

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- **Dr. Esteban Sánchez Gaitán**, Dirección de Red Integrada de Servicios de Salud Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario José María Cabral y Báez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL MÉDICA ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail:
revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA SOME

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Enfermedad celíaca: una enfermedad autoinmune Celiac disease: an autoimmune disease



¹Dra. Carolina Rojas Vargas

Investigadora independiente, Alajuela, Costa Rica



<https://orcid.org/0000-0001-8962-970X>



Recibido
08/02/2021

Corregido
02/02/2021

Aceptado
01/03/2021

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enfermedad de origen autoinmune, de carácter inflamatorio, que afecta, principalmente, la mucosa del intestino delgado debido a la exposición continua al gluten o a proteínas relacionadas en la dieta, en personas con una susceptibilidad genética. El gluten contiene prolaminas resistentes a las proteasas gástricas y pancreáticas, produciendo polipéptidos parcialmente hidrolizados, los cuales pasan del estómago al intestino, aumentando su antigenicidad e induciendo una respuesta inmune. Su diagnóstico se realiza en combinación de la historia clínica del paciente, los resultados de exámenes de laboratorio y las alteraciones histopatológicas compatibles con la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: enfermedad celíaca; gluten; serología; genético; diarrea.

ABSTRACT

Celiac disease is a autoimmune disease, of an inflammatory nature, that mainly affects the mucosa of the small intestine due to continuous exposure to gluten or related proteins in the diet, in people with certain genetic susceptibilities. Gluten contains prolamines that are resistant to gastric and pancreatic proteases, producing partially hydrolyzed polypeptides, which pass from the stomach to the intestine, increasing their antigenicity, and inducing an immune response. Its diagnosis is made in combination of the patient's medical history, the results of laboratory tests and the histopathological alterations compatible with the disease.

KEYWORDS: celiac disease; gluten; serology; genetic; diarrhea.

¹ Licenciada en Microbiología y Química Clínica, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR), cód. 1607. Correo: crova10@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la enfermedad celíaca la realizó el médico Aretaeus de Capadocia, en el siglo II d. C., quien designó la enfermedad como “el que padece del intestino”. Él usó el término celiarquía, proveniente del griego koiliakos, que hace referencia al síntoma característico de distensión abdominal observado en niños con la enfermedad (1,2).

En 1888, el pediatra inglés, Samuel Gee, describió detalladamente la enfermedad en niños y fue quien la denominó la enfermedad celíaca. Posteriormente, durante la segunda guerra mundial, el Dr. Dicke, un pediatra holandés, demostró la relación entre la ingesta de cereales y la manifestación del síndrome de malabsorción. Estudios posteriores de Dicke, Wellers y Van de Kamer establecieron la relación causa-efecto existente entre la ingesta de alimentos con gluten y la aparición de los síntomas de la enfermedad (1,2).

Actualmente, se sabe que la enfermedad celíaca es una enfermedad multifactorial de origen autoinmune, que afecta, principalmente, la mucosa del intestino delgado debido a la exposición continua al gluten o a proteínas relacionadas en la dieta, en individuos predispuestos genéticamente (3,4).

El gluten es un complejo de proteínas presente en una gran variedad de cereales, como el trigo, la cebada y el centeno. Es usado ampliamente en la industria alimentaria y (5) está compuesto por cuatro grupos de proteínas: las prolaminas, gluteninas, globulinas y la albumina. Las primeras dos representan el 80 % del gluten en el trigo, pero son las prolaminas las principales responsables de la respuesta autoinmune. Dentro de este grupo se encuentran: la gliadina (trigo), secalina (centeno) y la hordeína (cebada) (5,6).

