

Enfermedad celíaca. Revisión

FELIPE MOSCOSO J.^{1,a}, RODRIGO QUERA P.²

Update on celiac disease

The prevalence of Celiac disease in the general population is approximately 1% and remains undiagnosed in a significant proportion of individuals. Its clinical presentation includes the classical malabsorption syndrome, unspecific and extra-intestinal manifestations, and silent celiac disease. The serologic diagnosis has an elevated sensitivity and specificity and, at least in adult population, it must be confirmed by biopsy in every case. Diagnosis in subjects already on gluten free diet includes HLA typing and gluten challenge with posterior serologic and histologic evaluation. The core of the treatment is the gluten free diet, which must be supervised by an expert nutritionist. Monitoring must be performed with serology beginning at 3-6 months, and with histology two years after the diagnosis, unless the clinical response is poor. Poor disease control is associated with complications such as lymphoma and small bowel adenocarcinoma. In the future, it is likely that new pharmacologic therapies will be available for the management of celiac disease.

(Rev Med Chile 2016; 144: 211-221)

Key words: Autoimmunity; Celiac disease; Diet, gluten free; Glutens; Malabsorption syndromes.

¹Universidad de Chile, Instituto Chileno-Japonés de Enfermedades Digestivas-Hospital San Borja Arriarán.

²Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

^aResidente Gastroenterología.

Recibido el 10 de abril de 2015, aceptado el 28 de septiembre de 2015.

Correspondencia a:

Felipe Moscoso J.
Instituto Chileno Japonés,
Hospital San Borja Arriarán
Avenida Santa Rosa 1234,
Santiago de Chile.
felipe.moscoso.j@gmail.com

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten. Se presenta con una gran heterogeneidad clínica en todos los grupos etarios. A continuación presentamos una revisión de los aspectos más relevantes de esta patología.

Epidemiología

La EC tiene una prevalencia de 1,7% en población sintomática y 0,75-1,2% en población asintomática¹. Se presenta tanto en niños como en adultos y en estos últimos su prevalencia llega a 0,48%², y asciende hasta 4,5% en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC¹. Algunos países han mostrado que su prevalencia se ha triplicado en un período de 15 años³. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud

2009-2010 describe una prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa > 20 UI/ml de 0,76%, siendo ésta mayor en mujeres (1,1% vs 0,4%)⁴.

La mortalidad es el doble que en la población general. Las causas más frecuentes son cardiovasculares y las neoplasias malignas, principalmente linfoma no Hodgkin (11 veces más riesgo que la población general)^{5,6}.

Patogénesis

La EC es el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno, destacando las denominadas prolaminas, que poseen un alto contenido del aminoácido prolina. En el trigo la prolina es la gliadina, en la cebada es la hordeína y en el centeno la secalina. La avena es genéticamente distante a los granos mencionados y contiene una proteína llamada avenina, que raramente desencadena EC^{7,8}.

La gliadina es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano, resistiendo la acidez gástrica, las enzimas pancreáticas y las proteasas del ribete en cepillo intestinal⁹. Los péptidos de gliadina pueden atravesar el epitelio por vía transcelular, paracelular y ligados a inmunoglobulina A secretora. El péptido más inmunogénico es uno de 33 aminoácidos denominado alfa-2-gliadina 33-mer⁹. Ya en la lámina propia, los péptidos de gliadina son deaminados mediante la transglutaminasa tisular-2, pudiendo interactuar así con las células presentadoras de antígeno¹⁰.

En la EC existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata se caracteriza por una sobre-expresión de interleucina 15 y la activación de linfocitos intra-epiteliales del tipo *natural killer* que ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ que se activan al interactuar con la gliadina presentada por las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresándose citocinas pro-inflamatorias -especialmente interferón- γ - y así generando una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9 que inducen el daño tisular¹⁰⁻¹².

Estudios han señalado que la gran mayoría de los pacientes con EC expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8¹³, sin embargo, publicaciones de Sudamérica, incluyendo nuestro país, plantean que estas asociaciones serían menos prevalentes¹⁴. El 30% de la población general expresa HLA-DQ2¹⁰, de manera que este no es el único factor genético que explica la predisposición a desarrollar EC. Algunos de los genes no HLA identificados son COELIAC2 (que contiene *clusters* de genes de citoquinas), COELIAC3 (que codifica la molécula CTLA4, *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), COELIAC4 (que codifica variantes del gen de la miosina y de los genes de interleucinas 2 y 21) y otros genes relacionados a la respuesta inmune¹⁰.

Existen factores ambientales en la infancia en los que se ha descrito un rol protector de desarrollo de EC, como la lactancia materna¹⁵ y la infección por *Helicobacter pylori*¹⁶.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de la EC tienen un amplio espectro que va desde el síndrome de

malabsorción hasta la enfermedad asintomática¹⁰. Sus manifestaciones gastrointestinales pueden ser además bastante inespecíficas y 20-50% de los pacientes puede cumplir los criterios de Roma para síndrome intestino irritable¹⁷.

