



**DESARROLLO Y USO DE HERRAMIENTAS ÚTILES EN EL MANEJO DE  
LA ENFERMEDAD CELIACA Y COMPLICACIONES ASOCIADAS**

**DIEGO SÁNCHEZ MUÑOZ**  
SEVILLA, 2022

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



**DESARROLLO Y USO DE HERRAMIENTAS ÚTILES EN EL MANEJO DE**  
**LA ENFERMEDAD CELIACA Y COMPLICACIONES ASOCIADAS**

**DIEGO SÁNCHEZ MUÑOZ**  
SEVILLA, 2022



**Facultad de Farmacia**

*Dpto. de Microbiología y Parasitología  
C/ Profesor García González, 2  
41012 Sevilla*

**DESARROLLO Y USO DE HERRAMIENTAS ÚTILES EN EL MANEJO DE  
LA ENFERMEDAD CELIACA Y COMPLICACIONES ASOCIADAS**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por DIEGO SÁNCHEZ MUÑOZ, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla.

Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia, bajo la dirección de las doctoras MARÍA LOURDES MORENO AMADOR y CAROLINA SOUSA MARTÍN.

Directoras de Tesis

Fdo.: Carolina Sousa Martín


Fdo.: María Lourdes Moreno Amador

Autor

Firmado por SANCHEZ MUÑOZ DIEGO JESUS -  
31866453E el día 05/10/2022 con un  
certificado emitido por AC FNMT Usuarios

Fdo.: Diego Sánchez Muñoz

<b>Código Seguro De Verificación</b>	p4Bx0w/vfShoON4Tk9071A==	<b>Fecha</b>	05/10/2022
<b>Firmado Por</b>	CAROLINA SOUSA MARTIN Mª LOURDES MORENO AMADOR		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/p4Bx0w/vfShoON4Tk9071A==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/p4Bx0w/vfShoON4Tk9071A==</a>	<b>Página</b>	1/1





**Facultad de Farmacia**

*Dpto. de Microbiología y Parasitología  
C/ Profesor García González, 2  
41012 Sevilla*

IGNACIO DAVID RODRÍGUEZ LLORENTE, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral titulada: "Desarrollo y uso de herramientas útiles en el manejo de la enfermedad celiaca y complicaciones asociadas", presentada por el Lcdo. en Medicina y Cirugía DIEGO SÁNCHEZ MUÑOZ para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección de las Doctoras Dña. CAROLINA SOUSA MARTÍN y Dña. MARÍA DE LOURDES MORENO AMADOR.

Y para que así conste, expido y firmo el presente certificado en Sevilla, a 05 de Octubre de 2022.

Fdo.: Ignacio David Rodríguez Llorente

<b>Código Seguro De Verificación</b>	+05qVRizsE3YhsOA0q/Y5Q==	<b>Fecha</b>	05/10/2022
<b>Firmado Por</b>	IGNACIO DAVID RODRIGUEZ LLORENTE		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/+05qVRizsE3YhsOA0q/Y5Q==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/+05qVRizsE3YhsOA0q/Y5Q==</a>	<b>Página</b>	1/1





# **RESUMEN**





**RESUMEN**

La Enfermedad Celiaca (EC) es una patología crónica inflamatoria con afectación del intestino delgado provocada por la ingesta de gluten en personas genéticamente predispuestas. El único tratamiento disponible en la actualidad es el seguimiento de una dieta sin gluten (DSG) durante toda la vida. Se ha demostrado que una adherencia estricta a la DSG es fundamental para eliminar los síntomas de la enfermedad, evitar deficiencias nutricionales, recuperar la mucosa intestinal y mejorar la calidad de vida (CV) de estos pacientes.

