

CELIAQUÍA, ENFERMEDAD SISTÉMICA AUTOINMUNE

Autores:

Gretel de la Caridad Urizarri Roselló¹, Alexandr Sánchez Sidenko², Juan Alberto Infante Llovet³, Roxana Álvarez Ferreiro⁴, Ana Elia Delgado Mosquera⁵.

¹ Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma. Cuba. e-mail:gretelrosello@nauta.cu

² Especialista de primer grado en MGI y en Cardiología. Profesor Instructor. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma. Cuba.

³ Especialista de primer grado en Cardiología. Profesor Instructor. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma. Cuba.

⁴ Estudiantes de 4to año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos.

⁵ ³ Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Oftalmología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma.

Resumen

Introducción: La enfermedad celiaca constituye una enfermedad autoinmune caracterizada por la intolerancia al gluten. La misma presenta altos niveles de prevalencia a nivel mundial y actualmente no existe un método específico que permita diagnosticarla con eficacia. **Objetivo:** Caracterizar la celiacía como enfermedad sistémica autoinmune. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica para lo cual se consultaron 29 documentos actualizados como artículos, textos, sitios electrónicos, en formato impreso o digitalizado. **Resultados y Discusión:** Se abordaron aspectos relacionados con la enfermedad. Se caracterizó los factores de riesgo predisponentes a la aparición de la misma así como las manifestaciones clínicas que pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad. Además, se reflejó los posibles métodos de diagnóstico para su detección precoz **Conclusiones:** La celiacía se produce por un mecanismo de intolerancia a la ingestión de gluten y aparece generalmente en paciente con dermatitis herpetiforme, Diabetes Mellitus tipo 1, síndrome de Down o síndrome de Turner. Esta enfermedad afecta mayormente al sexo femenino y aparece en niños menores de 2 años. Por ello, la ingestión de una

dieta sin gluten constituye la única vía eficaz para la prevención de complicaciones mayores.

Palabras clave: Tolerancia, Enfermedad celiaca.

Introducción

La celiaquía o enfermedad celíaca es un proceso frecuente de naturaleza autoinmune y con afectación sistémica. Es la única enfermedad dentro de un amplio grupo de procesos autoinmunitarios que presenta un origen bien definido y conocido, producido por una intolerancia permanente al gluten, que aparece en individuos genéticamente susceptibles.¹

Las primeras descripciones sobre celíacos datan de hace aproximadamente 2.000 años. Fueron realizadas durante los siglos I y II d. C. por el médico griego Areteo de Capadocia, en la zona donde nació el cultivo de trigo y cebada durante el período Neolítico. La describió como "... una enfermedad celíaca de naturaleza crónica...", nombre derivado de la palabra griega koiliakos (trastorno del intestino).²

Durante la década de 1940, el pediatra holandés Willem Karel Dicke observó que la escasez de trigo motivada por la Segunda Guerra Mundial disminuyó casi a cero las muertes de los niños celíacos y que una vez que el trigo estuvo de nuevo disponible, la tasa de mortalidad subió a los niveles previos. En 1950 demostró que si se excluía el trigo, la avena y el centeno, la celiaquía mejoraba drásticamente. Dos años más tarde, Anderson demostró que el gluten era el factor perjudicial.²

La celiaquía presenta una distribución universal bastante uniforme y afecta casi por igual a todas las razas. Se han descrito frecuencias similares en áreas geográficas muy distantes, como pueden ser Australia, Argentina e Israel, si bien es objeto de debate si el empleo de un único método serológico (cuantificación de los niveles sanguíneos del anticuerpo específico de la enfermedad celíaca anti-transglutaminasa tisular) puede llevar a infravalorar los resultados obtenidos.^{2,3}

Cuba no está exento de ello, pues actualmente se ha incrementado la cifra de pacientes que día a día acuden a consultas de Alergología por la presencia de síntomas propios y característicos de esta enfermedad autoinmune.

La celiaquía es un proceso con una elevada prevalencia mundial, que afecta aproximadamente al 1-2 % de la población general, pero está aún claramente subestimada y, por tanto, insuficientemente diagnosticada. Representa un importante problema de Salud Pública a nivel mundial y es fundamental que exista un mayor conocimiento de las características clínicas de la enfermedad, para que los médicos, tanto generales como de digestivo, pediatras y de otras muchas especialidades, piensen en ella y la diagnostiquen con una mayor frecuencia y lo más precozmente posible.

Ante tal situación se plantea como interrogante científica: ¿Cuáles serían las características clínicas de la celiacía como enfermedad autoinmune para el logro de su detección precoz? .