La literatura ha descrito varios conceptos en relación a las manifestaciones de la EC (EC típica, atípica, potencial, silente y latente, entre otros)¹⁸. Dada la heterogeneidad de estos términos, en 2013 se publicó el consenso de expertos de Oslo que homogeneizó las definiciones relacionadas a la EC¹⁹. El consenso acepta los términos de EC asintomática (diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas; equivalente al concepto de EC silente), EC clásica (con síntomas de malabsorción -diarrea, esteatorrea, descenso ponderal, hipoalbuminemia-), EC no clásica (síntomas pero sin síntomas de malabsorción), EC subclínica (con manifestaciones bajo el umbral de detección clínica, que pueden corresponder, por ejemplo, a alteraciones de laboratorio), EC sintomática (con síntomas gastrointestinales o extra-intestinales evidentes) y EC potencial (pacientes con serología positiva y biopsia de intestino delgado normal). El consenso sugiere eliminar los términos EC típica, EC atípica, EC manifiesta, EC latente y EC silente.

Las manifestaciones clínicas de la EC pueden agruparse en menores o mayores (Tabla 1). El clásico síndrome de malabsorción es cada vez menos frecuente, dando paso a las manifestaciones abdominales sin diarrea, extraintestinales y la EC asintomática²⁰.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en enfermedad celíaca

Manifestaciones menores

- Pacientes con molestias transitorias, inespecíficas o aparentemente no relacionadas, como dispepsia, distensión abdominal, alteraciones leves del tránsito intestinal similares a las de SII, anemia de causa no precisada, fatiga aislada, hipertansaminasemia de causa no precisada, infertilidad, alteraciones neurológicas centrales y periféricas, osteoporosis, talla baja, defectos del esmalte dental, dermatitis herpetiforme

Manifestaciones mayores

- Pacientes con evidentes síntomas de malabsorción (diarrea, esteatorrea, baja de peso y otras características de malnutrición como calambres, tetania, edema periférico debido a alteraciones electrolítica e hipoalbuminemia)

Adaptado de referencia (10).

No existe una relación clara entre el cuadro clínico y el grado de atrofia vellositaria, incluso la mayoría de los pacientes con cuadro silente pueden presentar atrofia vellositaria total²¹.

La extensión del compromiso intestinal tampoco se relaciona con la severidad de la presentación clínica²².

Diversas patologías autoinmunes se asocian a EC (Tabla 2), destacando la diabetes mellitus tipo 1, con una prevalencia de EC de 3-10% en niños y 2-5% en adultos.

Hay escasa comprensión de la evolución natural de la enfermedad, pero un porcentaje importante de pacientes con EC pueden mantenerse con síntomas leves (47%) y biopsia duodenal normal (21%) luego de años de dieta con gluten²³.

Diagnóstico

El diagnóstico de EC se basa en la historia clínica, serología, endoscopia e histología. Existen otras entidades que deben diferenciarse de la EC, como la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo^{24,25}.

Test serológicos

Los anticuerpos anti-endomisio (EMA) y anti-transglutaminasa tisular (tTGA) son las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de EC. Los EMA tienen una especificidad de 99% y sensibilidad variable²⁶.

El tTGA basado en IgA (tTGA-IgA) es el test diagnóstico de primera elección con una sensibilidad y especificidad cercanas a 98% considerando el test por ELISA con tTG recombinante humana, a diferencia del antiguo test con tTG de cobayos con sensibilidad y especificidad menores²⁶⁻²⁸. Debido al déficit de inmunoglobulina A, descrito en 2-3% de los pacientes con EC²⁹, se recomienda determinar con tTGA-IgG o IgG anti-péptido gliadina deaminado (DGP) en este grupo de pacientes. El tTGA-IgG sólo se justifica en esta situación, pues de lo contrario su rendimiento disminuye²⁷.

Se sugiere que los familiares de primer grado de pacientes con EC sean estudiados dirigidamente con serología. Los familiares sintomáticos con serología negativa deberían estudiarse con biopsia duodenal³⁰.

En pacientes diabéticos tipo 1 se sugiere la búsqueda de EC con serología cada 1-2 años en

Tabla 2. Patologías autoinmunes asociadas a enfermedad celíaca

Diabetes mellitus tipo 1
Tiroiditis autoinmune
Miocardopatía idiopática dilatada
Miocarditis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Hepatitis autoinmune
Colangitis autoinmune
Psoriasis
Artritis idiopática juvenil
Cirrosis biliar primaria
Deficiencia de inmunoglobulina A
Enfermedad de Adisson
Nefropatía por inmunoglobulina A
Alopecia areata
Atopia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Vasculitis sistémica y cutánea
Polimiositis
Anomalías neurológicas

niños y con biopsias duodenales en adultos que se sometan a endoscopia por cualquier causa. No se recomienda el *screening* en otras patologías autoinmunes^{27,30}.