En el nivel genético, la celiarquía se asocia a diferentes haplotipos del sistema HLA,

principalmente, el HLA-DQ2 con el heterodímero DQA1*0501/DQB1*0201, el cual se encuentra en el 95 % de los individuos con enfermedad celíaca y el HLA-DQ8 con el heterodímero HLA-DQB1*0302 (3,7). Estos heterodímeros se encuentran en el 30 % de la población general y solo del 1 % al 3 % llega a desarrollar la enfermedad, dejando en evidencia que no son los únicos factores necesarios para su desarrollo (7,8). La enfermedad celíaca presenta una prevalencia de alrededor del 1 % en países occidentales; sin embargo, existe un subregistro, debido a pacientes no diagnosticados que presentan una amplia variedad de manifestaciones clínicas, lo que dificulta su dictamen. Esta enfermedad se presenta tanto en niños como en adultos y tiene una mayor incidencia en individuos con una predisposición familiar, por lo que se asocia con otras enfermedades autoinmunes. No obstante, aún no está claro las implicaciones que estas asociaciones puedan tener en la enfermedad celíaca (7,9,10).

El gluten ha sido parte de la dieta humana desde hace cientos de años y gracias al descubrimiento de su relación con la enfermedad celíaca y los avances tecnológicos, se comprende ahora que la enfermedad no es solo una enteropatía, sino una afección sistémica. Es, por esta razón, que el presente trabajo tiene como objetivo describir los aspectos relevantes de la enfermedad, principalmente, sobre la respuesta inmune desencadenada por la ingestión de las proteínas del gluten, como la base del entendimiento de su patogénesis y de su variada sintomatología. También se incluye la importancia de un diagnóstico oportuno, que depende de un alto grado de sospecha por parte del clínico, y su experiencia en la interpretación de las pruebas serológicas y demás exámenes.

MÉTODO

Se efectuó una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones científicas en bases de datos, como pub med, google scholar, y science direct. En la búsqueda, se utilizó las frases: enfermedad celíaca, intolerancia al gluten, respuesta inmune al gluten, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca. La búsqueda se realizó en los últimos 15 años y se priorizaron publicaciones recientes y actualizadas.

FISIOPATOLOGÍA

Las prolaminas presentes en el gluten son ricas en los aminoácidos glutamina y prolina, composición que convierte a estos polipéptidos en resistentes a las proteasas gástricas y pancreáticas, lo que genera polipéptidos parcialmente hidrolizados que permanecen en el lumen intestinal (3,4). Por ejemplo, la gliadina, presente en el trigo, es parcialmente digerida en péptidos como la α -gliadina, un compuesto de 33 aminoácidos (33-mer), capaz de iniciar tanto una respuesta inmune innata como adaptativa (5,6).

Según estudios realizados, estos péptidos atraviesan la barrera epitelial del intestino al unirse al receptor intestinal de quimiocina CXCR3, estimulando la liberación de zonulina, proteína que modula las uniones intercelulares y, por ende, aumenta la permeabilidad intestinal. Asimismo, estos péptidos no hidrolizados son tóxicos y producen estrés oxidativo que, a su vez, induce la óxido nítrico sintetasa (iNOS) en los enterocitos y la producción de IL15, que provoca tanto la apoptosis de los enterocitos, como el debilitamiento de las uniones intercelulares. Todo ello aumenta la permeabilidad intestinal y el aplanamiento de las microvellosidades del epitelio intestinal (9,11,12,13).

Otros estudios mencionan que la infección con patógenos intestinales produce inflamación de la mucosa intestinal, lo que aumenta el IFN alfa y la cantidad de células

presentadoras de antígenos. Esto induce una respuesta inmune Th1, que también favorece la permeabilidad intestinal de los péptidos (9,11,12,13).

Una vez que los péptidos atraviesan el epitelio intestinal, la transglutaminasa 2 (tTG2) cataliza su desaminación, potenciando su antigenicidad (14). La tTG2 se expresa ampliamente en distintos tejidos, tanto intra como extracelularmente y se encuentra constitutivamente en la lámina propia intestinal. Los péptidos ricos en prolina y glutamina son excelentes sustratos para la tTG2, la reacción de desaminación, convierte a los residuos neutrales de glutamina en residuos con carga negativa de ácido glutámico. Este cambio en la carga eléctrica de la molécula aumenta la avidéz del péptido por el heterodímero HLA-DQ2 presente en las células presentadoras de antígenos (15).

