelas, profesores y alumnos. Sin embargo, esta iniciativa debería partir de las Consejerías de Educación, pues es de ellas de quienes dependen dichas escuelas.

Igualmente ocurre con las empresas de catering, restauración y “vending”, que sirven comidas en comedores escolares, universitarios, centros geriátricos, empresas y otros comedores colectivos. Hasta ahora, son las AC las que les proporcionan la información necesaria y editan folletos y publicaciones destinadas a estos colectivos, sin tener dichas acciones ningún tipo de oficialidad o respaldo por parte de las Administraciones.

→ CONCLUSIONES

Se hace necesaria una ley que regule la asistencia integral de las personas celíacas impulsada por el Estado, en la que se recoja entre otras acciones:

1. Un protocolo para el diagnóstico y seguimiento de la EC.
2. Normativa sobre los productos especiales sin gluten en España.
3. Vigilancia del cumplimiento de la Normativa General de Etiquetado vigente.
4. Establecimiento de controles exhaustivos, por parte de las Administraciones competentes, del cumplimiento de las anteriores normativas, no sólo por parte de fabricantes sino también de empresas que distribuyen y/o comercializan.
5. Ampliación de la Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para que la declaración de gluten en los medicamentos sea expresada tanto si es positiva como negativa.
6. Normativa por la que se obligue a todos los centros escolares, universitarios y hospitales, tanto públicos, como concertados y privados a ofrecer menús alternativos sin gluten.
7. Inclusión, en las normativas de manipuladores de alimentos, la formación sobre la enfermedad celíaca y la dieta sin gluten, con el objetivo de que dichos manipuladores conozcan las precauciones y cuidados que deben tener a la hora de preparar los alimentos destinados a los pacientes celíacos.
8. Establecimiento de ayudas económicas para la compra de productos sin glu-

ten, a fin de paliar el alto coste de estos.

9. Inclusión de la DSG en el plan de estudios de las escuelas de hostelería, enfermería y dietética.

10. Formación, respaldada por las Administraciones, del personal de las empresas de catering y restauración de colegios, comedores colectivos y de “vending” sobre la DSG.

11. Impulsar la investigación sobre la EC con el fin de mejorar el diagnóstico y profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares de la enfermedad que faciliten desarrollar nuevos tratamientos.

De no ser admitida la vía de una regulación a nivel nacional, al menos debería coordinarse, por parte del Estado, que las medidas que se vayan adoptando en este ámbito se apliquen en todo el territorio nacional, pues en la actualidad existen grandes diferencias para los pacientes celíacos, dependiendo de cuál sea la Comunidad Autónoma en la que residen. ■

Bibliografía de consulta

- Asociación de Celíacos de Madrid. Todo sobre la enfermedad celíaca. Madrid, 2007
- Asociación de Celíacos de Madrid. Legislación. [Internet] 2006. Disponible en: <http://www.celiacosmadrid.org>
- Codex Alimentarius. Norma del Codex para Alimentos Exentos de Gluten Codex Stan118-1981. [Internet] 1983. Disponible en: http://www.codexalimentarius.net/download/standards/291/CXS_118s.pdf
- Codex Alimentarius. Proyecto de Norma Revisada para Alimentos Exentos de Gluten Asociación de Celíacos de Madrid. Legislación. [Internet]. 2006. Disponible en 118-1981 (Alinorm 07/30/26, párr. 108 y Apéndice IV). [Internet] 2006. Disponible en: http://www.codexalimentarius.net/download/report/669/al30_26s.pdf
- Vergara, J. La Asociación de Celíacos de Andalucía responde: ¿Qué espera de nuestros Centros de Salud y sus profesionales? Medicina de Familia. Noviembre 2004. 5(3):124-126



Enfermedad celíaca y menú escolar

Normativa aplicable y gestión de la calidad



AUTORES

Jesús Román Martínez Álvarez

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Antonio Villarino Marín

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Diana Vanni Lorente

Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación.

CORRESPONDENCIA

Jesús Román Martínez Álvarez

Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria
28040 Madrid

E-mail: jesusroman@nutricion.org

Resumen

Ha costado mucho esfuerzo el que los consumidores, las autoridades sanitarias, los científicos y los empresarios comprendan el alcance que tiene el concepto moderno de “calidad” aplicado a los alimentos, así como el que lo valoren como algo positivo e imprescindible para sus propias vidas y negocios. En este sentido, la ausencia o presencia de ciertas cantidades de gluten en los alimentos consumidos por un celíaco se considera como un atributo indispensable de la calidad de esos productos. El que las empresas suministradoras de alimentos sean capaces de gestionar adecuadamente la calidad de los productos que ofrecen es, en definitiva, el problema con el que el celíaco se va a encontrar. En este caso, la presencia de gluten en los alimentos puede considerarse dentro del sistema APPCC (Análisis de Peligros y Puntos de Control Crítico), como ya se contempla por parte de la FDA (Food and Drug Administration) de EE.UU.

Actualmente, y debido a la dispersión de competencias entre las diferentes administraciones del Estado, resulta muy complicado conocer el estado actual de los comedores escolares españoles en lo que respecta al servicio de menús sin gluten, aunque llama la atención que no en todas las Comunidades Autónomas sea de carácter obligatorio.

→ INTRODUCCIÓN

Durante muchos años el concepto de "calidad" aplicado a la comida únicamente daba a entender que se trataba de un alimento caro, de lujo o escaso. Afortunadamente, hoy en día cuando nos referimos a "un alimento de calidad" casi todo el mundo entiende lo mismo: un producto con características propias (cierto sabor, olor, aroma, aspecto...), que ante todo es seguro (es decir, si me lo como no me matará o producirá una enfermedad), nutritivo y apto para el uso al que se destina (con un precio concreto, es un alimento destinado a un comedor escolar o, por contra, siendo un alimento caro está destinado a una celebración especial, etc.). Esta comprensión de que no se puede dejar de lado ninguno de estos aspectos o facetas de un producto ha sido imprescindible para la consecución de alimentos más seguros, más sabrosos y nutritivos.

En el caso de la enfermedad celíaca, uno de los atributos de la calidad de los alimentos aptos para el consumo de estas personas es la presencia o no en los mismos de gluten. Así, la presencia de esta sustancia (por ejemplo, en un pan) que para cualquier otra persona resultaría inocua, para un celíaco resulta tóxica e incluso peligrosa para su salud. Entre un tipo de pan y otro no tiene por qué existir mayores diferencias entre sus atributos que las que marquen sus diferentes ingredientes: sabor, color, aroma, aspecto, ternura, seguridad, etc.

Un problema para los celíacos es que las empresas de alimentación sean capaces de garantizar la calidad de sus productos

→ GARANTÍA DE CALIDAD

Queda claro, pues, que la ausencia o presencia de ciertas cantidades de gluten en los alimentos consumidos por un celíaco cabe considerarse como un atributo indispensable de la calidad de esos productos. El que las empresas suministradoras de alimentos sean capaces de gestionar adecuadamente la calidad de los productos que ofrecen es, en definitiva, el problema con el que el celíaco se va a encontrar.

Actualmente, la tendencia en las empresas preocupadas por la calidad de sus productos es aplicar voluntariamente algún tipo de sistema de gestión de la calidad (por ejemplo, ISO 9000) junto con los sistemas legalmente exigibles (APPCC). El desarrollo que en todo el mundo ha alcanzado la Gestión de la Calidad en las empresas ha hecho que muchas compañías alimentarias se sientan obligadas a aplicar algunos sistemas de calidad, como, por ejemplo, los de la serie ISO 9000. Conseguir una adecuada implantación de ambos sistemas de una manera armónica y sin menoscabo de la seguridad es el reto. Conviene recordar, en cualquier caso, que la aplicación de un sistema de seguridad sanitaria, como el APPCC, no es voluntaria, sino obligatoria.

En el caso que nos ocupa, la presencia de gluten en los productos alimenticios puede

considerarse dentro del sistema APPCC, aunque este haya sido concebido en un principio para el control de los peligros microbiológicos. Hacerlo de otra manera dificultaría la obtención de productos seguros para los celíacos. Incluirlo, sin embargo, hace más sencillo el suministro de alimentos seguros a los celíacos, a la par que se aumenta la confianza del consumidor. Esta opción ya ha sido considerada por los organismos sanitarios correspondientes. Así, en los comentarios de la Comunidad Europea sobre el proyecto de norma revisada para alimentos exentos de gluten se dice: “es importante un control interno basado en el sistema APPCC durante la producción, el procesamiento, el transporte, el almacenado, la comercialización y el servicio de avena y productos derivados de la avena, así como para otros productos exentos de gluten”. La Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. incluye, entre los posibles peligros

en los alimentos, que sería posible gestionar mediante un sistema APPCC la presencia de gluten.

En el caso de los restaurantes y comedores colectivos, las empresas españolas que los administran están obligadas legalmente, desde 1996, a implantar y desarrollar un sistema de autocontrol basado en el APPCC (Real Decreto 2207/1995) de acuerdo a las indicaciones al respecto del Codex Alimentarius (Codex Alimentarius –I–; Codex Alimentarius –II–). El grado de exigencia, sin embargo, es muy diferente según las Comunidades Autónomas, e incluso los municipios donde estén enclavados los negocios. Si a esto unimos la habitual ausencia de profesionales cualificados

en las empresas de hostelería o en sus gremios para la gestión sanitaria de los alimentos que proporcionan, comprenderemos que no siempre es sencillo tener confianza en la seguridad de los platos servidos en muchos establecimientos.

En efecto, sorprende no ya el que pequeñas empresas no dispongan en su plantilla de un dietista, por ejemplo, sino el que grandes compañías que en otros países (Francia, por ejemplo) están acostumbradas a la incorporación de estos profesionales, en España sin embargo los ignoran. No es un problema menor el que la Administración española, en sus diferentes escalones, no exija la participación de un profesional adecuado en la supervisión de los menús producidos en estos establecimientos. La situación es más grave de lo que puede parecer a simple vista, si tenemos en cuenta que la alimentación de colectividades puede suponer, en algunos casos, el cien por cien de los alimentos que diariamente ingieren algunas personas (en hospitales, residencias de mayores) o al menos una cantidad significativa de los mismos (comedores escolares).

El peor de los problemas es la mezcla en el mismo espacio físico de alimentos con y sin gluten

→ FICHAS TÉCNICAS DE PRODUCTO

¿Cómo puede la empresa de hostelería garantizar de un modo razonable la adecua-

ción de sus menús para el consumo por parte de pacientes celíacos?. El único sistema coherente, que perfectamente puede desarrollar cualquier empresa sin importar su tamaño ni facturación, es como ya comentamos la incorporación de la presencia de gluten a su sistema de autocontrol o APPCC. En nuestra opinión, sin embargo, esta opción no es completa, ya que hay otros mecanismos complementarios que pueden aumentar la garantía sanitaria, no sólo sin que se produzca un aumento de los costes de producción, sino incluso mejorándolos.

El proceso pasa por el desarrollo y aplicación de sistemas internos de gestión de la empresa: fichas técnicas, selección de proveedores, recetas, etc. Llama la atención al respecto, en nuestra propia experiencia, que muchas empresas de colectividades se declaren incapaces de entregar, cuando se les solicita, una ficha técnica mínima: receta de cocina, gramajes (con indicación de los diferentes productos e ingredientes contenidos en el plato y la cantidad gramos que corresponden a cada comensal), valores nutritivos, costes, etc.

Los datos contenidos en esta ficha "normalizan" los platos de cada menú, reduciendo al mínimo las posibilidades de variación. Si, además, tenemos un mínimo control sobre las materias primas y proveedores, resultará bastante sencillo garantizar la homogeneidad de los platos, su valor nutritivo y su seguridad sanitaria. Este tipo de sistemas, además de optimizar los costes, asegura la normalización aunque exista movilidad en el personal (despidos, vacaciones, libranzas, etc.).

Lógicamente, la formación de los manipuladores de alimentos resulta imprescindible. En este sentido, hay que tener en cuenta que la presencia de gluten en una cocina puede resultar difícil de evitar y de controlar. El peor de los problemas, además de la presencia de gluten en las materias primas, es la mezcla en el mismo espacio físico de alimentos con y sin gluten.

Evitar la contaminación por gluten no siempre es sencillo y recuerda el problema microbiológico de la contaminación cruzada. De hecho, el entrenamiento de los manipuladores de alimentos no difiere demasiado en ninguno de los dos casos. Así, adiestrarlos en el manejo de cuchillos u otros utensilios, tablas de corte, recipientes, etc., debe de ser uno de los objetivos básicos de los programas de formación, tanto para la prevención de intoxicaciones e infecciones de origen alimentario como para evitar que se produzca la contaminación por gluten.

→ EL SISTEMA APPCC

El sistema APPCC está reconocido internacionalmente como un método de gestión de la seguridad de los alimentos que aplica un enfoque preventivo frente a los métodos tradicionales de control de calidad basados en la inspección de los productos terminados (Organización Mundial para la Salud, 2003).

En todo el mundo, el sistema APPCC se reconoce como un método eficaz para gestionar los recursos de la empresa alimentaria, aumentando la confianza de sus clientes y facilitando que el personal manipulador de alimentos se sienta más implicado en la importancia de su trabajo. Maximiza la seguridad de los alimentos confeccionados, conciencia más sobre los potenciales riesgos y además implica a todas las personas en el proceso. Sus escasos inconvenientes pueden derivarse de la mala aplicación del sistema, de forma que se cree una falsa seguridad. Esto puede ocurrir cuando se desarrolla por parte de una persona escasamente cualificada o cuando “se compra” a un tercero un manual HACCP (Hazard Análisis and Critical Control Points) no adaptado a las características de la empresa ni a sus procesos de producción.

→ FORMACIÓN DE LOS MANIPULADORES DE ALIMENTOS

La formación de los manipuladores es responsabilidad de la empresa, como marca la legislación española desde hace tiempo (Real Decreto 202/2000). Desde luego, no hay que insistir en que es uno de los puntos clave para poder asegurar la correcta manipulación de los alimentos y el seguimiento de los contenidos de las fichas técnicas de cada producto. Es imprescindible reseñar en el programa formativo los siguientes apartados: personas responsables del mismo, así como la descripción, metodología, contenidos y periodicidad (incluyendo habilidades, límites críticos, acciones correctoras, etc.) del programa, con su correspondiente sistema de registros.

