

[r e v i s i ó n]

Actualización en enfermedad celíaca: diagnóstico y actuación clínica y dietética

Isabel Polanco Allué

Catedrática de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma. Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Palabras clave

enfermedad celíaca,
gluten, diagnóstico,
dieta sin gluten

>>RESUMEN

La enfermedad celíaca es una alteración sistémica de carácter autoinmune, desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas, en individuos con predisposición genética (principalmente HLA), caracterizada por una combinación variable de: manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de enfermedad celíaca, haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8 y enteropatía. Los anticuerpos específicos comprenden autoanticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2, anticuerpos antiendomiso y anticuerpos antipeptidos deamidados de gliadina. En la infancia y adolescencia, la biopsia intestinal podría omitirse en sujetos sintomáticos con títulos de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo 2 de clase IgA diez veces superiores al punto de corte, verificados por anticuerpos antiendomiso y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos. Solo en este supuesto se podría realizar el diagnóstico e iniciar la dieta sin gluten. En todos los demás casos es obligatoria la biopsia intestinal, antes de retirar el gluten de la dieta, para evitar diagnósticos incorrectos. Una vez diagnosticada la enfermedad, el único tratamiento eficaz es una dieta estricta sin gluten durante toda la vida, debiendo recomendarse tanto a los pacientes sintomáticos como a los que no tienen síntomas. Un hecho fundamental para apoyar la realización de una dieta estricta sin gluten es la prevención de complicaciones que se han evidenciado, especialmente en la edad adulta, como son osteopenia y/o osteoporosis, abortos de repetición, retrasos de crecimiento fetal intrauterino, infertilidad y un elevado riesgo de neoplasias en el tracto digestivo, principalmente. Todas estas complicaciones son la mayoría de las veces reversibles al seguir correctamente la dieta exenta de gluten. En los últimos años se están investigando otras posibles estrategias de utilidad terapéutica, distintas a la dieta sin gluten. Sin embargo, antes de su aplicación clínica deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

Nutr Clin Med 2015; IX 2): 145-156
DOI: 10.7400/NCM.2015.09.2.5027

Correspondencia

Isabel Polanco Allué. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid
E-mail: ipolanco.hulp@salud.madrid.org

Key words

coeliac disease,
gluten, diagnosis,
gluten-free diet

>>ABSTRACT

CD is an immune-mediated systemic disorder elicited by gluten and related prolamines in genetically susceptible individuals and characterised by the presence of a variable combination of gluten-dependent clinical manifestations, CD-specific antibodies, HLA-DQ2 or HLA-DQ8 haplotypes, and enteropathy.

CD-specific antibodies comprise autoantibodies against TG2, including endomysial antibodies (EMA), and antibodies against deamidated forms of gliadin peptides (DGP). In children and adolescents with signs or symptoms suggestive of CD and high anti-TG2 titers with levels >10 times ULN, the likelihood for villous atrophy (Marsh 3) is high. Only in this situation, the paediatric gastroenterologist may discuss with the parents and patient (as appropriate for age) the option of performing further laboratory testing (EMA, HLA) to make the diagnosis of CD without biopsies. The most serious potential complication from long-standing CD is malignancy. The risk of developing a small intestinal lymphoma is increased only in patients on a reduced gluten or normal diet. A strict gluten-free diet has become the cornerstone of the management of CD patients and must be recommended for life in both, symptomatic and asymptomatic individuals.

Nutr Clin Med 2015; IX 2): 145-156
DOI: 10.7400/NCM.2015.09.2.5027

DEFINICIÓN

En la actualidad se considera a la enfermedad celíaca (EC) como un trastorno sistémico mediado inmunológicamente, provocado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles y caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía¹⁻³. La retirada del gluten de la dieta se asocia a la desaparición de los síntomas, negativización de los anticuerpos específicos y normalización de la mucosa intestinal en la gran mayoría de los pacientes⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios llevados a cabo en los últimos años han objetivado una prevalencia de EC de 1:100, con un rango entre 0,5-2%. Estos datos se han obtenido a partir de diferentes estudios de despistaje realizados en población sana asintomática, existiendo un gran número de personas celíacas sin diagnosticar (según diversos estudios por cada caso diagnosticado hay entre 5 y 10 sin diagnosticar), probablemente debido a la alta frecuencia de formas atípicas y asintomáticas⁵⁻⁹. La enfermedad afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer/varón es 2/1.

ETIOPATOGENIA

La EC es inducida por la ingesta de gluten, fracción proteica de los granos de los cereales. Estas proteínas están presentes en el endospermo de estos granos, y se pueden clasificar en 4 fracciones de acuerdo a su solubilidad: albúminas (solubles en agua), globulinas (solubles en solución salina), gliadinas (solubles en alcohol) y gluteninas (solubles en ácidos, bases, detergentes etc.). Las gliadinas y las gluteninas de los granos de trigo constituyen las denominadas "prolaminas", al igual que sus homólogas del centeno, cebada y avena: secalina, hordeína y avenina, respectivamente. El gluten es una proteína barata y de bajo valor nutritivo, a pesar de ser la base del pan. Probablemente es el alimento más antiguo y con mayor distribución entre todas las culturas. El gluten posee capacidad de elasticidad, llamada también "fuerza de la masa", y capacidad de retener aire en la matriz proteica, lo que lo hace idóneo para la elaboración del pan. Se obtiene por el lavado continuo de la masa hecha con harina y agua, secándola después a temperaturas no muy elevadas.