En las células presentadoras de antígenos, los heterodímeros HLA-DQ2 y HLA-DQ8 presentan los péptidos del gluten a los linfocitos TCD4+ en la lámina propia del intestino delgado, perpetuando la respuesta inmune Th1, que entre otras cosas, aumenta la producción de IFN γ , TNF α , IL18, e IL15, resultando en efectos citotóxicos y apoptóticos de los enterocitos, con atrofia y remodelado de la mucosa intestinal (9,11,12). Los linfocitos TCD4+, además, activan a los linfocitos B, los cuales producen anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa (16).

Por otra parte, los linfocitos intraepiteliales (LIE) son activados por la respuesta inmune generada y se convierten en células capaces de mediar el daño epitelial intestinal. El aumento de IL15 induce la activación y proliferación de LIE T CD8+, los cuales expresan receptores de tipo NKG2D y CD94-NKG2A, que reconocen moléculas de estrés MICA/B y HLA-E, expresadas por enterocitos dañados. La IL15 también promueve la producción de IFN γ por los LIE y la citotoxicidad dependiente de proteínas

citolíticas (perforinas, granzima). De esta manera, los LIE adquieren capacidad citolítica, proliferan y secretan citoquinas en respuesta al daño tisular y las señales de estrés producidas por los enterocitos (16,17).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología de la enfermedad se clasifica de la siguiente manera (10,18,19):

- **Enfermedad celiaca clásica:** con síntomas gastrointestinales como diarrea, desnutrición, pérdida de peso, esteatorrea, entre otros.
- **Enfermedad celiaca no clásica:** es más frecuente que la clásica y se presentan síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales. Dentro los primeros se encuentran el dolor abdominal, síntomas de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, síntomas similares al síndrome de colon irritable, distensión abdominal, borborigmos. Mientras que los segundos incluyen la anemia ferropénica, manifestaciones neurológicas (ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, epilepsia, demencia y depresión), osteopenia y manifestaciones cutáneas (dermatitis herpetiforme, psoriasis y alopecia).
- **Enfermedad celiaca asintomática:** no se presentan síntomas, pero sí se observa la lesión intestinal característica.
- **Enfermedad celiaca potencial:** donde se presenta una elevación de anticuerpos anti-transglutaminasa y/o anticuerpos anti- endomisio en sangre, con ausencia de atrofia de las vellosidades intestinales.

Los síntomas pueden variar de acuerdo con la edad del paciente, en niños menores de 3 años, las manifestaciones clínicas más frecuentes son la diarrea crónica, la falta de apetito, el dolor abdominal recurrente, la irritabilidad y la apatía; muestran signos de malnutrición, distensión abdominal,

hipotrofia muscular, retraso en el crecimiento, anemia ferropénica e hipoproteinemia (9).

Niños mayores y adolescentes podrían no manifestar síntomas digestivos, sino presentar anemia ferropénica, estreñimiento, dolor abdominal, menarquia retrasada, irregularidades menstruales, cefaleas, artralgias y hábito intestinal irregular. Los signos más frecuentes son talla baja, aftas orales, hipoplasia del esmalte, distensión abdominal, debilidad muscular, artritis, osteopenia y queratosis folicular (9,20,21).

En población adulta, los síntomas suelen ser atípicos con fatiga, dolor y distensión abdominal, presencia de anemia ferropriva y la alteración de las pruebas hepáticas. Los pacientes celíacos no tratados pueden empeorar su cuadro a largo plazo y se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal (22).

DIAGNÓSTICO

Estudios recomiendan que el diagnóstico se base en la sumatoria de la historia clínica del paciente, los resultados de exámenes de laboratorio, en especial, en la cuantificación de autoanticuerpos y las alteraciones histopatológicas compatibles con la enfermedad (3,23).