● Buenas prácticas

El apartado de buenas prácticas de fabricación y manipulación, íntimamente ligado al anterior, contiene todas aquellas medidas cuyo fin es asegurar que quienes tienen contacto con los alimentos no los contaminen y que las prácticas de fabricación sean idóneas y seguras. Se tendrá en cuenta para ello:

- Manipuladores: estado de salud, aseo y comportamiento personal, indumentaria de trabajo.
- Instrucciones de trabajo: se describirán claramente los procedimientos e instrucciones.

Incluyendo siempre un adecuado sistema de comprobación y registro.

● Proveedores

En lo que respecta a los proveedores, es evidente que se trata de un punto clave en la calidad final de los productos obtenidos. Para ello, se recomienda dotar programas de supervisión y aceptación de proveedores que contengan:

- Evaluación inicial
- Seguimiento

- Controles: incluyendo el establecimiento de especificaciones de compra (pesos, tamaños, calidades, calibres, paletización, etiquetado, caducidades, etc.), la petición y revisión de certificaciones aportadas por el proveedor (ISO, etc.), la realización de auditorías programadas de seguimiento, así como la solicitud y comprobación de los correspondientes certificados de análisis de las partidas de productos remitidas.

→ ENFERMEDAD CELÍACA Y ESTADO ACTUAL DE LOS COMEDORES ESCOLARES EN ESPAÑA

Debido a la dispersión de competencias entre las diferentes Administraciones del Estado, resulta muy complicado conocer el estado actual de los comedores escolares españoles en lo que respecta al servicio de menús sin gluten.

A título de ejemplo, citaremos la reciente normativa de la Comunidad de Madrid (Orden 4212/2006), en cuyos centros escolares públicos es obligatorio desde el curso 2006-2007 atender todas las demandas de dietas especiales previa presentación de un certificado médico suficiente. Anteriormente, esto era una opción a la que accedía discrecionalmente el Consejo Escolar, rechazándola en no pocos casos.

Otros casos donde la normativa autonómica obliga a la atención del escolar celíaco son: Andalucía (Orden de 11 agosto de 1997, que regula el funcionamiento del servicio de comedor escolar en centros públicos dependientes de la Consejería de Educación de la Junta de Andalucía recoge en el Artículo 14, pto. 3, que han de ofrecerse menús alternativos para aquellos comensales que, por prescripción médica, requieran menú especial o presenten intolerancia a algunos alimentos), Galicia (Orden de 21 de febrero de 2007) y Comunidad Valenciana (Resolución de 17 mayo de 2001, de la Dirección General de Centros Docentes sobre el servicio de comedor para centros públicos de la Generalitat Valenciana) también contempla la obligatoriedad de los centros de disponer de menús especiales o de régimen.

Una solución intermedia es la que parecen haber encontrado en el País Vasco, donde en septiembre de 2006, la Asociación de Celíacos de Euskadi-EZE firmó un convenio de colaboración con la Asociación de Empresas de Restauración en Colectividades de Euskadi-AERCE y la empresa Comercial Aibak TSR, S.L., dos entidades que congregan la mayor parte de los servicios de catering de los comedores escolares del País Vasco. La firma de este convenio se sustenta en la inclusión del gluten como peligro dentro del sistema APPCC. Por otra parte, la Orden de 22 marzo de 2000, del Consejero de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco, por la que se regulan los comedores escolares de centros docentes públicos no universitarios incluye, en su Sección IV del Régimen de funcionamiento, el artículo 14, que en su punto quinto asegura que "han de aprobarse los menús de acuerdo con las necesidades dietéticas de los

alumnos". Asimismo, las Comunidades de Cantabria, Extremadura y Castilla-La Mancha comunican que "se exige el servicio de menús específicos para escolares con necesidades especiales". En Baleares, aunque no hay normativa propia al respecto, sí se hace contar esta obligatoriedad en el correspondiente pliego de condiciones económico-administrativas de la contratación. Otras Comunidades, como Murcia y Navarra, están actualmente preparando una normativa propia al respecto.

En el resto, se supone que la atención al alumno con unas necesidades especiales en su dieta es voluntaria y potestad del Consejo Escolar o, directamente, del responsable de la gestión de la cocina del centro educativo. Resume perfectamente la lógica y la eficacia de este mecanismo el "Informe sobre la situación de los menores en Aragón" del Justicia de Aragón, anualidad 2005 (Cortes de Aragón, 2006), donde se dice que "no existe actualmente obligatoriedad por parte de los responsables de los comedores escolares de proporcionar menús sin gluten ni de facilitar a los enfermos celíacos que puedan llevar la comida elaborada en sus casas, aportando el centro las infraestructuras de conservación necesarias, por lo que se deberían impulsar medidas que propiciarán estas alternativas, así como una adecuada formación de educadores y trabajadores de restauración de los centros escolares sobre la enfermedad celíaca y sus requerimientos dietéticos".

En cualquier caso, es necesario insistir en que, aunque la normativa, del tipo que sea, obligue a la atención adecuada de aquellos niños que requieren dietas especiales, el cumplimiento escrupuloso de esta normativa es dudoso si las empresas y responsables no disponen de formación específica ni de personal cualificado. Hay que dejar bien claro que leer un libro, con toda la buena voluntad, o copiar un menú de un hospital o de otro centro escolar no garantiza la correcta preparación del mismo y, por lo tanto, la ausencia de gluten.

Un dato muy interesante desde el punto de vista de la atención a los escolares con necesidades dietéticas especiales es que en prácticamente ningún caso la Administración responsable exige que los gramajes de los menús y su valoración nutricional esté disponible. Lógicamente, si no hay una ficha técnica de los platos servidos donde consten los gramos de producto, difícilmente se podrá hacer un estudio nutricional correcto. En concordancia con la escasa sensibilidad hacia este tema que han tenido y tienen las Administraciones, son muy pocas las Comunidades que disponen de cifras, siquiera aproximadas, de las dietas servidas ni de qué tipo son.

→ CONCLUSIÓN

En consecuencia, parece razonable esperar que las Administraciones correspondientes esmeren su atención a los escolares que requieren una alimentación especial sin gluten, supervisando, aconsejando y controlando que las empresas y gestores dispongan

de los recursos y conocimientos suficientes para ofrecer ese servicio con todas las garantías. Para ello sería necesario:

1. Disponer en todas las Comunidades Autónomas de normativa legal adecuada y suficiente que garantizara el derecho de los escolares a recibir menús alternativos sin gluten.
2. En el caso de la enfermedad celíaca, incorporar la presencia y control del gluten en los sistemas APPCC de las empresas que administran comedores escolares.
3. Favorecer la formación de los manipuladores de alimentos para que puedan proporcionar dietas adecuadas a los escolares celíacos.
4. Las empresas dedicadas a la alimentación escolar deberían disponer de personal sanitario suficiente (dietistas) para la confección de dietas y menús adaptados a las diferentes patologías y características de los alumnos.
5. La Administración debe supervisar eficazmente la valoración y el equilibrio nutricional de los menús servidos en los comedores escolares, así como su confección de acuerdo a las normas dietéticas que permita a los alumnos la garantía de estar consumiendo menús aptos para sus características individuales y sus posibles patologías. ■

Bibliografía de consulta

- Cesnid. Restauración colectiva. APPCC, manual del usuario. Barcelona. Masson, 2002
- Codex Alimentarius (I). Código Internacional de Prácticas Recomendado para Principios Generales de Higiene de los Alimentos. Sistema HACCP. Accedido en URL: http://www.codexalimentarius.net/download/standards/23/cxp_001s.pdf
- Codex Alimentarius (II). Código de Prácticas de Higiene para los Alimentos Precocinados y Cocinados utilizados en los Servicios de Comidas para Colectividades. Accedido en URL: http://www.codexalimentarius.net/download/standards/25/CXP_039s.pdf
- Comunidad Europea. Comentarios de la Comunidad Europea para el Comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales. Proyecto de norma revisada para alimentos exentos de gluten. 12 de junio de 2006. Accedido en URL: http://ec.europa.eu/food/fs/fsi/eupositions/ccnfsdu/archives/ccnfsdu_ecc_step6_2005_ec-comments_es.pdf
- Consejo de la CEE. Directiva 93/43/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993, relativa a la higiene de los productos alimenticios. Accedida en URL: http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/mr06_es.pdf
- Cortes de Aragón. Informe del Justicia de Aragón sobre la situación de los menores. Accedido en URL: [http://www.cortesaragon.es/bases/boca2.nsf/\(ImprimeBOCA\)C863C60CDCC48ABDC1257164002E576D?OpenDocument](http://www.cortesaragon.es/bases/boca2.nsf/(ImprimeBOCA)C863C60CDCC48ABDC1257164002E576D?OpenDocument)
- Food and drug administration. Annex 4 – Management of Food Safety Practices – Achieving Active Managerial Control of Foodborne Illness Risk Factors. Enero, 2007. Accedido en URL: <http://www.cfsan.fda.gov/~acrobat/fc05-a4.pdf>
- Instituto de Salud Pública. Guía para el diseño e implantación de un sistema HACCP y sus prerrequisitos en las empresas alimentarias. Madrid. Instituto de salud pública de la Comunidad de Madrid, 2003
- Martínez Álvarez JR, Villarino Marín L, Arpe Muñoz C. Elaboración de programas formativos para manipuladores de alimentos. Madrid. Sociedad española de dietética, 2003
- Mortimore S, Wallace C. HACCP enfoque práctico. Zaragoza. Acribia, 1996
- Orden de 21 de febrero de 2007 pola que se regula a organización, funcionamento e xestión do servizo de comedor escolar nos centros docentes públicos non universitarios dependentes da Consellería de Educación e Ordenación Universitaria. Diario oficial de Galicia, nº 45 de 5 de marzo de 2007: 3228-3238
- Orden 4212/2006, de 26 de julio, por la que se modifica la Orden 917/2002, de 14 de marzo, reguladora de los comedores escolares en los centros docentes públicos no universitarios de la Comunidad de Madrid. B.O.C.M. nº 195 de 17 de agosto de 2006: 131-132
- Organización Mundial de la Salud. Garantía de la Inocuidad y Calidad de los Alimentos: Directrices para el Fortalecimiento de los Sistemas Nacionales de Control de los Alimentos. Roma,

2003. Accedido en URL: <http://www.fao.org/DOCREP/006/Y8705S/y8705s00.htm#Contents>

- Puig-Durán Fresco J. Ingeniería, autocontrol y auditoría de la higiene en la industria alimentaria. Madrid. A.Madrid Vicente ediciones Mundi prensa, 1999
- Real Decreto 202/2000, de 11 de junio, por el que se establecen las normas relativas a los manipuladores de alimentos. BOE nº 48 de 25 de febrero de 2000: 8294-7
- Real Decreto 2207/1995, de 28 de diciembre, por el que se establecen las normas de higiene relativas a los productos alimenticios. BOE nº 50 de 27 de febrero de 1996: 7381



La enfermedad celíaca en España

AUTORES

Juan Carlos Vitoria Cormenzana

Universidad del País Vasco/EHU. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital de Cruces. Baracaldo.

Luis Castaño González

Universidad del País Vasco/EHU. Laboratorio de Investigación. Hospital de Cruces. Baracaldo.

José Ramón Bilbao Catalá.

Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco/EHU. Laboratorio de Investigación. Hospital de Cruces. Baracaldo.

CORRESPONDENCIA

Juan Carlos Vitoria Cormenzana

Universidad del País Vasco/EHU. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital de Cruces.

Plaza de Cruces, s/n.

48.903 Baracaldo. Vizcaya

E-mail:

juanc.vitoriacormenzana@hcr.uosakidetza.net

Resumen

La enfermedad celíaca se definió en el año 1970 y es por esa época cuando comenzó a diagnosticarse en España. La situación ha variado notablemente en este tiempo. Se han modificado los criterios diagnósticos, han variado las técnicas y se ha generalizado su uso. También ha variado la epidemiología y la forma de presentación de la enfermedad. El tratamiento con la dieta sin gluten permanece inalterable, si bien la existencia de asociaciones de pacientes ha facilitado su uso. Lo que todavía no se ha conseguido completamente es que otros colectivos de especialistas médicos se interesen por la misma y pongan en marcha los mecanismos necesarios para su diagnóstico. La investigación ha crecido en las últimas décadas; no obstante, estamos lejos de lo conseguido en otras partes de nuestro entorno por lo que sería deseable definir otras estrategias.

→ INTRODUCCIÓN

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) definió la Enfermedad Celíaca con criterios estrictos en el año 1970, aunque ésta había sido descrita en 1888 por Samuel Gee. Es por esos años cuando en España y, más concretamente en el Hospital Infantil La Paz de Madrid, se comienza a diagnosticar con dichos criterios esta enfermedad. Desde entonces hasta la actualidad, la situación de la EC en nuestro país ha variado de forma muy notable en todos sus ámbitos, tanto en los clínico-asistenciales como en los epidemiológicos y de investigación.

→ SITUACIÓN CLÍNICO-ASISTENCIAL

En la década de los años 70-80 del siglo pasado, y siguiendo los criterios establecidos por la ESPGHAN, el diagnóstico de la enfermedad se basaba en una sospecha clínica inducida por la presencia de una sintomatología sugestiva de la enfermedad y la posterior realización de una biopsia intestinal per-oral con una cápsula de Watson-Crosby. Posteriormente, se precisaba realizar biopsias intestinales para comprobar la normalización de la histología tras la instauración de una dieta sin gluten, así como pruebas de provocación con gluten que comportasen una recaída histológica, comprobada mediante una nueva biopsia intestinal. Este sofisticado sistema permitió establecer diagnósticos ciertos de EC, pero se requerían centros con cierto grado de desarrollo donde se llevasen a cabo estas pruebas por parte de personal especializado. Al principio pocos hospitales las realizaban, y los pacientes debían ser enviados a centros de referencia. Posteriormente, cada vez más, se fueron incorporando estas técnicas a los arsenales diagnósticos hasta convertirse en habituales en la mayor parte de centros hospitalarios.

En los años 80, diversas publicaciones llaman la atención, en algunos países de Europa, sobre el descenso de la incidencia de esta enfermedad. Por el contrario, la incorporación de nuevas herramientas diagnósticas, en la mitad de los años 80, que permiten establecer con mayor facilidad la sospecha que posteriormente nos conduce al diagnóstico, dio como resultado un incremento de los pacientes diagnosticados de EC en todos los centros hospitalarios.