El término "gluten" se utiliza para nombrar tanto a las prolaminas del trigo como a las demás prolaminas contenidas en otros cereales y tanto unas como otras se caracterizan por un alto contenido en residuos de los aminoácidos prolina y

glutamina, los cuales contienen ciertos fragmentos tóxicos, capaces de estimular una respuesta inmune inadecuada, con lesión intestinal, en la mayoría de los pacientes con EC. Aunque recientemente se ha puesto en entredicho la toxicidad de la avena, no se dispone de estudios concluyentes.

Determinadas moléculas no digeridas de gliadina, como un péptido de una fracción de α -gliadina formado por 33 aminoácidos, son resistentes a la degradación gástrica, pancreática, e intestinal por las proteasas de la membrana del borde en cepillo en el intestino humano y, por tanto, permanecen en el lumen intestinal después de la ingesta del gluten. Estos péptidos pasan a través de la barrera epitelial del intestino, posiblemente durante infecciones intestinales o cuando hay un aumento de la permeabilidad intestinal, e interactúan con células presentadoras de antígenos en la lámina propia.

En pacientes celíacos, la respuesta inmune a las fracciones de gliadina da lugar a una reacción inflamatoria, principalmente en la parte superior del intestino delgado, que se caracteriza por la infiltración de la lámina propia y el epitelio con células inflamatorias y atrofia vellositaria^{10,11}. Esta respuesta está mediada por la inmunidad innata y adaptativa. La respuesta adaptativa está mediada por los linfocitos T CD4 + de la lámina propia que reconocen péptidos de gliadina, los cuales se unen a moléculas HLA de clase II (DQ2 o DQ8) que se expresan en las células presentadoras de antígeno; posteriormente las células T producen citocinas proinflamatorias, en particular interferón γ . La enzima transglutaminasa tisular deamida los péptidos de gliadina en el intestino, aumentando su inmunogenicidad.

La EC no se desarrolla a menos que una persona presente los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8, productos de dos de los genes HLA. Mas del 95% de los pacientes expresan HLA-DQ2, configurado en *cis* (codificado por HLA-DR3-DQA1*05:01-DQB1*02:01) o en *trans* (codificado por HLA-DR5-DQA1*05:05-DQB1*03:01 / DR7-DQA1*02:01-DQB1*02:02). Casi todo el resto de los pacientes son HLA-DQ8 (codificado por DQA1*03:01-DQB1*03:02). Algunos pacientes excepcionales expresan la mitad del haplotipo DQ2. La distintas combinaciones de los haplotipos HLA definen el mayor o menor riesgo para la enfermedad, con la mayor asociación para los homocigotos DQ2 (DR3-

DQA1*05:01-DQB1*02:01). Sin embargo, 30-40% de la población general, la mayoría de las cuales no han desarrollado la enfermedad celíaca, poseen HLA-DQ2 o DQ8; por lo tanto, su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad^{12,13}.

Los estudios realizados en hermanos y gemelos sugieren que la contribución de los genes HLA en el componente genético de la enfermedad celíaca es inferior al 50%. Se han identificado otros genes no HLA que pueden influir en la susceptibilidad para la enfermedad, pero su influencia en la herencia de la EC es mucho menor que la del HLA¹⁴. Hasta el momento no se ha encontrado relación entre el genotipo de los pacientes y la expresión clínica de la EC (fenotipo)¹⁵.

Además de los factores inmunológicos y genéticos, se han invocado otros factores ambientales aparte del gluten, capaces de jugar un papel etiotópico. En este sentido, son de gran interés dos recientes estudios prospectivos, diseñados específicamente para investigar la posibilidad de prevenir la EC mediante la introducción del gluten, según dos patrones diferentes, en etapas precoces de la vida^{16,17}. En ninguno de ellos se ha comprobado que la duración de la lactancia materna exclusiva y el momento de la introducción de la alimentación complementaria, se relacionen con la aparición de EC. Tampoco se ha observado que la introducción del gluten mientras se mantiene la lactancia materna ejerza algún efecto protector en el desarrollo de la enfermedad. De acuerdo con los resultados de ambos estudios, retrasar la introducción del gluten tampoco modifica el riesgo de EC en lactantes con predisposición genética, aunque su introducción tardía parece retrasar la edad de la aparición de la enfermedad¹⁷.

Utilidad diagnóstica de los marcadores genéticos

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son los HLA-DQ2 y DQ8, que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica y la evolución de la lesión intestinal.

El estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el protocolo inicial para el diagnóstico de la EC, aunque esta información podría ser muy útil en algunas situaciones como en los casos con sospecha clínica clara, pero

diagnóstico incierto, debido a que la histología de la biopsia intestinal o las pruebas serológicas son dudosas. También en los pacientes con serología positiva, aunque con biopsia de morfología normal, o para excluir la EC en pacientes que ya han comenzado una dieta sin gluten, dado que estos marcadores son los únicos que no se ven afectados por la exclusión del gluten. También son de utilidad para la selección de individuos de riesgo en grupos con frecuencia elevada de EC: familiares de pacientes celíacos, déficit aislado de IgA, diabetes mellitus tipo 1 o tiroiditis autoinmune.