En la actualidad, se utiliza ampliamente las pruebas serológicas, que determinan anticuerpos anti-transglutaminasa (AATG) de tipo IgA, anticuerpos anti- endomisio (AAE) y los péptidos de gliadina deaminados (DGP). Los AAE y AATG ofrecen una sensibilidad y especificidad mayor del 95%. (12) Los AATG son más recomendados por su relativa facilidad, accesibilidad y costo. Sin embargo, la especificidad depende del título detectado, altos títulos son específicos de la enfermedad celiaca, pero títulos bajos han sido detectados también en otras enfermedades autoinmunes, por lo que recomiendan complementarlo con otros

anticuerpos, principalmente el AAE. La determinación del AAE de tipo IgA tiene un 98 % de especificidad, pero se realiza como prueba confirmatoria, debido a su alto costo y a la subjetividad de su interpretación, lo que puede contribuir a una sensibilidad más variable. Los AAE se miden usando una técnica de inmunofluorescencia con células de esófago de mono o de cordón umbilical humano como sustrato. La tinción resultante se observa en un microscopio de fluorescencia para determinar si el patrón de fluorescencia corresponde a un resultado positivo. Por esta razón, la prueba requiere más tiempo y depende de la experiencia del observador. Los DGP tienen gran sensibilidad en niños menores de 2 años, pero después de esta edad pierden utilidad diagnóstica (3,20,21).

Para interpretar los resultados de la serología, se deben considerar los niveles de la IgA sérica, el consumo de gliadina, la edad del paciente y el uso de inmunosupresores. En personas con niveles de IgA sérica normal, la serología de clase IgA es la recomendada, pero, si existe déficit de IgA, se deberá valorar los anticuerpos de clase IgG (24). La deficiencia de IgA es más común en pacientes celíacos que en la población general. Se dice que de un 2 % al 3 % de los pacientes con enfermedad celíaca puede tener deficiencia de IgA; por esta razón, algunos autores recomiendan medir los niveles séricos de IgA total antes de medir los anticuerpos específicos, para así determinar si estos serán útiles. En caso contrario, se debe analizar los anticuerpos de tipo IgG y los DGP. En resumen, el resultado de un único marcador serológico no confirma el diagnóstico y se recomienda realizar el estudio de varios autoanticuerpos (3,25,26).

Los estudios genéticos tienen un alto valor predictivo negativo, lo que quiere decir que la ausencia de HLA-DQ2/HLA-DQ8 permite excluir la enfermedad con un 99% de certeza. Sin embargo, su presencia no

confirma el diagnóstico. Estos estudios permiten excluir del diagnóstico a otros individuos de una misma familia, estudiar personas con clínica sospechosa, pero con serología negativa, en la evaluación de pacientes con una dieta libre de gluten que no se hicieron estudios anteriormente, en pacientes con sospecha de enfermedad celíaca refractaria, entre otros (20,27).

El diagnóstico por medio de biopsia ha sido por mucho tiempo el estándar de oro, especialmente, en adultos. La biopsia debe ser tomada en distintos puntos de la mucosa intestinal, debido a que el daño no se distribuye de manera homogénea, lo que puede provocar resultados falsos negativos. La endoscopia debe tomar al menos cuatro muestras del duodeno descendente y una o dos del bulbo duodenal; además, se recomienda que se realice al mismo tiempo que la serología y que el paciente no haya interrumpido el consumo de gluten (2,28).

Los cambios histológicos observados en las biopsias se agrupan según la clasificación de Marsh – Oberhuber en cinco criterios anatomopatológicos (2):

- Tipo 0: mucosa preinfiltrada (5% puede presentar trozos normales). Este no es un hallazgo específico de la enfermedad celíaca.
- Tipo 1: lesión infiltrada con aumento de linfocitos intraepiteliales.
- Tipo 2: lesión hiperplásica con aumento de linfocitos intraepiteliales y elongación de las criptas.
- Tipo 3: lesión destructiva que incluye, además de lo anterior, una atrofia vellositaria.
- Tipo 4: lesión hipoplásica que incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas.