Durante veinte años, estos criterios diagnósticos fueron seguidos por gran número de especialistas en toda Europa. Esta gran experiencia en el manejo de la enfermedad hizo posible que, veinte años más tarde, un grupo de trabajo de la ESPGHAN reconsiderase los criterios diagnósticos establecidos en los años 70. La lesión característica de la mucosa intestinal cuando el paciente consume cantidades adecuadas de gluten, así como la remisión de la sintomatología en pocas semanas tras la retirada del gluten de la dieta son los datos mínimos necesarios para establecer el diagnóstico de EC con estos nuevos criterios. En los pacientes asintomáticos es necesaria una biopsia de control que permita comprobar la recuperación de la mucosa tras la retirada del gluten de la dieta. Este procedimiento diagnóstico tiene algunas

La definición de EC
fue descrita en 1888
por Samuel Gee

excepciones, en las que deberá mantenerse el clásico criterio de la tercera biopsia intestinal tras la provocación con gluten, como estableció la ESPGHAN en 1970. En la actualidad, estos son los criterios vigentes; sin embargo, las nuevas herramientas diagnósticas, tanto serológicas como genéticas, pueden conducir, en un futuro no muy lejano, a una modificación de las mismas.

Durante los últimos 25 años, las formas de presentación han variado de manera notable. Esto se pudo constatar en nuestro país en los años 90, y posteriormente la tendencia a desaparecer de las formas clásicas a favor de formas oligosintomáticas y atípicas ha continuado. Esto ha obligado a cambiar la actitud diagnóstica de los médicos. En la actualidad no debemos esperar que los pacientes presenten los síntomas tradicionales de la enfermedad, sino que debemos buscarla entre pacientes con síntomas atípicos, como son: retrasos de crecimiento

y puberales, anemias ferropénicas que no responden al tratamiento, hipertransaminasemia, madres de niños con bajo peso al nacer y mujeres con abortos de repetición u otros problemas de la gestación, trastornos del esmalte dentario, etc.

La enfermedad también se presenta de forma asintomática en una serie de grupos de riesgo, como son: los familiares, sobre todo de primer grado; las enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1 o las tiroiditis, etc.; enfermedades de origen genético, como los síndromes de Down, Turner y Williams, o el déficit aislado de IgA –esta última complica el *screening* serológico–. La situación diagnóstica, por tanto, ha variado notablemente en la última década. La sospecha de la enfermedad, bien sea por los síntomas clínicos o por pertenecer a grupos de riesgo, nos lle-

van a la realización de una determinación de anticuerpos (antigliadina, antiendomiso, anti-transglutaminasa de los tejidos) y a la posterior realización de una biopsia intestinal en caso de ser positivos.

Actualmente, los anticuerpos anti gliadina han perdido vigencia por los numerosos falsos positivos que presentan, manteniendo sólo un adecuado valor diagnóstico en los niños menores de 2 años. En edades posteriores, los anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasa son los indicados para seleccionar los pacientes que deben ser sometidos a biopsia intestinal. La técnica de la biopsia intestinal también ha variado en estos años. De hacerse en la mayor parte de los casos con la cápsula de Watson-Crosby, ha pasado a realizarse en la mayoría de los centros mediante endoscopia digestiva. Esta modalidad tiene la ventaja de disminuir el tiempo de realización y permitir la sedación del paciente, algo cada vez más demandado por parte de los padres de niños en estudio.

A pesar de los numerosos estudios que ponen de manifiesto la asociación del HLA de clase II y la EC en diversos países, no hay estudios sistemáticos que establezcan el papel que juega el tipaje HLA en el diagnóstico de la misma. El heterodímero DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201)

Sería deseable que los pacientes diagnosticados de EC tuvieran un seguimiento de por vida

está presente en el 87% de los pacientes celíacos y en el 27% de los sujetos sanos. Aproximadamente el 10% de los pacientes celíacos en Europa son DQ2 negativos y poseen el haplotipo DR4-DQ8 (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302). Los tests genéticos pueden representar otra ayuda diagnóstica del laboratorio en casos de sospecha de enfermedad celíaca. Especialmente en casos complicados con patrones histológicos e inmunológicos ambiguos, en pacientes con EC latente –en los que los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa son positivos, pero la morfología de la mucosa intestinal es normal–, en pacientes en que no sea posible realizar la biopsia intestinal –sobre todo si se asocia a marcadores serológicos positivos– y en los estudios familiares en los que un patrón genético no celíaco podría evitar una biopsia intestinal.

El tratamiento de la EC es lo que quizás ha variado menos a lo largo del tiempo. La dieta sin gluten continúa siendo el único método, aunque últimamente, y con el mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, se vislumbran futuras alternativas. Algo de gran trascendencia a lo largo de los años en el manejo de los pacientes celíacos ha sido la creación de las asociaciones de pacientes celíacos. Ellas han facilitado la adhesión a la dieta sin gluten mediante sus múltiples iniciativas.

Los pacientes con EC diagnosticada y tratada han sido seguidos en algunos centros a largo plazo. En su seguimiento se ha valorado la adhesión a la dieta, para lo cual es de utilidad la determinación periódica de marcadores serológicos, su situación clínica y la posible aparición de enfermedades asociadas. Esta experiencia permite conocer cuál es la evolución clínica de la EC a largo plazo y la relación de ésta con la mejor o peor adhesión al tratamiento. No obstante, este seguimiento no se realiza en todos los centros. En algunos de atención pediátrica, problemas relacionados con la edad de los pacientes lo impiden. Sería deseable que los pacientes diagnosticados de EC fuesen seguidos de por vida, ya que la evolución a largo plazo de los pacientes celíacos sometidos a tratamiento no se conoce tan bien como a veces se piensa.

Ante la situación clínica actual de la EC, sería deseable que se estableciese un alto grado de alerta ante esta patología, no sólo por parte de los pediatras, tradicionalmente implicados en su diagnóstico, sino también por parte de otros colectivos médicos, principalmente médicos de Atención Primaria, ginecólogos, gastroenterólogos, etc. La determinación de anticuerpos debería ser accesible a la Atención Primaria, ya que son los primeros en establecer la sospecha, como ya lo es en algunas Comunidades Autónomas. La detección precoz de esta enfermedad daría lugar a múltiples beneficios para la salud de nuestra población.

Una vez derivado el paciente al especialista, sería de gran interés poder disponer en todos los centros de herramientas diagnósticas, como la determinación del HLA y la posibilidad de realizar las biopsias intestinales por endoscopia que permita, sobre todo al paciente pediátrico, sedarle adecuadamente en los casos en que así se requiera. También sería de gran interés un seguimiento a largo plazo, por parte de especialistas interesados en el problema, para poder

detectar la posible aparición de complicaciones. Se debería estimular a todos los pacientes a participar activamente en las asociaciones, y la Administración debería ser consciente de su importante papel social y potenciarlas.

→ SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La EC tradicionalmente era considerada un proceso típico de la edad infantil que afectaba sobre todo a la población europea, con una incidencia variable que oscilaba entre el 1/400 de Irlanda y el 1/10000 de Dinamarca. En los años 90 se estableció por primera vez en nuestro país una incidencia de la enfermedad, con una cifra de 1:2.152 recién nacidos vivos. Estas cifras eran inferiores a las que se postulaban en numerosos países europeos, pero

dentro del rango que se había establecido en Europa. En esos momentos, el diagnóstico estaba basado en la sintomatología clínica. Con el advenimiento de los marcadores serológicos como método de selección de pacientes que debían someterse a biopsia, el panorama epidemiológico varió de manera notable. Se mostraba a la EC como un iceberg donde las formas sintomáticas eran representadas por la punta visible del mismo, y las formas oligosintomáticas, silentes, así como las formas latentes y potenciales constituían la base de una entidad que era mucho más importante de lo que aparentemente podía pensarse. Las cifras de pacientes celíacos se multiplicaron por 4 en la mayoría de los hospitales. En el comienzo de la década del 2000 se estableció en España una prevalencia de EC en los adultos de 1/389 y en escolares de

10 a 12 años del área de Madrid 1/220.

Se pudo comprobar que la EC era completamente asintomática en numerosos casos, por lo que se realizaron diferentes estudios en la población general en diversos países de Europa así como en E.E. U.U. Estos proporcionan cifras de prevalencia próximas al 1/100 o incluso superiores. Nuestro grupo de investigación también realizó un estudio en población general. Encontramos entre los 2 y 3 años una cifra de prevalencia de enfermos celíacos de 1/118 niños del total de los 830 niños seleccionados en el momento de nacer. Esta cifra se incrementaba a 1/69 niños si se consideraba sólo los 484 que habían completado el estudio. Esto pone en evidencia que la prevalencia real de la EC es muy alta y que el mayor o menor número de pacientes diagnosticados depende de numerosas circunstancias. Hoy en día, el estudio de la EC en la población general es objeto de controversia y sólo se contempla desde el punto de vista de la investigación.

La enfermedad presenta una prevalencia muy alta en los denominados grupos de riesgo. Los familiares en primer grado (5,5 - 4,5%) y en segundo grado (4,1 - 2,5%); las enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1 (3,5 - 10%), tiroiditis (4 - 8%) artritis (1,5 - 7,5%), enfermedad hepática autoinmune (6 - 8%), síndrome de Sjögren (2 - 15%),

La dieta sin gluten
puede evitar
numerosos
trastornos de la
gestación en
mujeres con EC

miocardiopatía dilatada (5,7%), nefropatía IgA (3,6%); las enfermedades genéticas como el síndrome de Down (4 - 19%), el síndrome de Turner (4 - 8%) o el síndrome de Williams (8,2%), o el déficit aislado de IgA (7%); constituyen los grupos de riesgo más importantes, donde la posibilidad de presentar una EC asociada es muy alta. En nuestro país se ha hecho estudios de prevalencia en familiares de primer grado, síndrome de Down y diabetes mellitus tipo 1. Los resultados encontrados en los mismos son similares a otros de la literatura. De cara al futuro sería deseable que todos estos grupos de riesgo fuesen estudiados sistemáticamente en todos los centros, con el ánimo de diagnosticar pacientes asintomáticos susceptibles de otras complicaciones. Otro grupo que debería ser estudiado son las mujeres en edad fértil o durante el periodo de gestación. La dieta sin gluten puede evitar numerosos trastornos de la gestación en las mujeres con enfermedad celíaca. Hoy en día no está justificado el estudio de la población general más que por motivos de investigación.

→ SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación sobre la EC en nuestro país es un punto de gran interés. No sólo por los avances que puedan reportar, sino porque el nivel investigador que se desarrolla en los centros hospitalarios, es directamente proporcional a la calidad de la asistencia que se proporciona a los pacientes. En los años 70-80 del siglo pasado, la investigación en esta enfermedad era fundamentalmente clínica, con poco impacto, y los trabajos más relevantes eran, por lo general, en colaboración con grupos de otros países. En la actualidad existen algunos grupos de investigación aislados, generalmente ligados a universidades y/o hospitales, que publican estudios en revistas con impacto. A modo de ejemplo, PubMed recoge siete publicaciones de autores españoles en el año 2007. Estas cifras son muy pobres en relación a lo que producen en este campo países de nuestro entorno, como puede ser Italia. Las líneas de investigación fundamentales están dirigidas a estudios inmunológicos y genéticos de la enfermedad, estudios clínicos en poblaciones de riesgo y algunos estudios básicos sobre la proteína, el gluten.

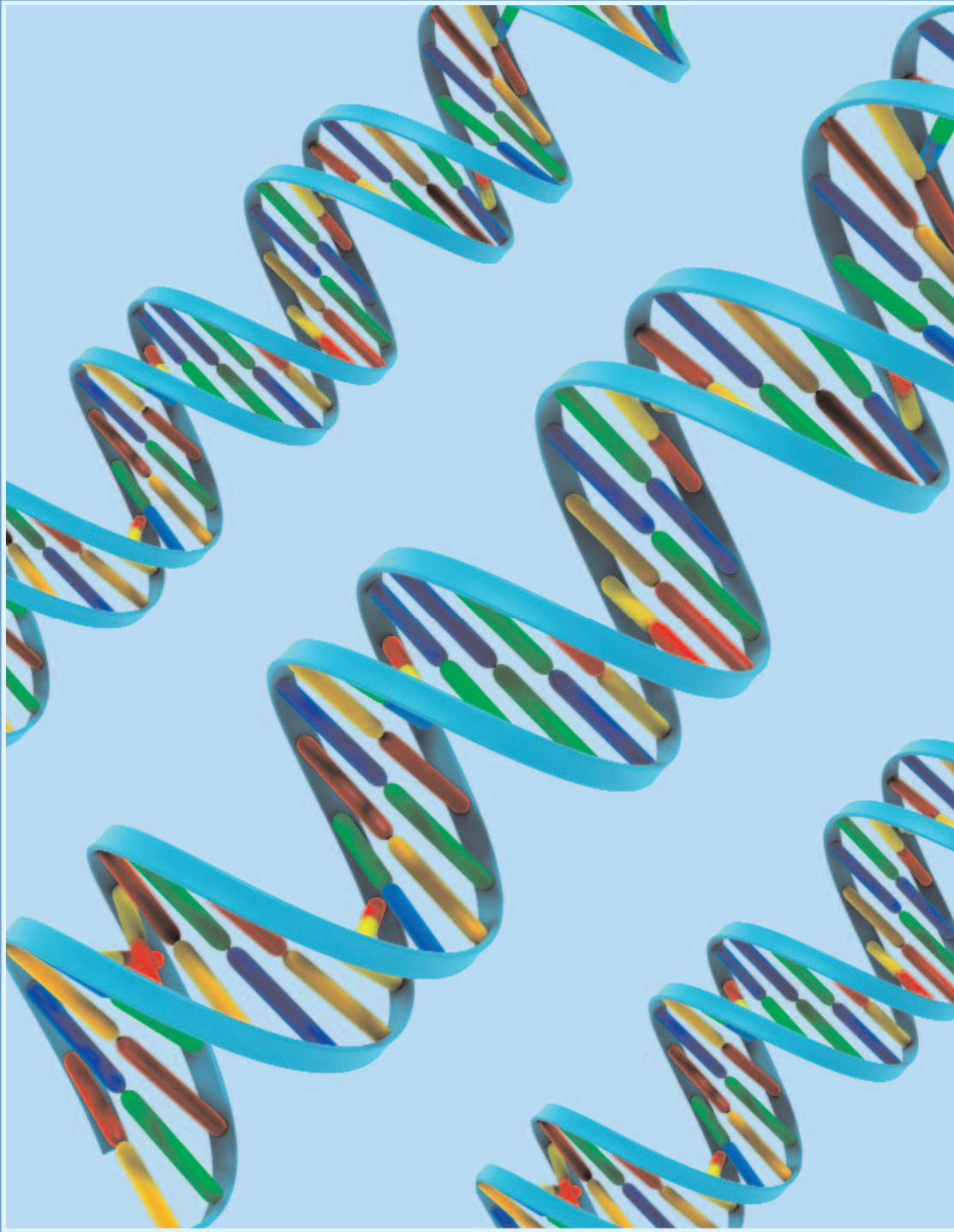
Una de las carencias más importantes de la investigación en la enfermedad celíaca en nuestro país es la dispersión de los esfuerzos y la ausencia de coordinación entre los grupos. Es urgente la formación de consorcios entre los grupos básicos y clínicos interesados en esta patología, que, partiendo de propuestas de proyectos coordinados, pudieran culminar en la creación de redes de investigación cooperativa más estables, que desarrollaran la investigación en esta enfermedad, optimizando los esfuerzos individuales de los investigadores tanto clínicos como básicos. Todo ello colaboraría a un mejor conocimiento de la enfermedad y al desarrollo de nuevas líneas de investigación, así como a una mejor formación de los profesionales dedicados a la enfermedad celíaca. Sería muy deseable la creación de un bio-banco con muestras de ADN inmortalizadas, suero y tejido intestinal de pacientes celíacos en diversas fases de tratamiento que facilitara la puesta en marcha de futuros estudios de mayor envergadura y asegurara resultados de mayor impacto. ■