Objetivo

Caracterizar la celiacía como enfermedad sistémica autoinmune

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica, empleando el repositorio de la Sociedad Cubana de Inmunología y otros artículos, a los que se accedió por el motor de búsqueda de Hinari, disponible en Infomed. Se emplearon 24 artículos (91,6% de los últimos 5 años, 22 en inglés y 2 en español. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares. Se incluyeron estudios, publicados hasta 2018, que incluyeran la celiacía, sus manifestaciones y métodos diagnósticos.

Desarrollo

La enfermedad celiaca, también conocida como celiacía o enteropatía sensible al gluten, se caracteriza por una inflamación de la mucosa del intestino delgado como consecuencia de una intolerancia inmunológica y permanente al gluten ingerido de la cebada, del trigo, el centeno y, en aquellos que tienen predisposición genética a sufrir la enfermedad, también a la avena. ³

El término tolerancia se aplica a muchos estratos de protección impuestos por el sistema inmunitario para prevenir la reacción de estas células y anticuerpos contra componentes del huésped. En otras palabras, los individuos típicamente no deben mostrar respuesta agresiva contra sus propios antígenos, aunque mostrarán respuesta a agentes patógenos o incluso células de otro individuo de la misma especie. Hasta una fecha bastante reciente, se creía que esto estaba mediado por la eliminación de células que pueden reaccionar contra antígenos propios, lo que da un estado de falta de capacidad de respuesta a lo propio. ^{3,4}

Estudios contemporáneos de tolerancia proporcionan evidencias de un papel mucho más activo de las células inmunitarias en la inhibición selectiva de respuestas a antígenos propios. Más que hacer caso omiso de proteínas propias, el sistema inmunitario las protege. Un ejemplo de ello lo constituye el descubrimiento y la caracterización de células T reguladoras (T_{REG}), que de hecho reconocen proteínas propias, ha revolucionado el campo de la tolerancia y la autoinmunidad. ⁴

En el primer paso de este proceso, un fenómeno llamado tolerancia central elimina clones de células T o B antes de que se permita a las células madurar si poseen receptores que reconocen antígenos propios con afinidad alta. La tolerancia central ocurre en los órganos linfoides primarios: la médula ósea para

células B y el timo para células T. Dado que la tolerancia central es imperfecta, y algunos linfocitos autorreactivos llegan a la periferia y a los tejidos linfoides secundarios, salvaguardas adicionales limitan su actividad. Estas precauciones de respaldo comprenden tolerancia periférica, que hace inactivos algunos linfocitos autorreactivos en tejidos linfoides secundarios, y genera otros que inhiben de manera activa respuestas inmunitarias contra lo propio. La posibilidad de daño por linfocitos autorreactivos es más limitada por el lapso de vida de los linfocitos activados, que está regulado por programas que inducen muerte celular (apoptosis) después de que se reciben señales específicas. Los mecanismos que median la tolerancia periférica varían. En circunstancias normales, el encuentro de linfocitos maduros con un antígeno lleva a estimulación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, la presentación del antígeno en alguna forma, tiempo o ubicación alternativa puede llevar, en lugar de eso, a tolerancia. Los antígenos que inducen tolerancia se llaman tolerógenos más que inmunógeno.^{4,5}

Un mecanismo que influye fuertemente sobre la tolerancia central es la eliminación durante etapas tempranas de maduración, de clones de linfocitos que tienen el potencial de reaccionar más tarde con componentes propios. Considérese los mecanismos que generan la diversidad en receptores de célula T o de célula B.⁵

Los reordenamientos genéticos que dan lugar a un receptor de célula T (TCR) o inmunoglobulina (Ig) funcional ocurren por medio de un proceso por el cual cualquier segmento de gen que codifica para la región V puede asociarse con cualquier segmento de gen que codifica para D o J; esto significa que la generación de regiones variables que reaccionan con antígenos propios es casi inevitable. Si se permitiera que esto ocurriera con frecuencia, esos TCR o receptores de Ig podrían producir células T o B funcionales maduras que reconocen antígenos propios, y sobrevendría enfermedad autoinmunitaria. Si bien el entendimiento de los mecanismos moleculares precisos que median la tolerancia central en células T y B es incompleto, se sabe que estas células pasan por un evento regulado por el desarrollo, llamado selección negativa. Esto da lugar a la introducción de muerte en algunas células que portan TCR o receptores Ig en potencia autorreactivos, pero no de todas.⁴⁻⁶