Una proporción relativamente baja de pacientes con EC presentan lo que se conoce como Enfermedad Celiaca No Respondedora (ECNR) que cursa con síntomas y atrofia vellositaria duodenal a pesar de realizar una dieta exenta de gluten. Entre las causas de la ECNR se ha descrito la exposición al gluten, el síndrome de intestino irritable, la Enfermedad Celíaca Refractaria (ECR), la intolerancia a la lactosa y la colitis microscópica, así como el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, la insuficiencia pancreática y la intolerancia a la fructosa. De todas estas causas, la que peor pronóstico y evolución tiene es la ECR que se define como una enteropatía grave persistente con malabsorción sintomática, tras el seguimiento de una DSG estricta, y que requiere el tratamiento con corticoides e inmunosupresores, entre otros. Por tanto, el correcto diagnóstico de la ECR se convierte en un paradigma fundamental en los pacientes con EC. El seguimiento nutricional, serológico y anatomopatológico forma parte de las directrices para el diagnóstico de la ECR, sin embargo, las metodologías existentes para la evaluación del seguimiento nutricional de la DSG son subjetivas, y no detectan de forma directa el gluten consumido. La determinación de los péptidos inmunogénicos de gluten (GIP) en muestras de heces y orina es una herramienta sensible, específica y objetiva y no invasiva para la verificación del estricto cumplimiento de la DSG en los pacientes con EC en comparación con la serología, los cuestionarios dietéticos, la sintomatología y la biopsia intestinal, que carecen de al menos de una de estas propiedades. Por tanto, la determinación de GIP podría ayudar también al seguimiento de la DSG en pacientes con ECNR y ECR, contribuyendo al mejor cumplimiento de esta, y al cambio en el pronóstico de la evolución de la EC.

Es indudable el impacto negativo que tiene la EC, al igual que otras enfermedades crónicas, en la CV de estos pacientes, no solo por la patología en sí, sino también por la necesidad de la adherencia a la DSG y las connotaciones sociales, físicas, psicológicas y económicas que ello conlleva. La medición de la CV se convierte así en un elemento prioritario para la evaluación de las áreas que afectan al paciente y así emprender acciones que reduzcan el impacto en su CV. Los cuestionarios genéricos son imprecisos ya que no tienen en cuenta las connotaciones especiales de esta enfermedad, y por ello son necesarias herramientas y cuestionarios específicos para la EC. Resulta incuestionable la necesidad además de la adaptación cultural e idiomática y, asimismo, la adaptación según el grupo de edad del paciente. Actualmente, existen cuestionarios diferenciados orientados a la población pediátrica y adultos, pero no hay herramientas específicas que evalúen la CV en pacientes con EC en la etapa adolescente.

El trabajo realizado en esta Tesis Doctoral se ha centrado, en primer lugar, en el uso de la metodología de detección de GIP en orina para evaluar la adherencia real a la DSG de los pacientes con ECR como parte estratégica del diagnóstico. En segundo lugar, se ha desarrollado un cuestionario en español específico de la CV para la EC mediante la traducción, adaptación cultural y validación del “*Celiac Disease Questionnaire (CDQ)*”. Se ha evaluado la CV mediante este cuestionario en pacientes celíacos tanto adultos como en adolescentes en España con el objetivo de detectar áreas afectadas, y establecer diferencias de necesidades entre subgrupos.

El **Capítulo 1** es una introducción general sobre la EC y la ECR.

El **Capítulo 2** comprende una revisión actualizada sobre los avances más relevantes en la fisiopatología, el diagnóstico, manejo clínico de la EC, y de otras patologías relacionadas con el gluten, así como de la educación nutricional de los pacientes que padecen esta patología.

En el **Capítulo 3** se exponen los antecedentes del tema y los objetivos principales de esta Tesis Doctoral.

En el **Capítulo 4** se ha evaluado la determinación de GIP en orina de pacientes catalogados con ECR como metodología para el seguimiento de la adherencia a la DSG, y se ha establecido un algoritmo en el diagnóstico de la ECR para diferenciar los pacientes que son verdaderos refractarios de los “expuestos al gluten”.

En el **Capítulo 5** se ha diseñado un cuestionario CDQ en español mediante la traducción, adaptación cultural y validación del cuestionario francés de referencia, y se ha evaluado la CV de los pacientes españoles con EC tanto adultos como adolescentes,

identificando las áreas más afectadas, así como las diferencias entre los grupos poblacionales para abordar acciones que reduzcan el impacto de la DSG.

En el **Capítulo 6** se resumen y discuten los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, abordando la aplicación clínica de la detección de GIP en orina para el seguimiento de la DSG en pacientes con ECR, y evaluando la utilidad de los cuestionarios específicos de CV de la EC para identificar las áreas más comprometidas en diferentes grupos poblacionales de celíacos.