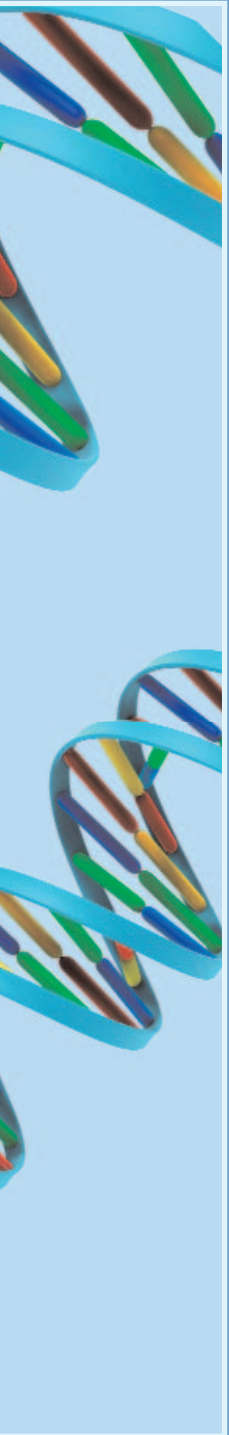
Bibliografía de consulta

- Arthur LJH, Langman MJS. Prevalence of coeliac disease in Derby. En: R.B. McConell (Ed.) *The Genetics of Coeliac Disease*. MTP Press: Lancaster, 1981; 15-17
- Branski D, Faber J, Freier S, Gottshalk-Sabag S, Shiner M. Histologic Evaluation of Endoscopic Versus Suction Biopsies of Small Intestinal Mucosae in Children with and without Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:6-11
- Castaño J, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I, Martul P, Vitoria Cormenzana JC. Prospective Screening of Celiac Disease in the General Population: High Prevalence in the First Three Years of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:80-84
- Cilleruelo Pascual M.^a L., Román Riechmann E, Jimémez Jiménez J., et al. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr* 2002;57:321-6
- Cornell HJ, Macrae FA, Melny J, et al. Enzyme therapy for management of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1304-1312
- Fasano A. Protagonist: European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;52:168-9
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92
- Kumar PJ. Antagonist: European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;52:170-16
- Martín-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao J R, Pérez de Nandares G, Pérez-Estevéz E, Castaño L, Vitoria Cormenzana JC. Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity*. 2007; 40:117-21
- Meewisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediat Scand*, 1970; 59: 461-463
- Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398-402
- Sacchetti L, Calcagno G, Ferrajolo A, Sarrantonio C, Troncone R, Micillo M, Auricchio S, Salvatore F. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid HLA-typing. *Clin Chem* 1998; 44:1755-7
- Vitoria Cormenzana JC, Arrieta A, Astigarra I, García-Masdevall MD, Rodríguez Soriano J. Use of serological markers as screening test in family members of patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* , 1994;19:304-309
- Vitoria Cormenzana JC, Arrieta A, Carranz M, Ayesta A, Sojo Aguirre A, Carranz M, Maruri N, García-Masdevall. Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:571-574
- Vitoria Cormenzana JC, Arrieta A, Ortiz L, Ayesta A. Antibodies to human tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:349-350
- Vitoria Cormenzana JC, Castaño J, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, García-Masdevall MD. Association of insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Celiac Disease: A study based on serologic markers. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:47-52

- Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Corera Sánchez M, Zuazo Zamalloa E, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, Sáinz Espiga A. Enfermedad Celiaca. ¿Está cambiando su forma de presentación? An Esp Pediatr 1991; 33:173-178
- Vitoria Cormenzana JC, Sojo Aguirre A, Martín Bejarano E, Zuazo E, Corera M, Escudero F. Incidencia de la Enfermedad Celiaca en Vizcaya. An Esp Pediatr 1991;35:251-253
- Walker-Smith JA, Guadalinì S, Schmitz J, Shmeling DH, Visakorpi JK: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990 ; 65 : 909 - 911
- Zubillaga P Vitoria Cormenzana JC, Arrieta A, Echainz P, García-Masdevall D. Down syndrome and Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993;16:168-171





Genética y estrategias de inmunomodulación

Nuevas estrategias terapéuticas

AUTOR

Eduardo Arranz

Universidad de Valladolid e Instituto
de Biología y Genética Molecular.

José A. Garrote

Universidad de Valladolid e Instituto
de Biología y Genética Molecular.

CORRESPONDENCIA

Eduardo Arranz

Universidad de Valladolid e Instituto
de Biología y Genética Molecular.

C/ Sanz y Forés, s/n.

47003 Valladolid

E-mail: earranz@med.uva.es

Resumen

Genes dentro y fuera de la región HLA-clase II contribuyen a la susceptibilidad genética en la EC. La mayoría de los pacientes presentan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*02, y el resto, el heterodímero DQ8 (por DQA1*03, DQB1*03) o alguno de estos alelos por separado. Los marcadores genéticos de riesgo sirven de ayuda diagnóstica en casos difíciles (biopsia o serología dudosas). Su alto Valor Predictivo Negativo descarta la EC en los no portadores, y permite seleccionar casos de mayor riesgo entre familiares, déficit de IgA, diabetes tipo 1, etc. Hasta el momento, el único tratamiento seguro y eficaz es la dieta sin gluten, pero el estudio de la inmunopatogenia permitirá diseñar estrategias complementarias. Además de cereales con inmunogenicidad reducida o la terapia proteolítica, se puede bloquear la presentación de péptidos de gliadina a los linfocitos T reactivos, silenciar estas células, desarrollar técnicas de inmunización o de inducción de tolerancia oral al gluten y regular la inflamación mucosa mediante citoquinas u otros factores.

→ GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La etiología de la EC es multifactorial, con intervención de factores genéticos y ambientales y un factor desencadenante que es el gluten. La predisposición genética se muestra por una mayor frecuencia en familiares, donde el riesgo aumenta entre 20 y 30 veces frente a la población general, y una concordancia del 75% entre gemelos monocigóticos. La predisposición genética puede ser resultado de un efecto colectivo de varios genes polimórficos, en la región HLA y fuera de ella, siendo los genes de la región HLA de clase II (CELIAC1) los que confieren hasta un 40% del riesgo total. Estos genes, junto con algún otro gen regulador de la respuesta inmune, serían suficientes para conferir la susceptibilidad, mientras que las demás asociaciones modularían la expresión clínica o histopatológica de la enfermedad.

→ ALELOS DE LA REGIÓN HLA-DQ

La EC muestra una de las asociaciones más fuertes que se hayan descrito con la región HLA. En la mayoría de las poblaciones, >90% de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*02, en posición cis, asociado al DR3 (más común en el centro y norte de Europa), o en trans en heterocigotos DR5/DR7 (presentación más frecuente en el Mediterráneo). Sin embargo, HLA-DQ2 es expresado por el 25-30% de la población general. En los pacientes DQ2 negativos, muchos presentan un segundo heterodímero DQ8 (codificado por alelos DQA1*03 y DQB1*0302, en cis y asociado al DR4). Los que no expresan ni DQ2 ni DQ8 completos, son portadores de los alelos del DQ2 por separado (DQA1*0501 ó DQB1*02). Entre los portadores del DQ2, los que presentan una doble dosis del alelo DQB1*02 podrían tener un riesgo mayor a la EC, como los homocigotos DR3/DR3 y heterocigotos DR3/DR7. El papel dominante del DQ2 en la susceptibilidad a la EC se explica por su implicación patogénica: los péptidos de gluten modificados por la transglutaminasa tisular (TGt) tienen una mayor afinidad aumentada por las moléculas DQ2 de las células presentadoras de antígeno, y son reconocidos más eficientemente por los linfocitos T reactivos al gluten en el intestino de los pacientes.

Tener un familiar con EC aumenta entre 20 y 30 veces el riesgo de padecerla frente a la población general

→ OTROS ALELOS DE RIESGO EN LA REGIÓN HLA

La concordancia entre gemelos monocigóticos y hermanos con HLA idéntico (30%) induce a pensar que en la susceptibilidad genética intervienen genes de dentro y de fuera de la región HLA. Además, sólo el 2% de los portadores del DQ2 ó DQ8 desarrolla la enfermedad, por lo que es probable que haya una acumulación de riesgos

debido a otros muchos genes de acción menor que podrían ser distintos en cada población, o incluso en cada individuo. Estos genes pueden ser funcionales (implicados en la inmunopatogenia) o posicionales (localizados en una región asociada). Se ha descrito una asociación con el DR7 en pacientes DR3/DR7, independiente del efecto dosis del DQB1*02, que podría suponer un riesgo añadido para los portadores de este genotipo, y que se intentó atribuir a la presencia del DR53 (codificado por el gen DRB4), ligado a los haplotipos con DR7, DR4 (asociados a la EC) o DR9, aunque no se ha podido comprobar.

La mayoría de los pacientes DQ2 positivos son portadores del haplotipo ancestral 8.1 (B8-DR3-DQ2), que incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto del DQ2. Este haplotipo ancestral está asociado con otras enfermedades autoinmunes. Entre los posibles genes con implicación funcional incluidos en la región HLA estarían los genes del TNF α (Tumor necrosis factor- α) y de la linfotoxina α (LT α). Se ha descrito una asociación entre los polimorfismos del gen TNF y el riesgo de EC. El aumento de frecuencia del alelo A en posición -308 del TNF (TNF*2) o de otro gen cercano en pacientes con EC podría indicar una contribución independiente (no ligada al DQ2), aunque otros estudios que utilizan microsatélites no lo han confirmado. Nosotros hemos encontrado asociación

Los individuos con marcadores genéticos de riesgo positivos deben someterse a un seguimiento clínico

entre el TNF*2 y otro alelo del gen de la LT α (LT α *1) con la EC, aunque no se puede descartar un desequilibrio de ligamiento con el DQ2, ya que en pacientes DQ2 negativos, la distribución de frecuencias es similar a la de los controles.

También se han encontrado asociaciones con otros genes localizados en la región HLA, como los que codifican las moléculas MIC-A y B, y moléculas de la familia de proteínas de estrés HSP-70. La falta de confirmación por otros grupos podría deberse a diferencias poblacionales en la contribución a la susceptibilidad. Se ha descrito una asociación en pacientes DQ2 positivo entre el alelo MICA*5.1 y formas atípicas de presentación de la EC, con manifestaciones digestivas mínimas o ausentes.

→ ASOCIACIÓN CON OTRAS REGIONES GENÉTICAS FUERA DEL HLA

Genes candidatos se localizan en los cromosomas 2 (2p33: CELIAC3), 5 (5q31-33: CELIAC2), 15 (15q11-13: CELIAC5) y 19 (19p13.1: CELIAC4), mediante estudios de análisis de ligamiento sistemáticos pangenómicos. Otras regiones ligadas son 3p24, 9p21, 11p15, 11q23-q25, 17q22, y Xp11 en la población noruega, no confirmado en otras. Se postula que, en cada paciente, diferentes combinaciones de las variantes de genes de efecto menor implicadas en la respuesta inmune podrían determinar el curso y/o la expresión de la EC.

Se discute la posibilidad de que el gen CTLA4 sea uno de estos genes, ya que codifica un receptor encargado de regular la activación de los linfocitos T conjuntamente con CD28, enmarcados ambos (junto con el locus ICOS) en el cluster CELIAC3 del cromosoma 2q33. Se ha encontrado una asociación del polimorfismo SNP del exón 1 CTLA4+49 A/G en la otras enfermedades inflamatorias crónicas, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves y artritis reumatoide.

En la EC, sin embargo, los resultados son contradictorios: en unos casos se encuentra la asociación con este polimorfismo, mientras que otros no confirman los hallazgos. En la región CELIAC2 del cromosoma 5 asientan muchos genes asociados con la respuesta inmune (citocinas TH2, factores ligados a la IL-12 y la función de las células dendríticas), transportadores (algunos asociados con la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide) y factores de crecimiento y del ciclo celular. Sin embargo, no se ha podido encontrar ningún gen que muestre asociación con la EC.

En población holandesa, se ha encontrado una asociación en 19p13.11 con polimorfismos del gen MYOIXB, no confirmada en poblaciones europeas, incluida la española. En población española, se ha asociado el cluster de los KIR, localizado en 19p13.4, con la EC, así como el gen CD209 en 19q13.3, con celíacos DQ2 negativos.