David Nemazee y colegas mostraron que algunas células B en desarrollo pueden pasar por edición de receptor. En este proceso, la región V específica para antígeno es "editada" o cambiada por un segmento de gen que codifica para la región V diferente por medio de recombinación V(D)J, lo cual a veces produce un receptor menos autorreactivo con afinidad por antígenos propios por debajo de un umbral crítico que llevaría a enfermedad, lo que permite que la célula sobreviva.^{5,6}

En muchos estudios se ha mostrado que la tolerancia central no es un proceso infalible; no todos los linfocitos autorreactivos posibles son eliminados. De hecho,

ahora está claro que los linfocitos con especificidad para antígenos propios se observan con cierta frecuencia en la periferia. Dos factores contribuyen a esto: 1) no todos los antígenos propios son expresados en los órganos linfoides centrales donde ocurre la selección negativa, y 2) hay un requisito umbral para afinidad a antígenos propios antes de que se desencadene delección clonal, lo que permite que algunas clonas débilmente autorreactivas sobrevivan al proceso de eliminación.⁶

Experimentos tempranos realizados por Marc Jenkins y colegas mostraron que cuando las clonas de células T CD4⁺ son estimuladas in vitro por medio del TCR solo, sin coestimulación, se hacen anérgicas. Datos subsiguientes mostraron que la interacción entre CD28 sobre la célula T y CD80/86 (B7) sobre la célula presentadora de antígenos (CPA) proporcionó la señal coestimuladora requerida para la activación de célula T. Esto llevó a un examen cuidadoso de la coestimulación, y reveló la existencia de otras moléculas que podían unirse a CD80/86, y al descubrimiento de una molécula relacionada, llamada CTLA4; esa molécula inhibemás que estimular la activación de células T en el momento de la unión a CD80/86.⁷

Las células T vírgenes que han escapado hacia la periferia también pueden ser inducidas para que expresen FoxP3 y adquieran función reguladora (células iT_{REG}). Los factores que favorecen el desarrollo de células iT_{REG} son la presencia de ciertas citocinas durante estimulación antigénica, exposición crónica a antígeno en dosis bajas, y falta de coestimulación o la presentación de antígeno por células dendríticas (CD) inmaduras. Por ejemplo, hay evidencia importante de que las células iT_{REG} y otros reguladores de la inmunidad están presentes en el tejido linfoide asociado con el intestino (GALT). Estas células están expuestas continuamente a microbios intestinales y a antígenos transportados por los alimentos, que pueden desempeñar ellos mismos un papel importante en la regulación de la inmunidad. El microambiente del GALT es rico en factor de crecimiento transformante β (TGF β) derivado de tejido linfoide, que se cree que estimula el desarrollo de células iT_{REG}. También hay cierta evidencia de que las células T pueden cambiar tipos, lo que significa que en ciertas circunstancias las células T_{REG} (inmunosupresoras) pueden adquirir función efectora (activadora de la inmunidad), y viceversa. Se desconocen los indicios que determinan este cambio, aunque es probable que un factor que contribuye a esto sea la cantidad de IL-2 y otras citocinas clave en el microambiente.^{6,8}

Cuando fracasan los procesos de tolerancia para proteger al huésped contra la acción de linfocitos autorreactivo se originan enfermedades autoinmunitarias, las cuales son producidas por la destrucción de proteínas, células y órganos propios por autoanticuerpos o células T autorreactivas. Estas enfermedades autoinmunes se dividen en dos subgrupos: 1) las específicas de órganos y 2) las multiorgánicas o sistémicas. Las enfermedades autoinmunes específicas de órganos puede ser de carácter endocrino (diabetes mellitus tipo 1, enfermedad

de Addison, tiroiditis de Hashimoto, etc.), dermatológico (pemphigus vulgaris), o hematológico (anemia hemolítica autoinmune), e involucra un tejido en particular. A su vez, las enfermedades autoinmunes multiorgánicas o sistémicas se producen cuando los anticuerpos atacan antígenos no específicos en más de un órgano en particular; ejemplo de ello lo constituye la celiaquía.^{8,9}

El tracto gastrointestinal constituye el órgano linfóide más grande del organismo humano y está constituido por múltiples tipos celulares incluyendo los enterocitos, células enteroendocrinas, las células de Paneth; pero también se encuentran las células T y B, las CD, macrófagos y las células innatas linfoides. Estas células se encuentran interactuando constantemente con sus antígenos, primeramente en forma de comida y bacteria donde las respuestas inmunes en el intestino se hallan estrechamente ajustadas para el mantenimiento de la homeostasis.¹⁰