Evaluación endoscópica

Se describen varias alteraciones endoscópicas en la EC: pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras y prominencia de la vasculatura submucosa (Figura 1). La sensibilidad de estos hallazgos es cercana a 60% y su especificidad es 95-100%³¹. La magnificación y cromoendoscopia ayudan a identificar las zonas de atrofia para dirigir las biopsias³². Se recomienda la toma de 1-2 biopsias en bulbo duodenal y al menos 4 de duodeno post-bulbar, lo que mejora el rendimiento diagnóstico²⁷.

La vídeo-cápsula tiene mejor sensibilidad que la endoscopia digestiva alta (92% vs 55%) en el diagnóstico de EC, con 100% de especificidad para ambos métodos²². Sin embargo, la endoscopia



Figura 1. Imágenes endoscópicas en enfermedad celíaca. Fotografías endoscópicas de duodeno donde se aprecian nodularidad, adelgazamiento y visualización de vasculatura submucosa (A), marcada nodularidad con patrón empedrado (B), y aspecto festoneado de la mucosa (C). Las imágenes corresponden a pacientes tratados por los autores.

digestiva alta sigue siendo el examen de primera elección por la posibilidad de tomar biopsias y su amplia disponibilidad. La video-cápsula estaría indicada en pacientes con EC que no responden a tratamiento, logrando describir atrofia, estenosis, erosiones, úlceras y lesiones neoplásicas. Se debe considerar la posibilidad de retención del dispositivo en pacientes con estenosis³³. La enteroscopia también se ha descrito como un método suplementario útil cuando hay alta sospecha clínica sin histología duodenal confirmatoria y en EC refractaria, permitiendo la toma de biopsias más distales³⁴.

Histología

El diagnóstico de EC siempre debe ser confirmado por biopsia. Las características histológicas típicas son el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (> 25-40 por cada 100 células epiteliales), la hiperplasia de criptas y la atrofia vellositaria (Figura 2). Estas alteraciones no son específicas de EC y debe considerarse su diagnóstico diferencial (Tabla 3).

A la clásica clasificación de Marsh le han seguido la de Oberhuber (1999)³⁵ y la de Corazza (2007), esta última más simple y con mejor reproducibilidad³⁶ (Tabla 4).

El control histológico post-tratamiento no es necesario siempre y cuando las características de la biopsia inicial sean típicas y el paciente haya presentado una respuesta clínica adecuada a la terapia, pero puede ser útil en los casos en que se ha sospechado EC con serología negativa^{10,27}. En niños se ha propuesto recientemente un método diagnóstico de tres criterios (síntomas, serología y tipificación HLA) sin necesidad de biopsia³⁷.

El incremento de LIE (> 25 por cada 100 enterocitos), conocido como duodenitis linfocítica, puede encontrarse en 5,4% de la población³⁸ y puede obedecer a causas infecciosas, farmacológicas o inflamatorias³⁹. Por lo tanto, la histología Marsh 1 no debe considerarse inicialmente como EC.

Rol de la tipificación de HLA

En población caucásica prácticamente todos los pacientes con EC poseen los heterodímeros HLA-DQ2 (95%) o HLA-DQ8 (5%). Por lo tanto, ser portador de otro heterodímero distinto descarta la enfermedad en más de 99%²⁷. Sin embargo, datos recientes en población chilena describen portación de al menos un alelo HLA-DQ2 en 82%, HLA-DQ7 en 43% y HLA-DQ8 en 31% en 51 casos analizados¹⁴. Su uso se reserva para descartar la enfermedad en casos con histología no concluyente o en aquellos en dieta libre de gluten cuya serología puede ser negativa. También es de utilidad para descartar el riesgo de desarrollar EC en pacientes con síndrome de Down, quienes tienen una prevalencia de hasta 10%⁴⁰.

Diagnóstico en pacientes en dieta libre de gluten

En pacientes con dieta libre de gluten -sin diagnóstico de EC- y serología negativa puede descartarse la enfermedad con estudio de HLA-DQ2 y DQ8 negativos. En caso contrario, debe ofrecerse una prueba de dieta con gluten por 2-8 semanas para luego re-estudiar con serología y eventualmente biopsias³⁰.

En las Figuras 3 y 4 se muestran esquemas diagnósticos en pacientes sin tratamiento y en pacientes con dieta libre de gluten, respectivamente.