Hay que tener en cuenta que esta zona genómica es también región de susceptibilidad para la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD6). En el cromosoma 15 (CELIAC5) se ha definido una región de susceptibilidad mediante el estudio pangénomico en una población homogénea de Finlandia, pero no se ha determinado asociación con ningún gen candidato de la zona. Además de en estas zonas calientes, se ha encontrado asociación con la EC en diversos genes y poblaciones: MBL2 e IFNG en población española e italiana, IL6 y MIF en población española, IL10 en pacientes italianos con déficit de IgA, y con una presentación precoz de la enfermedad, L-SELECTIN en población hindú, y MMP3 en celíacos varones italianos.

→ UTILIDAD DE LOS MARCADORES GENÉTICOS DE RIESGO DE LA EC

Siempre deben ser considerados en el contexto de la expresión clínica y la evolución histológica de la mucosa intestinal. La identificación aislada de los alelos de riesgo que codifican para las moléculas DQ2 ó DQ8 (únicos con utilidad clínica contrastada por el momento) no permite el diagnóstico de la EC, pero es muy útil en las siguientes situaciones:

- A) Como ayuda diagnóstica ante la sospecha clínica en casos difíciles, con biopsia de histología poco clara, o pruebas serológicas dudosas (cuya sensibilidad disminuye en casos de atrofia vellositaria parcial –grados I/IIa de Marsh); o casos de EC latente con anticuerpos antiendomiso o anti-transglutaminasa po-

sitivos, pero biopsia normal, o cuando se ha iniciado la dieta sin una biopsia previa. Tienen una baja especificidad y no pueden utilizarse como marcadores de intolerancia al gluten, puesto que el 25% de la población es portador del DQ2, y la mayor parte no desarrolla la enfermedad.

B) Para seleccionar individuos con mayor susceptibilidad a la EC en grupos de riesgo: familiares de pacientes (comparando con el caso índice) y asumiendo que éstos ya tienen un riesgo mayor que la población general, individuos con déficit selectivo de IgA, síndrome de Down u otras enfermedades asociadas de carácter autoinmune, como la diabetes tipo 1 o la tiroiditis autoinmune, además de la dermatitis herpetiforme.

Los individuos con marcadores genéticos de riesgo positivos deben someterse a seguimiento clínico y analítico periódico, ya que un resultado negativo de la serología no implica una disminución del riesgo. El valor predictivo negativo de las pruebas genéticas es elevado, por lo que la ausencia de alelos de riesgo en el hijo o hermano de un paciente permitiría descartar la EC. Por otro lado, una fuerte sospecha clínica puede hacer pasar por alto este resultado y proceder directamente a la biopsia intestinal.

→ ESTRATEGIAS DE INMUNOMODULACIÓN. NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Tradicionalmente, se ha considerado que la enfermedad celíaca es debida a una respuesta inmune anormal frente al gluten (y prolaminas similares) mediada por linfocitos

T CD4+ de la lámina propia mucosa. Sin embargo, ahora se sabe que el gluten contiene dos tipos de péptidos, unos son inmunogénicos y activan una respuesta inmune adaptativa secundaria al reconocimiento de antígeno por linfocitos T CD4+, con restricción HLA-DQ2/DQ8. El más conocido es el péptido 33-mer de la α -gliadina, parcialmente digerido por los enzimas intestinales, es un buen sustrato para la TgT, tiene gran afinidad por la molécula DQ2, y es reconocido por linfocitos T CD4+ de la mayoría de los pacientes con EC. Otros péptidos tienen acción tóxica directa o innata, no relacionada con los

linfocitos T, como el péptido p31-43/49 de la α -gliadina, e inducen una respuesta inmediata sobre el epitelio y las células presentadoras de antígeno, mediada por la expresión de IL-15 y de moléculas HLA-no clásicas (MIC y HLA-E).

El estudio de las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune frente al gluten en el intestino de los pacientes con EC permite identificar y diseñar posibles estrategias terapéuticas alternativas a la dieta sin gluten. Hay estrategias cuantitativas, de tipo paliativo, y su objetivo no es tratar directamente la causa, sino eliminar el agente desen-

El único tratamiento disponible, seguro y eficaz es la retirada del gluten de la dieta

cadena, al reducir la ingestión de gluten, o utilizar enzimas para su detoxificación antes de llegar al intestino. Son útiles en la prevención de la EC en individuos con susceptibilidad genética, pero sin enteropatía. Otras son cualitativas, y su objetivo es la modificación o desactivación de la respuesta inmune frente al gluten en el intestino mediante técnicas de inmunización, reinducción de tolerancia específica al gluten, o regulación de la inflamación mucosa. Podrían servir de tratamiento en individuos que ya han desarrollado la enteropatía.

Hasta el momento, el único tratamiento disponible, seguro y eficaz, es la retirada del gluten de la dieta que, en la mayoría de los casos, lleva a la recuperación histológica de la mucosa intestinal, la remisión de los síntomas, y la normalización de los marcadores serológicos.

En la actualidad no está disponible ninguna estrategia terapéutica nueva, aunque la necesidad de tratamientos complementarios está ampliamente aceptada. La nueva terapia deberá ser capaz de inducir una buena tolerancia local (y sistémica), no presentar antigenicidad ni efectos secundarios y permitir la administración dirigida al intestino. La falta de un modelo animal para probar la eficacia y seguridad de estas estrategias puede retrasar su utilización en la clínica (aunque, en algunos casos, la técnica de cultivo *ex vivo* de biopsia intestinal podría ser de utilidad). Las principales estrategias terapéuticas de tipo cualitativo (basadas en la inmunomodulación local) son las siguientes:

a) Inhibición TGt. Se pretende evitar la unión de péptidos inmunogénicos de gliadina a las moléculas HLA-DQ2 y DQ8; sin embargo, no impediría que otros péptidos tóxicos que no requieren deaminación puedan mantener o iniciar la respuesta inmune. Su inhibición podría tener efectos no deseados, al alterar otras funciones biológicas de TGt (reparación tisular) fuera del intestino.

b) Bloqueo de la molécula HLA-DQ2/8. Mediante péptidos sintéticos no estimuladores que compiten por los lugares de unión de las moléculas DQ al inducir la inactivación funcional de los linfocitos T reactivos (anergia), tal como se ha observado en otras enfermedades mediadas por el sistema HLA.

La apoptosis de linfocitos T patogénicos puede ser inducida también mediante complejos solubles formados por moléculas HLA-DQ2 y péptidos de gliadina. El problema está en la gran heterogeneidad de péptidos inmunoestimulantes del gluten y en la síntesis continua de moléculas HLA por las células presentadoras de antígeno.

c) Inmunomodulación mediante citoquinas. Se ha observado que el intestino de los pacientes con EC muestra una polarización TH1, con predominio de IFN γ y disminución de la expresión TGF β . La terapia biológica mediante IL-10 tendría como finalidad inducir la expansión de los linfocitos T reguladores para suprimir la diferenciación de las células T reactivas y las respuestas TH1, me-

dian­te la secreción de IL-10 y TGF β . En un modelo de cultivo de intestino fetal humano, se ha observado que la IL-10 recombinante humana reduce la activación de los linfocitos T específicos, al alterar la función de las células dendríticas, y disminuir los niveles de IFN γ e IL-2, y la migración de linfocitos T al epitelio. La migración de células T activadas al epitelio puede inhibirse también mediante antagonistas de la integrina α 4 β 7.

d) Inducción de tolerancia. La administración oral (o nasal) de antígenos explota la generación de mecanismos reguladores específicos de antígeno, en especial, deleción y anergia clonal de linfocitos T, o aumento de la producción de IL-10 y TGF β . Estos mecanismos son complejos y difíciles de evaluar *in vivo*, y sólo disponemos de referencias indirectas. Utilizando un modelo de ratón transgénico HLA-DQ8, se ha observado que la administración intranasal de α -gliadina recombinante reduce mucho la producción de IFN γ en ensayos *in vitro*. Falta por correlacionar los datos *in vitro* con lo que sucede en el intestino, verificando su equivalencia en humanos, además de identificar los antígenos tolerogénicos más apropiados, y establecer protocolos de inducción de tolerancia (dosis y vía de administración).

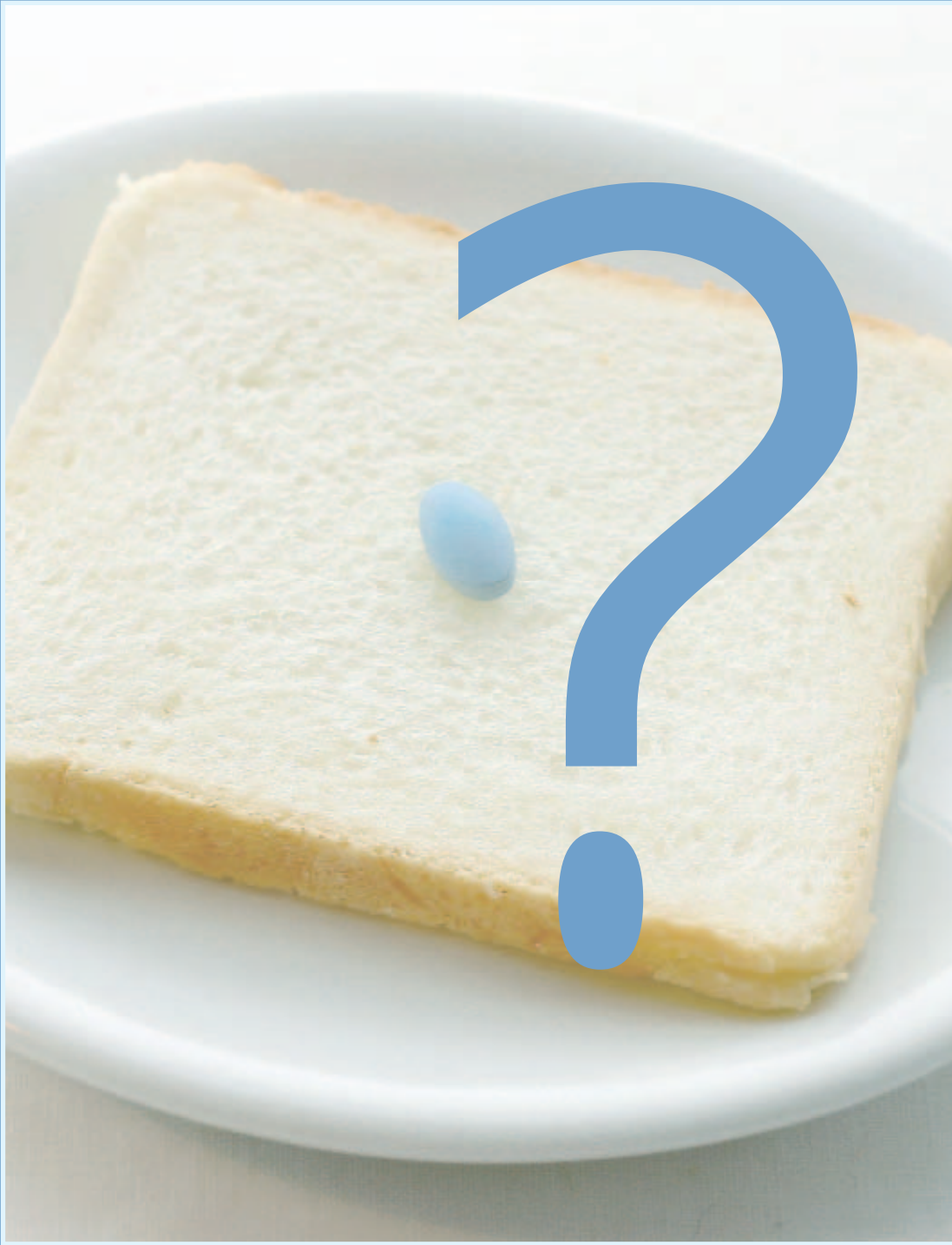
e) Bloqueo de mediadores de la inflamación. La IL-15 favorece la activación y proliferación de LIE, induciendo la expresión de receptores NKG2D por éstos, y de moléculas HLA-no clásicas (MIC) por los enterocitos, que desencadena mecanismos de citotoxicidad. Los anticuerpos neutralizantes de IL-15 reducirían la apoptosis de los enterocitos al impedir la expresión epitelial de FAS, además de inducir la expresión de la cadena γ y del receptor de IL-15, que bloquea su función. Los antagonistas del receptor NKG2D tendrían un efecto similar, al bloquear la apoptosis de los enterocitos. En el intestino de los pacientes con EC en actividad aumenta también la expresión de metaloproteinasas (MMP), MMP-1, MMP-12 y TIMP-1. En la EC, la expresión de MMP-12 se correlaciona con los niveles de IFN γ y con el grado de lesión. Por tanto, los inhibidores de las metaloproteinasas (MMP) podrían ser considerados como posibles candidatos de efecto terapéutico. ■

Bibliografía de consulta

- Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, et al. Meta and pooled analysis of European coeliac disease data. *Eur J Hum Genet* 2003;11(11):828-34
- Bevan S, Popat S, Braegger CP, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet* 1999;36(9):687-90
- Candore G, Lio D, Colonna Romano G and Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmun Rev* 2002;1(1-2):29-35
- De la Concha EG, Fernández-Arquero M, Vigil P, et al. Celiac disease and TNF promoter polymorphisms. *Hum Immunol* 2000;61(5):513-7
- Greco L, Babron MC, Corazza GR, et al. Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian coeliac disease families. *Ann Hum Genet* 2001;65(1):35-41
- Holopainen P, Arvas M, Sistonen P, et al. CD28/CTLA4 gene region on chromosome 2q33 confers genetic susceptibility to celiac disease. A linkage and family-based association study. *Tissue Antigens* 1999;53(5):470-5
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64(4):469-77
- Kaukinen K, Partanen J, Maki M and Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):695-9
- King AL, Yiannakou JY, Brett PM, et al. A genome-wide family-based linkage study of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 2000;64(6):479-90
- López-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, et al. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002;50(3):336-40
- Louka AS and Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61(2):105-17
- Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005; 37:1341-4
- Popat S, Hearle N, Bevan S, et al. Mutational analysis of CD28 in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(5):536-9
- Rueda B, Pascual M, López-Nevot MA, et al. Association of MICA-A5.1 allele with susceptibility to celiac disease in a family study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:359-62
- Anderson RP, van Heel DA, Tue-Din JA, et al. Antagonists and non-toxic variants of the dominant wheat gliadin T cell epitope in coeliac disease. *Gut* 2006;55:485-91
- Appel H, Seth NP, Gauthier L, Wucherpfenning KW. Anergy induction by dimeric TCR ligands. *J Immunol* 2001;166:5279-85.
- Chirido FG, Garrote JA, Arranz E. Enfermedad celíaca. Nuevas perspectivas terapéuticas basadas en un mejor conocimiento de su patogenia molecular. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35:183-9

Bibliografía de consulta

- Gianfrani C, Levings MK, Sartirana C, et al. Gliadin-specific type 1 regulatory T cells from the intestinal mucosa of treated celiac patients inhibit pathogenic T cells. *J Immunol* 2006; 177:4178-86
- Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004; 21:367-77
- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:30-7
- Mowat AMd. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Rev Immunol* 2003; 3:331-41
- Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 2005; 54:46-5
- Senger S, Luongo D, Maurano F, et al. Intranasal administration of a recombinant alpha-gliadin down-regulates the immune response to wheat gliadin in DQ8 transgenic mice. *Immunol Lett* 2003. 5;88:127-34
- Sollid LM and Khosla C. Future therapeutic options for coeliac disease. *Nat Clin Pract* 2005; 2:140-147
- Watts RE, Siegel M, Khosla Ch. Structure-Activity relationship analysis of the selective inhibition of Transglutaminase 2 by Dihydroisoxazoles. *J Med Chem* 2006; 49:7493-501
- Xia J, Siegel, Bergseng E, et al. Inhibition of HLA-DQ2-mediated antigen presentation by analogues of a high affinity 33-residue peptide from α 2-gliadin. *J Am Chem Soc* 2006;128:1859-67





Terapia enzimática: ¿nuevo tratamiento para la enfermedad celíaca?