DIAGNÓSTICO

En las recientes guías propuestas exclusivamente para niños y adolescentes por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)³ se diferencia claramente entre la actitud a seguir en pacientes sintomáticos y aquellos que presentan un riesgo genético o pertenecen a grupos de riesgo.

Debe contemplarse un posible diagnóstico de EC en niños y adolescentes con síntomas clásicos de malabsorción intestinal y afectación nutricional, pero también ante una amplia variedad de síntomas y/o signos no exclusivamente digestivos, tales como el retraso puberal, amenorrea,

anemia por déficit de hierro, náuseas o vómitos, dolor abdominal y/o distensión abdominal, estreñimiento crónico, etc. (Tabla I)

Las formas de presentación en el adulto son frecuentemente “atípicas”, caracterizadas por síntomas gastrointestinales vagos e inespecíficos. La anemia debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno, la infertilidad, los abortos de repetición o la depresión psíquica, así como la osteoporosis, aftas bucales, cansancio, astenia, dolores articulares o musculares, fracturas o polineuropatías, pueden constituir en la edad adulta signos o síntomas aislados de enfermedad.

Entre adultos con dispepsia funcional o síndrome de intestino irritable la prevalencia de enfermedad celíaca supera en algunos estudios el 10% de los casos.

Igualmente, debe sospecharse el diagnóstico en individuos asintomáticos con riesgo genético para padecer la enfermedad (Tabla II). Los familiares en primer grado tienen un 10% de riesgo de llegar a desarrollarla, y aumenta hasta el 50% en los que comparten idéntico fenotipo HLA que el caso control. En enfermedades asociadas con EC (Tabla II), como síndrome de Down y diabetes mellitus tipo I, el riesgo teórico es permanente.

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN LA EDAD DE PRESENTACIÓN

Niños	Adolescentes	Adultos
Síntomas		
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Anorexia • Vómitos • Dolor abdominal • Irritabilidad • Apatía • Introversión • Tristeza 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentemente asintomáticos • Dolor abdominal • Cefalea • Artralgias • Menarquia retrasada • Irregularidades menstruales • Estreñimiento • Hábito intestinal irregular 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia • Diarrea crónica • Dolor abdominal • Síndrome de intestino irritable • Dolores óseos y articulares • Infertilidad, abortos recurrentes • Parestesias, tetania • Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia
Signos		
<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición • Distensión abdominal • Hipotrofia muscular • Retraso póndero-estatural • Anemia ferropénica 	<ul style="list-style-type: none"> • Aftas orales • Hipoplasia del esmalte • Distensión abdominal • Debilidad muscular • Talla baja • Artritis, osteopenia • Queratosis folicular • Anemia por déficit de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición con o sin pérdida de peso • Edemas periféricos • Talla baja • Neuropatía periférica • Miopatía proximal • Anemia ferropénica • Hipertransaminemia • Hipoesplenismo

Serología

Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-tTG2) de clase IgA son los marcadores de elección para la detección serológica de la EC. Los anticuerpos antiendomiso de clase IgA (EmA), en manos expertas, tienen la mayor especificidad (98-100%) y relación de prevalencia de todos los tests serológicos para EC, por lo que deben considerarse como el patrón de referencia de los Ac específicos de EC.

Para evitar resultados falsamente negativos en presencia de un déficit sérico de IgA, el laboratorio debe analizar el nivel de IgA en suero, o determinar sistemáticamente los anti-tTG2 de clase IgG.

Además de los anti-tTG2 y los EmA, los anticuerpos séricos contra los péptidos deamidados de gliadina (anti-DGP), tanto clase IgA como IgG, son también específicos para la EC.

La relevancia clínica de unos anticuerpos anti-tTG2, EmA o anti-DGP positivos debe ser confirmada mediante biopsia intestinal, excepto en situaciones concretas. Concentraciones elevadas de anticuerpos anti-tTG2 predicen mejor la presencia de atrofia vellositaria que valores positivos bajos.

La detección serológica de la EC solo es fiable si el paciente sigue una dieta normal que contenga gluten. La experiencia de cada laboratorio y los

kits utilizados influyen en la eficacia de los test serológicos de diagnóstico.

La determinación de estos anticuerpos, por métodos de enzimoimmunoanálisis o de inmunofluorescencia, requiere un equipamiento y un personal entrenado no disponible en todos los laboratorios. Por ello, en un intento de extender la disponibilidad de los anticuerpos específicos, aumentando así las posibilidades de detectar casos no diagnosticados, se han desarrollado en los últimos años una serie de métodos inmunocromatográficos rápidos de lectura visual, que podrían ser utilizados "a la cabecera" del paciente. Inicialmente estos tests iban dirigidos a detectar anticuerpos antigliadina y/o anti-tTG2 de clase IgA e IgG³. Más recientemente se ha desarrollado otro método que permite la detección de anticuerpos anti-DGP (tanto de clase IgA como IgG), de similar eficacia^{18,19}, con la ventaja añadida de que determina conjuntamente IgA sérica.