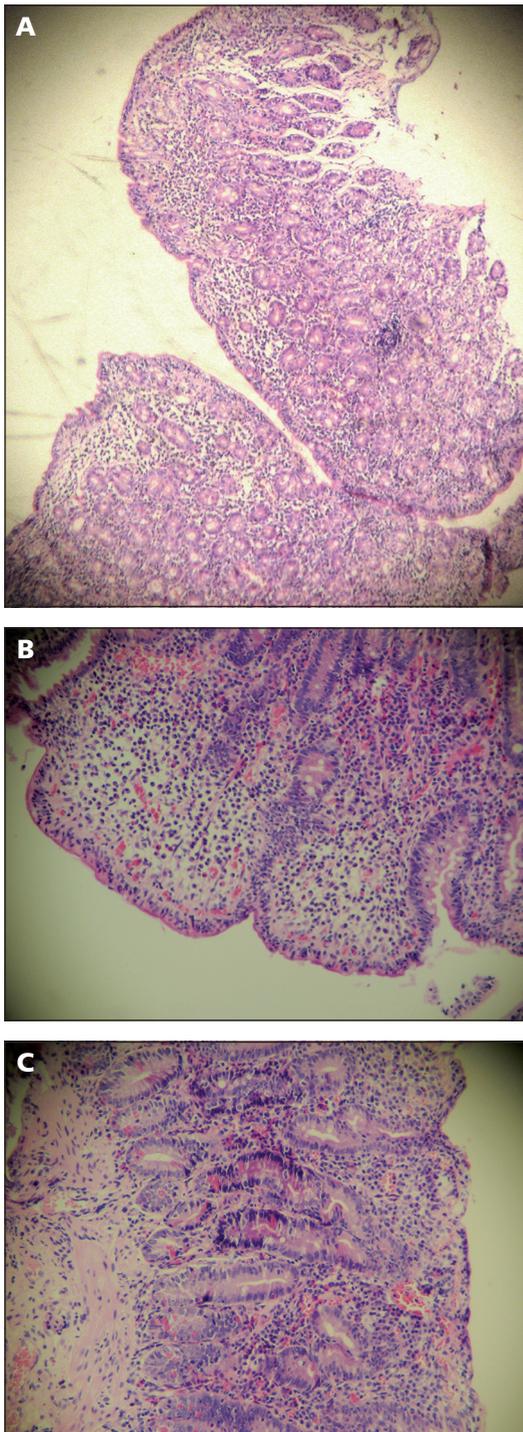


Figura 2. Imágenes histológicas en enfermedad celíaca. Se muestran biopsias duodenales teñidas con hematoxilina-eosina. **A)** Atrofia total de las vellosidades; **B)** Linfocitos intraepiteliales > 40 por cada 100 enterocitos; **C)** Notoria hiperplasia de las criptas.

Tabla 3. Otras causas de atrofia vellositaria de duodeno

Giardiasis
Sprue colágeno
Inmunodeficiencia común variable
Enteropatía autoinmune
Enteritis por radiación
Enfermedad de Whipple
Tuberculosis intestinal
Sprue tropical
Gastroenteritis eosinofílica
Enteropatía por VIH
Linfoma intestinal
Síndrome de Zollinger-Ellison
Enfermedad de Crohn
Intolerancia a alimentos aparte del gluten
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Enteropatía asociada a drogas
Enfermedad injerto versus huésped
Desnutrición

Adaptado de referencias (11) y (27).

Evaluación nutricional en el paciente con EC

Se recomienda al momento del diagnóstico solicitar hemograma, ferritina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D y calcio. También se sugiere realizar una densitometría ósea en adultos al momento del diagnóstico o luego de un año de dieta sin gluten (para permitir la estabilización de los cambios en la densitometría)^{27,30}.

Tratamiento

El pilar del manejo de la EC es la dieta libre de gluten, por lo que deben evitarse alimentos que contengan trigo, cebada y centeno para toda la vida. Se aconseja evitar la avena inicialmente por el riesgo de contaminación cruzada y evaluar los fármacos que puedan contener trazas de gluten³⁰.

Una dieta 100% libre de gluten es impracticable por la contaminación de muchos alimentos, pero un consumo menor a 10 miligramos de gluten al día es seguro⁴¹. Se define a un alimento como libre de gluten cuando posee menos de 20 partículas por millón⁴².

Tabla 4. Clasificaciones histopatológicas de Marsh, Marsh modificada (Oberhuber) y Corazza

Criterio histológico			Marsh	Marsh modificada (Oberhuber)	Corazza
Aumento de linfocitos intraepiteliales*	Hiperplasia de criptas	Atrofia vellositaria			
No	No	No	Tipo 0	Tipo 0	-
Sí	No	No	Tipo 1	Tipo 1	Grado A
Sí	Sí	No	Tipo 2	Tipo 2	
Sí	Sí	Sí, parcial	Tipo 3	Tipo 3a	Grado B1
Sí	Sí	Sí, subtotal		Tipo 3b	(relación vellosidad/cripta < 3:1)
Sí	Sí	Sí, total		Tipo 3c	Grado B2 (sin vellosidad detectable)

* > 40 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales para clasificación de Marsh modificada y > 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales para la clasificación de Corazza. Adaptado de referencia (27).