Entre las ventajas de la confirmación histológica se encuentra el seguimiento de los pacientes con una dieta restrictiva que no responden al tratamiento o continúan con títulos altos de autoanticuerpos, tipificando la enfermedad celíaca refractaria o resistente

al tratamiento, donde se requiere la demostración de daño tisular en la mucosa del intestino delgado (3).

Por su parte, una serología positiva por AATG, DGP o AAE, en pacientes con atrofia de las vellosidades confirma, prácticamente, el diagnóstico de la enfermedad celíaca; sin embargo, del 5 al 16% de los pacientes con una biopsia sugestiva de enfermedad celíaca, presentan anticuerpos AATG IgA negativos, por lo que una serología negativa no descarta el diagnóstico, aunque si lo hace menos probable. La serología también es útil en el seguimiento del cumplimiento de la dieta libre de gluten, ya que se observará una disminución en los títulos de los anticuerpos, situación contraria sucedería si el paciente no cumple con la dieta y los títulos permanecerán altos (25,29).

Dada la especificidad y la sensibilidad de la serología, algunos autores recomiendan realizar estas pruebas en lugar de la biopsia, ya que esta es invasiva y de mayor costo. No obstante, esto es solo aplicable en algunos casos (30). Según la ESPGHAN (por sus siglas en inglés: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), la biopsia se puede omitir en niños, si el paciente presenta una serología positiva por AATG con un título 10 veces mayor del valor normal y AAE positivo en una segunda muestra, sin ser necesario la existencia de síntomas clínicos o comprobar la positividad de los HLA DQ2 o DQ8. Sin embargo, la decisión de omitir la biopsia intestinal para el diagnóstico ha de ser consensuada con los padres y con el paciente, si tiene edad suficiente, después de que estos hayan sido adecuadamente informados. Esto principalmente en pacientes asintomáticos, ya que el valor predictivo positivo en ellos, utilizando estos criterios, es menor para predecir la existencia de atrofia vellositaria que cuando existen síntomas clínicos (31,32).

Según las guías de la ESPGHAN, en la aproximación diagnóstica inicial debe

realizarse la determinación de niveles séricos de IgA total junto con la de AATG IgA, ya que esta combinación es la más precisa y rentable. No se deben determinar anticuerpos antiendomiosio de clase IgA o anti péptidos desamidados de gliadina de clase IgG en esta fase inicial. Sin embargo, si el paciente presenta niveles bajos de IgA total, se debe determinar anticuerpos de clase IgG (DGP, AAE o ATTG) en una segunda etapa. Y si los análisis iniciales sugieren el diagnóstico de la enfermedad celíaca, el paciente debe ser referido a una unidad de gastroenterología pediátrica (33). En pacientes adultos, aún se recomienda realizar la biopsia para confirmar la enfermedad celíaca, conocer el grado de severidad y evitar un falso diagnóstico de síndrome de intestino irritable o detectar una enfermedad de Crohn. En ellos se observa atrofia de vellosidades en el 90% de los casos, con títulos de AATG elevados 10 veces por encima del valor normal, y en el 96% en los que la elevación es 20 veces superior al valor normal, lo que lleva a pensar que tal vez en el futuro llegue a ser posible prescindir de la biopsia para hacer el diagnóstico también en adultos (32).

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Hasta la fecha el único tratamiento disponible es una dieta libre de gluten para toda la vida, la adherencia al tratamiento resuelve los síntomas de los pacientes y conlleva a la curación gradual de las alteraciones histopatológicas del intestino (28).