Biopsias intestinales

Excepcionalmente, la biopsia intestinal podría omitirse en niños y adolescentes con claros síntomas de EC, tales como diarrea crónica y síndrome de malabsorción, con niveles de anti-TG2 ≥ 10 veces al valor de referencia en dos momentos distintos, verificados por EmA y positividad de HLA DQ2 y/o DQ8. En todos los demás casos las biopsias intestinales son necesarias para evitar diagnósticos incorrectos.

TABLA II. GRUPOS DE RIESGO

TABLA II. GRUPOS DE RIESGO	
Familiares de primer grado	
Pacientes con Enfermedades asociadas	
Enfermedades autoinmunes: <ul style="list-style-type: none">• Dermatitis herpetiforme• Diabetes tipo I• Déficit selectivo de IgA• Tiroiditis• Enfermedad inflamatoria intestinal• Síndrome de Sjögren• Lupus eritematoso sistémico• Enfermedad de Addison• Nefropatía por IgA• Hepatitis crónica• Cirrosis biliar primaria• Artritis reumatoide• Psoriasis, vitíligo y alopecia areata	Trastornos neurológicos y psiquiátricos: <ul style="list-style-type: none">• Encefalopatía progresiva• Síndromes cerebelosos• Demencia con atrofia cerebral• Leucoencefalopatía• Epilepsia y calcificaciones Otras asociaciones: <ul style="list-style-type: none">• Síndrome de Down• Fibrosis Quística• Síndrome de Turner• Síndrome de Williams• Enfermedad de Hartnup• Cistinuria

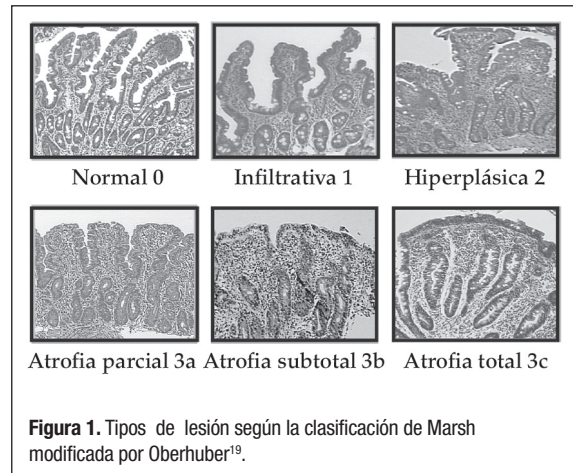
Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas se aconseja obtener al menos cuatro biopsias del duodeno y dos bulbares. Siempre debe de llevarse a cabo esta prueba antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta, siendo necesario disponer de un estudio de coagulación previo, ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de vitamina K.

El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer su tipo según la clasificación de Marsh, modificada por Oberhuber²⁰ (Figura 1). En esta clasificación los criterios anatomopatológicos, son los siguientes:

- Tipo Marsh 0: mucosa normal preinfiltrativa.
- Tipo Marsh 1: incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIE) (>25 LIE/100 enterocitos). En este caso se trata de una enteritis linfocítica cuya etiología puede ser muy variada e independiente de una EC: infección por *Helicobacter pylori*, consumo de antiinflamatorios no esteroideos, infecciones o enfermedad de Crohn, entre otras. La positividad de depósitos subepiteliales de tTG2 de clase IgA en mucosa o el aumento de células $\gamma\delta$ en los linfocitos T (citometría de flujo o inmunohistoquímica de la población linfocitaria duodenal), incrementan la probabilidad diagnóstica en aquellas escasas situaciones dudosas.
- Tipo Marsh 2: añade al tipo anterior la hiperplasia de criptas, tal y como se refleja en la figura 1.
- Tipo Marsh 3: corresponde a una linfocitosis intestinal de 40 linfocitos por cada 100 células epiteliales y se clasifica en tres subtipos, a, b y c, en función de la gravedad de la atrofia vellositaria (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total).

Solo las lesiones Marsh 2 y Marsh 3 se consideran compatibles con el diagnóstico de EC, pero no son específicas (figura 1). En la Tabla III se muestran algunas de las enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de EC, según el resultado de la biopsia intestinal.

De ahí la importancia del estudio genético (en caso de serología negativa y alta sospecha clí-



ca), para reforzar el diagnóstico y la necesidad de verificar la mejoría clínica tras la supresión de gluten de la dieta.

Prueba de provocación con gluten para confirmar el diagnóstico

Únicamente se realizará cuando existan dudas sobre la certeza del diagnóstico. Se recomienda seguimiento clínico y analítico en todos los casos. No es necesario repetir biopsias intestinales si el diagnóstico es inequívoco y hay buena respuesta clínica y serológica a la supresión del gluten de la dieta.

La prueba de provocación solo está indicada en casos dudosos, como lesión histológica tipo Marsh 1, individuos -DQ2 y -DQ8 negativos o marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha diagnóstica, consumiendo gluten.

