

Enfermedad celiaca

RESUMEN

La enfermedad celiaca es una patología inflamatoria de tipo inmunitario, que afecta al intestino delgado y que es generada por la ingestión de gluten en individuos genéticamente predispuestos. La enfermedad es permanente y el daño al intestino ocurre cada vez que se ingiere gluten, independientemente de si haya síntomas o no. El objetivo del tratamiento en la enfermedad celiaca es doble: por una parte, corregir las anomalías histológicas y funcionales asociadas a esta patología; por otra, disminuir el riesgo de complicaciones evolutivas, especialmente el desarrollo de linfoma intestinal. Por el momento, se considera una enfermedad incurable, por lo que el tratamiento (fundamentalmente dietético) debe mantenerse de por vida. Éste se basa en la exclusión completa y definitiva del gluten alimentario; es decir, el paciente debe tener siempre en cuenta la eliminación en la dieta de todos aquellos alimentos que contengan trigo, cebada, avena o centeno, y el conocimiento de los alimentos que puede consumir libremente y aquéllos con los que debe tener precaución porque lo pudieran contener. Tanto en el ámbito ambulatorio (comunitario) como hospitalario, el farmacéutico puede ejercer una importante labor sanitaria, centrada fundamentalmente en la ayuda a la detección de enfermos no diagnosticados, el asesoramiento dietético sobre dietas y productos exentos de gluten, así como de complementos nutricionales, y el asesoramiento farmacológico, para determinar los posibles problemas relacionados con la medicación utilizada por otros motivos, en los pacientes celíacos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (ECe) afecta en España a más de 450.000 personas, de las que se estima que menos del 10% están diagnosticadas. Se trata de una patología inflamatoria de tipo inmunitario, que afecta al intestino delgado y que es generada por la ingestión de gluten en individuos genéticamente predispuestos; de hecho, aproximadamente el 10% de los parientes de primer grado de los que ya tienen la condición pueden desarrollar la enfermedad celiaca en algún punto de su vida. La enfermedad es permanente y el daño al intestino ocurre cada vez que se ingiere gluten, independientemente de si haya síntomas o no. Por cada persona diagnosticada con la enfermedad celiaca, hay aproximadamente 80 más que no son diagnosticadas (*GIG, 2016*). La destrucción de la mucosa da lugar a la principal manifestación de esta enfermedad, que es la alteración en la absorción de los nutrientes de los alimentos. La respuesta inflamatoria origina una amplia atrofia – que puede ser completa – de las vellosidades intestinales, que afecta preferentemente a las porciones proximales del intestino delgado.

En condiciones normales, la superficie de absorción del intestino delgado es equivalente a un campo de tenis (aproximadamente 200 m²), y ésta se ve notablemente reducida en la ECe. Además, la inmadurez de los enterocitos se acompaña de una menor producción enzimática, que dificulta la absorción de hidratos de carbono y proteínas. Por otra parte, la exagerada exfoliación celular condiciona pérdidas proteicas y de hierro. Por último, la marcada anorexia que caracteriza a la ECe limita la ingesta de alimentos, condicionando todos estos factores la malnutrición y el síndrome clínico que caracteriza a la celiaquía (*Zarzuelo, 2008*).

Las características que han definido clásicamente el diagnóstico de la ECe son:

- Intolerancia al gluten de la dieta.
- Lesión anatómica severa del intestino delgado proximal en forma de atrofia de las vellosidades (Figura 1).
- Recuperación clínica e histológica con una dieta exenta de gluten.
- Reparación de la atrofia de las vellosidades intestinales tras la reintroducción del gluten en la dieta, aunque esta última condición ya no es considerada como exigible en el diagnóstico clínico de la ECe; de hecho, actualmente se acepta que la presencia de lesiones histológicas

preatróficas, (como una hiperlinfocitosis intraepitelial), basta para establecer el diagnóstico, siempre que tales lesiones reaparezcan (regresen) tras la exclusión del gluten del régimen alimentario.

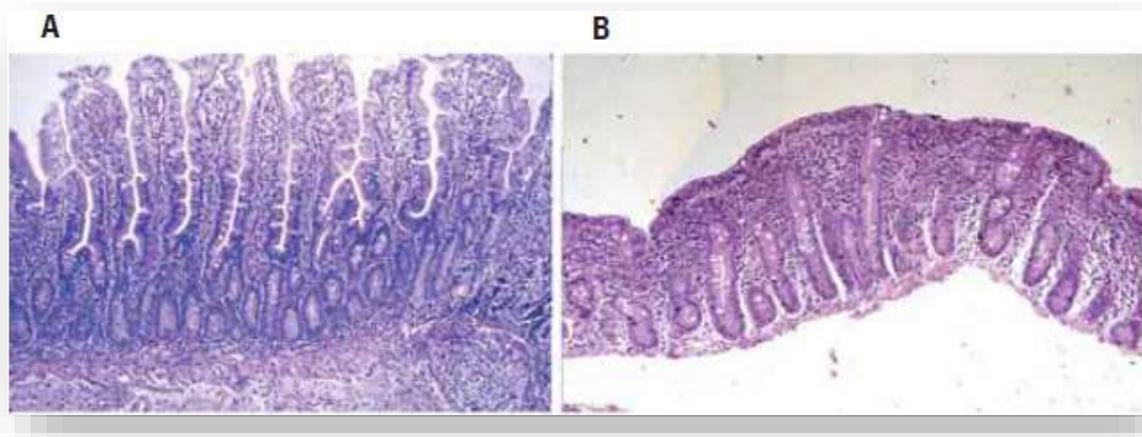


Figura 1. Aspecto histológico de la mucosa duodenal. (A) normal; (B) de un enfermo celiaco (con atrofia de las vellosidades).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque esta enfermedad puede afectar a numerosos grupos étnicos, parece que existe una mayor prevalencia para las personas de raza blanca (caucásica). Considerando únicamente las formas sintomáticas de la enfermedad, la prevalencia global estimada en la Unión Europea está en torno al 1%, con un rango entre el 0,5% y el 1,3%, siendo más frecuente en las mujeres (2:1). En España, a nivel global (1-80 años), la prevalencia está en torno al 0,5%, siendo cinco veces mayor en niños (1,4%) que en adultos (0,3%). Los datos registrados en un amplio estudio nacional (*Cilleruelo, 2014*) mostró que la incidencia (nuevos casos diagnosticados) de esta enfermedad entre los niños españoles es de 7,9 casos por 1000 nacidos vivos y de 54 casos por 100.000 personas-año.

Esta enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad y, una vez iniciada, la sensibilidad al gluten permanece de por vida. Sin embargo, la máxima incidencia de aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad se sitúa entre los 9 meses y los 3 años; en España la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 2,3 años y un 40% de los casos se diagnostica antes de los dos años de edad. Es muy raro que la enfermedad surja en la adolescencia, ya que tiende a sufrir una remisión espontánea durante este periodo de la vida en la que los pacientes toleran el gluten, si bien la biopsia intestinal sigue mostrando cambios histológicos característicos de la celiaquía. En el adulto, el pico máximo de incidencia se sitúa entre la tercera y quinta década de vida. Actualmente se está describiendo la tendencia a una menor incidencia en niños, pero se está incrementando en adultos. Esto se intenta explicar en función del mayor retraso en la edad de incorporación del gluten a la dieta infantil y la más frecuente lactancia materna.

FISIOPATOLOGÍA

Anatomía y fisiología intestinal

La mucosa intestinal juega un importante papel en la defensa inmunológica contra las infecciones y en la protección del organismo contra la invasión de agentes externos, pero a la vez debe ser tolerante a la flora intestinal normal y factores antigénicos inocuos. Por eso, en el aparato digestivo debe existir un perfecto equilibrio para impedir una respuesta inmunológica contra la propia flora microbiana y las proteínas externas que colaboran en la supervivencia del individuo.