AUTORES

Belén Morón Flores

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Manuel Megias Guijo

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Carolina Sousa Martín

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

CORRESPONDENCIA

Belén Morón Flores

Departamento de Microbiología y Parasitología
C/ Profesor García González, 2.
41012 Sevilla.
E-mail: bmoron@us.es

Resumen

La enfermedad celíaca es una alteración del intestino delgado causada por una respuesta inmunológica inapropiada al gluten, mezcla proteica presente en determinados cereales como el trigo, la cebada, el centeno y la avena, entre otros. En la actualidad, el único tratamiento posible es seguir una dieta estricta sin gluten durante toda la vida del paciente, hecho que presenta grandes dificultades en la práctica. Esto, unido al rápido incremento del número de pacientes diagnosticados con esta enfermedad, ha aumentado la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas. Una de las terapias en desarrollo más innovadora consiste en la administración por vía oral de determinadas enzimas (prolil endopeptidasas y otras glutenasas), consiguiéndose la detoxificación del gluten a nivel gastrointestinal. Dicho tratamiento, conocido como terapia enzimática, permitiría a los enfermos celíacos poder consumir cantidades controladas de gluten sin ver empeorada su enfermedad, consiguiendo, por lo tanto, un aumento en su calidad de vida.

→INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca es una patología crónica caracterizada por una lesión del intestino delgado que conduce a una atrofia de las vellosidades intestinales y, como consecuencia de ello, a una mala absorción de los nutrientes (proteínas, grasas, hidratos de carbono, sales minerales y vitaminas). Es considerada como la enfermedad crónica gastrointestinal más común que existe, afectando tanto a niños como a adultos con una alta prevalencia. Esta enteropatía está asociada a una intolerancia permanente al gluten, mezcla compleja de polipéptidos presente en cereales como el trigo, la cebada, el centeno y la avena, consistente en dos fracciones: una soluble en alcohol, denominada gliadina, hordelaína, secalina o avenina en función del cereal al que nos estemos refiriendo (trigo, cebada, centeno y avena, respectivamente), y otra insoluble, que recibe el nombre de glutenina.

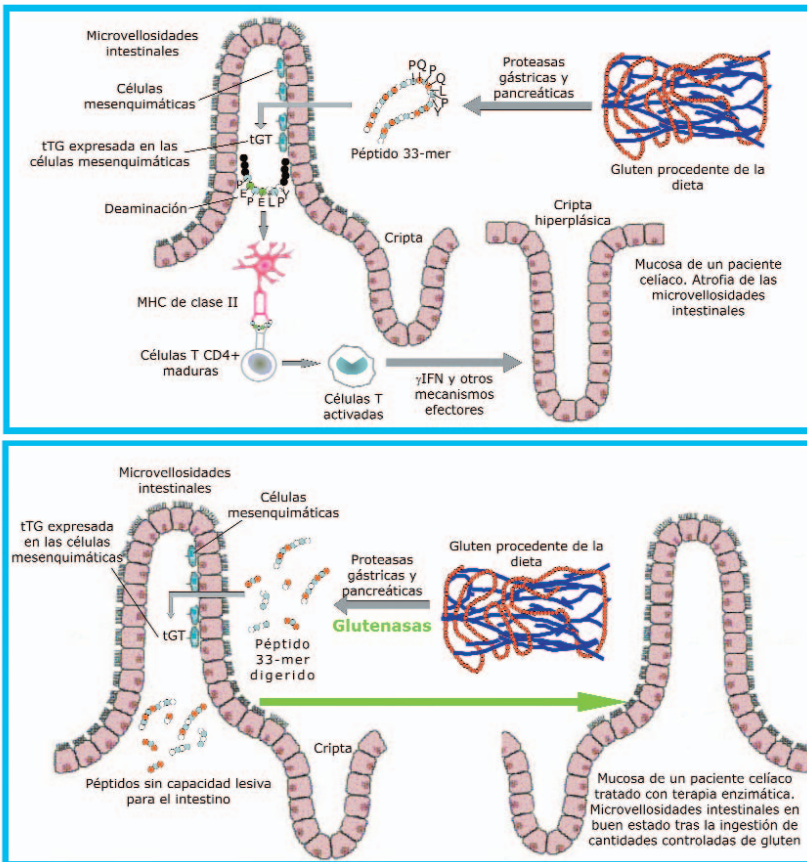


FIGURA 1: Esquema del mecanismo molecular de la enfermedad celiaca. Figura modificada a partir de la aparecida en Mowat (2003)

El desarrollo de esta enfermedad se desencadena como consecuencia de la presencia de péptidos procedentes de la fragmentación de las proteínas del gluten, que son resistentes a la degradación por parte de las enzimas digestivas y pancreáticas (Figura 1). Una vez que la pepsina y las enzimas pancreáticas ejercen su acción proteolítica sobre el gluten en condiciones fisiológicas, éste se convierte en una mezcla compleja de cientos de péptidos de distintos tamaños. Algunos de ellos pasan por la mucosa intestinal donde se unen a la transglutaminasa tisular, enzima que transforma los residuos de glutamina de estos péptidos en ácido glutámico. Esta actividad produce complejos entre la transglutaminasa tisular y el péptido transformado que termina desencadenando una reacción inmune que libera citocinas y que provoca la lesión de la mucosa intestinal, estimulando las células B que producirán anticuerpos anti gliadina y anti-transglutaminasa.

Una característica común entre las proteínas del gluten es la alta cantidad de prolina (15%) y glutamina (35%) que contienen, lo que las hace ser especialmente resistentes a la digestión por las enzimas gastrointestinales y que permite su persistencia en el lumen intestinal, con el consecuente desarrollo de una respuesta inmunotóxica en individuos genéticamente susceptibles. De hecho, la prolina ocupa cuatro de las nueve posiciones de la región central de diversos epítomos inmunodominantes. Uno de esos péptidos, denominado 33-mer, presenta una secuencia altamente inmunogénica que es reconocida por las células T de la mucosa intestinal.

En la actualidad, la única terapia existente para los enfermos celíacos es seguir una dieta estricta ausente de gluten durante toda su vida. De esta forma, aunque la enfermedad no se cura,

sí se controla. Aunque a primera vista llevar una dieta exenta de gluten pueda parecer sencillo, lo cierto es que distintas situaciones favorecen su ingestión involuntaria. Por una parte, hay que tener en cuenta que cereales como el trigo están muy arraigados en nuestra sociedad, estando presentes en una gran cantidad de productos manufacturados. Por otro lado, hay que resaltar que, según la Comisión del Codex Alimentarius, en la actualidad un alimento "exento de gluten" no es aquel cuyo contenido en gluten es 0, sino el que contiene una cantidad de gluten inferior a 20 mg/kg, valor que corresponde a la cantidad de gluten más pequeña que se puede medir utilizando los métodos analíticos desarrollados hasta la fecha. Por lo tanto, a pesar de que un enfermo celíaco lleve a cabo una dieta estricta ausente de gluten, estaría consumiendo de manera involuntaria pequeñas cantidades del mismo. Con esta situación, es fácil comprender la dificultad de los enfermos celíacos para llevar a cabo una dieta libre de gluten.

**Es necesario
desarrollar terapias
que permitan al
celíaco poder
consumir de manera
segura cantidades
controladas de gluten
en su dieta**

En la actualidad no existen datos suficientes para establecer los niveles máximos tolerables de ingestión de gluten en pacientes celíacos, aunque sí se ha demostrado que la ingestión habitual de gluten en baja cantidad puede producir lesión de las vellosidades intestinales, aunque no siempre estas lesiones tienen por qué ir acompañadas de síntomas clínicos. Esto hace, por lo tanto, que se haga necesario el desarrollo de terapias alternativas que permitan al paciente celíaco poder consumir de manera segura cantidades controladas de gluten en su dieta diaria o, al menos, durante periodos cortos de tiempo, como, por ejemplo, actos sociales y viajes. En este sentido, las prolilendopeptidasas (PEPs) son candidatas muy atractivas para ser usadas como principios activos en el tratamiento oral de la enfermedad celíaca, gracias a su habilidad para acelerar la digestión del gluten en el tracto gastrointestinal. De esta manera, un individuo celíaco podría incorporar pequeñas cantidades de gluten a su dieta sin sufrir un empeoramiento en su enfermedad, con la consecuente mejora en su calidad de vida.

→ NUEVAS TERAPIAS EN DESARROLLO: TERAPIA ENZIMÁTICA

Trabajos recientes han demostrado la eficacia de las PEPs para romper los péptidos procedentes de la degradación del gluten, responsables del desencadenamiento de la enfermedad celíaca en individuos susceptibles. Dado que la estructura peptídica es esencial para producir toxicidad, cuando los polipéptidos del gluten se hidrolizan hasta los aminoácidos constituyentes se pierde la capacidad lesiva para el intestino. Este descubrimiento supone una de las alternativas terapéuticas más viables hasta el momento, constituyendo uno de los avances más esperanzadores en la investigación de la enfermedad celíaca.

Las PEPs constituyen una familia de enzimas que se caracterizan por su capacidad para romper péptidos que contienen residuos internos de prolina. Al contrario de las proteasas gastrointestinales humanas, estas enzimas son capaces de degradar eficientemente los péptidos inmunoestimuladores presentes en el gluten, muy ricos en prolinas. La actividad proteolítica de estas enzimas permite obtener péptidos más pequeños que servirán como sustrato para aminopeptidasas y carboxipeptidasas intestinales, con la consecuente detoxificación proteolítica del gluten. Se han descrito PEPs en microorganismos, plantas y humanos, aunque éstas últimas, al expresarse sólo en el citoplasma celular, no son útiles para la degradación de los péptidos del gluten a nivel del tracto gastrointestinal.

Los experimentos que se han llevado a cabo *in vitro* (en el laboratorio), *in vivo* (utilizando ratas) y *ex vivo* (usando células T obtenidas de biopsias realizadas a enfermos celíacos) sobre la degradación de péptidos del gluten por las PEPs indican que, la administración oral de dosis terapéuticas de estas enzimas convenientemente formuladas, podría eliminar los efectos tóxicos de moderadas cantidades de gluten. El primer y más

importante reto que se presenta a partir de ahora es determinar qué cantidad de gluten es bien tolerada por los pacientes celíacos cuando la consuman junto con dosis determinadas y específicas de distintas PEPs.

A pesar del potencial que presentan las PEPs para la detoxificación del gluten, existen estudios donde se duda de su eficacia *in vivo*, es decir, en el interior del intestino de un enfermo celíaco. Según los autores responsables de estas investigaciones, para que se produzca una detoxificación completa del gluten se requiere una alta concentración de PEPs, así como un tiempo de exposición enzimática muy largo. Estos investigadores concluyen que las PEPs podrían ser usadas únicamente como un tratamiento complementario en la enfermedad celíaca junto con una dieta libre de gluten, siendo útil sólo en aquellos casos en los que se ingieran mínimas cantidades de gluten de manera accidental u ocasional.

La terapia enzimática no curará la EC, pero sí aumentará la calidad de vida de los pacientes

Sin embargo, en estas investigaciones no se ha tenido en cuenta que sólo el 10% del gluten corresponde a péptidos potencialmente tóxicos de la gliadina, con lo que la cantidad de enzima que habría que administrar es muy inferior a la calculada. Además, en la formulación farmacéutica oral de PEP se podrían incluir varias enzimas complementarias, de manera que entre ellas existiera un efecto sinérgico, incrementándose de esta forma la velocidad detoxificadora del gluten.

La mayoría de los estudios realizados hasta la actualidad para desarrollar la terapia enzimática han utilizado la PEP de *Flavobacterium meningosepticum*. Esta enzima cumple la mayoría de los criterios necesarios para ser efectiva como terapia, con la excepción de que es activa frente a pocos epítomos del gluten.

Además de esta PEP, se han descrito otras con características muy interesantes para ser utilizadas en terapia enzimática. Por ejemplo, la actividad a pH ácido de la PEP de *Aspergillus niger* le permite ejercer su acción detoxificadora sobre el gluten en el estómago, llegando la mayoría de los péptidos ya hidrolizados al duodeno. En la parte alta del intestino, donde tiene lugar la digestión y absorción de las proteínas, las PEPs con actividad óptima alrededor del pH neutro, como la de *F. meningosepticum* y la de *Myxococcus xanthus*, realizarían la proteólisis de aquellos péptidos que no hubieran sido hidrolizados. En este caso, las enzimas que sean sensibles a la acidez deberían ser protegidas del ambiente gástrico con una cubierta entérica, siendo liberadas al lumen intestinal cuando lleguen al duodeno. Asimismo, habría que comprobar que las PEP activas en condiciones gástricas son resistentes a la pepsina y las que ejercen su acción proteolítica en condiciones duodenales son estables frente a las proteasas presentes en el intestino.