La elevación de los autoanticuerpos durante la prueba de provocación, junto con la recaída clínica y/o histológica, permiten confirmar el diagnóstico de EC, sin necesidad de realizar nuevas biopsias intestinales.

TRATAMIENTO

La Dieta sin Gluten

Una vez diagnosticada la enfermedad, el único tratamiento eficaz es una dieta estricta sin glu-

TABLA III. ENFERMEDADES QUE DEBEN CONSIDERARSE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EC, SEGÚN EL RESULTADO DE LA BIOPSIA INTESTINAL

RESULTADOS BIOPSIA	ENTIDADES DIAGNÓSTICAS
Biopsia duodenal normal	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia pancreática. • Intolerancia a disacáridos. • Sobrecrecimiento bacteriano. • Patología funcional. • Colitis microscópica. • Malabsorción de ácidos biliares. • Anemia ferropénica por pérdidas.
Enteritis linfocítica	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por Helicobacter Pylori. • Lesión por AINE. • Parasitosis por Giardia Lamblia. • Enfermedad de Whipple. • Enfermedad de Crohn. • Enteropatía del SIDA. • Sobrecrecimiento bacteriano. • Enteritis eosinofílica. • Linfoma intestinal. • Hipo o agammaglobulinemia. • Amiloidosis. • Linfangiectasia intestinal. • Enteritis por radiación. • Hipertiroidismo. • Gastroenteritis infecciosa..
Atrofia vellositaria	<ul style="list-style-type: none"> • Esprúe tropical. • Enteropatía autoinmune. • Linfoma intestinal. • Parasitosis por Giardia Lamblia. • Intolerancias alimentarias en niños (p.e. intolerancia o alergia a las proteínas de la leche de vaca). • Enfermedad de injerto contra huésped. • Isquemia crónica del intestino delgado. • Déficit de IgA, especialmente si se asocia a sobrecrecimiento bacteriano.

ten durante toda la vida, debiendo recomendarse tanto a los pacientes sintomáticos como a los que no tienen síntomas.

Con la dieta sin gluten se consigue la mejoría de los síntomas aproximadamente a partir de las dos semanas, la normalización de los anticuerpos entre los seis y doce meses y la recuperación de las vellosidades intestinales en torno a los dos años de iniciado el tratamiento^{2,21}) (Tabla IV).

En los últimos años se están investigando otras posibles estrategias de utilidad terapéutica, distintas a la dieta sin gluten. Sin embargo, antes de

su aplicación clínica deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

¿Cómo se elabora una dieta sin gluten?

El paso inicial fundamental es la eliminación de la dieta del celíaco de cualquier producto que contenga como ingrediente harinas de trigo, cebada, centeno, avena, espelta, kamut y triticale y/o sus derivados (almidón, harina, panes, pastas alimenticias, etc.). En las tablas V y VI se muestran los alimentos que con seguridad contienen gluten o que pueden contenerlo.

TABLA IV. VENTAJAS DE SEGUIR UNA DIETA SIN GLUTEN

- Desaparecen los síntomas.
- Se normalizan los autoanticuerpos.
- Se recupera la lesión de la mucosa intestinal.
- Disminuye la incidencia de enfermedades autoinmunes.
- Se previene la aparición de complicaciones como: osteopenia y/o -osteoporosis, abortos de repetición, retrasos de crecimiento fetal intrauterino, infertilidad masculina y un elevado riesgo de neoplasias en el tracto digestivo, principalmente.
- Disminuye la presencia de aberraciones cromosómicas probablemente secundario a una situación de inflamación intestinal crónica.

La dieta sin gluten debe basarse, fundamentalmente, en los alimentos naturales y frescos que no contienen gluten, como carnes, pescados, huevos, leche y derivados, frutas, verduras y hortalizas, legumbres junto con los cereales sin gluten (maíz, arroz, mijo y sorgo), combinándolos entre sí de forma variada y equilibrada (Tabla VII).

Aunque los productos manufacturados sin gluten comercializados en varios países, entre ellos en España, son seguros^{22,23}, es preferible reservar el consumo de estos productos denominados “sin gluten” para situaciones concretas.

El Reglamento Bromatológico Nacional (Decreto nº 315/1994. Capítulo 29) establece la siguiente terminología:

Alimento exento de gluten: “Es el que contiene como ingredientes trigo, centeno, cebada o avena o variedades cruzadas de esas especies a las cuales se ha quitado la totalidad del gluten o aquellas en que todos los ingredientes normalmente presentes y que contienen gluten han sido sustituidos por otros ingredientes que no contienen gluten...”

“En la rotulación de los alimentos exentos de gluten se podrá incluir que “no contienen gluten” y utilizar el símbolo internacional del celíaco...”

¿Cómo se puede realizar una dieta sin gluten?

El **Codex Alimentario** establece como límite máximo de contenido en gluten, para que los productos considerados sin gluten, la cifra de 20

TABLA V. ALIMENTOS QUE CON SEGURIDAD CONTIENEN GLUTEN

- Pan, harina de trigo, cebada, centeno y avena.
- Bollos, pasteles, tartas.
- Galletas, bizcochos y productos de repostería.
- Pasta alimenticia: fideos, macarrones, tallarines, etc.
- Higos secos.
- Bebidas malteadas.
- Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, whisky, agua de cebada, algunos licores.
- Productos manufacturados en los que entre en su composición cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, féculas, sémolas, proteínas, etc.