Se sabe que la inmunidad es mediada por dos sistemas: el innato y el adquirido. Los genes que controlan estos sistemas son diferentes y trabajan probablemente de modo complementario. El sistema inmune innato comprende elementos del sistema inmune (incluye células dendríticas presentes en el epitelio intestinal, células de Paneth, macrófagos y neutrófilos), susceptibles de producir reacciones inespecíficas a potenciales patógenos, incluyendo radicales libres tales como el anión superóxido. En contraste, la respuesta inmune adquirida da lugar a reacciones específicas, tales como la producción de anticuerpos selectivos frente a antígenos específicos. En última instancia, ambas formas de inmunidad son determinantes y requieren un acoplamiento estructural, de tal manera que la inmunidad innata proporciona una rápida defensa frente potenciales agresores y, probablemente, determina a qué antígenos responderá el sistema inmune adquirido, que sería la base de la tolerancia digestiva. En este sentido, son muchas las patologías que tienen su base en la alteración de la respuesta inmune, manifestando una respuesta exagerada ante proteínas que usualmente no serían antigénicas.

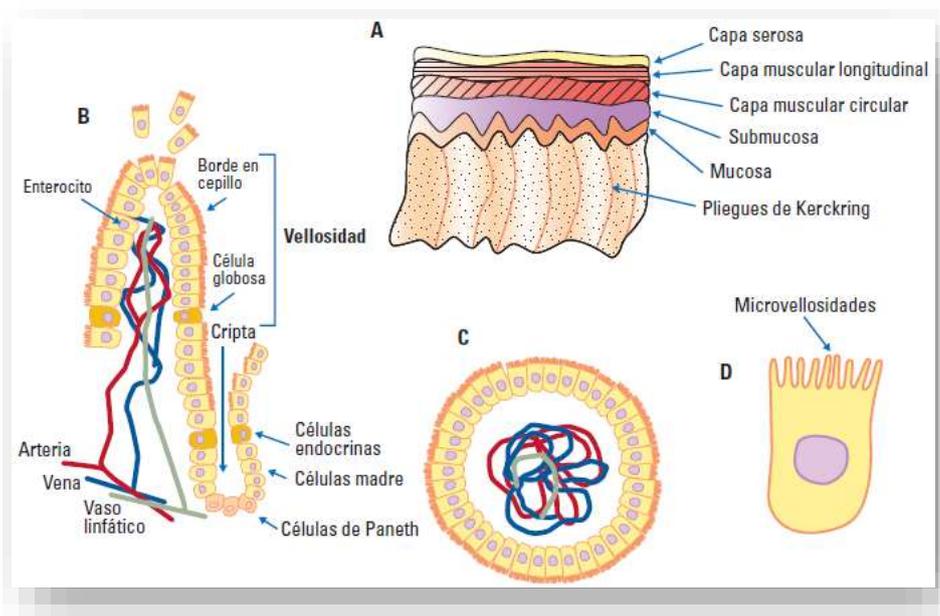


Figura 2. Anatomía microscópica del intestino. A) Sección longitudinal del intestino. B) Sección longitudinal de una vellosidad intestinal, detalle de la vascularización y descamación epitelial apical. C) Sección transversal de una vellosidad. D) Enterocito y microvellosidades.

El tejido intestinal está estructurado de tal forma que la luz intestinal tenga la mayor superficie posible, con el fin de magnificar su principal cometido: absorber nutrientes y agua. En el intestino delgado – la zona de absorción mayoritaria de nutrientes – la mucosa y la submucosa se repliegan a lo largo del mismo, formando los pliegues circulares o *pliegues de Kerckring* (Figura 2).

Por otra parte, el epitelio de la mucosa forma millones de pequeñas proyecciones (aproximadamente de 1 mm de largo), llamadas *villi* o vellosidades intestinales, cada una de las cuales contiene un lecho capilar y un vaso linfático. Finalmente, la membrana plasmática de los enterocitos forma también proyecciones, *microvilli*, que aumentan aún más la superficie de absorción (absortiva). Las células epiteliales que forman los *villi* están en constante renovación: las células muertas se pierden y son digeridas. Los tipos celulares que constituyen los *villi* son, predominantemente, células absortivas, responsables de captar los nutrientes y transportarlos a la sangre, pero también células secretoras de mucina (células caliciformes) y células endocrinas. La cantidad de células absortivas disminuye desde el duodeno al recto, mientras que aumentan las células caliciformes.

En la base de los *villi* se encuentran unas estructuras tubulares, denominadas *criptas de Lieberkühn* (Figura 3), que son estructuras glandulares con capacidad para regenerar el epitelio, en cuyo fondo se encuentran *células madre (pluripotenciales)*, que constantemente se diferencian hacia los distintos tipos de células epiteliales para reemplazar a las células muertas que se pierden en las vellosidades intestinales. Obviamente, estas células tienen una gran relevancia en tanto que son responsables de la regeneración del epitelio y, con ello, del mantenimiento de la integridad de la mucosa. Próximas a ellas se encuentran las *células de Paneth*, similares a los neutrófilos, ya que, en presencia de antígenos, secretan péptidos antibacterianos (*defensinas*), lisozima y *fosfolipasa A2* a la luz de la cripta, actuando como elementos defensivos frente a bacterias, hongos y algunos virus encapsulados, contribuyendo al mantenimiento de la barrera gastrointestinal (Zarzuelo, 2008).

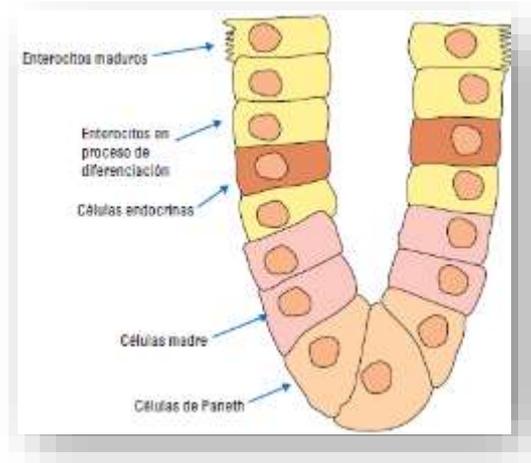


Figura 3. Esquema de una cripta de Lieberkühn

Al especializarse en la absorción de agua, la mucosa del **intestino grueso** es diferente: presenta menos pliegues y carece de vellosidades, las criptas son más anchas, profundas y numerosas. Carece de células de Paneth, pero es mucho más rica en células caliciformes productoras de mucina. Aquí se encuentran las células endocrinas que segregan serotonina, sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. En el ciego pueden existir uno o más apéndices. A este nivel la mucosa presenta gran número de nódulos linfáticos, que le confieren un aspecto característico. El intestino está preparado anatómicamente para la defensa frente a agentes extraños; como todas las mucosas, presenta tejido linfóide asociado incluido en la lámina propia de la mucosa. Por lo general, se trata de un tejido difuso o nodular que se hace más predominante en el íleon, donde adquiere una disposición especial en placas (*placas de Peyer*). Estos núcleos linfoides están conectados entre sí por el sistema linfático, a través del cual acceden a los ganglios los antígenos capturados por células presentadoras de antígeno en la mucosa. Como el resto de las mucosas, la mucosa intestinal produce *lisozima*, *inmunoglobulina A (IgA)* y diversas enzimas (*lactoferrina*, *lactoperoxidasa*, etc.) que dificultan la colonización por microorganismos. En el epitelio hay linfocitos T citotóxicos y linfocitos B, que una vez sensibilizados por antígenos específicos migran a los ganglios, donde proliferan dando lugar a células plasmáticas productoras de anticuerpos. La mucosa intestinal presenta cierto grado fisiológico de inflamación. Es decir, presenta un elevado número de células de defensa y moléculas inflamatorias; o lo que es lo mismo, se encuentra permanentemente en *estado de alerta*. Sin embargo, presenta a la vez tolerancia a la mayor parte de los antígenos a los que está expuesto, de forma que no reacciona en condiciones normales ni a los alimentos ni a la flora intestinal normal.