La celiaquía se desencadena en personas genéticamente predispuestas como consecuencia de la interacción entre el gluten y otros factores ambientales exógenos, y la respuesta inmunitaria. Se induce por la ingesta de gluten, a través de una fracción denominada gliadina.^{10,11}

La gliadina es la fracción soluble en alcohol del gluten. Es una proteína rica en residuos de glutamina y prolina, y contiene la mayor parte de los productos tóxicos. Las moléculas de gliadina no digeridas, tales como la fracción alfa (que contiene 33 aminoácidos), son resistentes a la degradación por las secreciones gástrica, intestinal y pancreática. La existencia de un aumento de la permeabilidad en la barrera epitelial del intestino delgado debido al aumento de la señalización por parte de la zonulina (independientemente de la predisposición genética, es decir, tanto en celíacos como en no celíacos la gliadina aumenta la síntesis intestinal de zonulina) permite que estos péptidos la atraviesen y reaccionen con las células presentes en la submucosa o lámina propia, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T colaboradores tipo 1. Esta respuesta se caracteriza por la producción de un proceso inflamatorio, desencadenado por linfocitos CD4+ a nivel de la lámina propia o submucosa, que reconocen a los péptidos de la gliadina que son presentados por las células dendríticas ayudadas por moléculas HLA de clase II, del tipo DQ2 y DQ8. A continuación, se libera una serie de citoquinas pro-inflamatorias tales como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otras, que favorecen la producción de la hiperplasia de criptas y la aparición de la lesión epitelial.¹²

Los péptidos de gliadina también tienen la capacidad de activar la respuesta inmunitaria innata, caracterizada por una expresión aumentada de IL-15 por parte de los enterocitos, lo que provoca la llegada y estimulación de los linfocitos intraepiteliales que expresan el receptor NK-G2D, un marcador natural de las células citolíticas (natural killer [NK]), las cuales son citotóxicas y destruyen las

células del epitelio intestinal. El mecanismo de interacción entre los procesos que se producen en la submucosa y en el epitelio todavía no está del todo aclarado.
11-13

Actualmente se sabe que es realmente una enfermedad sistémica, ya que la respuesta inmunitaria anormal causada por el gluten puede dar lugar a la producción de diferentes autoanticuerpos que pueden atacar a cualquier parte del organismo. Sin un tratamiento estricto, puede provocar complicaciones de salud muy graves, entre las que cabe señalar diversos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos y psiquiátricos (conocidos como "neurogluten"), otras enfermedades autoinmunes y osteoporosis, así como enfermedad celíaca refractaria (que no responde al tratamiento con la dieta) y en casos raros (principalmente en niños) la denominada "crisis celíaca", de aparición súbita y que puede ser mortal.¹³

Los genes combinados con el consumo de alimentos con gluten y otros factores pueden contribuir a la enfermedad celíaca, pero se desconoce la causa precisa. Las prácticas de alimentación infantil, las infecciones gastrointestinales y las bacterias intestinales también pueden contribuir a la enfermedad. Algunas veces, la enfermedad celíaca se vuelve activa después de una cirugía, embarazo, parto, infección viral o estrés emocional severo.¹³

La celiaquía tiende a ser más común en personas que tienen: un familiar con celiaquía o dermatitis herpetiforme, Diabetes Mellitus tipo 1, síndrome de Down o síndrome de Turner, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, colitis microscópica (colitis linfocítica o colagenosa) o enfermedad de Addison. Los familiares de primer grado de un caso confirmado con biopsia duodenal presentan una prevalencia media en torno al 12%. Los de segundo grado también tienen mayor grado de afectación que la población general, como se pone de manifiesto al realizar estudios familiares, que son muy convenientes siempre que se diagnostique a un paciente de enfermedad celíaca.¹⁴⁻¹⁵

Los pacientes con síndrome de Down presentan celiaquía asociada con una frecuencia aumentada, del orden del 5-12 %. También está incrementada en otras alteraciones genéticas como el síndrome de Turner, el síndrome de Williams, el déficit de IgA y una gran variedad de procesos de naturaleza autoinmunitaria. Por ejemplo, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 presentan una elevada frecuencia de enfermedad celíaca asociada, en un porcentaje que oscila entre el 3-8 %. El tratamiento de la celiaquía con la dieta sin gluten en la diabetes juvenil no es capaz de curarla, pero facilita enormemente la consecución de un mejor control metabólico, ayuda a prevenir ciertas complicaciones, mejora la calidad de vida de los pacientes y reduce notablemente las necesidades de insulina.¹⁴⁻¹⁵