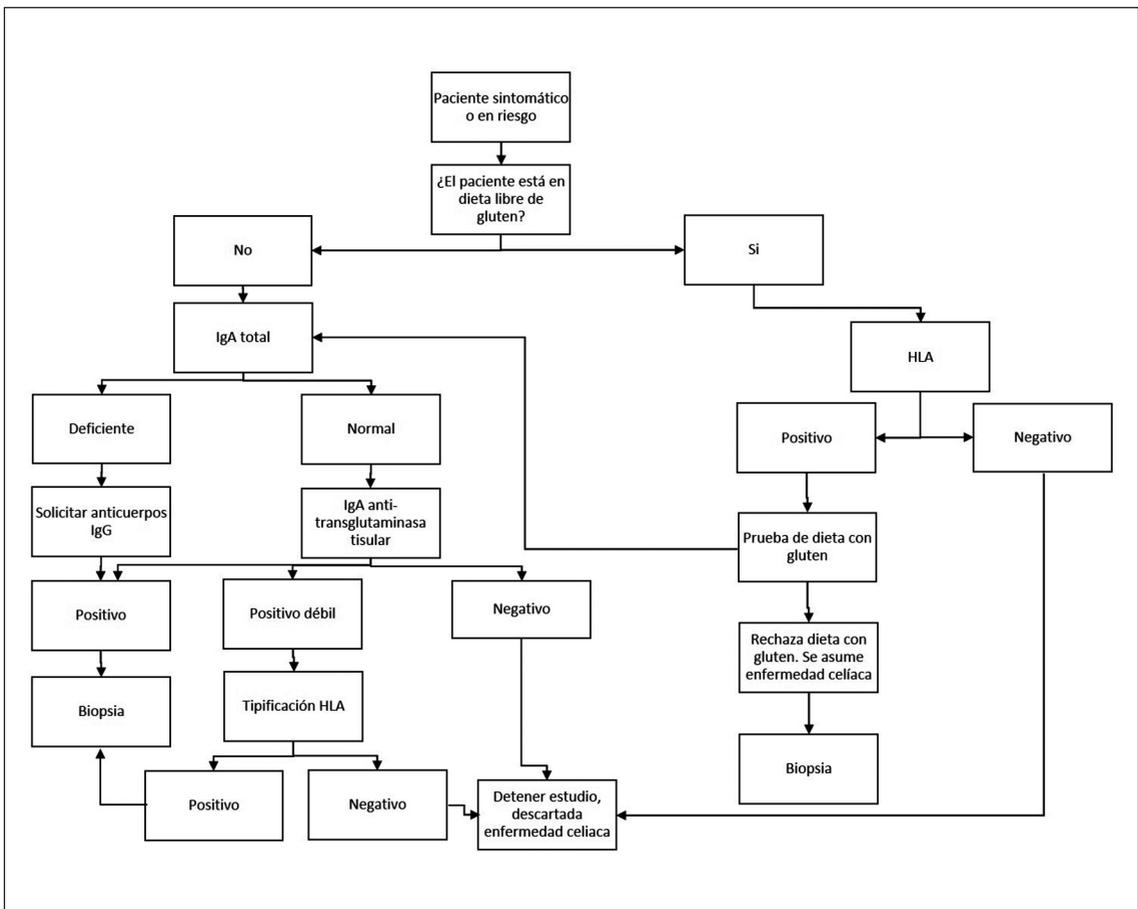


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca. Por serología se entiende IgA anti transglutainasa tisular, anti endomisio o anti péptido gliadina deaminado en casos con niveles de IgA sérica normales, o IgG anti transglutaminasa tisular o anti péptido gliadina deaminado en casos con déficit de IgA. Adaptado de referencia⁵².