Etiopatogenia de la enfermedad celiaca

Desde el punto de vista etiopatogénico, la ECe está determinada por tres tipos de factores: genéticos, ambientales e inmunológicos. Entre los **factores ambientales**, el consumo de harinas de ciertos cereales (trigo, centeno, cebada y avena) se considera un factor desencadenante en la patogenia de la ECe, aunque la toxicidad de la avena ha sido cuestionada recientemente. Se ha demostrado que la fracción tóxica de las harinas de estos cereales está constituida por un grupo heterogéneo de proteínas conocido como **gluten**, y más concretamente las *prolaminas*, que representan la fracción de gluten soluble en alcohol. Entre éstas se encuentran las *gliadinas* del trigo, las *secalinas* del centeno, las *hordeínas* de la cebada y las *aveninas* de la avena. Estas prolaminas son resistentes a las enzimas duodeno-pancreáticas y pueden inducir la producción de lesiones intestinales en individuos predispuestos. Asimismo, se ha sugerido que ciertas infecciones virales durante la infancia, especialmente las producidas por **rotavirus** y **adenovirus**, pueden incrementar el riesgo de enfermedad celiaca (Stene, 2006).

En relación con los **factores genéticos**, la ECe está fuertemente ligada al *complejo mayor de histocompatibilidad*, en concreto a los genes que codifican el HLA* de clase II, algunos de cuyos alelos se asocian a un mayor riesgo de padecer la enfermedad. En este sentido, el 93-99% de los pacientes celiacos son portadores del heterodímero *HLA-DQ2 (DQA1*05, DQB1*02)*, y el 2-7% restante del *HLA-DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302)* o ambos (Sollid, 2005). En concreto, en España el fenotipo HLA es DQ2 en el 88,3%, DQ2 y DQ8 en el 8,4% y DQ8 en el 2,3% (Cilleruelo, 2014).

Estos marcadores de superficie son responsables de la presentación de la molécula de prolamina a las células T y de la activación de las mismas. La prevalencia de la ECe es mayor entre familiares de primer grado de los pacientes celiacos (8-12%) que en la población general, porcentaje que se incrementa en hermanos HLA idénticos (30%), llegando en gemelos univitelinos al 70%. No obstante, hasta el 25% de la población sana del norte de Europa también es portadora del HLA-DQ2. Por tanto, es obvio que deben existir otros factores genéticos sobreañadidos al sistema HLA implicados en la patogenia de la ECe; de hecho, se han identificado otros factores genéticos de riesgo no asociados al HLA en pacientes celiacos, como un defecto en los genes que codifican para la IL-2 y la IL-21.

Finalmente, es importante señalar la existencia de una **respuesta inmune humoral**, a través de la generación de anticuerpos frente a la *transglutaminasa tisular (TGt)*, enzima que se ha identificado como el autoantígeno más importante de la enfermedad celiaca. Pertenece a la familia de enzimas calciodependientes que catalizan la formación de enlaces cruzados entre proteínas. Este enzima tiene una amplia distribución en el organismo, estando también presente en las fibras que rodean al músculo liso y células endoteliales del tejido conjuntivo. La TGt interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular. Las *prolaminas* constituyen un sustrato de esta enzima, y su transformación, por efecto de la TGt, aumenta su capacidad para activar las células T y B.

En condiciones fisiológicas, las uniones intercelulares en el epitelio intestinal limitan el paso de macromoléculas (incluyendo los péptidos del gluten) a través de la barrera epitelial intestinal, previniendo el desarrollo de la enfermedad. Recientemente se ha sugerido que el gluten es capaz de activar la producción de *zonulina*, un péptido intestinal que regula la permeabilidad intestinal controlando la apertura de determinadas estructuras que actúan como barreras entre las células. La mayor producción de este péptido sería responsable del incremento en la permeabilidad intestinal que caracteriza a las fases iniciales de la enfermedad celiaca, favoreciendo la entrada de las glutaminas. Una vez en el tejido intestinal, las proteínas del gluten se convierten en sustrato de la TGt, que actúa de forma específica sobre los péptidos de las *prolaminas*, produciendo residuos cargados negativamente por desamidación de los restos de glutamina y su transformación en ácido glutámico.

* HLA: antígenos leucocitarios humanos; correspondiente al acrónimo inglés de *Human Leukocyte Antigen*

Tras esta reacción se produce un complejo entre el autoantígeno (TGt) y las *prolaminas* modificadas que originaría nuevos determinantes antigénicos (Figura 4). Éstos, en individuos genéticamente predispuestos (HLA-DQ2 o DQ8), son procesados por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos), generando la reacción autoinmune propia de la ECe. El resultado último sería la infiltración y activación de linfocitos intraepiteliales CD8 y de linfocitos CD4 de la *lámina propia*, generando citocinas de carácter proinflamatorio que promoverían la respuesta inmune exacerbada responsable de las alteraciones en las vellosidades e hiperplasia de las criptas del intestino delgado, responsables del cuadro de malabsorción que caracteriza la ECe.

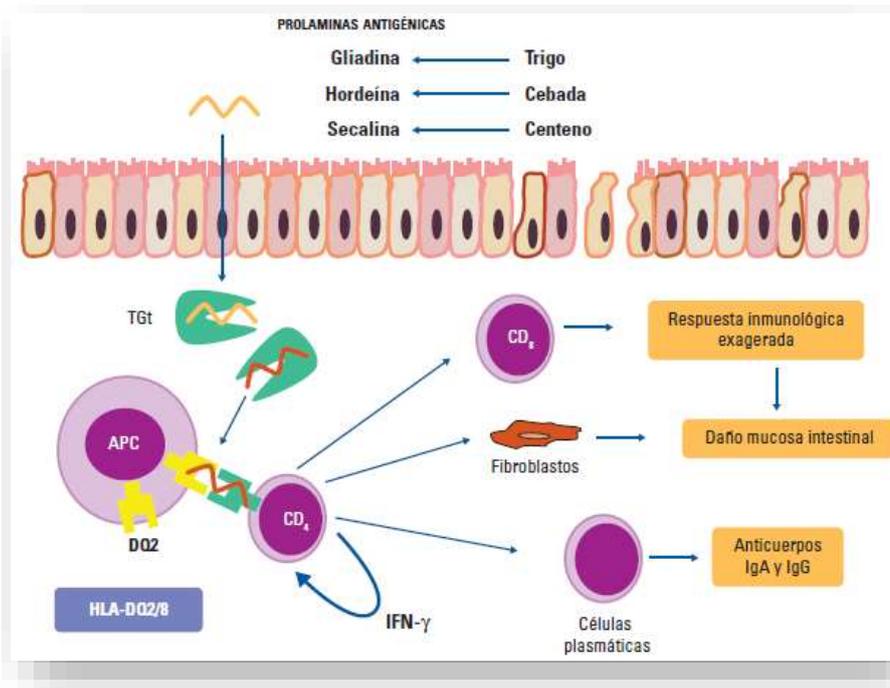


Figura 4. Etiopatogenia de la enfermedad celíaca. TGt: transglutaminasa tisular; APC: célula presentadora de antígeno; CD4: linfocitos T CD4; CD8: linfocitos T CD8; células plasmáticas: productores de anticuerpos.

La cantidad de gluten ingerida es muy relevante, dado su papel desencadenante de la enfermedad celíaca; por este motivo, no todas las gramíneas son iguales. Entre los cereales de consumo más habitual, se considera que la avena – tribu *Avenae* – es menos agresiva para la mayoría de los celíacos, puesto que su contenido en prolaminas es muy inferior a la de los cereales de la tribu *Triticae* (trigo, centeno, cebada); en este sentido, el trigo es el que presenta un contenido más elevado de todas las gramíneas. Por otra parte, no todas las *prolaminas* ejercen esa función desencadenante de la enfermedad celíaca, ya que sus características químicas varían su potencial antigénico. Por ejemplo, **el maíz y el arroz son inocuos para el paciente celíaco**.

Sensibilidad no celíaca al gluten

Hasta hace algunos años, el espectro de los trastornos relacionados con el gluten se había restringido a la enfermedad celíaca y a la alergia al trigo, pero recientemente se ha establecido una nueva entidad patológica conocida como sensibilidad no celíaca al gluten.