Las enfermedades tiroideas se asocian con la enfermedad celíaca con una frecuencia media en torno al 5 %, pueden cursar con hiperfunción, hipofunción o

normofunción y muestran una elevada prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos (en torno al 25 % de los casos). Al igual que ocurre en los diabéticos, en la mayor parte de los casos la dieta sin gluten ayuda a corregir la disfunción tiroidea asociada, permite disminuir la dosis del tratamiento hormonal sustitutivo, e incluso consigue que este pueda retirarse.¹⁵

La enfermedad arterial coronaria podría ser hasta dos veces más común entre las personas celíacas que entre la población general. Así lo ha demostrado un estudio, desarrollado por The Cleveland Clinic y presentado en el 63^a Congreso Americano de Cardiología, que analizó a más de 22 millones de pacientes de 13 sistemas sanitarios distintos durante los años 1999 y 2013. De estos, 24.530 fueron diagnosticados con enfermedad celíaca, por lo que el resto de los participantes sirvieron como grupo de control. Cabe destacar que tanto los pacientes celíacos como los que no lo eran tenían una presencia similar de los demás factores de riesgo (tabaquismo, colesterol elevado, hipertensión, obesidad...), por lo que la única variable a tener en cuenta entre ambos grupos era la celiacía. Así, el estudio mostró que la enfermedad coronaria arterial estaba presente en el 9,5% de las personas que eran celíacas, frente a una incidencia del 5,6% en el grupo control. "La enfermedad celíaca provoca una inflamación, de base inmune, en la mucosa del intestino delgado, lo que dificulta la absorción de los nutrientes; es este proceso inflamatorio el que podría estar relacionado con un mayor desarrollo de arterioesclerosis debido a la segregación de mediadores inmunes en el torrente sanguíneo", explica Manuel Martínez-Sellés, representante de las secciones científicas de la Fundación Española del Corazón.¹⁵⁻¹⁶

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca son muy diferentes, según la edad de presentación de la enfermedad y otros factores exógenos. Los casos de presentación clásica de la enfermedad, que incluyen manifestaciones de un síndrome de malabsorción grave con esteatorrea y signos de malnutrición, son actualmente excepcionales, especialmente en niños mayores de 2 años y adultos. Incluso una parte de enfermos celíacos son completamente asintomáticos a nivel digestivo por períodos de tiempo prolongados.¹⁷⁻¹⁹

Puede debutar en los lactantes en los primeros 6 meses de la vida, provocada probablemente por la exposición a los niveles de gliadina no degradada presentes en la leche materna (superiores en el calostro) de mujeres que ingieren una dieta no exenta de gluten, pero lo más habitual es que se manifieste de forma más evidente, a partir de los 6 meses de vida, cuando comienzan a tomar los bebés las papillas de cereales en la alimentación, elaboradas habitualmente con harina de trigo.¹⁷

En los niños, la celiacía suele debutar a partir de los 6 meses de edad y en las formas con síntomas digestivos intensos, aparece por lo general antes de los 2 años. Se presenta habitualmente en forma de intolerancia alimenticia, con

náuseas y vómitos de repetición, acompañados normalmente de un cuadro de diarrea crónica, con distensión abdominal, pérdida de peso y retraso de crecimiento, que constituyen la denominada "forma clásica" o "tríada" característica de la enfermedad. Cuando la enfermedad aparece más tardíamente o en la adolescencia, pueden aparecer diversas manifestaciones extraintestinales, tales como anemia ferropénica, cefaleas migrañosas, artritis, pruebas hepáticas alteradas, síntomas neurológicos y afectación cutánea, entre otros; por lo que se denominan «formas atípicas» o «no clásicas». ^{17,18}

En los adultos, la enfermedad celíaca se presenta con una frecuencia 2-3 veces mayor en las mujeres que en los varones, igual que ocurre en la mayor parte de las enfermedades autoinmunes. También la anemia ferropénica y la osteoporosis son procesos frecuentemente asociados con la celiaquía, especialmente en la mujer, en las que se comete con frecuencia el error de atribuir la presencia de anemia ferropénica a los sangrados menstruales, sin realizar otras evaluaciones.../Celiaquia/Celiaquía - Wikipedia, la enciclopedia libre.htm - cite note-115 Asimismo, los niveles de calcio sanguíneo no son indicativos del estado de la masa ósea, para lo que se requiere una densitometría, la cual no se suele realizar hasta el momento de la menopausia, por lo que muchos cuadros de descalcificación pasan inadvertidos durante la mayor parte de la vida de la paciente. ^{18,19}