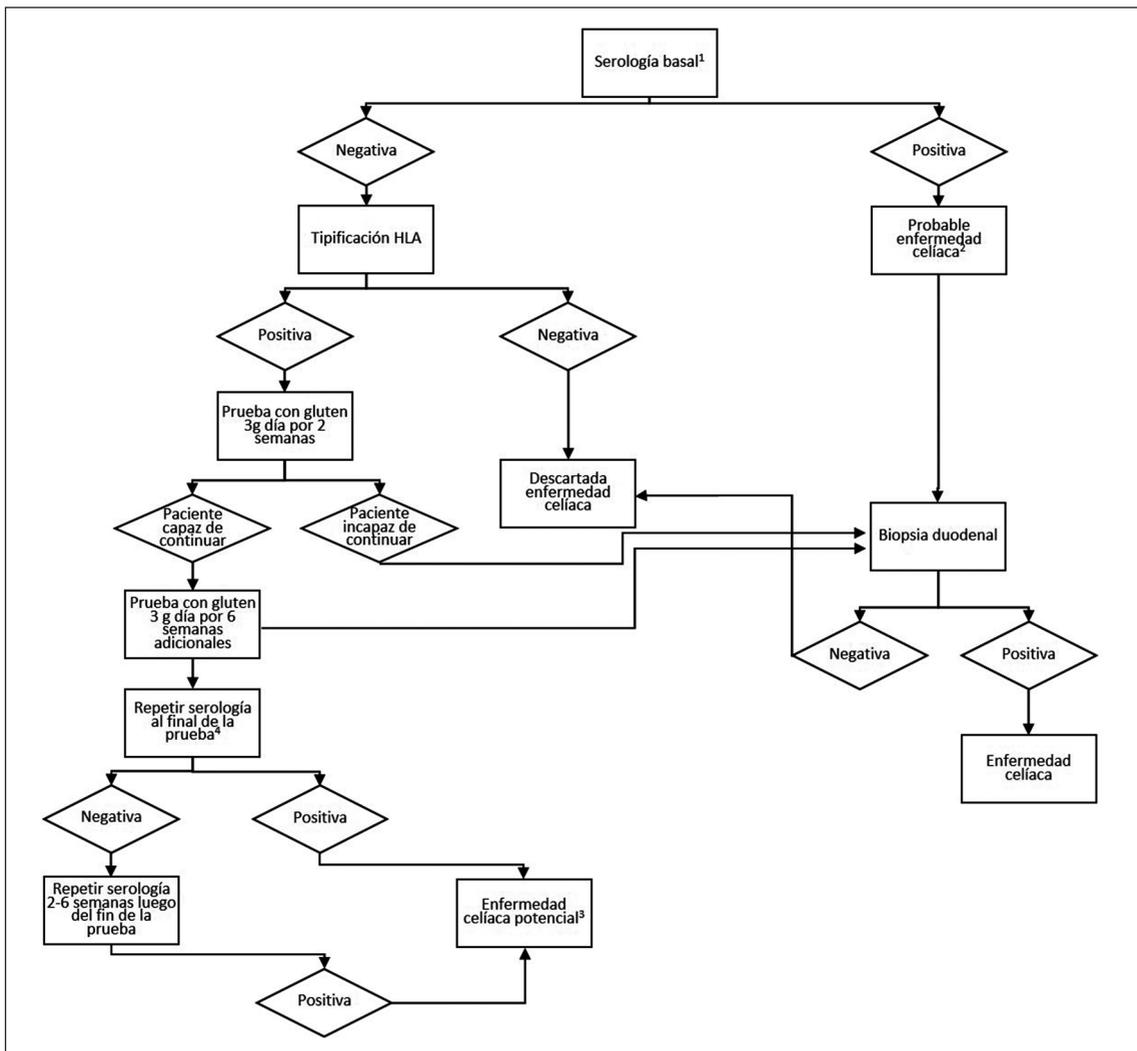


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en pacientes que están en dieta libre de gluten sin tener el diagnóstico formal de enfermedad celíaca. ¹Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio o anti-péptido gliadina deaminado. ²Una biopsia duodenal normal o no diagnóstica de EC en un paciente con serología positiva requiere una prueba de dieta con gluten y nuevas biopsias para el diagnóstico o descarte definitivo. ³Aquellos pacientes con serología positiva pero con biopsia normal tienen enfermedad celíaca potencial. ⁴Una prueba de dieta con gluten de dos semanas puede arrojar falso negativo en un 10% de los casos, por lo que parece razonable extender la prueba por más tiempo. Adaptado de referencia (27).

La dieta libre de gluten resuelve los síntomas y mejora las lesiones endoscópicas e histológicas en la mayoría de los casos. Se logra la mejoría del patrón endoscópico en 79% y su normalización en 31% con un mínimo de 6 meses de dieta. La recuperación histológica se reporta en 34% a los 2 años, 66% a los 5 años y 90% a los 9 años luego de iniciada la dieta²². Esta dieta, además, incrementa el peso corporal, mejora la densidad mineral ósea

y reduce los riesgos de infertilidad, abortos espontáneos, parto prematuro, recién nacidos de bajo peso, neoplasias y mortalidad²⁷.

Se recomienda que un nutricionista eduque y guíe a los pacientes para evitar consumo de alimentos contaminados, la contaminación cruzada en el domicilio y otros problemas asociados a la terapia, como el incremento excesivo de peso corporal²⁷. Se ha publicado que 42-91% de los

pacientes con EC no siguen estrictamente la dieta, entre otras cosas, por tener que evitar alimentos con trazas de gluten, por el mayor costo y por ser poco apetecibles⁴³.

Lo anterior ha motivado nuevas estrategias terapéuticas, algunas ya en estudios de fases clínicas: ALV003 y AN-PEP, que son proteasas que lisan el gluten en el lumen gástrico evitando la generación de péptidos inmunogénicos; larazotide, que bloquea la apertura de *tight junctions* del epitelio intestinal disminuyendo su permeabilidad; y nexvax2, vacuna que desensibiliza a los pacientes portadores de HLA-DQ2⁴⁴.

Seguimiento y control

La adherencia a la terapia es mejor monitorizada por un nutricionista entrenado²⁷. Los niveles de anticuerpos antiendomiso, anti-DGP y anti-tTG son dependientes del consumo de gluten y por lo tanto son útiles para el monitoreo de la terapia²⁷. El 83% y 99% de los pacientes presenta serología normal luego de 12 meses y 5 años de dieta libre de gluten, respectivamente. Sin embargo, un tercio lo hace con un curso fluctuante de la serología, sugiriendo una adherencia irregular a la dieta⁴⁵.

Aunque los plazos para el control serológico no han sido estudiados, parece recomendable solicitarlos a los 3-6 meses de iniciada la dieta y luego anualmente²⁷. La persistencia de serología positiva luego de un año sugiere no adherencia o dieta contaminada con gluten.

La curación de la mucosa podría considerarse el objetivo de la terapia y es importante documentarla, pues se asocia a menos complicaciones pero no a disminución de la mortalidad⁴⁶. El control histológico no debería realizarse antes de los 2 años de iniciada la terapia³⁰. Es recomendable repetir las biopsias de intestino en aquellos pacientes con poca respuesta o recaída a pesar de la dieta²⁷.

Enfermedad celíaca no respondedora y enfermedad celíaca refractaria

La enfermedad celíaca no respondedora (ECNR) se define como la falta de respuesta clínica o de laboratorio luego de 6-12 meses de iniciada la dieta libre de gluten²⁷. Ocurre en 7-30% de los pacientes y sus causas son exposición al gluten

(36%), síndrome intestino irritable (22%), enfermedad celíaca refractaria (ECR) (10%), intolerancia a la lactosa (8%) y colitis microscópica (6%)⁴⁷. Ante una ECNR, primero debe verificarse que la serología y biopsias iniciales sean compatibles con la enfermedad.

En caso de ECNR con adherencia adecuada debe considerarse la repetición de las biopsias de duodeno y la realización de biopsias seriadas de colon para descartar otras enfermedades, como colitis microscópica, que es 50-72 veces más frecuente en celíacos³⁰.

La ECR se define como los signos de malabsorción persistentes o recurrentes asociados a atrofia vellositaria a pesar de una estricta dieta libre de gluten por más de 12 meses, en ausencia de otras enfermedades, incluyendo linfoma²⁷. La ECR afecta cerca de 2% de los pacientes con EC⁴⁸.

Se han descrito dos tipos de ECR. La ECR tipo I se caracteriza por LIE de inmunofenotipo normal, y la ECR tipo II por LIE anormales con alteraciones de antígenos de superficie y del receptor de célula T. La presentación clínica de la ECR tipo II es más severa, con ulceraciones en yeyuno y asociación con gastritis linfocítica; además, presenta un mayor riesgo de linfoma de intestino delgado y otros órganos (37% vs 14%) y una evidente menor sobrevida (44% vs 93% a 5 años)⁴⁸.

Si bien no hay estudios comparativos sobre su tratamiento, tradicionalmente se han utilizado esteroides sistémicos y azatioprina, y se ha reportado el uso de budesonida, mesalazina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral y cladribina²⁷.

Complicaciones neoplásicas

Los pacientes con EC tienen 1,29 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasias intestinales y extra-intestinales, especialmente linfoma no Hodgkin (*hazard ratio* 4.8) y cáncer de intestino delgado (*hazard ratio* 1.85)⁴⁹. El linfoma de células T asociado a enteropatía se diagnostica habitualmente en etapa avanzada, al reaparecer síntomas o como consecuencia de una EC refractaria tipo 2⁵⁰ y es la principal causa de muerte de los pacientes con EC⁶. Se desarrolla generalmente en yeyuno, pero también puede presentarse en íleon o sitios extra-intestinales (hígado, cerebro, tórax y hueso). Es más prevalente en varones sobre los 60 años y su

sobrevida es pobre, 15-20% a 2 años. Su sospecha obliga a un estudio exhaustivo que puede incluir tomografía por emisión de positrones, vídeo-cápsula y enteroscopia de doble balón, entre otras¹⁰.

También se ha descrito mayor riesgo de adenocarcinoma orofaríngeo, esofágico, pancreático y neoplasias hepatobiliares¹¹, y menor riesgo de cáncer de mama y pulmón⁴⁹. La asociación con cáncer de colon es controversial⁵¹.

En conclusión, podemos suponer que, como se estima en el resto de mundo, en nuestro país los casos conocidos de EC probablemente sólo representan “la punta del iceberg”. Para detectar este importante número de pacientes no diagnosticados es perentorio hacer el esfuerzo de buscar esta patología dirigidamente en aquellos pacientes con síntomas mayores y menores y en aquellos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, como familiares de primer grado de pacientes con EC y diabéticos tipo 1. El manejo de la EC parece simple, sin embargo la realidad ha demostrado que se requiere de un equipo multidisciplinario que incluya un gastroenterólogo pediátrico, adulto y nutricionista, idealmente dedicados al tema, lo que resultará en la mejoría sintomática y la disminución de sus consecuencias nutricionales y complicaciones especialmente neoplásicas. En el futuro es probable que existan alternativas terapéuticas farmacológicas y vacunas que permitan la ingesta de pequeñas cantidades de gluten y que ayuden a controlar la enfermedad, especialmente en los casos refractarios.

Referencias

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, 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.
2. Horwitz A, Skaaby T, Karhus LL, Schwarz P, Jorgensen T, Rumessen JJ, et al. Screening for celiac disease in Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2015, en prensa.
3. Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands: an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49 (8): 933-41.
4. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Tomo V. Disponible en http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/Informe-ENS-2009-2010.-CAP-5_FINALv1juliocepci.pdf.
5. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of Death in Patients With Celiac Disease in a Population-Based Swedish Cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-72.
6. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-61.
7. Kagnoff, M. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: s10-s8.
8. 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; 52: 47-52.
9. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray G, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9.
10. Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-94.
11. Green P, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
12. Mohamed B, Feighery C, Kelly J, Coates C, O'Shea U, Barnes L, et al. Increased Protein Expression of Matrix Metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in Patients with Gluten-Sensitive Enteropathy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1862-8.
13. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843-51.
14. Araya M, Oyarzún A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients* 2015; 7: 4955-65.
15. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914-21.
16. Lebowitz B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1721-30.
17. O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cronin CC, Quigley E, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1463-7.
18. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996; 412: 10-4.
19. Ludvigsson J, Leffler D, Bai C, Biagi F, Fasano A, Green P, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
20. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year ex-

- perience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 194-202.
21. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 26-9.
 22. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 186-93.
 23. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre N, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56: 1379-86.
 24. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity. *Clin Nutr* 2015; 34 (2): 189-94.
 25. Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten. Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chile* 2015; 143: 619-26.
 26. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-4.
 27. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
 28. Rostom A, Dubé 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: s38-s46.
 29. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem* 2008; 54: 1203-9.
 30. Oxentenko A, Murray J. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (8): 1396-404.
 31. Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 933-8.
 32. Siegel L, Stevens P, Lightdale C, Green P, Goodman S, Garcia-Carrasquillo R, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 226-30.
 33. Atlas DS, Rubio-Tapia A, Van Dyke C, Lahr B, Murray J, et al. Capsule endoscopy in nonresponsive celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1315-22.
 34. Kav T, Sivri B. Is enteroscopy necessary for diagnosis of celiac disease? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4095-101.
 35. Oberhuber, G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 368-72.
 36. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 838-43.
 37. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
 38. Walker M, Murray J, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112-9.
 39. Aziz I, Evans K, Hopper A, Smillie D, Sanders D. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1392-7.
 40. Wouters J, Weijerman M, van Furth A, Schreurs M, Crusius J, von Blomberg B, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2009; 154: 239-42.
 41. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (11): 1044-52.
 42. Norma del codex relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten. *Codex Alimentarius* 1979. *Codex Stan 118*. Disponible en www.codexalimentarius.org/standards/list-of-standards.
 43. Hall N, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 315-30.
 44. Emerging drugs for coeliac disease. Mooney P, Hadji-vassiliou M, Sanders D. 4, 2014, *Expert Opin Emerging Drugs*, Vol. 19, pp. 533-44.
 45. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based "CD-Watch" program. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 865-70.
 46. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Montgomery S, Murray J, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 373: 332-9.
 47. Leffler D, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in non-

- responsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 445-50.
48. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D et al. Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II. *Gastroenterology* 2009; 136: 81-90.
49. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716-9.
50. Catassi C, Bearzi I, Holmes G. Association of Celiac Disease and Intestinal Lymphomas and Other Cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79-S86.
51. Pereyra L, Gonzalez R, Mohaidle A, Fischer C, Mella J, Panigadi G, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with celiac disease: a multicenter study. *J Crohns Colitis* 2013; 7 (12): 672-7.
52. Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2015; 148 (6): 1175-86.