Aunque, como hemos visto, la fisiopatología y biomarcadores de la enfermedad celíaca son bien conocidos, éste no es el caso de la sensibilidad no celíaca al gluten. Ésta es definida como la presencia de una variedad de síntomas relacionados con la ingestión de gluten, en pacientes en

los que se ha excluido la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. No está claro si la sensibilidad al no celíaca gluten es causada por el consumo de gluten o por el de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, los denominados *FODMAP*[†] (Meijer, 2015). Esta relativamente nueva entidad se viene estudiando con detalle en los adultos, pero los ensayos aleatorizados sobre la sensibilidad no celíaca al gluten en niños son muy escasos y resultan indispensables para evaluar el papel que este tipo especial de sensibilidad no celíaca al gluten tiene en los pacientes pediátricos de gastroenterología, con el fin de evitar el uso de dietas restrictivas innecesarias en los niños y de interferir con un diagnóstico adecuado de la enfermedad celíaca.

En un estudio aleatorizado, doblemente ciego, controlado con placebo y cruzado (Di Sabatino, 2015), realizado con pacientes que experimentaban síntomas intestinales y extraintestinales, pero que no eran celíacos ni tenían alergia al trigo, se observó que la incorporación de pequeñas cantidades de gluten en la dieta (4,4 g/día) durante apenas una semana empeoraba significativamente los síntomas en relación a un placebo (almidón de arroz), particularmente hinchazón y dolor abdominal, confusión mental, depresión y estomatitis aftosa.

ASPECTOS CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas de la ECe varían mucho de un paciente a otro dependiendo de la edad, la presencia de patología extraintestinal, la duración y la extensión de la enfermedad. Por otra parte, la mayoría de los síntomas derivan de la malabsorción intestinal y, por tanto, no son específicos.

Infancia

Los primeros síntomas se manifiestan generalmente en la lactancia, edad en la que se suelen introducir los cereales que contienen *prolaminas*. Entre los síntomas más característicos se incluyen vómitos, dolor abdominal y flatulencia por acumulación de gases, así como diarrea crónica con deposiciones voluminosas, explosivas, blandas, pálidas y con mal olor. Otra manifestación que suele acompañar a la ECe en estas edades es el retraso en el crecimiento, que se asocia a palidez, apatía, anorexia y atrofia muscular (Figura 5). En niños mayores de 3 años la clínica suele ser muy variada, siendo frecuentes las deposiciones blandas, anemias debidas a las deficiencias de hierro y ácido fólico, y retraso en el crecimiento.

Se estima que aproximadamente un 10% de los retrasos del crecimiento idiopáticos son debidos a una ECe no diagnosticada. Por ello, la presencia de una talla baja no explicada constituye una indicación para la realización de pruebas de diagnóstico de ECe. En estos niños esta sintomatología se suele acompañar de alteraciones del comportamiento, como depresión, irritación y apatía, que pueden condicionar el fracaso escolar del niño. Finalmente, es frecuente que presenten un retraso en la aparición de los signos de la pubertad.

[†] Acrónimo del inglés *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*.



Figura 5. Aspecto de un niño celiaco no controlado

Adultos

La máxima incidencia se registra en mujeres de entre 30 y 40 años, aunque el 20% de los pacientes superan los 60 años en el momento del diagnóstico. La sintomatología puede ser muy variada, dependiendo de cómo se encuentre afectado el intestino.

La tríada clínica fundamental está constituida por diarrea con esteatorrea[†] continua o intermitente, debilidad y adelgazamiento. Sin embargo, cuando la enfermedad afecta sólo a los primeros tramos intestinales puede que no se produzcan síntomas digestivos, ya que la malabsorción proximal es contrarrestada en los segmentos más distales; en estos casos, la enfermedad suele manifestarse por anemia ferropénica refractaria al tratamiento, signos de osteopenia e infertilidad. Puede también ser frecuente la aparición de lesiones bucales, como glositis y aftas, de forma que se ha descrito que hasta el 20% de los pacientes con aftas recidivantes padecen ECe.

En algunos pacientes, las manifestaciones clínicas que predominan son las extradigestivas, en parte derivadas de la deficiencia vitamínica o de minerales como consecuencia de la mala absorción intestinal. Entre éstas destacan: **anemia ferropénica o macrocítica** (deficiencia en hierro, ácido fólico y, en ocasiones, vitamina B₁₂); **alteraciones en la coagulación** (por falta de vitamina K), que puede justificar algunas hemorragias favorecidas por la administración de antibióticos; **osteopenia y osteoporosis** (por déficit de calcio y vitamina D). Así, los pacientes con ECe tienen un riesgo elevado de desarrollar osteoporosis y, en particular presentan un incremento del 30% en el riesgo de experimentar una fractura ósea, que asciende al 69% en el caso de las fracturas vertebrales (*Heikkilä, 2015*). Se ha sugerido la conveniencia de practicar una densitometría ósea en todos los pacientes celiacos adultos, particularmente en aquellos que eran sintomáticos en el momento del diagnóstico (*Zanchetta, 2016*).

Manifestaciones asociadas

La ECe puede asociarse con numerosas enfermedades, la mayoría de ellas de naturaleza autoinmune, que suelen preceder al diagnóstico de la ECe, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso después de ella. Los pacientes que las padecen son considerados grupos de riesgo, ya que su asociación se produce con una frecuencia muy superior a la presentada en la población general.

[†] Alto contenido de grasa en las heces.

Dermatitis herpetiforme

Actualmente es considerada como la manifestación dermatológica de la ECe. Se presenta fundamentalmente entre los 10 y los 50 años de edad y, a diferencia de la enfermedad celiaca, es más frecuente en varones que en mujeres (*Kochhar, 2016*). Cursa con lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. Se presenta en el 25% de los celíacos, principalmente adultos (*Lauret, 2013*), y el diagnóstico se realiza mediante demostración de depósito de IgA granular en la unión dermoepidérmica de la piel sana. En la mayoría de los pacientes con dermatitis herpetiforme el examen histológico de la biopsia intestinal revela lesiones típicas de ECe, que desaparecen con la dieta libre en gluten. En pacientes con dermatitis herpetiforme que no responde satisfactoriamente a una dieta exenta de gluten, históricamente se ha venido recurriendo a la dapsona, en dosis de 100-200 mg/día, generalmente con buenos resultados (*Antiga, 2015*).

Diabetes mellitus tipo 1 y otras patologías autoinmunes.

Aproximadamente el 6% de los ECe son diabéticos tipo 1 (*Elfström, 2014*). Asimismo, los pacientes con psoriasis han mostrado tener una mayor prevalencia de enfermedad de celiaca (*Bhatia, 2014*).

Enfermedad hepática

Un 40% de los pacientes diagnosticados de ECe y que incumplen el tratamiento, tienen niveles elevados de *transaminasas*, lo que se corresponde con una hepatitis inespecífica. Complementariamente, un 9% de las personas que manifiestan hipertransaminasemia tienen enfermedad celiaca; de hecho, la instauración de un régimen sin gluten induce la normalización de los niveles de transaminasas.

Infertilidad femenina y dificultades de la gestación

La enfermedad celiaca ha sido asociada con un importante incremento del riesgo de infertilidad. En una amplia revisión bibliográfica (*Lasa, 2014*), se encontró una fuerte asociación entre el diagnóstico de infertilidad y la enfermedad celiaca previamente no diagnosticada (OR=3,09; IC_{95%} 1,74 a 5,49). Por el contrario, entre las mujeres celiacas adecuadamente tratadas, la tasa de infertilidad no es inferior que en las mujeres no celiacas (OR=0,99; IC_{95%} 0,86 a 1,13). En otro estudio (*Tersigni, 2014*), en el que también se corroboró la relación entre enfermedad celiaca no diagnosticada e infertilidad (OR=5,06; IC_{95%} 2,13 a 11,35), se comprobó asimismo el fuerte riesgo de aborto espontáneo entre las embarazadas (OR=5,82; IC_{95%} 2,30 a 14,74) y reducción del crecimiento intrauterino (OR=8,73; IC_{95%} 3,23 a 23,58) en las pacientes celiacas no diagnosticadas.