Muchos pacientes presentan una larga historia de la enfermedad, basada en diversas y reiteradas molestias digestivas y extra-digestivas asociadas, que han precisado múltiples hospitalizaciones, habiendo recibido diferentes diagnósticos no bien definidos llegando incluso a someterse a diversas intervenciones quirúrgicas innecesarias, con indicaciones poco claras, antes de llegar al diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca. ¹⁹

Lo principal para conseguir el diagnóstico de la enfermedad celíaca radica en que el médico piense en su posible existencia y la incluya en el diagnóstico diferencial, considerando la amplia variedad de signos y síntomas distintos que pueden aparecer en cada paciente, o en el mismo paciente por temporadas, y que hacen que pueda ser confundida u ocultada por muchos otros trastornos. El hecho de que la celiaquía curse con frecuencia con síntomas digestivos leves o inexistentes, pero con diversas enfermedades asociadas y síntomas no digestivos, hace que permanezca sin reconocer, pues los esfuerzos médicos se centran en diagnosticar y tratar las complicaciones, pero no se busca un posible origen en la enfermedad celíaca. ¹⁹

El primer paso ante la sospecha clínica de una enfermedad celíaca, consiste en la realización mediante un análisis de sangre de la determinación de la presencia de los denominados "marcadores serológicos" de la celiaquía, que son los anticuerpos frente al gluten. Los empleados habitualmente son los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular del tipo 2 (anti-TGt, anti-TG ó TGt), de la clase IgA.

Su determinación es sencilla, rápida y asequible, estando disponible por la mayor parte de laboratorios clínicos. No obstante, una serología negativa (ausencia de anticuerpos en sangre) no permite excluir por sí sola, el diagnóstico de celiaquía.
19-21

Los anticuerpos anti-trasnglutaminasa son positivos aproximadamente en el 90 % de los casos en los que hay atrofia marcada de las vellosidades intestinales. Sin embargo, solo son positivos en el 10-20% de los celíacos que tienen inflamación intestinal sin atrofia de vellosidades, que son las presentaciones de la enfermedad que predominan en niños mayores de 2 años y adultos, por lo que es muy frecuente el hecho de encontrar una gran mayoría de casos de enfermedad con serología negativa.²⁰

Asimismo, no hay una unificación de criterios y cada laboratorio clínico establece los límites de positividad en función de sus resultados y controles previos, pero recientes estudios demuestran que las diferentes casas comerciales señalan valores límites de sensibilidad diagnóstica para los anticuerpos anti-transglutaminasa que resultan muy elevados, por lo general. Las recomendaciones actuales de expertos en celiaquía son rebajar el umbral y, en la mayor parte de los casos, considerar positiva una discreta elevación de la anti-transglutaminasa (por encima de 2-3 U/ml) El laboratorio debe expresar los resultados con cifras numéricas indicando la clase de inmunoglobulina, siendo insuficiente informar "positivo" o "negativo", desperdiciando el potencial informativo de la cifra numérica. Siempre se deben cuantificar los niveles séricos de IgA del paciente, ya que si presenta una deficiencia marcada de IgA (menor de 0,05 g/l), se producen falsos negativos y hay que determinar los anticuerpos de la clase IgG, que en general son menos informativos, salvo los anti-péptidos deaminados de gliadina. La deficiencia selectiva de IgA se presenta con una frecuencia 10 veces mayor en pacientes con enfermedad celíaca que en población general. Otros marcadores serológicos disponibles son: Los anticuerpos anti-gliadina (AGA), los anticuerpos anti-endomisio (AEM) y los anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina (anti-DGP)²⁰

La biopsia del intestino delgado sigue considerándose el procedimiento de referencia; es decir, la prueba más importante para confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca, para el que se sigue considerando como "el patrón oro". Debería realizarse siempre en caso de sospecha clínica, independientemente del resultado de los marcadores serológicos, pues los anticuerpos son habitualmente negativos en los celíacos.²⁰

Sin un tratamiento adecuado la enfermedad celíaca puede causar desnutrición pues si el intestino delgado no puede absorber suficientes nutrientes. La malnutrición puede provocar anemia y pérdida de peso. En los niños, la desnutrición puede causar crecimiento lento y baja estatura. El debilitamiento de los huesos se produce por la absorción insuficiente del calcio y la vitamina D que

puede llevar a un reblandecimiento del hueso (osteomalacia o raquitismo) en los niños y a una pérdida de densidad ósea (osteopenia u osteoporosis) en los adultos. En cuanto a la infertilidad y aborto espontáneo, la absorción insuficiente del calcio y la vitamina D puede contribuir con los problemas reproductivos. Además, el daño en el intestino delgado podría causar dolor abdominal y diarrea después de comer o beber productos lácteos que contengan lactosa, creando intolerancia a este producto. A su vez, las personas con enfermedad celíaca que no mantienen una dieta libre de gluten tienen un mayor riesgo de padecer varias formas de cáncer, incluido el linfoma intestinal y el cáncer del intestino delgado; y pueden presentar problemas como convulsiones o una enfermedad de los nervios de las manos y los pies (neuropatía periférica).²¹