Por otra parte, se ha comprobado que el empleo de otras glutenasas distintas de las PEPs podría aumentar la capacidad detoxificadora de una PEP que se administrara conjuntamente. En este sentido, se ha demostrado que una endoproteasa denominada EP-B2, aunque es incapaz de degradar algunos de los péptidos inmunotóxicos ricos en prolina, permite aumentar la eficacia de la PEP de *F. meningosepticum* administrada en el mismo preparado oral, observándose una rápida detoxificación del gluten en condiciones gastrointestinales simuladas.

Además de ser utilizadas como terapia oral para los enfermos celíacos, las PEPs están siendo usadas para detoxificar el contenido en gluten de los alimentos antes de que sean ingeridos, especialmente en aquellos que contienen cantidades pequeñas, aunque significativas, de gluten. En este sentido, se ha indicado la capacidad de las proteasas de ciertos lactobacilos para romper los péptidos ricos en prolina presentes en el gluten, habiéndose demostrado recientemente que el consumo de pan tratado con estas enzimas es bien tolerado por pacientes celíacos, al menos a corto plazo.

→ PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA

Una vez determinada la eficacia que presentan las PEPs acerca de su capacidad detoxificadora del gluten, el siguiente paso es comenzar con los ensayos para determinar la seguridad a largo plazo de la enzima (o de la mezcla enzimática) que se elija como candidato para la terapia en desarrollo. Estos ensayos deberán ser primero realizados en animales y posteriormente en humanos. Sin embargo, la ausencia de un animal modelo para la enfermedad celíaca hace que la evaluación preclínica de un agente terapéutico en proceso experimental esté limitada a los estudios *in vitro* y, en algunos casos, a las medidas farmacodinámicas en humanos sanos. Además, en cuanto al modo de acción, un candidato clínico para el tratamiento de la enfermedad celíaca debería satisfacer criterios de seguridad que deberían haber sido determinados en animales. Esto incluye tanto una buena tolerancia oral y sistémica del agente, como ausencia de antigenicidad y localización del principio activo en el aparato digestivo. En este sentido, hay que tener en cuenta que algunas proteasas con interés farmacológico para el tratamiento de la enfermedad celíaca (como la EP-B2, componente de la cebada) están presentes en la dieta humana, por lo que ya han demostrado que no presentan riesgos para la salud.

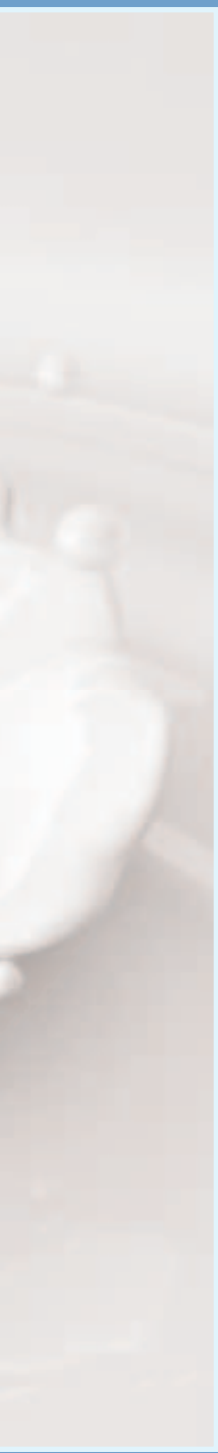
Por lo tanto, todavía hacen falta numerosos estudios para conseguir desarrollar un preparado farmacéutico que sea eficaz y seguro. Los resultados obtenidos hasta el momento son muy esperanzadores y hacen suponer que dicha terapia, aunque no curará la enfermedad, sí conseguirá aumentar la calidad de vida de los pacientes celíacos, permitiéndoles consumir cantidades controladas de gluten. ■

Bibliografía de consulta

- Bethune MT, Strop P, Tang Y, Sollid LM, Khosla C. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease. *Chem Biol.* 2006; 13(6): 637-47
- Bethune MT, Khosla C. Parallels between pathogens and gluten peptides in celiac sprue. *PLoS Pathog.* 2008; 4(2): e34
- Brandt I, Scharpé S, Lambeir A-M. Suggested functions for prolyl oligopeptidase: a puzzling paradox. *Clin Chim Acta.* 2007; 377(1-2): 50-61
- Cerf-Bensussan N, Matysiak-Budnik T, Cellier C, Heyman M. Oral proteases: a new approach to managing coeliac disease. *Gut.* 2007; 56(2): 157-60
- De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, De Simone C, Silano M, De Vincenzi M, Losito I, Gobbetti M. VSL Probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762(1): 80-93
- Gass J, Vora H, Bethune MT, Gray GM, Khosla C. Effect of barley endoprotease EP-B2 on gluten digestion in the intact rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 318(3): 1178-86
- Gass J, Khosla C. Prolyl endopeptidases. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(3): 345-55
- Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 472-80.
- Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(17): 1731-43
- Matysiak-Budnik T, Candalh C, Cellier C, Dugave C, Namane A, Vidal-Martinez T, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Limited efficiency of prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology.* 2005; 129(3): 789-96
- Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endopeptidase in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut.* 2008; 57(1): 25-32
- Mowat AM. Coeliac disease—a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet.* 2003; 361(9365): 1290-2
- Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, De Vincenzi M, De Bari MD, Palmisano F, Maurano F, Gianfrani G, Gobbetti M. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(14): 4499-507
- Rollán G, De Angelis M, Gobbetti M, de Valdez GF. Proteolytic activity and reduction of gliadin-like fractions by sourdough lactobacilli. *J Appl Microbiol.* 2005; 99(6): 1495-502
- Shan L, Molberg, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002; 297(5590): 2275-9
- Shan L, Marti T, Sollid LM, Gray GM, Khosla C. Comparative biochemistry analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for celiac sprue. *Biochem J.* 2004; 383(2): 311-8
- Siegel M, Bethune MT, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, Stuge TB, Gray GM, Lee PP, Khosla C.

- Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chem Biol.* 2006; 13(6): 649-58
- Sollid LM, Khosla C. Future therapeutics options for celiac disease. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2(3): 140-7
 - Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, van Veelen P, Edens L, Koning F. Highly efficient degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac sprue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 291(4): G621-9
 - Stepniak D, Koning F. Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating!. *Trends Biotechnol.* 2006; 24(10): 433-4
 - Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut.* 2006; 55(7): 1037-46





Campos de investigación: uso de probióticos

AUTORES

Yolanda Sanz

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (CSIC).

Ascensión Marcos

Instituto del Frío (CSIC).

Esther Nova

Instituto del Frío (CSIC).

CORRESPONDENCIA

Yolanda Sanz

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (CSIC).

Apartado de correos 73

46100 Burjassot. Valencia

E-mail: yolsanz@iata.csic.es

Resumen

La enfermedad celíaca es una enteropatía en la que intervienen factores genéticos y ambientales. Estudios epidemiológicos indican que factores ambientales que alteran la composición de la microbiota intestinal como la alimentación y la incidencia de infecciones están implicados en el riesgo de padecer EC. La lactancia materna parece ejercer un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad. A su vez, el tipo de lactancia modula el proceso de colonización de la microbiota intestinal, que constituye un estímulo esencial para el desarrollo de las defensas. Además, se ha demostrado que los pacientes celíacos presentan alteraciones en la composición de la microbiota intestinal. La administración de probióticos y prebióticos a pacientes celíacos e individuos de riesgo podría contribuir a:

- el restablecimiento del equilibrio intestinal; y
- la modificación del fenotipo de intolerancia al gluten por mecanismos de inmunomodulación.

→ INTRODUCCIÓN

La microbiota o flora intestinal constituye un complejo ecosistema, integrado por más de 500 especies bacterianas, que evoluciona e interacciona de forma dinámica con los factores genéticos y ambientales (dieta) a los que está expuesto el hospedador. La microbiota comensal ejerce funciones protectoras, metabólicas y tróficas que mejoran las funciones fisiológicas, el estado nutricional y las defensas del organismo. Como consecuencia, existe un creciente interés en el diseño de alimentos funcionales que favorezcan el desarrollo de la microbiota beneficiosa, mediante la administración de cepas seleccionadas (probióticos) o de polisacáridos complejos (prebióticos) que favorezcan el desarrollo de la flora deseable. Las bifidobacterias y los lactobacilos son integrantes de la microbiota intestinal residente o en tránsito aportada por la dieta, y constituyen actualmente los principales probióticos comercializados para el consumo humano. Éstos se definen como microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas ejercen efectos beneficiosos sobre la salud del hospedador.

La enfermedad celíaca es una patología compleja en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos y medioambientales. La identificación de elementos ambientales que constituyan factores de riesgo es clave para el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas, coadyuvantes o alternativas a la dieta exenta de gluten. Actualmente, la composición de la microbiota intestinal está siendo investigada como posible factor implicado en el riesgo, la etiología o las complicaciones de la EC. En este sentido, la identificación de las interacciones entre componentes específicos de la microbiota, la dieta, el sistema inmunitario y la predisposición genética del individuo pueden constituir la base del futuro desarrollo de probióticos y prebióticos dirigidos al colectivo de celíacos y a la población de riesgo.

La lactancia materna está relacionada con el retraso en la presentación de la EC

→ MICROBIOTA INTESTINAL, PROBIÓTICOS Y RIESGO DE PADECER EC

Estudios epidemiológicos sugieren que elementos ambientales que interaccionan con la microbiota intestinal, como las pautas de alimentación durante los primeros estadios de la vida (lactancia e introducción del gluten en la dieta) y la incidencia de infecciones pueden contribuir al riesgo de desarrollar la EC. La lactancia materna es uno de los elementos ambientales relacionado con el retraso en la presentación de la enfermedad o la reducción del riesgo de desarrollo de la misma (Ivarsson et al., 2002). La protección ejercida por la leche materna puede ser fruto, tanto del efecto de sus componentes bioactivos (inmunoglobulinas, hormonas, compuestos antimicrobianos, prebióticos, etc.), como de su influencia sobre el proceso de colonización microbiana del tracto gastrointestinal del recién nacido.

La microbiota de los niños alimentados con leche materna está compuesta mayoritariamente por bifidobacterias, mientras que la de los alimentados con fórmulas infantiles presenta una composición más heterogénea. Este proceso constituye la principal forma de exposición del neonato al estímulo que suponen los agentes microbianos.

La falta de exposición a ciertos estímulos microbianos se ha relacionado con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones y antígenos de la dieta, y con la predisposición a sufrir enfermedades de base inmunológica (atopías, enfermedades autoinmunes, etc.) (Kalliomäki et al., 2003). Por el contrario, un adecuado proceso de colonización parece contribuir a la regulación de la permeabilidad, el mantenimiento del equilibrio del ecosistema intestinal y al desarrollo del sistema inmunitario.

En los recién nacidos sanos el sistema inmune se considera en general inmaduro comparado con el de los adultos. Entre las subpoblaciones del recién nacido destaca un extenso pool de linfocitos T naive no activados. La maduración de las células T ocurre en el intestino neonatal y el repertorio del TcR se ve influido por los antígenos del lumen. El encuentro con antígenos bacterianos juega un papel significativo a este nivel y en la polarización de respuestas inmunes y perfil de citoquinas predominante en el intestino. Los neonatos tienden a mostrar una polarización Th2 de sus células T, que, si no se regula eficazmente, puede generar un fenotipo alérgico. Por el contrario, si no se alcanza un adecuado equilibrio Th1/Th2 y se produce una polarización Th1, se puede favorecer el desarrollo de autoinmunidad y enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn y la EC. En este contexto, se están llevando a cabo investigaciones centradas en la identificación del efecto de la lactancia sobre el patrón de colonización intestinal, el estado inmunológico y el desarrollo de la enfermedad en recién nacidos y lactantes de riesgo. Estos estudios permitirán la identificación de pautas de alimentación y el diseño de alimentos funcionales basados en probióticos que puedan constituir la base de estrategias de prevención.

La administración de probióticos en esta etapa puede proporcionar señales de maduración al tejido linfóide para que sea capaz tanto de desarrollar tolerancia a antígenos de la dieta y microorganismos comensales como de generar una respuesta inmune activa para la eliminación de patógenos que pudieran favorecer el desarrollo de la EC.

→ MICROBIOTA INTESTINAL Y PROBIÓTICOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Estudios recientes indican que la presentación de la EC conlleva alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y en su actividad metabólica. Las alteraciones detectadas previamente en la composición de la microbiota intestinal de pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn) se han relacionado con su etiopatogenia.

Asimismo, se han identificado componentes específicos de la microbiota responsables de las respuestas inflamatorias, como *Bacteroides vulgatus* y cepas de *Escherichia coli* invasivas y con alta capacidad de adhesión al epitelio intestinal. Por el contrario, la administración de probióticos y prebióticos ha ejercido efectos positivos en casos de reservoritis o pouchitis y colitis ulcerosa, mediante desplazamiento de bacterias patógenas y la estimulación de la producción de citoquinas reguladoras de la inflamación.

En la actualidad todavía se desconoce el papel que los microorganismos potencialmente perjudiciales pueden desempeñar en la patogénesis de la EC, y si estas alteraciones son un factor desencadenante o una consecuencia secundaria de la misma. No obstante, los avances científicos en torno a las interacciones entre la microbiota intestinal y el hospedador indican que los microorganismos oportunistas o patógenos pueden contribuir a los procesos de inflamación y autoinmunidad por diversas vías:

- Aumentando la permeabilidad del epitelio y favoreciendo, de este modo, el paso de los antígenos de la luz intestinal a la submucosa y su interacción con las células presentadoras de antígenos.
- Generando una respuesta inmunológica por similitud molecular con autoantígenos del hospedador.
- Interaccionando con receptores transmembrana ("Toll-like receptors"), responsables de la activación de la respuesta inmune innata y cruciales para la inducción del fenotipo Th1/Th2 de la inmunidad adquirida.

En el caso concreto de la EC, se ha sugerido el desarrollo de marcadores de autoinmunidad por similitud entre fragmentos inmunogénicos de las gliadinas y proteínas específicas de adenovirus, aunque no hay pruebas directas de ello. Asimismo, se ha postulado que las infecciones víricas podrían promover el aumento de la permeabilidad no selectiva y el contacto de los péptidos tóxicos del gluten con la transglutaminasa tisular y las células del sistema inmunológico.