Existen pacientes que no responden a la dieta libre de gluten, incluso hasta después de 6 a 12 meses de adherencia, en ellos persisten los síntomas, signos y alteraciones típicas de laboratorio de la enfermedad celíaca. Esto se ha visto en un 6 % a 30 % de los pacientes, y entre su etiología se encuentra un consumo inadvertido de gluten (alimentos contaminados), intolerancia a la

lactosa o fructosa, sobrecrecimiento del microbiota intestinal, insuficiencia pancreática y el síndrome de colon irritable. La causa más común es el consumo inadvertido de gluten, por lo que el paciente debe llevar un mejor control con un profesional en nutrición para que le ayude a establecer un plan nutricional. Una causa infrecuente es la enfermedad celiaca refractaria, donde el paciente presenta síntomas recurrentes, signos de malabsorción intestinal y atrofia de vellosidades, a pesar de una dieta estricta libre de gluten. Su manejo incluye tratamiento sintomático para la diarrea y, en casos severos, tratamientos sistémicos con esteroides hasta agentes inmunosupresores como la azatioprina (25,34).

El tratamiento de la enfermedad celiaca incluye el seguimiento del paciente, de forma periódica y a largo plazo, para evaluar la evolución clínica y la adherencia a la dieta libre de gluten. Para su evaluación, se han usado tradicionalmente métodos clínicos, serológicos, biopsias y cuestionarios, sin embargo, estos no son métodos confiables y reproducibles para medir el gluten ingerido (35).

Recientemente se ha recurrido a la detección de péptidos inmunogénicos del gluten (PIG); los PIG son fragmentos de la proteína del gluten muy resistentes a la digestión, por lo que pueden ser detectados fácilmente en la orina y heces de las personas que los han ingerido. La detección se realiza mediante técnicas semicuantitativas o cuantitativas (ELISA o inmunocromatografía) y se detectan cantidades superiores a los 25 mg de gluten. La presencia de estos PIG en la orina o heces de los pacientes indica un consumo reciente de gluten. En el caso de las heces, los PIG aparecen a las 12-48 horas tras la ingesta y desaparecen a los 2-7 días. En la orina aparecen a las 4-6 horas tras la ingesta y desaparecen a los 1-2 días (castillejo). Y se ha visto que existe una correlación entre el

gluten ingerido y la cantidad de PIG excretado en heces. Asimismo, su detección parece correlacionarse con daño histológico posterior (35).

Actualmente, no existen medicamentos que puedan prevenir el daño provocado por los péptidos del gluten en la mucosa intestinal. Sin embargo, hay drogas en investigación que podrían revolucionar el tratamiento, dos de ellas tienen como meta evitar que el gluten entre en contacto con la mucosa intestinal, esto por la ingestión oral de enzimas suplementarias capaces de aumentar la proteólisis del gluten a fragmentos que no sean inmunoestimulantes o por polímeros que secuestren el gluten (36,37).

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad celiaca generados en las últimas décadas han permitido una mejor comprensión de los factores que predisponen a la enfermedad, los cuales desencadenan una respuesta inmune innata y adaptativa, con la consecuente alteración en la producción de citoquinas proinflamatorias, autoanticuerpos y procesos citotóxicos, responsables de las manifestaciones clínicas intestinales y extraintestinales.

Para el diagnóstico de la enfermedad celiaca, se requiere de una alta sospecha clínica por parte del profesional de salud, principalmente, de aquellos dedicados a la atención primaria. Se sabe ahora que las manifestaciones gastrointestinales no son las más frecuentes, especialmente en la población adulta, por lo que el diagnóstico dependerá de la historia clínica del paciente y de la correcta interpretación de las pruebas serológicas e histológicas. Los marcadores serológicos actuales poseen una elevada sensibilidad y especificidad, por lo que es posible llegar a un diagnóstico precoz y no invasivo.