El único tratamiento disponible en la actualidad es la dieta sin gluten, que debe realizarse de manera estricta y mantenida de por vida. Consiste en eliminar los alimentos que en su composición, preparación o condimentación contengan harina procedente de cereales que poseen gluten, que son el trigo, la avena, el centeno y la cebada, y cualquiera de sus variedades e híbridos (espelta, escanda, kamut, triticale,...), y productos derivados, evitando contaminaciones inadvertidas y todo tipo de transgresiones dietéticas. La celiaquía presenta una base genética y no existen, ni están disponibles, por el momento, tratamientos farmacológicos para poder combatirla, por lo que no cabe la posibilidad de interrumpir ni suspender la dieta bajo ningún concepto. El consumo de gluten, sea voluntario o no, lleva consigo asumir riesgos potenciales de asociación de enfermedades que pueden llegar a ser muy graves, como cánceres tanto del aparato digestivo como de otros órganos, trastornos neurológicos y psiquiátricos, otras enfermedades autoinmunes y osteoporosis. La dieta sin gluten estricta parece tener un papel protector y es la única opción para prevenir contra ciertos raros tipos de cáncer, muy agresivos.²¹

La mayoría de los alimentos naturales (sin procesar) que consumimos a diario no contiene gluten, por lo que, aunque se sustituyan los alimentos con gluten por alternativas sin él, la dieta resulta amplia y variada. El cambio principal es el sustituir la harina de trigo habitual por la de maíz seleccionado y sometido a mayores controles analíticos, y evitar el gluten no solo de forma directa (no consumiendo lo que claramente lo contiene), sino en la llamada contaminación cruzada: existe la posibilidad de que alimentos en principio libres de gluten puedan entrar en contacto en algún momento con gluten, lo que los convertiría en no aptos para su consumo (presencia de "trazas" de gluten en el producto final). La correcta elección de los alimentos y la adopción de una serie de medidas básicas para evitar las contaminaciones cruzadas son imprescindibles para eliminar o minimizar este riesgo.²²

La dieta sin gluten es una dieta sana porque es muy variada y obliga a fijarse más en la composición y en la preparación de los alimentos, incrementando el consumo de todo tipo de verduras y frutas, así como de alimentos naturales, no

congelados ni elaborados, por lo que se reduce el consumo de aditivos y sodio. Muchos alimentos básicos están permitidos en una dieta sin gluten, entre los que se encuentran: huevos, carnes frescas, pescado y aves que no estén empanadas, rebozadas ni marinadas, frutas, lentejas, la mayoría de los productos lácteos, a menos que empeoren tus síntomas, nueces, papas, vegetales, vino y licores destilados, sidras y bebidas alcohólicas de alta graduación. A su vez, dentro de los granos y almidones permitidos en una dieta sin gluten incluyen los siguientes: amaranto, alforfón, callos, harina de maíz, harinas sin gluten (arroz, soya, maíz, papa, frijoles), tortillas de maíz puro, quinoa, arroz, tapioca y arroz silvestre.²³

La celiaquía no se puede prevenir. Las pruebas de detección en recién nacidos no están indicadas. Cuando aparecen síntomas que nos hacen sospechar, debe realizarse un diagnóstico precoz para evitar trastornos y déficits graves y lograr un buen pronóstico. Actualmente no hay un consenso respecto a cuándo, cómo y de qué forma se debe introducir el gluten en la dieta del lactante. Durante años ha prevalecido la recomendación del Comité de Nutrición de la ESPGHAN de evitar tanto la introducción precoz, antes de los 4 meses, como la tardía, después de los 7 meses, y de introducir el gluten gradualmente mientras el lactante recibe leche materna. Sin embargo, estudios publicados en 2014 en The New England Journal of Medicine afirmaban que la edad de introducción del gluten no modifica el riesgo de desarrollar la enfermedad celiaca y que la lactancia materna tampoco tiene un papel protector. Por otra parte, en general, se suele recomendar la introducción de otros alimentos aproximadamente después de los 6 meses de edad, ya que la introducción antes de los 4 meses se asociaría a un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes y alergia alimentaria, y retrasarla después de los 7 meses tampoco tendría un efecto protector.²²⁻²³