Síndrome de Down

La prevalencia de ECe es del 16%, lo que representa un riesgo 100 veces superior al de la población general.

Enfermedades tiroideas

El 14% de los pacientes celíacos son diagnosticados de tiroiditis autoinmunes. Es más frecuente el hipotiroidismo (10%) que el hipertiroidismo (4%).

Intolerancia a la lactosa

La coincidencia simultánea con ECe tiene lugar en el 10% de los casos. Este porcentaje se ve incrementado hasta el 50% cuando la ECe se manifiesta con un síndrome de malabsorción. No obstante, en estas circunstancias, al tratarse de una intolerancia secundaria, con el inicio de la dieta sin gluten y la recuperación de las *lactasas* intestinales, la digestión del disacárido suele quedar restablecida.

Complicaciones de la enfermedad celiaca

De manera general, la mayoría de los enfermos celíacos tratados adecuadamente tienen una vida completamente normal. Sin embargo, se ha descrito un incremento del riesgo de desarrollar determinadas enfermedades, en gran parte derivadas de la evolución de la propia ECe:

- **Lesiones malignas:** linfomas malignos no hodgkinianos (enteropatía asociada con linfoma de células T), carcinomas epiteliales (esófago, boca y faringe) y adenocarcinomas. Estas patologías presentan una prevalencia 5-15% cuando la ECe no es convenientemente tratada; en el caso de los linfomas, el riesgo es 2,5 veces superior que la población general (*Mearin, 2006*). En general, para todas estas formas de cáncer, el incremento del riesgo solo se mantiene durante el primer año tras el diagnóstico, con la excepción de los cánceres hepatobiliares y de intestino delgado (*Askling, 2002*).
- **Yeyuno-ileítis ulcerativa:** es rara pero de pronóstico grave. En ocasiones puede ser la manifestación del desarrollo del linfoma.
- **Esprúe colágeno:** complicación grave y generalmente resistente al tratamiento.
- **Atrofia esplénica,** con manifestaciones hematológicas de hipoesplenismo; se manifiesta en el 30-50% de los pacientes adultos con ECe.
- **Complicaciones neurológicas** no asociadas con la deficiencia vitamínica, que se manifiestan por ataxia sensorial progresiva.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ECe se realiza por los síntomas, la biopsia intestinal y la determinación de anticuerpos específicos en sangre (Tabla 1).

Marcador serológico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
IgG antigliadina (AAG)	65-100	50-100
IgA antigliadina (AAG)	68-91	72-100
IgA antiendomiso (AAE)	85-100	95-100
IgA antiglutaminasa tisular (AATG)	95-100	95-100

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los principales marcadores de la ECe (*Lepers, 2004*)

A principios de 1960 se detectó en el suero de pacientes celíacos la presencia de anticuerpos dirigidos frente a las distintas subfracciones de la gliadina (**anticuerpos antigliadina**, AAG). De hecho, tras la exclusión del gluten de la dieta, los AAG tienden a desaparecer, reapareciendo cuando se realizan transgresiones dietéticas o reintroducción controlada del gluten en la dieta (prueba de la provocación). Los AAG pueden ser de tipo IgG e IgA, siendo los primeros más sensibles pero menos específicos que los IgA; en este sentido, un 2-3% de los pacientes con ECe tienen deficiencia de IgA, por lo que pueden dar falsos negativos. Además, ciertas patologías, como la enfermedad de Crohn, la enteritis eosinofílica, la intolerancia a la leche de vaca o la neuropatía IgA, pueden dar resultados positivos. Incluso en pacientes sanos pueden aparecer AAG.

Con todo, actualmente se considera que el mejor test serológico consiste en la determinación de **anticuerpos antiendomiso** (AAE), que son preferentemente de la clase IgA y van dirigidos contra la sustancia interfibrilar del músculo liso (*endomiso*). El papel patogénico de estos anticuerpos en la ECe no ha sido establecido, aunque se ha observado que la gliadina se fija selectivamente a las estructuras del músculo liso esofágico que reaccionan con estos anticuerpos, pero se desconoce el significado de este hallazgo. La sensibilidad y la especificidad del test son mayores que en los test de AAG. Con la combinación de AAE y AAG se alcanzan valores predictivos positivos y negativos cercanos al 100%. Al igual que los AAG, los AAE disminuyen hasta negativizarse al excluir el gluten de la dieta, aunque ocasionalmente pueden persistir a títulos bajos, siendo los AAG normales.

Hoy en día se pueden determinar igualmente **anticuerpos antitransglutaminasa** (AATG), cuyos resultados alcanzan una sensibilidad y una especificidad similares e incluso superiores a la de los AAE.

La realización de la **biopsia intestinal** es obligatoria cuando se sospeche ECe o cuando algún test serológico sea positivo y todavía sigue considerándose como el patrón de diagnóstico de la ECe. En los pacientes con dermatitis herpetiforme su realización es también obligatoria, no solo para

confirmar la presencia concomitante de lesiones intestinales, sino también para determinar el grado de afectación.

Las biopsias se suelen obtener durante la realización de una endoscopia de la segunda porción duodenal, aunque es más sensible en el yeyuno. Se suelen establecer tres categorías de ECe en función de los resultados de la biopsia:

- **Grado 1.** Se caracteriza por la presencia de linfocitos intraepiteliales con vellosidades y criptas normales. Presente en el 40% de individuos con dermatitis herpetiforme y en una pequeña porción de enfermos con afectación intestinal. También suele presentarse en parientes de afectados que están asintomáticos.
- **Grado 2.** La linfocitosis intraepitelial se acompaña de hipertrofia de las criptas. Es típico de individuos con ECe con síntomas intestinales, en parientes de afectados asintomáticos y en individuos con dermatitis herpetiforme. En la mayoría de estos individuos, el tratamiento con una dieta libre de gluten produce la mejoría en la arquitectura de las criptas que se vuelve normal o casi normal.
- **Grado 3.** Manifiesta aplanamiento total de la mucosa con ausencia de vellosidades y con criptas muy pequeñas. Se encuentra en pacientes afectados más severamente. Suele ser refractaria a la dieta libre de gluten y la lesión no es reversible. Son pacientes que precisan de suplementos alimenticios vía parenteral.

Presentaciones de la enfermedad celiaca

Además de las formas clínicas sintomáticas, existen ciertas formas ocultas de ECe que han dado lugar a una representación gráfica en forma escalonada según el grado de sospecha o evidencia clínica o histológica, conocida como *iceberg de la ECe* (Figura 6). En orden descendente (de mayor a menores evidencia y factores de riesgo), podemos encontrar las siguientes manifestaciones:

- **Sintomática (activa).** Engloba tanto las formas de presentación típicas como atípicas (extraintestinales).
- **Silente.** No hay manifestaciones clínicas, pero sí lesiones vellositarias características de ECe. El motivo de la biopsia suele ser la presencia de uno o varios marcadores serológicos positivos. Una proporción importante de casos silentes se aprecian en pacientes con enfermedades de base autoinmune, como diabéticos tipo 1, o personas con síndrome de Down; por este motivo se ha propiciado el empleo de marcadores serológicos como métodos de *screening* en estos individuos.
- **Latente.** Individuos que tomando una dieta con gluten presentan una biopsia intestinal normal, pero que en un momento anterior han presentado una atrofia subtotal de vellosidades, con las características histológicas propias de la ECe. En este grupo también se incluyen pacientes sin atrofia vellositaria, pero en los que se detectan otras alteraciones, principalmente inmunológicas, de los pacientes celiacos, como son marcadores AAE positivo o aumento de linfocitos intraepiteliales.
- **Potencial.** Estos pacientes no han presentado nunca lesión vellositaria, pero potencialmente pueden desarrollar una ECe, probablemente inducida por factores ambientales no identificados hasta el momento.



Figura 6. Iceberg de la enfermedad celiaca

TRATAMIENTO

Objetivos

El objetivo del tratamiento en la enfermedad celiaca es doble: por una parte, corregir las anomalías histológicas y funcionales asociadas a esta patología; por otra, disminuir el riesgo de complicaciones evolutivas, especialmente el desarrollo de linfoma intestinal. Por el momento, se considera una enfermedad incurable, por lo que el tratamiento (fundamentalmente dietético) debe mantenerse de por vida.

Se considera que un paciente con enfermedad celiaca **no responde** al tratamiento cuando sus síntomas o anomalías analíticas persisten durante 6 a 12 meses tras instaurar una dieta exenta de gluten, lo que puede afectar a un 10-19% de los casos (*Lähdeaho, 2014*) y es considerada **refractaria** si excede de los 12 meses.

Tratamiento dietético

El tratamiento se basa en la **exclusión completa y definitiva del gluten alimentario**; es decir, el paciente debe tener siempre en cuenta la eliminación en la dieta de todos aquellos alimentos que contengan trigo, cebada, avena o centeno, y el conocimiento de los alimentos que puede consumir libremente y aquéllos con los que debe tener precaución porque lo pudieran contener. Clásicamente, la avena es también excluida del régimen alimenticio de estos pacientes, y aunque estudios recientes han demostrado que la harina de este cereal podría ser bien tolerada por algunos enfermos celiacos, es importante tener en cuenta que la harina comercial de avena está frecuentemente contaminada con gluten de trigo, por lo que en general no se recomienda su consumo por los pacientes celiacos. En consecuencia, la dieta debe incluir otros cereales, en particular **arroz y maíz**.

La cantidad máxima de gluten que puede ser tolerada por un paciente celiaco aún sigue siendo motivo de debate. Un estudio (*Akobeng, 2008*) estableció que una dieta con un contenido inferior a 10 mg/día de gluten se asocia a una menor incidencia de anomalías histológicas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que una cosa es un límite estadístico y otra, muy diferente, que exista un límite para todos los pacientes; de hecho, los pacientes difieren notablemente en su tolerancia al gluten, por lo que tal límite solo podría fijarse de forma personalizada.

Desde el 1 de enero de 2012 son de obligado cumplimiento en todos los países de la Unión Europea las disposiciones del *Reglamento CE 41/2009 sobre composición y etiquetado de productos alimenticios para personas con intolerancia al gluten*. En concreto, el Reglamento fija las siguientes denominaciones de venta para los productos destinados a las personas celiacas:

- **Sin gluten:** contenido inferior a 20 mg/kg (<20 ppm, partes por millón).
- **Muy bajo en gluten:** contenido entre 20 y 100 mg/kg (20-100 ppm).

Alimentos prohibidos (Contienen gluten):

- Harinas de trigo, centeno, cebada y avena.
- Pan, bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería elaborados con cualquiera de estas harinas.
- Pastas alimenticias o similares: fideos, macarrones, tallarines, etc., y sémola de trigo.
- Leches malteadas y alimentos malteados.
- Chocolates (excepto los específicamente autorizados).
- Infusiones y bebidas preparadas con cereales (cerveza, malta, agua de cebada, etc.).
- Alimentos de origen industrial en los que entre en su composición cualquiera de las harinas citadas. Por ejemplo: sopas, flanes, natillas, helados, caramelos, etc.

Alimentos permitidos (No contienen gluten):

- Leche y derivados (queso, requesón, mantequilla, nata).
- Carne, pescado, mariscos y huevos.
- Verduras, frutas, hortalizas y tubérculos (patata).
- Arroz, maíz, en forma de harinas y grano (incluyendo las "palomitas").
- Tapioca, soja y harina de soja.
- Legumbres: lentejas, garbanzos, alubias, etc.
- Frutos secos.
- Azúcar y miel.
- Aceites y margarina (sin aditivos).
- Sal, vinagre, levadura sin gluten y pimienta.

Alimentos que pueden contener gluten:

En general, cualquier alimento preparado o manufacturado puede contener gluten: evitar los productos a granel.

- Fiambres: salchichas, mortadelas y otros embutidos, pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería; patés diversos.
- Queso fundido, queso en láminas, queso de bola; en general, quesos sin marcas de garantía.
- Conservas.
- Algunos colorantes alimentarios.
- Pipas con sal, caramelos, golosinas.
- Turrón, mazapán.
- Café y té de preparación inmediata.
- Medicamentos (consultar el prospecto).

La respuesta al régimen estricto sin gluten es elevada y, generalmente, rápida. En este sentido, la mayoría de los pacientes reportan una mejoría de las molestias abdominales ya en los primeros días y la mejoría de la diarrea ocurre prácticamente en todos los casos durante el primer mes (Murray, 2004). El principal problema estriba en la dificultad de cumplir e una dieta sin gluten, especialmente al principio del tratamiento. En este sentido, es importante asesorar a los pacientes y/o familiares sobre la composición de los alimentos e, incluso, sobre la presencia en algunos medicamentos para que se pongan en contacto con asociaciones de celíacos, que mediante la elaboración de las correspondientes guías aconsejan y controlan los alimentos consumidos, enseñando incluso a elaborar los alimentos sin gluten.

Por otra parte, es fundamental que los pacientes y familiares sean informados de la importancia en el cumplimiento de la dieta, aunque se haya obtenido la resolución aparente (clínica e histológica) de la enfermedad, **debiendo mantenerse la restricción del gluten de por vida**. Así, se ha comprobado que el riesgo de desarrollar linfoma intestinal, de presentar deficiencias nutricionales y osteoporosis en la edad adulta es mayor en pacientes que usan solo un *régimen reducido* en gluten en comparación con los que lo toman *totalmente exento de gluten*. La reactivación de la enfermedad se debe comúnmente a la ingesta de gluten. Además, hay que tener precaución con aquellos medicamentos que contengan harina de trigo como excipiente, así

como aquellos otros que requieran consideraciones especiales o incluso estén contraindicado en cuadros de malabsorción.

En muchas ocasiones, los pacientes recién diagnosticados presentan **deficiencias nutricionales**, especialmente de **hierro, ácido fólico, calcio y vitamina B₁₂**; y aunque se resuelven en el tiempo tras instaurar la dieta apropiada, puede ser conveniente la administración de suplementos vitamínicos y minerales. Es importante hacer constar que los niveles de vitamina B₁₂ han mostrado ser determinantes para de la densidad mineral ósea en varones – pero no en mujeres – y, especialmente, en cuello femoral y cadera (Clarke, 2015).

Asimismo, se requiere prestar una atención especial a la ingesta de **calcio y vitamina D**, especialmente durante el embarazo, la lactancia materna, en periodos de desarrollo y crecimiento y tras la menopausia. Además, ya que la enfermedad celiaca puede asociarse a un déficit en la mucosa intestinal de la actividad enzimática *lactasa*, es conveniente al inicio del tratamiento (1 o 2 meses) suprimir la leche de la dieta, asegurando el aporte de calcio mediante la ingesta de leche con *lactasa* o de yogur.

Un estudio controlado con placebo (Klemenak, 2015) ha mostrado que la utilización de probióticos con *Bifidobacterium breve* durante un periodo de tres meses, tiene efectos significativos reduciendo la producción de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), una potente citocina proinflamatoria, en niños con enfermedad celiaca sometidos a una dieta exenta de gluten.

Tratamiento farmacológico

En general, no es preciso recurrir a ningún medicamento para controlar los principales signos y síntomas de la enfermedad celiaca. Sin embargo, un caso especial en relación con el tratamiento de la enfermedad lo constituye la **crisis celiaca**, cuadro inflamatorio grave que cursa con diarrea importante, asociada con deshidratación, pérdida de peso, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipoproteinemia. En esta situación está indicado el uso sistémico de **coricosteroides**.

Prevención de la enfermedad celiaca

Aunque la adopción de las medidas dietéticas mencionadas evita satisfactoriamente las consecuencias clínicas e histológicas, **ni la introducción tardía de gluten ni la lactancia materna impiden que la enfermedad celiaca esté presente**. En este sentido, un estudio ha mostrado que ni la introducción retardada de gluten ni la lactancia materna modifican el riesgo de la enfermedad celíaca entre los lactantes en riesgo, aunque de la introducción retardada de gluten se asoció con un retraso en la aparición de la enfermedad (Lionetti, 2014).

En dicho estudio se asignó aleatoriamente a 832 recién nacidos que tenían un familiar de primer grado con enfermedad celíaca a la introducción del gluten en la dieta a los 6 meses (grupo A) o 12 meses (grupo B). El genotipo HLA se determinó a los 15 meses de edad, y la detección serológica de la enfermedad celíaca se evaluó a los 15, 24, y 36 meses y 5, 8 y 10 años; aquellos pacientes con resultados serológicos positivos se sometieron a biopsias intestinales. A los 2 años de edad, un porcentaje significativamente más elevado de niños en el grupo A que en el grupo B tenían autoinmunidad para la enfermedad celíaca (16% vs. 7%; $p=0,002$) y enfermedad celíaca clínicamente manifiesta (12% vs. 5%, $p=0,01$). A los 5 años de edad, las diferencias entre los grupos ya no fueron estadísticamente significativas para la autoinmunidad (21% vs. 20%; $p=0,59$) o la enfermedad clínica (16% vs. el 16%; $p=0,78$). A los 10 años, el riesgo autoinmune de enfermedad celíaca fue mucho mayor entre los niños con HLA de alto riesgo que aquellos con HLA de riesgo estándar (38% vs. 19%; $p=0,001$), al igual que el riesgo de la enfermedad celíaca manifiesta (26% vs. 16%; $p=0,05$). Sin embargo, otras variables como la lactancia materna, no se asociaron con el desarrollo de la enfermedad celíaca.

Perspectivas futuras de tratamiento

Actualmente, se están desarrollando varias líneas de investigación con el fin de desarrollar medicamentos susceptibles de evitar o, al menos, reducir la exigencia estricta de evitar el gluten alimentario, normalizando con ello la dieta de estos pacientes. Las más avanzadas son las que se mencionan a continuación.

La *zonulina* es un enzima ensancha fisiológicamente el espacio entre las células epiteliales, permitiendo el paso a algunas sustancias de elevado peso molecular, como el gluten. Tomando como base que los pacientes con enfermedad celiaca presentan niveles elevados de *zonulina*, se ha desarrollado un fármaco, el **larazótido** (AT-1001), que es activo por vía oral y capaz de inhibir la zonulina; actualmente se encuentra en fase de investigación clínica (*Khaleghi, 2016*). En este sentido, un estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado con pacientes con enfermedad celiaca con síntomas persistentes a pesar de la dieta exenta de gluten, ha mostrado que este fármaco, tras 12 semanas de tratamiento, reducía significativamente en un 26% el número de días con síntomas, incrementaba en un 31% en de días con mejoría de síntomas, disminuía en un 50% o más la puntuación media del dolor abdominal y los síntomas no abdominales, tales como la cefalea y el cansancio (*Leffler, 2015*).

Las **propilendopeptidasas (PEP)** son una familia de *serina proteasas* que tiene la capacidad de hidrolizar el enlace peptídico de la fracción carboxílica de un resto interno de prolina, lo que ha sido propuesto como un posible mecanismo farmacológico para degradar péptidos inmunotóxicos, como es el caso de la gliadina y en particular su fracción antigénica constituida por una cadena formada por 33 aminoácidos. Atendiendo a ello, se ha sugerido que la administración oral de este tipo enzimas podría facilitar la destrucción del gluten en el estómago y, con ello, evitar su efecto deletéreo a nivel intestinal; sin embargo, para que esta opción fuese factible, sería preciso que las propilendopeptidasas utilizadas fueran resistentes y activas en medio intensamente ácido o bien ser liberadas directamente en el intestino delgado. En relación con esta última opción, se han desarrollado (*Alvarez, 2014*) cepas de *Lactobacillus casei* que son capaces de liberar propilendopeptidasas en el intestino delgado; aunque, de momento, no han sido experimentadas en ensayos clínicos controlados.

Otra opción que está siendo considerada es la **manipulación genética de los cereales**, con el fin de suprimir el fragmento antigénico de la gliadina. En principio, se está intentando manipular genéticamente el trigo, la cebada y el centeno para que no tengan estos fragmentos. También se está trabajando en la línea de desarrollar productos que **bloqueen la unión del antígeno con las moléculas DQ2 y DQ8** expresadas por las células presentadoras del antígeno en los pacientes con enfermedad celiaca, aunque de momento está en una fase muy preliminar.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Tanto en el ámbito ambulatorio (comunitario) como hospitalario, el farmacéutico puede ejercer una importante labor sanitaria para los pacientes con enfermedad celiaca, centrada fundamentalmente en los siguientes aspectos:

- Ayuda a la detección de enfermos no diagnosticados.
- Asesoramiento dietético sobre dietas y productos exentos de gluten, así como de complementos nutricionales
- Asesoramiento farmacológico, para determinar los posibles problemas relacionados con la medicación utilizada por otros motivos, en los pacientes celíacos.

Ayuda a la detección de enfermos no diagnosticados

La enfermedad celiaca es relativamente común, afectando al 0,5% de la población global, pero al 1,3% de los niños. Muchos de sus síntomas son inespecíficos y frecuentemente son asociados a otras enfermedades o los pacientes no les conceden la importancia patológica que realmente tienen.

La detección de enfermos celíacos ocultos o no diagnosticados es particularmente relevante, en tanto que por cada persona diagnosticada con la enfermedad celiaca, hay aproximadamente 80 más que no son diagnosticadas (*GIG, 2016*). Por este motivo, cualquier paciente que refiera diarrea, distensión abdominal o pérdida de peso persistente y no justificada, debería ser remitido al médico para su evaluación clínica, en particular si son niños. Asimismo, cuadros de anemia o

incluso retraso del crecimiento infantil, pueden estar relacionados con la enfermedad celiaca o con una sensibilidad no celiaca al gluten.

Es importante también tener en cuenta que, en ocasiones, la enfermedad celiaca no se manifiesta en su forma clásica, sino que los síntomas y signos que pueden presentar algunos pacientes aparentemente no se relacionan con la enfermedad. Por este motivo, la remisión al médico también estaría justificada por la sospecha de enfermedad celiaca en pacientes con migrañas, infertilidad, fatiga, dolor articular, osteoporosis prematura o síntomas depresivos que no hayan respondido a tratamientos previos o que no hubiesen sido consultados con un médico.

Asesoramiento dietético

Como se ha indicado anteriormente el tratamiento se basa en la exclusión completa y definitiva del gluten alimentario; es decir, el paciente debe tener siempre en cuenta la eliminación en la dieta de todos aquellos alimentos que contengan trigo, cebada, avena y centeno. En consecuencia, debe insistirse al paciente que los únicos cereales aceptables en la dieta de un celiaco son **arroz y maíz**.

Idealmente, la cantidad de gluten en esta dieta "exenta de gluten" debería ser nula (0), pero esto es prácticamente imposible, dado que las harinas de cereales están presentes en toda la cadena alimentaria, sean alimentos transformados o no; por ello, en términos estrictos, habría que hablar de *dietas de muy bajo contenido en gluten*. Sin embargo, dado que existe un término utilizado legalmente por la industria alimentaria ("Muy bajo en gluten") que, sin embargo, no es recomendable para pacientes celiacos, se sigue empleando la expresión *dieta exenta de gluten*.

Se sabe que la cantidad máxima de gluten que puede ser tolerada por un paciente celiaco está en torno a los 10 mg/día de gluten, ya que éste es el límite que se asocia estadísticamente con una menor incidencia de anomalías histológicas celíacas. Conviene, no obstante, insistir en que debe tenerse en cuenta que una cosa es un límite estadístico y otra, muy diferente, que exista un límite para todos los pacientes; de hecho, los pacientes difieren notablemente en su tolerancia al gluten, por lo que tal límite solo podría fijarse de forma personalizada.

Desde el 1 de enero de 2012 son de obligado cumplimiento en todos los países de la Unión Europea las siguientes denominaciones de venta para los productos destinados a las personas celíacas:

- **Sin gluten:** contenido inferior a 20 mg/kg (<20 ppm, partes por millón).
- **Muy bajo en gluten:** contenido entre 20 y 100 mg/kg (20-100 ppm).

En cualquier caso, recordamos que los **alimentos prohibidos** (por su contenido en gluten)

- Harinas de trigo, centeno, cebada y avena.
- Pan, bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería elaborados con cualquiera de estas harinas.
- Pastas alimenticias o similares: fideos, macarrones, tallarines, etc., y sémola de trigo.
- Leches malteadas y alimentos malteados.
- Chocolates (excepto los específicamente autorizados).
- Infusiones y bebidas preparadas con cereales (cerveza, malta, agua de cebada, etc.).
- Alimentos de origen industrial en los que entre en su composición cualquiera de las harinas citadas. Por ejemplo: sopas, flanes, natillas, helados, caramelos, etc.

Asimismo, es importante no olvidar que, en general, **cualquier alimento preparado o manufacturado puede contener gluten**, por lo que los pacientes celiacos deberían evitar el consumo de productos alimenticios adquiridos a granel (no envasados individualmente). En este sentido, debe rechazarse el consumo, **salvo que expresamente indiquen su condición de "alimento sin gluten"**:

- Fiambres: salchichas, mortadelas y otros embutidos, pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería; patés diversos.
- Queso fundido, queso en láminas, queso de bola; en general, quesos sin marcas de garantía.
- Conservas.
- Algunos colorantes alimentarios.

- Pipas con sal, caramelos, golosinas.
- Turrón, mazapán.
- Café y té de preparación inmediata.
- Medicamentos (consultar el prospecto).

Igualmente, existen ciertos productos dietéticos en la oficina de farmacia y en determinados centros dietéticos especializados que están específicamente confeccionados para su uso por pacientes celíacos o con intolerancia al gluten. En el **Bot PLUS** se encuentran encuadrados dentro del apartado de **Alimentos modificados (V02)**, en el grupo de **Alimentos sin gluten para celíacos (V025A)**.

En muchas ocasiones, los pacientes recién diagnosticados presentan **deficiencias nutricionales**, especialmente de **hierro, ácido fólico, calcio y vitamina B₁₂**, incluso entre aquellos sometidos a dieta exenta de gluten, por lo que puede ser conveniente la administración de suplementos vitamínicos y minerales; esto es particularmente relevante para la vitamina B₁₂, el calcio y la vitamina D, en la prevención de la osteopenia y la osteoporosis, especialmente durante el embarazo, la lactancia materna, en periodos de desarrollo y crecimiento y tras la menopausia. Además, ya que la enfermedad celíaca puede asociarse a un déficit en la mucosa intestinal de la actividad enzimática *lactasa*, es conveniente al inicio del tratamiento (1 o 2 meses) suprimir la leche de la dieta, asegurando el aporte de calcio mediante la ingesta de leche con *lactasa* (sin lactosa). Algunos estudios sugieren que el empleo de **alimentos probióticos** (con *Bifidobacterium* spp.) reduce la producción de citocinas proinflamatorias.

La **Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE)** confecciona una "Lista de alimentos aptos para celíacos" a partir de la información facilitada por los fabricantes de alimentos en lo referente a las materias primas utilizadas, proceso de elaboración, análisis de los puntos críticos en las diferentes fases de producción y certificación del producto final.

Asesoramiento farmacológico

La importancia de la actuación del farmacéutico para determinar los posibles problemas relacionados con la medicación utilizada en los pacientes celíacos, se ilustra con el siguiente dato obtenido de Bot PLUS: **780 medicamentos actualmente en el mercado español están sujetos a una restricción (precaución) o incluso la contraindicación de uso en pacientes celíacos.**

Es evidente, por tanto, la necesidad de utilizar recursos informáticos como el Bot PLUS para poder conocer y, en su caso, actuar previniendo problemas relacionados con los medicamentos en los pacientes celíacos. Entre las diferentes causas que determinan la precaución o la contraindicación de uso, pueden citarse las siguientes:

- Presencia de determinados **excipientes** en la forma farmacéutica que contienen cantidades significativas de **gluten** o para los que no puede excluirse el riesgo de tal presencia.
- Fármacos que **potencian la malabsorción de determinados nutrientes**. Por ejemplo, la vitamina B₁₂ (cobalaminas) requiere un pH ácido para su absorción digestiva; por ello, el uso continuado de antiácidos o antisecretores gástricos (ranitidina, omeprazol, etc.) podría provocar cuadros de hipovitaminosis B₁₂, a los que son particularmente sensibles los pacientes celíacos (anemia, osteoporosis, etc.).
- Fármacos que **potencian la hipocalcemia**, como los bisfocfonatos, que incrementarían los riesgos propios de los pacientes celíacos.
- Fármacos con propiedades **antivitamínicas**, como las sulfamidias, determinados antiepilépticos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- **Akobeng AK, Thomas AG.** Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044–52.

- **Alvarez-Sieiro P, Martin MC, Redruello B, Del Rio B, Ladero V, Palanski BA, et al.** Generation of food-grade recombinant *Lactobacillus casei* delivering *Myxococcus xanthus* prolyl endopeptidase. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014; 98(15): 6689-700. doi: 10.1007/s00253-014-5730-7.
- **Antiga E, Caproni M.** The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 257-65. doi: 10.2147/CCID.S69127.
- **Asking J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbohm A.** Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428–35.
- **Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W.** Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2): 350-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.017.
- **Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al.** Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(4): 522-6. doi: 10.1097/MPG.0000000000000446.
- **Clarke M, Ward M, Dickey W, Hoey L, Molloy AM, Waldron L, et al.** B-vitamin status in relation to bone mineral density in treated celiac disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8): 975-84. doi: 10.3109/00365521.2015.1015603.
- **Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al.** Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(9): 1604-12.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.029.
- **Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF.** Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(10): 1123-32. doi: 10.1111/apt.12973.
- **Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE).** Lista de alimentos.
- <http://www.celiacos.org/la-dieta-sin-gluten/lista-de-alimentos.html>
- **Gluten Intolerance Group (GIG).** La enfermedad celiaca. <https://www.gluten.org/resources/informacion-en-espanol/la-enfermedad-celiaca/>. Actualizado el 3 de abril de 2016.
- **Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K.** Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(1): 25-34. doi: 10.1210/jc.2014-1858.
- **Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA.** The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(1): 37-49. doi: 10.1177/1756283X15616576.
- **Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetić-Turk D.** Administration of *Bifidobacterium breve* Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(11): 3386-92. doi: 10.1007/s10620-015-3769-7.
- **Kochhar GS, Singh T, Gill A, Kirby DF.** Celiac disease: Managing a multisystem disorder. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83(3): 217-27. doi: 10.3949/ccjm.83a.14158.
- **Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, et al.** Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 1649–58.
- **Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO.** Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51(2): 144-50.
- **Lauret E, Rodrigo L.** Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 127589. doi: 10.1155/2013/127589
- **Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al.** Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015; 148(7): 1311-9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008.
- **Lepers S, Cougnoux S, Colombel JF, Dubucquoi S.** La maladie coeliaque de l'adulte: aspects nouveaux. *La Revue de Médecine Interne*. 2004; 25 (1): 22-34.
- **Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk.** Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014; 371(14): 1295-303. doi: 10.1056/NEJMoa1400697.
- **Mearin ML, Catassi C, Brousse N, et al; Biomed Study Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin Lymphoma.** European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 187–94.
- **Meijer CR, Shamir R, Mearin ML.** Coeliac disease and noncoeliac gluten sensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(4): 429-32. doi: 10.1097/MPG.0000000000000708.
- **Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F.** Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 669–73.
- **Sollid LM, Lie BA.** Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843–51.
- **Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al.** Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333–40.
- **Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al.** Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(4): 582-93. doi: 10.1093/humupd/dmu007.
- **Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC.** Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; 14(2): 43-8. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5.

- **Zaruelo Zurita A.** Patologías relacionadas con alteraciones del sistema inmune intestinal. En: *Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica, II*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2008.