Hoy, el único tratamiento para la enfermedad celíaca es una dieta libre de gluten; sin embargo, estudios en progreso buscan nuevos tratamientos basados en el conocimiento de los diversos mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad: la alteración en la permeabilidad de la mucosa, los procesos autoinmunes y la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Real Delor R. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Fac med.* [Internet] 2016 [citado: 12 de noviembre 2020] 77(4):397-402
<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v77i4.12657>
2. Bolaños L, Lawson A, Vargas N. Enfermedad Celíaca. *Rev Med CR y Centroamérica* [Internet]. 2015 [citado: 04 de septiembre 2020]; 616: 569-574. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/616/art11.pdf>
3. Remes- Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterología México* [Internet]. 2018 [citado: 04 de septiembre 2020]; 83(4):434-450. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.005>
4. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile* [Internet]. 2016 [citado: 04 de septiembre 2020]; 144: 211-221. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>
5. Mejias JH, Lu X, Osorio C, Ullman JL, Von Wettstein D, Rustgi S. Analysis of Wheat Prolamins, the Causative Agents of Celiac Sprue, Using Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC) and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS). *Nutrients* [Internet]. 2014 [citado: 04 de septiembre 2020]; 6: 1578-1597. <https://doi.org/10.3390/nu6041578>
6. Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med Int Méx* [Internet]. 2017 [citado: 04 de septiembre 2020]; 33(4):487-502. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_ar_text&pid=S0186-48662017000400487&lng=es
7. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018 [citado: 04 de septiembre 2020]. Disponible en <https://semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/277-protocolo-para-el-diagnostico-precoz-de-la-enfermedad-celiaca>
8. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang J, et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [citado: 04 de septiembre 2020]; 359:2767-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807917>
9. Murillo- Saviano JA, Piedra- Carvajal W, Sequeira- Calderón D, Sánchez- Más ES, Sandoval Loría D. Generalidades de Enfermedad Celíaca y abordaje diagnóstico. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD* [Internet]. 2019 [citado: 04 de septiembre 2020]; V.9 N.2: 64-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87048#>
10. Bai J, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. Enfermedad Celíaca. Guías mundiales de la organización mundial de Gastroenterología. 2012. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceeliac-disease/ceeliac-disease-spanish>
11. Kagnoff M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2007 [citado: 04 de septiembre 2020]; 117(1):41-49. <https://doi.org/10.1172/JCI30253>
12. Vaquero L, Alvarez- Cuenllas B, Rodríguez- Martín L, Aparicio M, Jorquera F, Olcoz JL et al. Revisión de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado: 04 de septiembre 2020]; 31(6):2359-2371. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8984>
13. Crowe S. Putting celiac disease in perspective: Pathogenesis, comorbidity and transition of care. *UEG Journal* [Internet]. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] Vol. 8(2) 129–130 <https://doi.org/10.1177/2050640620908460>
14. Lexhaller B, Ludwig C & Scherf KA. Identification of Isopeptides between Human Tissue Transglutaminase and Wheat, Rye, and Barley Gluten Peptides. *Scientific Reports* [Internet]. 2020 [citado el 09 de marzo de 2021]. 10:7426. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64143-9>
15. Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance

- to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Nature* [Internet]. 2009 [citado: 04 de septiembre 2020] Vol 2 N°1. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.75>
16. Herrera M, Hermoso M, Quera R. Enfermedad celíaca y su patogenia. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2009 [citado: 04 de septiembre 2020]; 137: 1617-1626. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009001200012>
 17. Arranz E. Inmunología de la enfermedad celíaca. ¿Que debe saber el clínico? GH Continuada [Internet]. 2010 [citado: 04 de septiembre 2020] Vol 9 N°3. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.11.003>
 18. Heredia C, Castro F, Palma J. Enfermedad celíaca del adulto. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2007 [citado: 04 de septiembre 2020]; 135: 1186-1194. <https://doi.org/10.4067/s003498872007000900015>
 19. Saenz R. La enfermedad celíaca en el adulto. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2006; 98(6): 397-407. <https://doi.org/10.4321/s113001082006000600001>
 20. Miranda -Díaz A, De Castro- Ochoa M, Millán Jiménez A. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica* [Internet]. 2012 [citado: 04 de septiembre 2020]; XIX(2):28-33. Disponible en: https://www.spaoyex.es/sites/default/files/pdf/vox_paed19.2pags28-33.pdf
 21. Leonard M, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. *JAMA* [Internet]. 2017 [citado: 04 de septiembre 2020]; 318(7):647-656 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
 22. Mancilla C, Madrid A, Valenzuela J, Morales A, Hurtado C, Smok G, et al. Enfermedad celíaca del adulto: Experiencia clínica. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2005 [citado: 04 de septiembre 2020]; 133: 1317-1321. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005001100007>
 23. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] 20:258 <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>
 24. Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2013 [citado: 04 de septiembre 2020]; 78(1):1- 5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.09.002>
 25. Rubio -Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray J. American College of Gastroenterology clinical Guideline: Diagnosis and managment of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* [Internet]. 2013 [citado: 04 de septiembre 2020]; 108(5): 656–677. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
 26. Vargas Perez M, Morell Bernabé JJ, González Rolz C, Melero Ruiz J. Avances en la patogenia y en el diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. *Protocolos diagnósticos en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2004 [citado: 04 de septiembre 2020]; 6: 443-462. Disponible en: <https://pap.es/articulo/389/avances-en-la-patogenia-y-en-el-diagnostico-inmunologico-de-la-enfermedad-celiaca-protocolos-diagnosticos-en-atencion-primaria>
 27. Poddighe D, Rebuffi C, De Silvestri A, Capittini C. Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] 26(12):1365-1381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1365>
 28. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado: 04 de septiembre 2020]; 21(23): 7110-7119. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7110>
 29. Galvan A. La serología diagnóstica en la enfermedad celíaca. *Rev Cub Aliment Nutr* [Internet]. 2010;20(2 Supl 1):S33-S35. Disponible en: http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_20_2_Suplemento_1/Serologia%20EC_Vol_20_2_Suplemento_1.pdf
 30. Sobhani Shahmirzadi M, Sohrabi A. Comparison of Tissue Transglutaminase and Anti-Endomysial Antibody Tests in Diagnosis of Celiac Disease. *J Compr Ped* [Internet]. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] 11(1):e87290. <https://doi.org/10.5812/compreped.87290>
 31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Konickx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* [Internet] 70:141-56 Disponible en: <https://pap.es/articulo/13052/nuevos-criterios-de-la-sociedad-europea-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-pediatrica-espghan-para-el-diagnostico-de-la-enfermedad-celiaca>
 32. Serrano J. Asociación de celíacos y sensibles al gluten. Resumen: 18° Simposio Internacional sobre Enfermedad Celíaca (ICDS). 2020. [citado el 10 de marzo 2021] . Disponible en: <https://www.celiacosmadrid.org/novedades/noticias/resumen-18-simposio-internacional-sobre-enfermedad-celiaca-icds/>
 33. ESPGHAN. Resumen de la Guía Diagnóstica de Enfermedad Celíaca de la ESPGHAN 2020.

[citado el 10 de marzo 2021] Disponible en:
<https://www.seghnp.org/documentos/resumen-de-guia-diagnostica-de-enfermedad-celiaca-de-espghan-2020>

34. Vespa, MC, Arancibia A, Ayala J, Araya M. Difficulties Assessing adherence to gluten free diet in celiac patients. International Journal of Celiac Disease [Internet]. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] Vol. 8, No. 3, 90-94. <https://doi.org/10.12691/ijcd-8-3-4>
35. Schilling KW, Yohannessen K, Araya M. Percepción de estar haciendo bien la dieta sin gluten y adherencia al tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca. Rev Chil Pediatr. [Internet] 2018 [citado el 10 de marzo de 2021] 89(2):216-223. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018000200216>
36. Sollid LM, Lundin K. Diagnosis and treatment of celiac disease. Mucosal Immunology [Internet]. 2009 [citado: 04 de septiembre 2020] Vol 2 N°1. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.74>
37. Wei G, Helmerhorst EJ, Darwish G, Blumenkranz G, Schuppan D. Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. Nutrients [Internet]. 2020 [citado: 04 de septiembre 2020] 12, 2095. <https://doi.org/10.3390/nu12072095>