TABLA VI. ALIMENTOS QUE PUEDEN CONTENER GLUTEN

- Embutidos: “chóped”, mortadela, chorizo, morcilla, etc.
- Productos de charcutería.
- Quesos fundidos, de untar, especiales para pizzas.
- Patés.
- Conservas de carne: albóndigas, hamburguesas.
- Conservas de pescado: en salsa, con tomate frito.
- Caramelos y golosinas.
- Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina.
- Frutos secos tostados o fritos con harina y sal.
- Algunos tipos de helados.
- Sucedáneos de chocolate.
- Salsas, condimentos y colorantes alimentarios.

TABLA VII. ALIMENTOS QUE NO CONTIENEN GLUTEN

- Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y de sabores, cuajada.
- Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido de calidad extra.
- Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite.
- Huevos.
- Verduras, hortalizas y tubérculos.
- Frutas.
- Arroz, maíz y tapioca, así como sus derivados.
- Topo tipo de legumbres.
- Azúcar y miel.
- Aceites y mantequillas
- Café en grano o molido, infusiones y refrescos de naranja, limón y cola.
- Toda clase de vinos y bebidas espumosas
- Frutos secos naturales.
- Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y todas las naturales.

ppm¹ y 200 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.

La cantidad mínima de gluten necesaria para inducir la aparición de síntomas no está establecida. La mayoría de los autores están de acuerdo en que las cantidades seguras se encuentran entre 10 y 50 ppm.

El Codex Alimentario establece como límite máximo 20 ppm y 200 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo. Esta normativa está actualmente en revisión, ya que se desconoce la cantidad máxima de gluten que puede consumir un paciente celíaco sin perjuicio para su salud. La cantidad mínima de gluten necesaria para inducir la aparición de síntomas no está aún del todo clara. Catassi, en 2007, publica que la ingesta de una dosis de gluten diaria menor de 50 mg no induce cambios significativos en la mucosa intestinal, pero 50 mg o más de gluten/día sí lo logran, a pesar de comprobar una variabilidad individual en esta respuesta.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que las cantidades seguras se encuentran entre 10 y 50 ppm. Más seguro sería menos de 10 ppm, pero conllevaría a una escasa disponibilidad de alimentos libres de gluten. Por ahora, es imposible asegurar un riesgo 0, es decir ausencia absoluta de gluten (0 ppm), ya que es un valor inalcanzable con la sensibilidad de los métodos disponibles de detección de gluten.

Efectivamente, la principal dificultad para alcanzar alimentos con cifras tan seguras está en la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en los alimentos elaborados, lo que hace que dichos productos puedan llegar a tener precios elevados. En la actualidad se dispone de métodos de alta sensibilidad para detección de gluten, inmunológica y no inmunológica (espectrometría de masas), que permiten detectar gliadina a partir de 2 ppm. Para facilitar su realización y reconocer los alimentos libres de gluten, es preciso ver el etiquetado de todos los alimentos industriales en el cual solo pueden figurar como aptos para celíacos aquellos cuyo contenido en gluten no supere 10 mg por kilo (10 ppm).

1. 1 ppm (parte por millón) de gluten en un alimento es igual a 1 miligramo de gluten por kilogramo de producto.

Es preciso advertir que en este etiquetado puede aparecer la presencia de una serie de ingredientes que contienen o pueden contener gluten: gluten, cereales, harina, almidones modificados (E-1404, E-1410, E-1412, E-1413, E-1414, E-1420, E-1422, E1440, E-1442, E-1450), amiláceos, fécula, fibra, espesantes, sémola, proteína, proteína vegetal, hidrolizado de proteína, malta, extracto de malta, levadura, extracto de levadura, especias y aromas.

Además de la etiqueta, estos productos han de llevar su logotipo: la espiga barrada para todos los países europeos. En España es la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) quien controla el buen uso de este logotipo. Esta Federación es, también, la responsable de la Marca de Garantía 'Controlado por FACE'.

Una de las funciones de FACE es confeccionar anualmente una Lista de Alimentos aptos para Celíacos, en la que se recogen marcas y productos de aquellos fabricantes que han comunicado a FACE la ausencia de gluten en los mismos, conforme a los requisitos exigidos por FACE, para facilitar su elección al consumidor, pero siempre con carácter informativo. La responsabilidad final de esta información será siempre del fabricante que suministra la relación de sus productos aptos para celíacos.

Asimismo, FACE ha editado una guía denominada *Cómo ofrecer una dieta sin gluten en los comedores escolares*, en la que se ofrecen recomendaciones para elaborar menús que atiendan las necesidades de los niños celíacos. Está disponible en la página: www.celiacos.org.

También es importante conocer el hecho de que algunos productos farmacéuticos utilizan gluten, harinas, almidones u otros derivados para la preparación de sus excipientes. En España, la normativa farmacéutica exige que las especialidades farmacéuticas de uso humano en las que se utilicen como excipientes gluten, harinas, almidones u otros derivados de los anteriores, que procedan de trigo, triticale, avena, cebada o centeno, deben indicar en su material de acondicionamiento y en el epígrafe "composición" su presencia y la cantidad.