Es por esta razón que en aras de disminuir las cifras de incidencia de enfermedad celiaca en la población cada 5 de mayo se conmemora el Día Internacional de la celiaquía en aras de prevenir la aparición de la enfermedad. A su vez, En España este día se celebra cada 27 de mayo.²⁴

Conclusiones

La celiaquía constituye una enfermedad sistémica autoinmune cuyo origen se debe a la intolerancia al glúten. Existen factores de riesgo que predisponen a padecer la enfermedad como: la existencia de un familiar con celiaquía o dermatitis herpetiforme, Diabetes Mellitus tipo 1, síndrome de Down o síndrome de Turner, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, colitis microscópica o enfermedad de Addison. La celiaquía afecta mayormente al sexo femenino y aparece en niños menores de 2 años con manifestaciones típicas como náuseas acompañados normalmente de un cuadro de diarrea crónica, con distensión abdominal, pérdida de peso y retraso de crecimiento. Actualmente la enfermedad

celíaca carece de tratamiento específico por lo que la ingestión de una dieta sin glúten constituye la única vía eficaz para la prevención de complicaciones mayores.

Referencias Bibliográficas

1. Lundin KE, Wijmenga C. «Celiac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol (Revisión)* 2015;12 (9): 507-15. PMID 26303674. doi:10.1038/nrgastro.2015.136
2. Losowsky, MS. A history of celiac disease 2008; 26 (2). pp. 112-20
3. Torres J, Colombel J-F. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Lancet (London, England)*. 2016;3 87: 98-100
4. Verstockt B, Smith KG, Lee JC. Genome-wide association studies in Crohn's disease: past, present and future. *Clin Transl Immunol*. 2018;7:e1001
5. Zhang Y, Tian L, Sleiman P, Ghosh S, Hakonarson H, International IBD Genetics Consortium. Bayesian analysis of genome-wide inflammatory bowel disease data sets reveals new risk loci. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:265-274
6. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:623-667
7. Rider NL, Boisson B, Jyonouchi S, et al. Novel TTC37 mutations in a patient with immunodeficiency without diarrhea: extending the phenotype of trichohepatoenteric syndrome. *Front Pediatr*. 2015;3:2
8. Frans G, Moens L, Schaballie H, et al. Homozygous N-terminal mis-sense mutation in TRNT1 leads to progressive B-cell immunodeficiency in adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:360-363 e6
9. Prochazkova J, Sakaguchi S, Owusu M, et al. DNA repair cofactors ATMIN and NBS1 are required to suppress T cell activation. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005645
10. Kotlarz D, Marquardt B, Bar_酶y T, et al. Human TGF-β1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet*. 2018;50:344-348
11. Boland BS, Widjaja CE, Banno A, et al. Immunodeficiency and autoimmune enterocolopathy linked to NFAT5 haploinsufficiency. *J Immunol*. 2015;194:2551-2560

12. Starokadomskyy P, Gemelli T, Rios JJ, et al. DNA polymerase- α regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol.* 2016;17:495-504
13. Kurolap A, Eshach-Adiv O, HersHKovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med.* 2017;37 7:87-89
14. Gorenshteyn D, Zaslavsky E, Fribourg M, et al. Interactive big data resource to elucidate human immune pathways and diseases. *Immunity.* 2015;43:605-614
15. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. «Advances in diagnosis and management of celiac disease». *Gastroenterology (Revisión).* Mayo 2015; 148 (6): 1175-86.
16. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. «Celiac disease and gluten-related disorders in childhood». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol (Revisión)* 2015; 12 (9): 527-36
17. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. «Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications». *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; (Revisión) 29 (3): 469-76
18. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA. «Practical insights into gluten-free diets». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;(Review) 12 (10): 580-91.
19. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. «Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 (Revisión) 12 (9): 527-36
20. Vivas S, Vaquero L, Rodríguez-Martín L, Caminero A. «Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation» . *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;(Revisión) 6 (4): 207-12
21. Leffler DA, Green PH, Fasano A. «Extraintestinal manifestations of coeliac disease» [Manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad celíaca]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; (Revisión) 12 (10): 561-7
22. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. «Coeliac disease». *Lancet* 2017; (Revisión). pii: S0140-6736 (17): 31796-8
23. Montoro, M; Domínguez Cajal, M. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca, 2017; 233-284
24. «27 de Mayo, Día Nacional Del Celiaco.». Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE). Archivado desde el original el 6 de mayo de 2018. Consultado el 5 de mayo de 2018