La inmunidad celular es la principal implicada en la aparición del daño intestinal en la EC. Diversos péptidos derivados de las gliadinas activan linfocitos T infiltrados en la lámina propia intestinal induciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias, en particular interferón- γ (IFN- γ), lo que conduce a una importante remodelación tisular.

Por otra parte, diversos autores han puesto de manifiesto el papel de la IL-10 y de las células Treg en la regulación de la activación por gliadina de la respuesta inmune celular. En biopsias o en células T aisladas de pacientes celíacos y estimuladas con gliadina, la presencia de IL-10 suprime tanto la proliferación antígeno-específica como la producción de IFN- γ . Estos resultados ofrecen nuevas perspectivas para el diseño de estra-

La inmunidad celular es la principal implicada en la aparición del daño intestinal en la EC

tegrías terapéuticas basadas en la modulación inmune por IL-10. Así, aquellos probióticos con capacidad para aumentar la producción de IL-10 o disminuir la de citoquinas propias de respuestas tipo Th1 como IFN- γ podrían resultar provechosos.

Varios estudios señalan la capacidad de las bacterias comensales para inducir la producción de citoquinas reguladoras por células de tejido linfoide cultivadas *in vitro*, frente a las citoquinas de tipo Th1 cuya liberación se induce por bacterias patógenas. En este sentido, se ha observado en un estudio reciente que el consumo de *B. infantis* 35624 en ratones sanos y en ratones knock out para IL-10 (modelo de colitis ulcerosa) produce una inmunomodulación que depende del estado inflamatorio del huésped y da lugar a una reducción significativa de los niveles de IFN- γ y TNF- α en las placas de Peyer de los ratones con inflamación intestinal. También se ha comprobado que algunas cepas probióticas o algunos de sus componentes estructurales pueden modular de diversas formas la función de las células dendríticas, dando lugar finalmente a un aumento de la producción de IL-10 y de células reguladoras. Así, se ha observado que las bacterias *Bifidobacterium infantis* 35624 y *Lactobacillus salivarius* estimulan la secreción de IL-10 y TNF- α *in vitro* por células dendríticas y *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus casei* muestran capacidad para dirigir el desarrollo de células Treg e incrementar la producción de IL-10 inhibiendo, al mismo tiempo, la proliferación de células T.

Los efectos inmunomoduladores de los probióticos son dependientes de la cepa, por lo que la comunidad científica está sugiriendo la necesidad de crear una base de datos o tabla periódica de los microbios, clasificando sistemáticamente los efectos sobre la red de citoquinas y quimioquinas de cada una de las múltiples cepas que se están estudiando y que pueda servir de ayuda para seleccionar las preparaciones microbianas más adecuadas para poder tratar cada patología o condición inflamatoria.

Un estudio reciente ha investigado el potencial inmunomodulador de 20 cepas probióticas en un modelo experimental de colitis en ratón. Este estudio encontró que aquellas cepas que demostraron una mayor capacidad para provocar un aumento *in vitro* de la producción de IL-10 y disminución de IL-12 son las que ofrecen una mejor protección *in vivo* frente a la colitis (Foligne et al., 2007). Un comportamiento similar del compuesto probiótico VSL#3, que contiene 4 cepas de lactobacilos, 3 de bifidobacterias y 1 de estreptococo, ha sido descrito en un modelo de diabetes autoinmune de ratón.

En definitiva, las evidencias acumuladas parecen indicar que las alteraciones de la permeabilidad del epitelio intestinal así como la proporción o equilibrio entre células T efectoras y células T reguladoras son factores cruciales en el control de los desórdenes inflamatorios, tanto mediados por respuestas Th1 como por respuestas Th2 y que el mecanismo de acción de los probióticos parece radicar en la influencia sobre dichos procesos.

Las evidencias expuestas permiten, por tanto, atribuir a la composición de la microbiota intestinal y al proceso inicial de colonización una función importante en el desencadenamiento y regulación de las enfermedades con base inmunológica y, entre ellas, posiblemente de la EC. Las investigaciones que actualmente se están desarrollando en torno a las funciones de componentes específicos de la microbiota en la patogénesis y riesgo de sufrir la enfermedad permitirán el futuro desarrollo de estrategias de intervención nutricional basadas en alimentos funcionales (probióticos y prebióticos) con fines preventivos o terapéuticos.

→ **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos 200570F0091, 200570F0093 (Intramural de Frontera del CSIC) y AGL-2005-05788-C02-01 (CICYT). ■

Bibliografía de consulta

- Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, Candeloro P, Bonato V, Marzotti S, Corneli RB, Ferretti E, Gulino A, Grasso F, De Simone C, Di Mario U, Falorni A, Boirivant M, Dotta F. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia*. 2005;48(8):1565-75
- Foligne B, Nutten S, Grangette C, Dennin V, Goudercourt D, Poirer S, Dewulf J, Brassart D, Mercenier A, Pot B. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(2): 236-43
- Gianfrani C, Levings MK, Sartirana C, Mazzarella G, Barba G, Zanzi D, Camarà A, Iaquinio G, Giardullo N, Auricchio S, Troncone R, Roncarolo MG. Gliadin-specific type 1 regulatory T cells from the intestinal mucosa of treated celiac patients inhibit pathogenic T cells. *J Immunol*. 2006; 177(6): 4178-86
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361(9356):512-9.
- Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA, Knight SC, Stagg AJ. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 2004; 53(11): 1602-9
- Ivarsson A, Hernall O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(5):914-21
- Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984; 160 (5): 1544-57
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9372):1869-71
- Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol*. 2007; 56(12):1669-74
- O'Hara AM, O'Regan P, Fanning A, O'Mahony C, Macsharry J, Lyons A, Bienenstock J, O'Mahony L, Shanahan F. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology*. 2006; 118(2): 202-15
- O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, Kavanagh E, Kirwan WO, Redmond HP, Collins JK, Shanahan F. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290(4): G839-45
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(4): 658-72
- Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, Levings MK, Stefanile R, De Giulio B, Iaquinio G, Giardullo N, Auricchio S, Roncarolo MG, Troncone R. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut*. 2005; 54(1): 46-53
- Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Toriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel

electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007; 51(3):562-8

- Sartor BR. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterol.* 2004; 126 (6):1620-1633
- Sheil B, MacSharry J, O'Callaghan L, O'Riordan A, Waters A, Morgan J, Collins JK, O'Mahony L, Shanahan F. Role of interleukin (IL-10) in probiotic-mediated immune modulation: an assessment in wild-type and IL-10 knock-out mice. *Clin Exp Immunol.* 2006;144(2):273-80
- Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(6): 1260-7
- Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(10):2333-40

Conclusiones

1º

Necesidad de poner en marcha un protocolo de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. Motivos:

- 1.** Alta prevalencia: Afecta al 1% de la población, siendo, sin duda, la enfermedad digestiva crónica más frecuente en nuestro medio. Esto supone la existencia potencial de 10 pacientes celíacos por cada mil personas en el cupo del médico de Atención Primaria.
- 2.** Infradiagnóstico: Según estos datos, alrededor de 50.000 madrileños podrían padecerla, aunque el porcentaje de pacientes diagnosticados no supera el 10 %.
- 3.** La baja sospecha diagnóstica en las formas atípicas de presentación (en más del 50% nada tiene que ver con las típicas diarreas), tanto en el niño como en el adulto, contribuye sensiblemente a mantener una alta población celíaca sin diagnosticar.
- 4.** Un mayor conocimiento por parte del médico de Atención Primaria de las formas clínicas no clásicas permitirá un diagnóstico y tratamiento precoces con las consiguientes ventajas, tanto sanitarias como sociales, laborales y de carácter económico.
- 5.** Un diagnóstico precoz evita las complicaciones severas tales como anemia, osteoporosis, miopatía, neuropatías y la complicación más grave, que es el linfoma intestinal.
- 6.** El factor genético conlleva que dentro de una misma familia pueda haber varios miembros afectados.
- 7.** Enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, etc., pueden asociarse a la enfermedad celíaca, por lo que su detección precoz permitirá, a veces, evitar la aparición de estas inmunopatías, y en su defecto, favorecerá su mejor control. Los pacientes con estas enfermedades, junto a los familiares de pacientes celíacos, constituyen una población de alto riesgo en los que hay que mantener un alto grado de sospecha.
- 8.** Absentismo escolar y laboral existente debido a las múltiples y simultáneas formas de presentación, y a la aparición de complicaciones que incapacitan al enfermo celíaco sin diagnosticar para el desarrollo de una vida normalizada.
- 9.** Alto coste sanitario del paciente celíaco sin diagnosticar y sin tratar, que durante largos períodos de tiempo acuden reiteradamente a médicos de distintas especialidades hasta que, finalmente, se establece el diagnóstico definitivo con una demora superior a los 5 años.

2º

Con el fin de facilitar el tratamiento, es decir, la dieta sin gluten, sería preciso tomar las siguientes medidas:

1. Impulsar la elaboración de normativas más precisas sobre el etiquetado de productos alimenticios.
2. Contribuir a perfeccionar los métodos analíticos de detección de gluten.
3. Promover acciones ante las empresas alimentarias, para que los productos especiales sin gluten sean más accesibles, tanto desde el punto de vista económico como de disponibilidad.
4. Formar sobre la enfermedad celíaca y la dieta sin gluten a manipuladores de alimentos, hosteleros, enfermeros y dietistas
5. Impulsar la aplicación de la normativa referente a la disposición de menús sin gluten, en comedores escolares y promover la ampliación de su ámbito de aplicación a otro tipo de centros.
6. Instar al Ministerio de Sanidad para introducir las medidas necesarias en el desarrollo de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos para que los prospectos de estos informen adecuadamente tanto si el medicamento contiene gluten como si no.

3º

Creación de una RED que coordine e impulse la investigación en España.

Glosario de abreviaturas

APPCC (o HACCP): Sistema de Análisis de Peligros y Puntos de Control Crítico (Hazard Analysis and Critical Control Points).

AA_tTG: Anticuerpo antitransglutaminasa tisular de clase IgA.

AC: Asociación de Celíacos.

AGA: Anticuerpos anti gliadina.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

Anti-CD52: Anticuerpo monoclonal frente a CD52 (molécula de membrana expresada por timocitos, linfocitos, monocitos, etc.).

Anti-TPO: Anti-peroxidasa tiroidea.

AR: Artritis reumatoide.

BOE: Boletín Oficial del Estado.

CAI: Colangitis autoinmune.

CBP: Cirrosis biliar primaria.

CCMAS: Comité del Codex (Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling).

CD103: Molécula de membrana que caracteriza células que migran al intestino.

CD3: Molécula de membrana. Acompaña al receptor específico de antígeno de las células T.

CD4: Molécula de membrana, coreceptor para la activación de las células T cooperadoras (o restringidas por MHC de clase II).

CD8: Molécula de membrana, coreceptor para la activación de las células T citolíticas (o restringidas por MHC de clase I).

CEP: Colangitis esclerosante primaria.

CNB-CSIC: Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

CTLA4: Molécula reguladora negativa de la activación de células T.

DEG: Dieta exenta de gluten.

DM: Diabetes mellitus.

DSG: Dieta sin gluten.

EA: Enfermedades autoinmunes.

EC: Enfermedad celíaca.

ECR: Enfermedad celíaca refractaria.

ECR-II: Enfermedad celíaca refractaria de clase II.

ECCR: Enfermedad celíaca donal refractaria.

ELISA-R5: Técnica de enzimoimmunoensayo que utiliza el anticuerpo monoclonal R5 para la detección de gluten en alimentos.

EMA: Anticuerpos antiendomisio.

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

FDA: Food and Drugs Administration.

GEA: Gastroenteritis aguda.

HACCP: (Ver APPCC).

HAI: Hepatitis autoinmune.

HLA: Antígenos leucocitarios humanos (Human leukocyte antigen).

HLA-DQ2: Marcador genético (antígeno heterodímero DQ2).

HLA-DQ8: Marcador genético (antígeno heterodímero DQ8).

HLA-DR: Antígenos leucocitarios humanos de clase II.

HLA-DRB1*0301: Alelo 0301 del HLA-DRB1.

HLA-DRB1*0304: Alelo 0304 del HLA-DRB1.

HLA-DRB1*0401: Alelo 0401 del HLA-DRB1.

HP: *Helicobacter pylori*.

HSP-70: Proteína de choque térmico 70 (Heat Shock Protein).

IBD6: Enfermedad inflamatoria intestinal.

IBPs: Inhibidores bomba de protones.

IFN: Interferón.

IFN γ : Interferón gamma.

Ig α : Inmunoglobulina α .

Ig γ : Inmunoglobulina γ .

IL-12: Interleucina 12.

IL-6: Interleucina 6.

KIR: (Killing Ig-like) Receptor tipo Ig para la citólisis (expresado por células NK o asesinas naturales).

LIEs: Linfocitos intrapetileiales.

L-SELECTIN: Molécula de adhesión, familia de las selectinas, expresada por leucocitos.

Lt α : Linfotaxina alfa.

LTAE: Linfoma T asociado a enteropatía.

MBL2: Lectina que se une a manosa tipo 2 (Mannose-binding lectin).

MIC: Proteína tipo MHC de clase I (MIC-A, MICA*5.1, y MIC-B son variantes).

MIF: Factor inhibidor de crecimiento de macrófagos.

MMP: Metaloproteinasas.

MYOIXB: Gen de la miosina 9B.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEPs: Prolil-endopeptidasas.

SII: Síndrome de intestino irritable.

SNP: Polimorfismo de un sólo nucleótido (single nucleotide polymorphism).

TACQOL: Technisch Natuurkundig Onderzoek-Academisch Ziekenhuis Leiden Children's Quality of Life Questionnaire.

TCR: Receptor de célula T (T cells receptor).

TGF: Factor de crecimiento derivado de células transformadas.

TGt: Transglutaminasa tisular.

Th1: Perfil de citocinas producido por células CD4 cooperadoras de los macrófagos y otras células T.

Th2: Perfil de citocinas producido por células CD4 cooperadoras de las células B.

TNF: Factor de necrosis tumoral (Tumor necrosis factor).

TSI: Inmunoglobulina estimulante del tiroides.

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

TTG: Transglutaminasa tisular.

VSL#3: Mezcla de prebióticos (producido por VSL#3 Pharmaceuticals, E.E. U.U. Contiene lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos).