



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**LA ENFERMEDAD CELÍACA: ETIOLOGÍA Y  
TRATAMIENTO**

Autor: Félix Pareja del Río.

Fecha: Junio 2019.

Tutor: Fernando Escrivá Pons.

## Contenido

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
4. OBJETIVOS.....	3
5. METODOLOGÍA.....	3
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	3
6.1) La Enfermedad Celíaca: .....	4
6.2) Etiopatogenia de la Enfermedad Celíaca:.....	5
6.3) Fisiopatología:.....	6
6.4) Manifestaciones clínicas:.....	7
6.5) Complicaciones:.....	8
6.6) Diagnóstico:.....	9
6.7) Diagnóstico diferencial: .....	11
6.8) Presentaciones:.....	12
6.9) Tratamiento actual: .....	13
6.10) Tratamiento de cara al futuro:.....	15
6.11) Manipulación genética de cereales: .....	17
6.12) Sensibilidad al gluten no celíaca:.....	17
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	19

## **1. RESUMEN.**

La enfermedad celíaca es una patología crónica de base autoinmune que afecta de forma sistémica a individuos genéticamente susceptibles, de tal modo que, a raíz de la ingesta de gluten por medio de la dieta, se desencadena un proceso inflamatorio a nivel intestinal, lo que lleva a una degradación de las microvellosidades y a una menor absorción de los nutrientes contenidos en los alimentos.

A pesar de que dicha enfermedad presenta una serie de manifestaciones clínicas más o menos características, su diagnóstico sigue resultando complejo, puesto que posee un gran parecido con otros trastornos asociados al gluten, como por ejemplo, una alergia al gluten o una sensibilidad al gluten no celiaca. Por ello, con el paso del tiempo, han ido surgiendo nuevas técnicas para su detección, siendo éstas cada vez más sensibles y más específicas.

Su tratamiento se basa, principalmente, en una dieta libre de gluten, lo que conduce a una recuperación clínica e histológica del paciente (es decir, a la desaparición de los síntomas y a la regeneración de la mucosa intestinal dañada). Para facilitar que el paciente cumpla dicha dieta, el Parlamento Europeo, estableció el Reglamento de Ejecución (UE) N° 828/2014 de la Comisión de 30 de julio de 2014, relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o presencia reducida de gluten en los alimentos, según sea el caso.

Por último, cabe mencionar que, gracias a que cada vez se conoce con mayor exactitud la base etiológica de la enfermedad, ha sido posible el desarrollo de potenciales fármacos contra distintas dianas y procesos de la celiaquía, los cuales se encuentran en ensayos clínicos (como el acetato de larazótido o la latiglutenasa) y el desarrollo de una vacuna (NexVax2) con resultados prometedores.

## **2. ABSTRACT.**

Celiac disease is a chronic pathology with an autoimmune basis that systemically affects genetically susceptible individuals, so that, due to the intake of gluten through diet, an inflammatory process is triggered at the intestinal level, leading to a degradation of the microvilli and to a lower absorption of the nutrients contained in the food.

Despite the fact that said disease presents a series of characteristic symptoms, its diagnosis continues to be complex, since it bears a strong resemblance to other disorders associated with gluten, such as, for example, a gluten allergy or non-celiac gluten sensitivity. For this reason, during the last few years, new techniques for their detection have been emerging, being increasingly more sensitive and more specific.

Its treatment is based, mainly, on a gluten-free diet, which leads to a clinical and histological recovery of the patient (which involves the disappearance of the symptoms and the regeneration of the damaged intestinal mucosa). To make it easier for the patient to comply with this diet, the European Parliament established the Commission Implementing Regulation (EU) No. 828/2014 of July 30, 2014, regarding the requirements for the transmission of information to consumers about the absence. or reduced presence of gluten in food.

Finally, thanks to the increasing awareness of the etiological basis of the disease, it has been possible to develop potential drugs against different targets and processes of celiac disease, which are in clinical trials (such as larazotide acetate or latiglutenase) and the development of a vaccine (NexVax2) with promising results.

### 3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El término celíaco tiene su origen en la palabra griega *koiliakos* (*koelia* = abdomen), ya que uno de los principales síntomas de la enfermedad celíaca en la infancia es la distensión abdominal.

El primer caso descrito de enfermedad celíaca se remonta hacia la segunda mitad del siglo II d.C, por el médico Arateaus de Capadocia (actual Turquía Central), coetáneo de Galeno. Dicho médico, destacó por redactar un amplio tratado, formado por 4 libros sobre las causas y los síntomas de las enfermedades agudas y crónicas, y otros 4 libros sobre sus respectivos tratamientos. En uno de ellos, viene descrito lo que sería el estado celíaco: enfermedad crónica caracterizada por la eliminación fecal de alimentos no digeridos en estado parcialmente crudo. Para explicarlo, se basó en el concepto de “calor natural” propio de la época: del mismo modo que es necesario el calor del sol para que maduren los frutos o el calor de la cocina para ablandar los alimentos, también es necesario el “calor natural” del estómago para que los alimentos ingeridos puedan ser posteriormente absorbidos. Por lo tanto, la enfermedad celíaca estaría causada por una falta de “calor natural” en el estómago del paciente, y de ahí que suela encontrarse pálido, débil y hambriento. En consecuencia, su tratamiento debería basarse en restaurar de algún modo el “calor natural” perdido, por medio del reposo, del ayuno y de las medidas terapéuticas del momento para combatir la flatulencia y la diarrea.

Por otro lado, la primera referencia española sobre la enfermedad celíaca data del año 1600 y se debe al médico aragonés Jerónimo Soriano, en su libro *Método y orden de curar las enfermedades de los niños*. En el capítulo II, *De la curación de las cámaras*, describe la existencia de diferentes tipos de cámaras o diarreas, entre las cuales se encontraría la cámara celíaca, donde “*lo que se vacía es con muy poca alteración o mutación*”.

Posteriormente, el médico londinense Samuel Gee (1839-1911), tras dar una conferencia en el *Hospital for Sick Children*, estableció lo que sería la primera descripción moderna de la enfermedad celíaca. En su opinión, se trataría de una indigestión crónica que puede acontecer en cualquier edad, pero que predomina en niños de 1 a 5 años, y que se caracteriza por la deposición de heces blancas, pálidas, espumosas y con un hedor particular.

Por último, hay que destacar la figura de uno de los grandes pediatras de la primera mitad del S.XX, Santiago Cavengt Gutiérrez, el cual, publicó en varios de sus libros cómo habían sido abordados diferentes casos de enfermedad celíaca en España y, en base a ello, estableció una serie de “Consideraciones clínicas sobre la celiaquía” bastante acertadas.<sup>1</sup>

### 4. OBJETIVOS.

Reunir información lo más actualizada posible sobre la base etiológica de la enfermedad celíaca, su tratamiento en el presente y las posibles alternativas terapéuticas en un futuro.

### 5. METODOLOGÍA.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática, consultando diferentes fuentes de información, como PubMed o CIMA (Centro de Información de Medicamentos Online de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), así como distintas asociaciones de celíacos (destacando la de la Comunidad de Madrid) e incluso un protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, publicado recientemente por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

### 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El gluten es una mezcla compleja de proteínas presente en la semilla de determinados cereales, pudiendo diferenciar claramente dos fracciones:

1. Prolaminas: fracción soluble en alcohol, donde destacan la gliadina (trigo), la hordeína (cebada) y la secalina (centeno). Es la responsable de la enfermedad celíaca.
2. Gluteninas: fracción insoluble en alcohol.

En relación al gluten, se distinguen 3 tipos de enfermedades: <sup>2</sup>

- **Enfermedades alérgicas:** destaca la alergia al gluten, que consiste en una reacción adversa del sistema inmunológico, previa sensibilización al alérgeno (gluten), con el consecuente aumento de inmunoglobulina E específica en sangre. Se puede diagnosticar mediante pruebas cutáneas (prick test), a través de un análisis de sangre (detección de IgE) o llevando a cabo una provocación controlada.
- **Enfermedades autoinmunes:**
  - o *Enfermedad celíaca:* desorden sistémico crónico de base autoinmune que afecta a individuos genéticamente susceptibles al ingerir gluten.
  - o *Dermatitis herpetiforme:* manifestación cutánea de la enfermedad celíaca, caracterizada por una erupción crónica acompañada de vesículas, pápulas y ampollas distribuidas de forma más o menos simétrica. Implican un gran picor para el paciente. Se puede diagnosticar mediante biopsia cutánea a través de técnicas de inmunofluorescencia directa. Su tratamiento se basa en una dieta sin gluten, así como en la administración de fármacos como dapsona o sulfapiridina. <sup>3</sup>
  - o *Ataxia por gluten:* manifestación neurológica de la enfermedad celíaca. Como consecuencia de la destrucción de neuronas del cerebelo, el paciente en cuestión sufre de un trastorno progresivo de la marcha, caracterizado por una gran dificultad para coordinar los movimientos, el equilibrio y el habla. Su diagnóstico se basa en la detección en sangre de anticuerpos IgA dirigidos contra la enzima transglutaminasa, de la que hablaremos más adelante. Su tratamiento también se basará en una dieta sin gluten. Si se detecta de manera precoz, se puede revertir, pero si ya es demasiado tarde, los síntomas no se resolverán nunca. <sup>4</sup>
- **Enfermedades no alérgicas y no autoinmunes:** cabe mencionar la sensibilidad al gluten no celíaca, cuya etiología, diagnóstico y tratamiento están todavía por dilucidar. De ella hablaremos al final de la revisión bibliográfica.

#### 6.1) La Enfermedad Celíaca:

Consiste en una patología inflamatoria crónica de base autoinmune que afecta a individuos genéticamente susceptibles como consecuencia de la ingesta de gluten a través de la dieta. Dicho gluten está formado por una serie de proteínas ricas en prolina y glutamina, lo que las hace difíciles de digerir por parte de las enzimas gastrointestinales, permaneciendo así en la luz intestinal. A raíz de ello, se acaba desencadenando una respuesta inflamatoria con consecuencias a nivel sistémico. <sup>5</sup>

Sus principales características son:

- Una respuesta inflamatoria, que conduce a la atrofia (parcial o total) de las vellosidades intestinales y a la hiperplasia de las criptas, lo que se traduce una importante pérdida de superficie de absorción de nutrientes.
- La inmadurez de los linfocitos.
- Una menor producción enzimática, que complica la absorción de hidratos de carbono y proteínas.
- Un incremento en la exfoliación celular, que implica la pérdida de hierro y de proteínas.

- La anorexia o pérdida de apetito, que supone un importante factor agravante, puesto que potencia la desnutrición y el cuadro clínico del paciente. <sup>4</sup>

### 6.2) Etiopatogenia de la Enfermedad Celíaca:

Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad multifactorial, se distinguen:

1. *Factores ambientales:* destaca el consumo de harinas de ciertos cereales, por ser un factor desencadenante. Dichas harinas contienen gluten, cuya fracción soluble en alcohol, las prolaminas, provocan lesiones intestinales en individuos genéticamente susceptibles y, además, son resistentes a las enzimas intestinales. Destacan las gliadinas del trigo, las secalinas del centeno y las hordeínas de la cebada. Actualmente, se considera que las aveninas de la avena no están implicadas en dicha patología, pero no se recomienda su consumo debido al elevado riesgo de que presente trazas de trigo, cebada o centeno. <sup>4</sup>

Otros factores ambientales a tener en cuenta son:

- o La introducción del gluten en la dieta del niño: se recomienda que sea entre los 4 y los 12 meses, evitando un consumo excesivo del mismo en las primeras semanas.
- o El tipo de parto: parece ser que el parto por vía vaginal tiene un efecto protector, mientras que el parto por cesárea propicia un efecto negativo sobre la microbiota del neonato. Pero esta hipótesis todavía está por confirmar.
- o La lactancia materna: se está barajando la posibilidad de que ejerza un efecto protector puesto que modula la microbiota intestinal del niño, además de que contribuye al correcto desarrollo de su sistema inmunitario.
- o La administración de antibióticos frente a una infección: se trata de un factor contribuyente, ya que va a desencadenar cambios en la microbiota del niño. <sup>6</sup>

2. *Factores genéticos:*

- a. En la mayoría de los pacientes celíacos, se ha detectado un defecto en los genes del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) que codifican para el HLA-II, de tal modo que el 95% de ellos presenta el heterodímero HLA-DQ2 y el 5% restante presenta el heterodímero HLA-DQ8. Dichos marcadores de superficie son los responsables de que las prolaminas sean presentadas a los linfocitos T, de tal manera que éstos quedan activados y desencadenan toda una respuesta inflamatoria con sus respectivas consecuencias a nivel sistémico. <sup>6</sup> La mayor relevancia del HLA-DQ2 reside en que las prolaminas, una vez han sido modificadas por medio de la enzima transglutaminasa tisular, poseen una afinidad muy superior por los HLA-DQ2 ubicados en las CPAs (células presentadoras de antígenos). <sup>7</sup>
- b. Por otro lado, recientemente se han ido identificando otras regiones del genoma que podrían contribuir a la susceptibilidad de que un individuo desarrolle la enfermedad celíaca, que denominaremos genes candidatos. Dichos genes estarían relacionados con la actividad del sistema inmunológico, destacando:
  - i. Los genes CCR3 y RGS1, que intervienen en la señalización por quimioquinas y, con ello, en el reclutamiento celular al epitelio intestinal.
  - ii. Otra serie de genes actúa sobre la activación y diferenciación de los linfocitos T, de tal modo que estos ejercen un importante rol en la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD4+ específicos de gluten ubicados en la propia mucosa intestinal, los cuales, reconocen al antígeno por medio de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Además, gracias a ellos se ve favorecida la producción de citoquinas enteropatógenas y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B. <sup>6</sup>

3. *Factores inmunológicos*: la digestión incompleta del gluten por parte de las enzimas gastrointestinales lleva a la formación de péptidos de tamaño considerable, algunos de los cuales son capaces de atravesar el epitelio intestinal y alcanzar la lámina propia de la mucosa, activándose una respuesta inmune adaptativa de base humoral. <sup>6</sup> Con ello, se generan anticuerpos específicos frente a la enzima transglutaminasa tisular de tipo 2 (TGt2), siendo ésta el autoantígeno de mayor relevancia en la enfermedad celíaca. Dicha enzima, en condiciones fisiológicas, se encarga del ensamblaje de los componentes de la matriz extracelular y de los mecanismos de reparación tisular. <sup>4</sup> Pero en el caso de la enfermedad celíaca, toma las prolaminas por sustrato y genera un producto de mayor inmunogenicidad, viéndose favorecida su unión, principalmente, a las moléculas HLA-DQ2, pero también a las moléculas HLA-DQ8 de las células presentadoras de antígeno (CPAs). Finalmente, las CPAs propician la activación de los linfocitos T CD4+, T CD8+ y B. <sup>6</sup>
4. *Microbiota*: según recientes estudios, se han detectado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (disbiosis) en pacientes celíacos, aunque falta por dilucidar si son una causa o una consecuencia de dicha enfermedad. Un ejemplo de ello sería el desequilibrio entre las especies de *Bacteroides* (que estarían aumentadas) y las especies de *Bifidobacterium* (que estarían disminuidas), el cual se reestablece en gran medida gracias a una dieta libre de gluten. Y no sólo eso, sino que también se ha planteado la posibilidad de que exista cierta interacción entre la microbiota intestinal y el genotipo que confiere susceptibilidad genética a los pacientes celíacos. <sup>6</sup>

#### 6.3) Fisiopatología:

- En condiciones normales, hay una serie de uniones intercelulares a nivel del epitelio intestinal que dificultan que éste sea atravesado por macromoléculas, como, por ejemplo, las proteínas del gluten.
- En cambio, en el caso de los pacientes celíacos, el gluten estimula la producción de zonulina, que es una proteína capaz de aumentar la permeabilidad del epitelio intestinal, con lo que se ve favorecido el paso de macromoléculas, como las prolaminas. A continuación, estas proteínas son capaces de unirse a la transglutaminasa tisular, formándose un complejo enzima – sustrato. Una vez avanza la reacción (desaminación oxidativa), los residuos de glutamina se habrán transformado en residuos de glutamato, con lo que las prolaminas quedan modificadas y ejercen de nuevos determinantes antigénicos. Y esos antígenos van a ser reconocidos por CPAs (células presentadoras de antígenos) a través de HLA-D12 y HLA-DQ8, con lo que se desencadena toda una respuesta autoinmune mediada por linfocitos T CD4+, que a su vez inducen la activación de linfocitos T CD8+ y linfocitos B.
  - o Los linfocitos T CD4+ producen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), con lo que se ve reforzada la acción del sistema inmunitario.
  - o Los linfocitos T CD8+ provocan una respuesta inmune exagerada, con lo que se desatan importantes daños a nivel de la mucosa intestinal, destacando la hiperplasia de las criptas y el deterioro de las vellosidades, viéndose así reducida la superficie intestinal y la absorción de nutrientes.
  - o Los linfocitos B generan grandes cantidades de anticuerpos (inmunoglobulina A e inmunoglobulina G). <sup>4</sup>

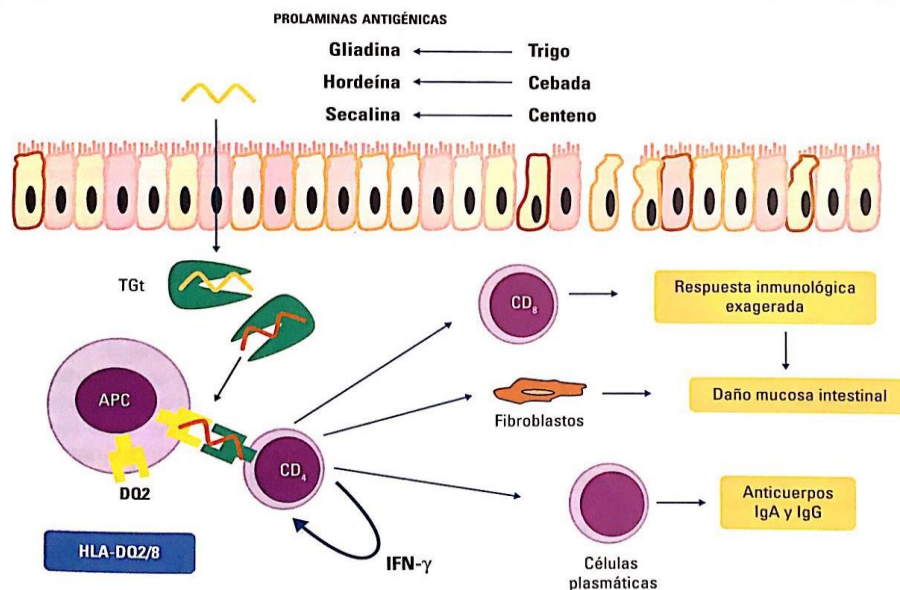


Figura1. Esquema Base Fisiopatológica de la Enfermedad Celíaca <sup>4</sup>

#### 6.4) Manifestaciones clínicas:

Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad que se suele poner de manifiesto en los primeros años de la infancia, en algunos casos llega a pasar inadvertida hasta la edad adulta, de tal modo que el paciente presentaría principalmente una sintomatología extraintestinal. <sup>7</sup>

Independientemente de ello, todos los pacientes celíacos comparten un cuadro de malabsorción característico, el cual varía según la edad, la presencia de patologías extraintestinales, la duración de los síntomas y la extensión del área afectada.

1. *Sintomatología en el niño:* teniendo en cuenta que los primeros síntomas se suelen desatar durante la lactancia, destacan los vómitos, el dolor abdominal acompañado de flatulencia (por acumulación de gases) y una diarrea de carácter crónico. Como consecuencia, hay un retraso en el crecimiento, acompañado de palidez, apatía, anorexia, atrofia muscular y anemia (con pérdida de hierro y de ácido fólico). Para evitar dicho retraso en el crecimiento, lo ideal es que, ante un niño que presente una talla inferior a la esperada sin ningún tipo de justificación, se realicen pruebas de diagnóstico de celiaquía. En cambio, si la enfermedad celíaca se desencadena en fases más avanzadas, son más característicos los síntomas extraintestinales. <sup>4</sup>
2. *Sintomatología en el adulto:* en este caso, la enfermedad suele manifestarse entre los 40 y los 60 años de edad, sobre todo entre los 40 y los 45 años, debido en muchos casos a un desarrollo subclínico de la misma o porque habiendo habido síntomas en la infancia, no se les consideró de especial relevancia como para llevar a cabo pruebas que determinarían si el paciente era celíaco o no. Sea como sea, hay que destacar:
  - a. Triada clásica: diarrea con esteatorrea (heces líquidas con grasa de forma continua e intermitente), debilidad y adelgazamiento. <sup>4</sup> Y esa diarrea puede deberse a varias causas, entre ellas:
    - i. La presencia de glúcidos osmóticamente activos en el intestino, con lo que se ve atraída agua hacia la luz intestinal y se fluidifican las heces.
    - ii. La hidroxilación de ácidos grasos por parte de la microbiota intestinal, que lleva a la secreción activa de agua y electrolitos.
    - iii. La liberación defectuosa de colecistoquinina y secretina, que conlleva una insuficiente secreción de bilis y jugo pancreático. <sup>6</sup>



- b. Síntomas digestivos: cabe mencionar que si sólo están afectados los primeros segmentos de la mucosa intestinal, dichos síntomas no aparecen, puesto que estos daños se ven contrarrestados con una mayor actividad a nivel distal. <sup>4</sup> En cambio, si el íleon también se encuentra afectado, las sales biliares no se absorben y permanecen en el intestino, con lo que se produce un efecto catártico (es decir, se ve acelerada la defecación y la diarrea se acentúa). <sup>6</sup>
- c. Síntomas extradigestivos: se deben principalmente al déficit de vitaminas y minerales (puesto que no son absorbidos adecuadamente en el intestino delgado). Destacan la anemia ferropénica o macrocítica, alteraciones en la coagulación que conducen a importantes hemorragias, osteopenia que conduce a osteoporosis y glositis acompañada de aftas. <sup>4</sup>
  - i. Anemia ferropénica: realmente habría que diferenciar anemia de ferropenia, aunque a nivel clínico se usen indistintamente, puesto que la anemia es una afección asociada a una malabsorción de hierro, ácido fólico y/o vitamina B12 (cobalamina) mientras que la ferropenia es la condición en la que el paciente se encuentra cuando sus niveles de hierro son inferiores a los necesarios para cumplir con los requerimientos metabólicos, causando debilidad, fatiga, falta de concentración y una mala tolerancia al ejercicio físico.
  - ii. Osteopenia y osteoporosis: tienen un origen multifactorial, destacando:
    1. Alteración del balance de actividad entre osteoblastos y osteoclastos, a raíz del efecto de las citoquinas proinflamatorias que se están liberando en el intestino delgado.
    2. Malabsorción de  $\text{Ca}^{2+}$  y vitamina D.
    3. Secuestro de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por parte de los ácidos grasos que no pueden ser absorbidos.
    4. Movilización del  $\text{Ca}^{2+}$  almacenado en los huesos a causa del hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. <sup>6</sup>

#### 6.5) Complicaciones:

Generalmente, con un tratamiento adecuado, como lo es una dieta sin gluten, el paciente celíaco puede llevar a cabo una vida normal. Sin embargo, también cabe la posibilidad de que la enfermedad evolucione, aumentando así la probabilidad de desarrollar otras patologías, como: <sup>4</sup>

- Lesiones malignas: linfomas no Hodgkinianos, carcinomas epiteliales y adenocarcinomas.
- Yeyuno – ileítis ulcerativa: ulceraciones crónicas de carácter idiopático a nivel del intestino delgado, que mientras que algunos autores la consideran una entidad propia, otros la contemplan como una forma complicada de la enfermedad celíaca. Conduce a un cuadro de malabsorción acompañada de diarrea y esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre. Si no se solventa, puede acarrear desde hemorragias digestivas hasta obstrucción intestinal. <sup>8</sup>
- Esprúe colágeno: trastorno poco prevalente de etiología desconocida, pero seguramente autoinmune, puesto que está ampliamente relacionado con la enfermedad celíaca, hasta tal punto que se ha llegado a contemplar como el resultado de la evolución de un cuadro de celiaquía refractaria a la dieta libre de gluten. Se caracteriza por una diarrea persistente, con malabsorción y pérdida de peso y, sobre todo, por la formación de depósitos subepiteliales de colágeno. <sup>9</sup>
- Atrofia esplénica.
- Complicaciones neurológicas (ataxia sensorial progresiva).

## 6.6) Diagnóstico:

### 1. *Marcadores serológicos:*

- a. Anticuerpos antigliadina (AAG): a pesar de que sus niveles plasmáticos se ven disminuidos hasta desaparecer gracias a una dieta libre de gluten, no se les puede atribuir un papel patogénico primario, puesto que también están presentes en pacientes que sufren de otro tipo de patologías gastrointestinales. Se pueden distinguir 2 tipos: inmunoglobulinas G (más sensibles) e inmunoglobulinas A (más específicas). Pero hay que tener mucho cuidado, ya que puede haber tanto falsos positivos (individuos sanos o con otras patologías como Chron o enteritis eosinofílica, con AAG en sangre) como falsos negativos (2-3% de pacientes celíacos que poseen bajos niveles de AAG).
- b. Anticuerpos antiendomiso (AAE): se trata exclusivamente de inmunoglobulinas A dirigidas contra el endomiso, que es la sustancia interfibrilar del músculo liso. Su papel patogénico no se conoce con exactitud, pero parece ser que la gliadina se fija selectivamente a las estructuras del músculo liso esofágico, reaccionando así contra dichos anticuerpos). Al igual que con los AAG, se ha visto que mediante una dieta libre de gluten, los niveles plasmáticos se ven reducidos.
- c. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2 (AATG2): son inmunoglobulinas A muy utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, puesto que poseen una sensibilidad superior al 95% y una especificidad del 90%. Para realizar su estudio, se recurre al enzima-inmuno ensayo ELISA.<sup>4,6</sup>

2. *Biopsia intestinal:* se realiza durante una endoscopia, tomando una muestra de la segunda porción del duodeno o, preferiblemente, del yeyuno, por ser más sensible. Es una prueba obligatoria si se sospecha de enfermedad celíaca, si el test serológico ha dado positivo o si el paciente sufre de dermatitis herpetiforme, para confirmar la presencia simultánea de lesiones a nivel intestinal, determinando a su vez el grado de afectación.<sup>4</sup>

Sea cual sea el motivo que lleve a su realización, siempre hay que hacerlo cuando la dieta del paciente incluya todavía gluten (es decir, si ya le ha sido retirado, debe reincorporarlo temporalmente).

Para confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca, es necesario contemplar la historia clínica del paciente, el examen físico, la serología y la endoscopia acompañada de biopsia intestinal. De este modo, el clínico se asegura de haberlo realizado correctamente, ordenando al paciente que comience a llevar a cabo una dieta sin gluten.

La biopsia intestinal también se puede utilizar con otros fines, como, por ejemplo, hacer un seguimiento a pacientes que, siendo seronegativos, responden con buenos resultados a una dieta sin gluten.

Recientemente, se ha desarrollado una estrategia para diagnosticar la celiaquía en niños sin tener que realizarles una biopsia intestinal. Para ello, es necesario que se cumplan una serie de requisitos, que son los siguientes:

- a. *Síntomas propios de la enfermedad celíaca.*
- b. *Presencia de altos niveles de AATG2 en sangre (10 veces por encima del límite superior de referencia).*
- c. *AAE positivo.*
- d. *Presencia de HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8.*<sup>6</sup>

Por último, cabe mencionar que, en función de los resultados de la biopsia, se establecen 3 clases de enfermedad celíaca:

- *Grado 1:* se caracteriza por la presencia de una linfocitosis intraepitelial, aunque las vellosidades y criptas intestinales permanecen sin cambios. Este es el caso del 40% de pacientes con dermatitis herpetiforme, de algunos pacientes con afectación intestinal y de individuos asintomáticos.
  - *Grado 2:* además de linfocitosis intraepitelial, se detecta hipertrofia de las criptas intestinales. Aquí se engloban principalmente pacientes con síntomas intestinales, así como algunos pacientes con dermatitis herpetiforme e individuos asintomáticos. Sea cual sea el caso, siempre se les mandará una dieta de exclusión, porque con este tratamiento mejora la arquitectura de las criptas intestinales afectadas hasta recuperar en cierto modo la normalidad.
  - *Grado 3:* es el más grave, puesto que se trata de pacientes con un aplanamiento total de la mucosa intestinal y donde las criptas son muy pequeñas. Además, dichos daños son irreversibles (es decir, la enfermedad celíaca es refractaria, no mejora con una dieta libre de gluten) y es necesario administrar suplementos alimenticios por vía parenteral.<sup>4</sup>
3. *Prueba de provocación:* se recurre a ella, principalmente, cuando el paciente, que todavía no ha sido diagnosticado de enfermedad celíaca, ha decidido iniciar una dieta libre de gluten por su propia cuenta y a raíz de ello ha percibido una mejora sintomática. El problema de esta técnica radica en que no se sabe con exactitud qué cantidad de gluten es necesario administrar y durante cuánto tiempo, pero generalmente se apuesta por dar 10 g de gluten al día (lo que equivale a unas 4 rebanadas de pan) durante 2 semanas como mínimo. Y si el paciente en cuestión lo tolera aparentemente sin problemas, se puede optar por prolongar dicha pauta hasta 1 mes, antes de realizar una biopsia intestinal o un estudio serológico.<sup>6</sup>
  4. *Test de absorción de D-xilosa:* Se trata de una pentosa que se absorbe rápidamente y de forma pasiva en el yeyuno y que se elimina en orina sin haber sido prácticamente metabolizada. Por lo tanto, si sobrecargamos al paciente en cuestión (con 25g de D-xilosa disuelta en 250 ml de agua) y medimos su concentración en sangre y orina a distintos tiempos, podremos evaluar la capacidad de absorción del intestino y, por lo tanto, si presenta o no malabsorción.<sup>10</sup>
  5. *Determinación de <sup>13</sup>C-triglicéridos mixtos:* deben su nombre a que son triglicéridos con ácido esteárico en las posiciones 1 y 3, y, por otro lado, de ácido <sup>13</sup>C-octanoico en posición 2. Lo que se hace es administrar unos 250 mg de dicho compuesto en la comida, de tal modo que, tras la hidrólisis del ácido <sup>13</sup>C-octanoico y su absorción en el intestino, éste se oxida en el hígado, con lo que se genera <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> que será eliminado por el aire espirado. Y su concentración en aire espirado es proporcional a la cantidad de triglicérido absorbido, de tal modo que se considera normal la eliminación del 22% (como mínimo) de la dosis administrada durante las 6 horas posteriores.<sup>10</sup>
  6. *Técnicas complementarias:*
    - a. *Entero-resonancia magnética:* permite diferenciar entre enfermedad celíaca refractaria tipo 1 y tipo 2, así como diagnosticar con gran precisión la enfermedad celíaca complicada.
    - b. *Cápsula endoscópica:* esta técnica está indicada para pacientes en los que no sea posible llevar a cabo una endoscopia y biopsia intestinal, especialmente si son seropositivos. También se aconseja para pacientes que sufren de una enfermedad celíaca complicada.
    - c. *Citometría de flujo de la biopsia:* hace posible el estudio de los diferentes tipos de linfocitos presentes en la mucosa intestinal. Esto resulta muy útil, puesto que se ha descrito un patrón característico de los pacientes celíacos (elevación de linfocitos T-TCR gamma delta positivo y descenso de linfocitos CD3 negativo), lo que facilita su diagnóstico con una elevada precisión, sobre todo, si se trata de pacientes

seronegativos, sin atrofia o con un cuadro clínico poco común. Cabe mencionar que, tras haber iniciado una dieta sin gluten, el paciente seguirá teniendo niveles elevados de linfocitos T-TCR gamma delta, por lo que se contemplará como un marcador de enfermedad celíaca en pacientes que ya hayan iniciado por sí mismos dicha dieta y rechacen que se les haga una prueba de provocación.

- d. *Depósitos subepiteliales de transglutaminasa tisular*: teniendo en cuenta su elevada sensibilidad (100%) y especificidad (82%), su detección cobra gran importancia para el diagnóstico de la enfermedad celíaca en casos dudosos, como por ejemplo, pacientes seropositivos pero sin atrofia de las vellosidades intestinales.
- e. *Test de IFN- $\gamma$  ELIPSOT y Test de tetrámeros HLA-DQ2.5*: facilitan el diagnóstico en el caso de pacientes que, tras haber sido sometidos a una prueba de provocación durante 3 días, han iniciado una dieta sin gluten. Destacan por ser más sensibles y menos invasivos que una biopsia de la mucosa intestinal, por lo que, de cara al futuro, irán cobrando una mayor relevancia para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.<sup>6</sup>

#### 6.7) Diagnóstico diferencial:

Debido a que la enfermedad celíaca comparte una gran variedad de síntomas con otras patologías, las técnicas de diagnóstico diferencial ejercen un papel imprescindible para su correcta detección. Gracias a su elevado valor predictivo positivo, es posible llevar a cabo una evaluación en profundidad de cada paciente y, además, si las alteraciones morfológicas a nivel de las vellosidades intestinales se ven acompañadas por la presencia de anticuerpos específicos en sangre, su aplicación resultará muy sencilla. A pesar de todo ello, existen casos cuya resolución supone todo un reto, destacando los siguientes:

1. *Malabsorción y esteatorrea*: también son síntomas propios de una insuficiencia pancreática, de una colestasis crónica, de la enfermedad de Chron, de un sobrecrecimiento bacteriano intestinal, de una ileítis terminal o de una resección ileal. Si dichas situaciones acontecen junto a la enfermedad celíaca, podrían explicar por qué a pesar de estar realizando una dieta sin gluten los síntomas persisten.
2. *Atrofia de vellosidades intestinales*: también puede estar asociada a:
  - a. Enfermedad de Whipple: infección sistémica rara ocasionada por la bacteria *Tropheryma whipplei*, de tal modo que el paciente suele sufrir artritis, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Se suele diagnosticar por medio de una biopsia intestinal. Su tratamiento se basa en la administración de distintos tipos de antibióticos de manera prolongada en el tiempo, teniendo en cuenta que son muy frecuentes las recaídas.
  - b. Infiltración de *Mycobacterium avium complex* en la mucosa intestinal.
  - c. Infección por *Giardia duodenalis*: protozoo transmisible por medio del consumo de agua y alimentos contaminados, así como por contacto con otro individuo que esté infectado, ocasionando náuseas, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Se trata, por ejemplo, con metronidazol.
  - d. Alergia a la proteína de la leche de vaca (caseína): muy común en la infancia.
  - e. Soja, huevo (proteínas de la clara), legumbres, frutos secos, pescado y marisco: posibles responsables de lesiones a nivel de las vellosidades intestinales.
  - f. Otras patologías: gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, vasculitis...
  - g. Consumo de olmesartán: recientemente, se ha identificado un número considerable de casos en los que pacientes que tomaban olmesartán para el tratamiento de la hipertensión arterial tenían deterioradas las vellosidades intestinales.
3. *Sensibilidad al gluten no celíaca*: aunque de ella hablaremos más adelante, debido a su gran repercusión en los últimos años, cabe mencionar que, al presentar una gran cantidad de

síntomas en común con la enfermedad celíaca, su diagnóstico resulta muy complicado, sobre todo, si el paciente ha optado por iniciar una dieta libre de gluten por su propia cuenta, sin haber sido evaluado previamente por un médico. Pero gracias al desarrollo de técnicas cada vez más avanzadas, como la detección de depósitos subendoteliales de anticuerpos anti-transglutaminasa o la identificación de un patrón inmunofenotípico propio de la enfermedad celíaca por medio de una citometría de flujo (explicada anteriormente), se ha visto algo reducida esa gran dificultad para diferenciar una de otra.

4. *Enfermedad celíaca en el anciano*: sabiendo que algunos ancianos pueden haber sufrido un cuadro de enfermedad celíaca silente a lo largo de toda su vida, este grupo de pacientes supone todo un reto para su diagnóstico, sobre todo, si son seronegativos. Y es que las personas de edad avanzada poseen:
  - a. Un elevado riesgo de atrofia vellositaria (por el consumo de ARA-II, como el Olmesartán previamente mencionado).
  - b. Disbiosis: alteración de la microbiota intestinal, asociada a un deterioro de la funcionalidad del sistema inmunológico, a una situación de hipoclorhidria secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica o a la toma de IBP (ej. Omeprazol), a un cuadro de gastroenteritis vírica, etc... Para aliviar la sintomatología, es muy común recurrir a la administración de antibióticos no absorbibles (ej. Aminoglucósidos) junto con prebióticos (fibra) y probióticos (yogur).<sup>6</sup>

#### 6.8) Presentaciones:

Según el iceberg de la enfermedad celíaca de Logan (1991), en el cual se contemplan tanto las formas clínicas sintomáticas como los marcadores inmunológicos descubiertos en los últimos años, se pueden diferenciar 4 tipos de celiaquía:

- *Enfermedad celíaca sintomática o activa*: aquella que va acompañada tanto por manifestaciones intestinales (típicas) como extraintestinales (atípicas).
- *Enfermedad celíaca silente*: aquella que no va acompañada de manifestaciones clínicas de ningún tipo, pero en la que existe una lesión característica de las vellosidades intestinales (la cual se puede detectar por medio de la realización de una biopsia, tras haber dado positivo en algún marcador). Este suele ser el caso de pacientes con enfermedades autoinmunes de base (como Diabetes Mellitus tipo I) o con síndrome de Down.
- *Enfermedad celíaca latente*: aquella en la que el paciente, tomando una dieta con gluten, posee la mucosa intestinal inalterada, pero que antes o después, habrá desarrollado o desarrollará el cuadro clínico característico (atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas, alteraciones inmunológicas, etc...).
- *Enfermedad celíaca potencial*: nos referimos a ella cuando el paciente nunca ha sufrido una lesión de la mucosa intestinal, pero, pasado un tiempo y debido a diversos factores ambientales, puede desarrollar la patología en cuestión. Cabe mencionar que estos pacientes suelen presentar serología positiva y HLA compatible.<sup>4</sup>

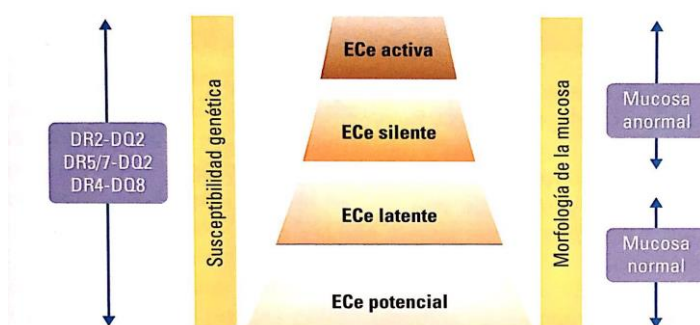


Figura 2. Iceberg de la Enfermedad Celíaca<sup>4</sup>

### 6.9) Tratamiento actual:

El objetivo del tratamiento es tanto corregir las anomalías histológicas y funcionales propias de la enfermedad como reducir el riesgo de que se desarrollen complicaciones con el paso del tiempo, como por ejemplo, un linfoma intestinal.

Se basará principalmente en una dieta libre de gluten, de tal modo que el paciente no podrá consumir ningún alimento que contenga cereales como trigo, cebada o centeno. Y para ello, habrá que informarle sobre qué alimentos están prohibidos (por contener gluten), qué alimentos están permitidos (por no tenerlo) y qué alimentos podrían contenerlo (para que tenga precaución). Su principal ventaja es que el paciente responde rápidamente (en cuestión de días o semanas) de tal manera que las vellosidades intestinales se regeneran y desaparecen los síntomas, pero es muy difícil de cumplir. Por ello, conviene asesorar adecuadamente al paciente para que mantenga dicha dieta de por vida, e incluso se le puede aconsejar que pase a formar parte de las asociaciones de celíacos, puesto que disponen de todo tipo de guías y consejos para que su calidad de vida sea lo mayor posible.

Por otro lado, cabe subrayar que el consumo de avena estaba totalmente restringido para los pacientes celíacos. Actualmente, gracias a diversos estudios, se ha llegado a la conclusión de que, aunque sea bien tolerada por ellos, sigue sin recomendarse su consumo, puesto que suele estar contaminada con harina de trigo y, por lo tanto, suele contener gluten.

Sin embargo, si el paciente ingiere gluten (ya sea de forma intencionada o accidental), se reactiva la enfermedad, ocasionando el deterioro de las vellosidades intestinales con el correspondiente cuadro de malabsorción. Para prevenirlo, es muy importante que el paciente evite el consumo de alimentos precocinados (tales como sopas, salsas, chocolate, helados...) así como ciertos medicamentos.<sup>4</sup> Y es que hay una gran variedad de excipientes que pueden contener gluten, los cuales, son susceptibles de Declaración Obligatoria por el riesgo que suponen para aquellos que sean celíacos. Por ello, a través de la Circular 1/2018, se ha detallado qué información debe estar incluida en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de aquellos medicamentos en cuya composición haya excipientes que puedan tener gluten. Para que los laboratorios pudieran adaptarse a esta nueva normativa, se les dio un plazo de 3 años desde su entrada en vigor. De este modo, hay un margen para que puedan permanecer en el mercado medicamentos autorizados con anterioridad pero que no cumplen con alguna de las exigencias de la Circular 1/2018. Para facilitar que tanto el paciente como el profesional sanitario pueda conocer si un medicamento contiene o no gluten en su composición, puede recurrir a diferentes herramientas, como el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Por último, habría que diferenciar dos tipos de excipientes:

- *Almidón de arroz, maíz, patata y derivados:* como estos excipientes no contienen gluten, son aptos para los pacientes celíacos, pero deben aparecer en el etiquetado, prospecto y ficha técnica del medicamento en cuestión para que el paciente en cuestión tenga constancia de la procedencia del almidón empleado como excipiente.
- *Almidón de trigo, cebada, centeno, avena, triticale y derivados:* estos excipientes sí que pueden contener gluten, por lo que no son aptos para los pacientes celíacos, y siempre deben incluirse en el etiquetado, prospecto y ficha técnica del correspondiente medicamento. La información de la que debe quedar constancia variará según el contenido de almidón. A continuación, se adjunta una tabla elaborada por la AEMPS en colaboración con la Federación de Asociaciones de Celíacos en España:<sup>11</sup>

<p><b>Contenido en gluten &lt; 20 partes por millón (20 µg/g)</b></p>	<p><i>Prospecto</i></p>	<p>En el apartado ‘<b>Composición</b>’ de la sección 6 del prospecto debe declararse el <u>almidón</u> y la <u>planta</u> de la que procede.</p> <p>En el apartado ‘<b>X contiene {nombre del (de los) excipientes}</b>’ de la sección 2 del prospecto se deberá incluir la siguiente <u>información</u>: <b>este medicamento contiene niveles muy bajos de gluten</b> (procedente de almidón de &lt;trigo&gt; &lt;avena&gt; &lt;cebada&gt; &lt;centeno&gt;&lt;triticale&gt; ). <b>Se considera “sin gluten”, y es muy poco probable que le cause problemas si padece la enfermedad celiaca.</b></p> <p>Una &lt;unidad de dosis&gt; no contiene más de x microgramos de gluten.</p> <p><b>Si usted padece alergia al &lt;trigo&gt; &lt;avena&gt; &lt;cebada&gt; &lt;centeno&gt;&lt;triticale&gt; (distinta de la enfermedad celiaca) no debe tomar este medicamento.</b></p>
	<p><i>Ficha técnica</i></p>	<p>En la sección 2 de la ficha técnica - <b>Composición cualitativa y cuantitativa</b> - debe declararse el <u>contenido de almidón</u> presente en el medicamento tanto <u>cualitativamente</u> como <u>cuantitativamente</u>.</p> <p>En la sección 4.4 de la ficha técnica - <b>Advertencias y precauciones especiales de empleo</b> - se incluirá la siguiente advertencia: <b>este medicamento contiene niveles muy bajos de gluten</b> (procedente de almidón de &lt;trigo&gt; &lt;avena&gt; &lt;cebada&gt; &lt;centeno&gt;&lt;triticale&gt; ) . <b>Se considera “sin gluten”, y es muy poco probable que le cause problemas si padece la enfermedad celiaca.</b></p> <p>Una &lt;unidad de dosis&gt; no contiene más de x microgramos de gluten.</p> <p><b>Los pacientes con enfermedad distinta a la celiaca no deben tomar este medicamento.</b></p>
	<p><i>Etiquetado</i></p>	<p>En el apartado “<b>Composicion</b>” debe declararse el <u>almidón</u> y la <u>planta</u> de la que procede.</p>

<p><b>Contenido en gluten &gt; 20 ppm (20 µg/g)</b></p>	<p><i>Prospecto</i></p>	<p>En el apartado “<b>Composición</b>” de la sección 6 del prospecto debe declararse el <u>almidón</u> y la <u>planta</u> de la que procede</p> <p>En el apartado “<b>X contiene {nombre del (de los) excipientes}</b>” de la sección 2 del prospecto se deberá incluir la siguiente <u>información</u>: <b>este medicamento contiene niveles muy bajos de gluten</b> (procedente de almidón de &lt;trigo&gt; &lt;avena&gt; &lt;cebada&gt; &lt;centeno&gt;&lt;triticale&gt; ), <b>y es muy poco probable que le cause problemas si padece la enfermedad celiaca.</b></p> <p>Una &lt;unidad de dosis&gt; no contiene más de x microgramos de gluten.</p> <p><b>Si usted padece alergia al &lt;trigo&gt; &lt;avena&gt; &lt;cebada&gt; &lt;centeno&gt;&lt;triticale&gt; (distinta de la enfermedad celiaca) NO debe tomar este medicamento.</b></p>
---	-------------------------	--

	<p><i>Ficha técnica</i></p>	<p>En la sección 2 de la ficha técnica – <b>Composición cualitativa y cuantitativa</b> - debe declararse el <u>contenido de almidón</u> presente en el medicamento tanto <u>cualitativamente</u> como <u>cuantitativamente</u>.</p> <p>En la sección 4.4 de la ficha técnica - <b>Advertencias y precauciones especiales de empleo</b> - se incluirá la siguiente <u>advertencia</u>: <b>este medicamento contiene niveles muy bajos de gluten</b> (procedente de almidón de &lt;trigo&gt; &lt;avena&gt; &lt;cebada&gt; &lt;centeno&gt;&lt;triticale&gt;), <b>y es muy poco probable que le cause problemas si padece la enfermedad celiaca.</b></p> <p>Una &lt;unidad de dosis&gt; no contiene más de x microgramos de gluten.</p> <p><b>Los pacientes con enfermedad distinta a la celiaca NO deben tomar este medicamento.</b></p>
	<p><i>Etiquetado</i></p>	<p>En el apartado “<b>Composición</b>” debe declararse el <u>almidón</u> y la <u>planta de la que procede</u>.</p>

Uno de los principales problemas de no tener bajo control la enfermedad celíaca es el déficit de ciertos nutrientes, como el calcio, el hierro, el ácido fólico o la vitamina B12. Normalmente, con una dieta libre de gluten, dicha situación se suele resolver con el paso del tiempo, pero, en algunos casos, puede ser necesaria la administración de suplementos de vitaminas y de minerales. Por todo ello, hay que prestar especial atención a los niveles de calcio y de vitamina D durante el embarazo, la lactancia, el crecimiento y la menopausia, así como valorar la posibilidad de que se produzca un déficit de lactasa (en cuyo caso, el paciente tendría que consumir leche sin lactosa).

Por último, en algunos casos, puede desencadenarse lo que denominamos “crisis celíaca”, entendiéndose como tal un cuadro inflamatorio grave donde el paciente sufre una diarrea tan intensa que ésta va acompañada por una severa deshidratación, pérdida de peso, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipoproteïnemia. El tratamiento de elección son los corticoides (debido a su carácter antiinflamatorio e inmunosupresor).<sup>4</sup>

### 6.10) Tratamiento de cara al futuro:

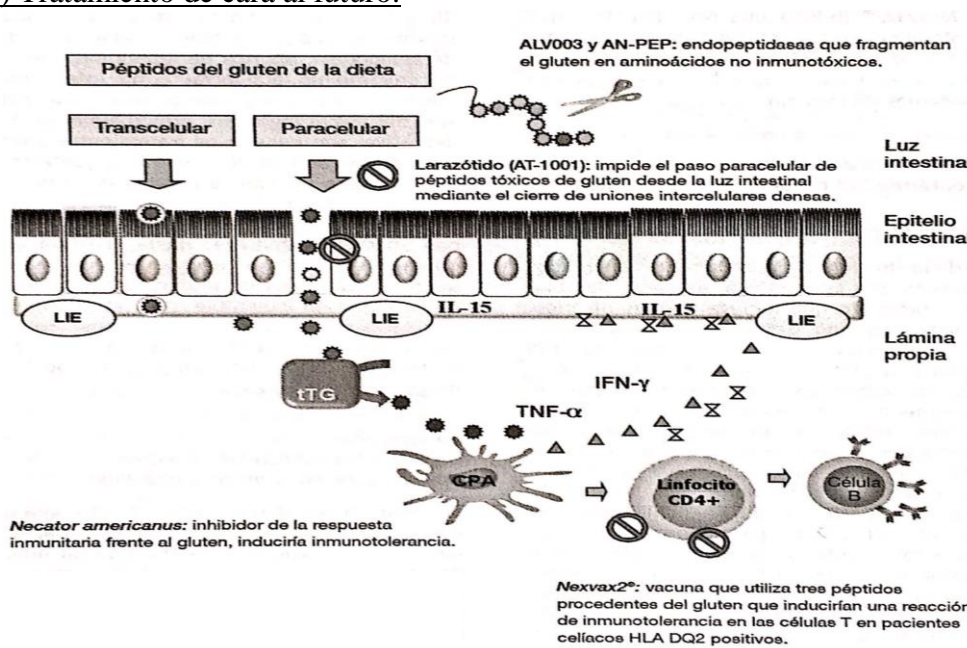


Figura 3. Nuevas Alternativas Terapéuticas para la Enfermedad Celíaca<sup>7</sup>



1. *Acetato de Larazótido (fármaco AT-1001)*: desarrollado por la compañía americana Alba Therapeutics, se trata de un octapéptido que se encuentra en ensayos clínicos (fase II) y su acción se basaría en el bloqueo de la función que lleva a cabo la zonulina, de tal modo que dicho péptido no podría aumentar la permeabilidad del epitelio intestinal y así se vería dificultada la penetración de las prolaminas del gluten en los enterocitos, quedando interrumpido el proceso inflamatorio.<sup>4</sup> Hay que destacar que en ninguno de los ensayos clínicos se detectaron efectos adversos graves y que, al no pasar a circulación sistémica, presenta un perfil de seguridad muy bueno.<sup>7</sup>
2. *Prolil-endopeptidasas*: base del tratamiento enzimático, por medio del cual, las proteínas del gluten quedarían hidrolizadas, dando lugar a los correspondientes aminoácidos constituyentes. De este modo, desaparecería la capacidad lesiva del gluten para el intestino del paciente celíaco.<sup>7</sup> Actualmente, destacan:
  - a. *Latiglutenasa (ALV-003)*: se trata de otro fármaco en ensayos clínicos (fase II) de carácter prospectivo, aleatorizado y doble ciego, de tal modo que a un grupo de pacientes se les administra el fármaco y a otro grupo placebo.<sup>12</sup> Consiste en una mezcla de dos proteasas recombinantes, activas en medio ácido, que poseen la capacidad de degradar el gluten, de tal modo que se administran por vía oral en proporción 1:1 y así maximizan su actividad. Ambas enzimas son:
    - i. Cisteína endoproteasa (procedente de semillas de cebada).
    - ii. Prolil – endopeptidasa (procedente de *Sphingomonas capsulata*).<sup>7</sup>

A pesar de que los últimos resultados publicados sobre su uso experimental no reflejan que hubiera una regeneración de los daños a nivel intestinal, sí que ha habido una mejoría en los síntomas del 43% de los pacientes destacando una menor distensión abdominal (y con ello, menos dolor), menor estreñimiento y menor fatiga.<sup>13</sup> Actualmente, sólo está contemplado su uso a modo de complemento de la dieta libre de gluten, con el fin de eliminar las posibles trazas de gluten que pueda presentar la comida.<sup>7</sup>

  - b. *AN-PEP*: es otra prolil-endoproteasa, pero en este caso, procedente de *Aspergillus niger*. Aunque en uno de sus ensayos clínicos más relevantes se llegó a la conclusión de que es seguro y bien tolerado, su eficacia todavía está por determinar.<sup>7</sup>
3. *Fármaco AMG714*: otro fármaco experimental, destinado, en este caso, al tratamiento de aquellos pacientes que sufren de una enfermedad celíaca refractaria. Su mecanismo de acción se basaría en el bloqueo de la IL-15, de tal manera que así se reduciría tanto la inflamación como la proliferación de linfocitos T anómalos y, con ello, se verían aliviados los síntomas intestinales. Además, no se han detectado efectos adversos relevantes, por lo que ostenta un buen perfil de seguridad.<sup>13</sup>
4. *Necator americanus*: se trata de un parásito con el que se pretende modular la actividad del sistema inmune del paciente celíaco, basándose en “La Teoría de la Higiene”: cuando los parásitos en general son erradicados del ambiente que nos rodea, algunos individuos acaban por reaccionar contra ellos mismos y desarrollan así enfermedades de base autoinmune, como la enfermedad celíaca, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Chron, etc... En diciembre de 2008 finalizó en Australia un ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de provocación con gluten durante 3-5 días en 20 pacientes voluntarios, tras haber infectado previamente a 10 de ellos con larvas del parásito (vía subcutánea). Para que los pacientes del grupo placebo no supieran si se les estaba administrando o no el parásito, se les inyectó en su lugar gotas de tabasco, para producirles la misma sensación de

irritación. Con todo ello, se vio que aquellos pacientes que portaban el parásito toleraron mejor la provocación con gluten y presentaron menos síntomas digestivos, menos inflamación, y menos daño que aquellos a los que no se les había administrado. Así, se llegó a la conclusión de que *Necator americanus* parece ejercer cierto efecto modulador sobre el sistema inmunitario del paciente celíaco, pero que eran necesarios estudios adicionales para corroborarlo. Por último, habría que destacar que todos los pacientes optaron por mantener el parásito, a pesar de que se les ofreció la correspondiente medicación para eliminarlo.<sup>7</sup>

5. *Vacuna Nexvax 2*: está siendo desarrollada por el laboratorio Inmusan T desde el año 2016, y sus resultados son prometedores, puesto que ya ha superado los ensayos clínicos de fase I y, próximamente, podría superar también los de fase II.<sup>14</sup> Esta vacuna es una combinación de 3 péptidos que se asemejan a los epítomos del gluten que pueden ser reconocidos por los linfocitos T implicados en la enfermedad celíaca. Así, se conseguiría reeducar el sistema inmunológico del paciente, adquiriendo cierta protección y tolerancia ante una exposición accidental al gluten.<sup>15</sup> Teniendo en cuenta que de esta manera podrían ser tratados cerca del 90% de los pacientes (en concreto, aquellos que sean HLA-DQ2.5), la vacuna no mostraría eficacia alguna en el 10% restante (por ser HLA-DQ8 o presentar otras mutaciones no identificadas). Además, no consistirá en un tratamiento definitivo para la enfermedad celíaca y bajo ningún concepto permitirá el consumo de gluten por medio de la dieta con total normalidad. Por último, cabe destacar las declaraciones que hizo Leslie Williams (directora ejecutiva del laboratorio Inmunsant T) en relación a esta vacuna: "Consideramos que la designación de vía rápida para nuestro candidato líder, Nexvax2, es un testimonio de la importante necesidad de brindar soluciones terapéuticas a los pacientes con enfermedad celíaca lo más rápido posible (...) Nuestra esperanza es que al ayudar a restaurar la tolerancia inmune al gluten, Nexvax2 mejore la calidad de vida y prevenga las complicaciones graves de la exposición crónica al gluten en pacientes con enfermedad celíaca".<sup>14</sup>

#### 6.11) Manipulación genética de cereales:

Teniendo en cuenta que se conoce qué región de las prolaminas constituye la fracción antigénica (33 aminoácidos) frente a la cual reacciona el sistema inmunológico del paciente celíaco<sup>4</sup>, recientemente, un grupo de científicos holandeses ha realizado un proyecto de investigación con resultados prometedores. En él, han recurrido a una técnica de ingeniería, conocida como CRISPR-Cas-9, mediante la cual, han logrado remover esa fracción antigénica del gluten, haciendo que éste sea apto para su consumo por parte del paciente celíaco. De este modo, si consiguiéramos modificar el gluten de todos los alimentos para que su ingesta fuera segura incluso en el paciente celíaco, éste no tendría que recurrir necesariamente a la compra de alimentos libres de gluten, los cuales, además de presentar un coste muy superior al de los normales, tienen unas características organolépticas bastante peores. Pero hay un problema, y es que, desde julio de 2018, la Unión Europea ha optado por restringir el empleo de técnicas de manipulación genética, por lo que resultará complicado que este tipo de alimentos estén disponibles en el mercado de cara a un futuro.<sup>16</sup>

#### 6.12) Sensibilidad al gluten no celíaca:

Se trata de una entidad emergente que se manifiesta por medio de síntomas tanto digestivos como extraintestinales, distinta de la enfermedad celíaca (puesto que no hay implicados ni mecanismos autoinmunes ni alérgicos a nivel gastrointestinal) y con una prevalencia hasta 10 veces superior.<sup>5</sup>

Uno de sus grandes inconvenientes es que, en la actualidad, no se conocen marcadores específicos de cada una de estas patologías, por lo que cuesta mucho diferenciarlas entre sí.

Cabe mencionar la gran relevancia del efecto nocebo en este tipo de pacientes, es decir, si creen estar ingiriendo gluten por medio de la dieta, sufren claramente un empeoramiento clínico, a pesar de que no lo hayan consumido bajo ningún concepto.

Por último, hay que destacar que, a pesar de que el tratamiento recomendado sea una dieta sin gluten, se desconoce el verdadero agente etiológico de la sensibilidad al gluten, aunque ya se barajan varias opciones, entre ellas:<sup>17</sup>

1. **Inhibidores de amilasa – tripsina (ATI):** consiste en una familia de proteínas presentes en cereales como el trigo, las cuales son capaces de desencadenar un proceso inflamatorio. Y como consecuencia, aparecen síntomas tanto digestivos (diarrea, dolor y distensión abdominal) como extradigestivos (cefalea, fatiga, eczema y dolores articulares), muy similares a los de la enfermedad celíaca.<sup>18</sup>
2. **Aglutininas:** son un grupo de proteínas cuyas propiedades de adhesión y aglutinación les permite formar agrupaciones de eritrocitos y, además, son una de las principales causas del síndrome de intestino irritable (IBS), ya que producen una alteración del sistema inmunológico del paciente. Y esa alteración se caracteriza por un aumento de la respuesta inmune innata y adaptativa, así como por la unión de las aglutininas a las células del sistema inmune para alterar su funcionalidad. Aunque algunas puedan ser desactivadas por medio de la cocción de los alimentos que las contienen, en pacientes autoinmunes, y junto con las prolaminas del gluten, propician la acumulación de efectos tóxicos e inflamatorios. Por lo tanto, se recomienda una dieta de exclusión en aquellas personas que sufran de un proceso autoinmune.<sup>19</sup>
3. **FODMAPs** (Fermentable Oligosaccharide Disaccharide Monosaccharide And Polyols): se trata de hidratos de carbono de difícil digestión, de tal modo que apenas se absorben en el intestino delgado y acceden al intestino grueso, donde pasan a ser fermentados por las bacterias de la microbiota. De esta manera, se generan ácidos grasos de cadena corta, ácido láctico y gas, lo que ocasiona hinchazón y dolor abdominal, meteorismo e incluso diarrea. Un claro ejemplo son los fructanos.<sup>5</sup>

## 7. CONCLUSIONES.

Teniendo en cuenta que la celiaquía es una enfermedad autoinmune de carácter multifactorial y que comparte una gran variedad de síntomas con otras patologías, como la sensibilidad al gluten no celíaca, su diagnóstico resulta bastante complejo, por lo que es necesario tener en cuenta el cuadro clínico que presenta el paciente y en base a ello recurrir a diversas técnicas diagnósticas, las cuales son cada vez más precisas.

Actualmente, se trata por medio de una dieta sin gluten, de tal modo que no sólo desaparece la sintomatología del paciente, sino que, además, se revierten los daños a nivel intestinal.

Pero como una dieta sin gluten resulta cara, difícil de cumplir y los alimentos poseen peores propiedades organolépticas (sabor, olor, textura...), se están investigando nuevas alternativas terapéuticas. Éstas actuarían sobre diferentes dianas moleculares implicadas en la base fisiopatológica de la enfermedad celíaca, destacando el acetato de larazótido (bloqueo de la acción de la zonulina), las protil-endopeptidasas (degradación de los péptidos desencadenantes), el fármaco AMG714 (bloqueo de la acción de la IL-5) e incluso una vacuna (Nexvax2) capaz de reeducar el sistema inmunológico del paciente.

Por lo tanto, en los próximos años, es muy probable que ya se haya autorizado la comercialización de alguno de los medicamentos anteriormente citados, lo que supondría una importante mejoría en la calidad de vida del paciente. Además, si la legislación europea lo

aprueba, la manipulación genética de cereales con gluten cobraría una especial relevancia, ya que, por medio de ella, sería posible modificar la fracción antigénica del gluten, haciendo que alimentos que contengan trigo, cebada, centeno... sean aptos para su consumo por parte de aquellos individuos que sean celíacos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. García Nieto V. Cámaras celíacas y patocavismo o la historia de la enfermedad celíaca en España. Granada: Comares; 1995.
2. Celiacosmadrid.org [Internet]. Madrid; Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten. Comunidad de Madrid. 2014. [citado febrero 2019]. Disponible en: <https://www.celiacosmadrid.org/>
3. Peraza D. Dermatitis herpetiforme - Trastornos cutáneos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2016 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-cut%C3%A1neos/enfermedades-ampollosas/dermatitis-herpetiforme>
4. Zarzuelo Zurita, A., Gálvez Peralta, J., Caballero Plasencia, A., Tresguerres Hernández, J., Ariznavarreta Ruiz, C., Vara Ameigeiras, E., Cachofeiro Ramos, V., Pérez García, A. y Navalón Verdejo, P. Principios de fisiopatología para la atención farmacéutica. Módulo II. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008, pp.82 - 92.
5. Molina-Infante, J., Santolaria, S., Montoro, M., Esteve, M. and Fernández-Bañares, F. Sensibilidad al gluten no celíaca: una revisión crítica de la evidencia actual. Gastroenterología y Hepatología. Elsevier. 2014; 37(6), pp.326 - 371.
6. Polanco Allué I, Montoro Huguet M, Fernández Bañares F, Arranz Sanz E, Menchén Viso L, García Ruiz de Morales J et al. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ed 2018. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en colaboración con el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
7. León F, Crespo L, Castillejo G. Inmunoterapias experimentales para la enfermedad celíaca, un modelo de autoinmunidad inducida por la dieta [Internet]. Esteve.org. 2011 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://esteveno.org/wp-content/uploads/2018/01/136933.pdf>
8. Méndez Sánchez I, García Fernández G, Pereda Salguero T, González Chamorro A, Obispo Entrenas A, Rivera Irigoien R et al. Abdomen agudo en la enfermedad celíaca: yeyunoileítis ulcerativa. [Internet]. Revista Española de Enfermedades Digestivas (digital). Scielo.org.pe. 2007 [citado marzo 2019]; 99(6). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082007000600013](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000600013)
9. Alventosa Mateu C, Larrey Ruiz L, Pérez Zahonero M, Navarro Gonzales A, Canelles Gamir P, Huguet Malavés J et al. Esprúe colágeno: ¿entidad secundaria o independiente de la enfermedad celíaca? [Internet]. Revista de Gastroenterología del Perú (digital). Scielo.org.pe .2014 [citado marzo 2019]; 34(4). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292014000400008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292014000400008)
10. González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. P. 239.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Federación de Asociaciones de Celíacos en España (FACE). Medicamentos y Gluten [Internet]. Cima.aemps.es. 2019 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/resources/docs/medicamentosygluten.pdf>

12. Syage J, Ramos A. Latiglutenase as a Treatment for Celiac Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2019 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03585478>
13. Serrano Vela J. Resumen: 17th International Celiac Disease Symposium (ICDS) | ACSG [Internet]. Celiacosmadrid.org. 2017 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://www.celiacosmadrid.org/novedades/noticias/17th-international-celiac-disease-symposium-icds/>
14. FACE. Nuevo impulso a la vacuna para la Enfermedad Celiaca | FACE [Internet]. FACE. 2019 [citado febrero 2019]. Disponible en: <https://celiacos.org/nuevo-impulso-a-la-vacuna-para-la-enfermedad-celiaca/>
15. ImmusanT I. ImmusanT Secures Fast-Track Designation for Lead Therapeutic Vaccine Candidate Nexvax2 for Patients with Celiac Disease (CeD) [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2019 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://www.globenewswire.com/newsrelease/2019/01/02/1679660/0/en/ImmusanT-Secures-Fast-Track-Designation-for-Lead-Therapeutic-Vaccine-Candidate-Nexvax2-for-Patients-with-Celiac-Disease-CeD.html>
16. Smith J. CRISPR Gene Editing Could Make Gluten Safe for Celiacs [Internet]. Labiotech.eu. 2019 [citado abril 2019]. Disponible en: <https://labiotech.eu/food/crispr-wageningen-gluten-celiac/>
17. Serrano Vela, J. RESUMEN: VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC) | ACSG [Internet]. Celiacosmadrid.org. 2019 [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://www.celiacosmadrid.org/novedades/noticias/resumen-vi-congreso-nacional-de-la-sociedad-espanola-de-enfermedad-celiaca-seec/>
18. Mesa, T. El gluten no es el culpable, proteínas del trigo / Neolife [Internet] Neolifeclinik.com. 2016 [citado marzo 2019]. Disponible en: <http://www.neolifeclinik.com/blog/el-gluten-no-es-el-unico-culpable-tambien-los-otras-proteinas-del-trigo/>
19. Myers, A. La solución autoinmune: prevenir e invertir el espectro de síntomas inflamatorios y enfermedades autoinmunes. Las agresivas aglutininas. 1ª ed. Nueva York: Edaf; 2015.