Puede concluirse que los productos sin gluten comercializados en varios países de Europa, entre los que se encuentra España, son seguros, y las pequeñas cantidades residuales que pueden

tener como consecuencia de su elaboración, solamente supondría un riesgo que no superaría al 0,18% de los pacientes celíacos.

Respecto a la ingesta de avena por parte del paciente celíaco, aunque hay trabajos que ponen en entredicho su toxicidad, no hay en la actualidad unanimidad en considerar a la avena como una proteína segura, por lo que la recomendación más generalizada es desaconsejar su consumo.

Numerosos estudios publicados concluyen que el desarrollo de enfermedades autoinmunes en pacientes celíacos se incrementa al aumentar el tiempo de exposición al gluten y cuanto mayor sea la edad al diagnóstico. Por ello, la realización de una dieta estricta, exenta de gluten de forma permanente, podría en cierto modo disminuir la incidencia de dichas patologías (Tabla II).

Otro hecho fundamental para apoyar la realización de una dieta estricta sin gluten es la prevención de complicaciones que se han evidenciado, especialmente en la edad adulta, como son osteopenia y/o osteoporosis, abortos de repetición, retrasos de crecimiento fetal intrauterino, infertilidad y un elevado riesgo de neoplasias en el tracto digestivo, principalmente. Todas estas complicaciones son la mayoría de las veces reversibles al seguir correctamente la dieta exenta de gluten.

En el celíaco adulto que ingiere gluten, existe mayor probabilidad que en la población general de padecer enfermedades malignas, linfomas no Hodgkin y linfomas intestinales. Se ha visto en pacientes celíacos diagnosticados de adultos, después de llevar más de cinco años con dieta sin gluten, que el riesgo de desarrollar enfermedades malignas es el mismo que el de la población general, mientras que en los pacientes que hacen transgresiones hay un incremento de cáncer intestinal (linfomas, carcinomas). De ahí que la dieta sin gluten deba llevarse durante toda la vida.

Aunque pueda parecer sencillo realizar una dieta exenta de gluten, en la práctica puede llegar a ser un reto, tanto para el paciente como para el médico o el dietista que la pauta, ya que se van a encontrar con muchos problemas, como son, a título de ejemplo, los citados a continuación:

- Posible falta de veracidad de los etiquetados de productos de fabricación industrial.

- Posible contaminación industrial con harina de trigo de los alimentos que por naturaleza no contienen gluten.

- Dificultad para comer fuera de casa en comedores colectivos, tanto a nivel escolar como laboral. En restaurantes hay que tener mucha precaución con los menús. En aviones las siglas que identifican a los menús sin gluten son GFML (“*gluten free meal*”).

- Elevado precio de los productos especiales industriales «sin gluten». La condición de enfermo celíaco no da lugar a ningún tipo de deducción o desgravación y tampoco existe en la actualidad ninguna subvención o ayuda individual para la compra de alimentos especiales sin gluten. El último informe sobre precios de los productos sin gluten, elaborado por FACE en 2012, muestra que para una dieta entre 2.000 y 3.000 calorías, una familia debe afrontar un gasto extra de 1.525,18 euros al año. Como ejemplo se puede reseñar que el producto que encabeza la clasificación de las diferencias más significativas es el pan rallado para celíacos, cuyo precio por kilo es de 12,35 euros, mientras que el pan rallado normal tiene un coste de 1,29 euros/kilo. A pesar de ello, una buena noticia al respecto es que el Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas a través de la Dirección General de Tributos ha contestado a la consulta que FACE realizó para conseguir la bajada del IVA al 4% en el pan y la harina sin gluten, que hasta septiembre de 2012 tributaba al 10%.

- Algunos productos farmacéuticos utilizan gluten, harinas, almidones u otros derivado para la preparación de sus excipientes. Esto también ocurre con algunas pastas dentales y lápices de labios.

“La normativa farmacéutica exige que las especialidades farmacéuticas de uso humano en las que se utilicen como excipientes gluten, harinas, almidones u otros derivados de los anteriores, que procedan de trigo, triticale, avena, cebada o centeno, deben indicar en su material de acondicionamiento y en el epígrafe “composición” su presencia y la cantidad”. (Artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 y la Circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Adherencia

La adherencia a la dieta sin gluten es la clave del éxito en el tratamiento y la prevención de com-

plicaciones, pero no pocas veces el paciente puede sentirse privado de productos apetecibles, lo que facilita las transgresiones.

El cumplimiento de la dieta sin gluten suele ser muy bueno en la infancia, ya que los niños la aceptan de buen grado y, lógicamente, dependen de los padres que asumen dicha responsabilidad. Los problemas suelen aparecer en la adolescencia, y son frecuentes las transgresiones, dado que el paciente se puede encontrar bien y sin síntomas aunque ingiera cantidades de gluten.

Por ello, es fundamental realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños, vigilar el cumplimiento de la dieta y prevenir posibles déficits nutricionales que pueden estar presentes al diagnóstico o bien ser secundarios a la restricción dietética.

En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas (Tablas V y VI). Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de autoanticuerpos.

De gran utilidad es la colaboración desinteresada de las Asociaciones de Celíacos, que ofrecen a padres y pacientes información y asesoramiento sobre cómo llevar a cabo una dieta correcta y facilitan una mejor comprensión de la enfermedad.

Problemas potenciales de la dieta sin gluten

El principal efecto secundario que se ha descrito asociado a la dieta exenta de gluten, es la aparición de estreñimiento, debido a la exclusión de la dieta de algunos productos elaborados a partir de cereales con gluten que son ricos en fibra (pan, galletas, productos de bollería y repostería, cereales para el desayuno, salvado, etc.). La mejor manera de corregirlo es recomendar un mayor consumo de frutas, verduras y legumbres.

Otro efecto poco deseable es la potencial situación de hiperlipemia, sobrepeso u obesidad, ocasionada de consumo de productos sin gluten de fabricación industrial, los que para mejorar su

presentación y su palatabilidad tienen un mayor contenido en grasas.

Algunos autores hablan de un déficit de vitaminas y oligoelementos en pacientes con dieta exenta de gluten, basándose en el hecho de que muchos granos de cereal están enriquecidos con vitaminas y nutrientes (hierro, calcio, tiamina, riboflavina, ácido fólico, niacina, folatos), que no los ingerirían en su dieta. Sin embargo recientemente se ha demostrado que los déficits nutricionales encontrados en estos pacientes son inherentes a una mala planificación individual de la dieta, y no a la exclusión del gluten.

Alternativas a la dieta sin gluten

Las dificultades para realizar estrictamente una dieta sin gluten han favorecido la puesta en marcha de una serie de líneas de investigación, aunque en el momento actual ninguna de ellas es una realidad en la práctica diaria²⁵.

La que mayor difusión ha tenido en los últimos años en los medios de comunicación es la llamada "píldora para la EC" que incluye enzimas que propiciarían la hidrólisis de las proteínas evitándose la producción de residuos tóxicos para el celíaco. Aunque estos suplementos no podrían reemplazar totalmente a la dieta sin gluten, teóricamente permitirían mejorar la calidad de vida en dos aspectos: protección contra el "gluten oculto" de la dieta y consumo esporádico de pequeñas cantidades de gluten en eventos sociales, viajes, etc. En todo caso, su comercialización a corto plazo no está prevista.

Además, antes de su aplicación clínica, cualquier estrategia de tratamiento alternativo, deberá demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños, vigilar el cumplimiento de la dieta y prevenir posibles déficits nutricionales que pueden estar presentes al diagnóstico o bien ser secundarios a la restricción dietética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Eng J Med* 2007; 357: 1731-1733.

2. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
4. Hogen Esch CE, Wolters VM, Gerritsen SA, et al. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten free diet. *Pediatrics* 2011; 128: 547-552.
5. Polanco I. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. ICM, ed., 2008.
6. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185-196.
7. Polanco I, Roldán B, Arranz M. Documento técnico protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Dirección General Salud Pública y Alimentación. Madrid, 2006.
8. Polanco I y Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
9. Hogen Esch CE, Csizmadia GD, van Hoogstraten IM, Schreurs MW, Mearin ML, von Blomberg BM. Childhood coeliac disease: towards an improved serological mass screening strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 760-766.
10. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: SEGHNPA-AEP, ed. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Ergon, Madrid, 2010: 37-46.
11. Polanco I, Mearin ML. Enfermedad celíaca. En: Argüelles F, et al, eds. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPA. Ergon, Madrid, 2011: 284-291.
12. Polanco Allué I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr* 2011; 7: 52.
13. Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Madrid: Ergon, 2013.
14. Romanos J, Rosén A, Kumar V, et al., on behalf of the PreventCD Group. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut* 2014; 63: 415-422.
15. Vermeulen BA, Hogen Esch C, Yuksel Z, et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 40-45.
16. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371:1304-1315.
17. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2011; 37:1295-1303.
18. Bienvenu F, Besson Duvanel C, Seignovert C, Rouzaire P, Lachaux A, Bienvenu J. Evaluation of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for celiac disease screening in a large pediatric population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1418-1423.
19. Marti C, Fellay B, Bürgin-Wolff A, Magnin JL, Baehler P. Evaluation of a DGP Point-of-care test for Celiac Disease in a Pediatric Population. *International Journal of Celiac Disease* 2015; 3 (1): XX-XX. doi: 10.12691/ijcd-3-1-8.
20. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
21. Fasano A, Catassi C. Clinical practice: Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-2426.
22. Calvo Romero MC. La dieta sin gluten En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Madrid: Ergon, 2013: 121-123.
23. Gibert A, Kruijzinga AG, Neuhold S, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 109-111.
24. Koning F, Mol M, Mearin ML. The million-dollar question: is "gluten-free" food safe for patients with celiac disease? *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 3-4.
25. Sánchez-Valverde Visus F, Zarikian Denis S, Etayo Etayo V. Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca. En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Madrid: Ergon, 2013: 127-134.