Por último, en el **Capítulo 7**, se incluyen las conclusiones alcanzadas en esta Tesis Doctoral.



# **ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**



- AcMo:** Anticuerpo monoclonal
- AGA:** Anticuerpos Antigliadina
- AJ:** Adherens junction
- AntiEMA:** Anticuerpos antiendomiso
- Anti-tTG:** Anticuerpos antitrasglutaminasa
- APC:** Células presentadoras de Antígenos (“Antigen Presenting Cells”)
- AR:** Artritis Reumatoide
- BCL-xL:** linfoma de células B extra grande
- CD-QOL:** Cuestionario Celiac Disease Quality of Life
- CDAT:** Celiac Disease Adherence Test
- CDDUX:** Cuestionario Celiac Disease - Dux
- CDPQOL:** Cuestionario Celiac Disease Pediatric Quality of Life
- CDQ:** Cuestionario Celiac Disease Questionnaire
- CS:** Esprúe colágeno
- DM:** Diabetes Mellitus
- DSG:** Dieta sin Gluten
- EAT:** *Enquiring About Tolerance*
- EC:** Enfermedad Celiaca
- ECNR:** Enfermedad Celiaca no respondedora
- ECR:** Enfermedad Celiaca Refractaria
- EQ:** Euroqol
- ESPGHAN:** European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
- GIP:** Péptidos inmunogénicos de gluten
- GSRS:** Gastrointestinal Symptom Rating Scale
- GWAS:** Genomic-Wide Association Studies
- HAI:** Hepatitis Autoinmune
- HLA:** Antígeno Leucocitario Humano (Human Leukocyte Antigen)
- HMW:** Alto peso molecular (High Molecular Weight)
- HRQoL:** Calidad de vida relacionada con la salud (Health-related quality of life)
- I-FABP:** proteínas de unión a ácidos grasos intestinales
- IFN:** Interferón
- IgA:** Inmunoglobulina A

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IL:** Interleuquina

**JAK:** Complejo Janus Kinasa

**LIE:** Linfocitos intraepiteliales

**LMW:** Bajo peso molecular (Low Molecular Weight)

**MPV:** Recuento medio del volumen plaquetario

**NaCl:** Cloruro Sódico

**NK:** Natural Killer

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PDG:** Péptidos deaminados de gliadina

**PGWB:** Physiological General Well-being Index

**QoL:** Calidad de vida (Quality of life)

**SDE:** Standarized Dietitian Evaluation

**SF:** Cuestionario Short Form

**STAT:** transductor de señal y activador de la transcripción

**TGF:** Factor de crecimiento transformador (Transforming Growth Factor)

**Th:** Linfocitos T helper

**TJ:** Tight Junction

**tTG:** Transglutaminasa tisular

**VAS:** Escala analógica visual (Visual Analogic Scale)





# ÍNDICE



<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1. <b>LA ENFERMEDAD CELIACA</b> .....	<b>3</b>
1.1. <b>Definición</b> .....	<b>3</b>
1.2. <b>Patogenia</b> .....	<b>4</b>
1.2.1. Factores inmunes.....	5
1.2.2. Factores genéticos .....	8
1.2.3. Factores ambientales .....	9
1.2.4. Otros factores.....	11
1.3. <b>Epidemiología</b> .....	<b>13</b>
1.4. <b>Manifestaciones clínicas</b> .....	<b>18</b>
1.5. <b>Diagnóstico</b> .....	<b>20</b>
1.5.1. Anticuerpos séricos específicos .....	20
1.5.2. Histología .....	21
1.5.3. Marcadores genéticos .....	23
2. <b>TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA</b> .....	<b>24</b>
2.1. <b>Terapia dietética: dieta sin gluten</b> .....	<b>24</b>
2.1.1. Desafíos en la exposición al gluten .....	24
2.1.2. Adherencia a la dieta sin gluten .....	25
2.1.3. Monitorización de la dieta sin gluten .....	26
2.2. <b>Terapias no dietéticas</b> .....	<b>41</b>
3. <b>ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA</b> .....	<b>43</b>
3.1. <b>Clasificación</b> .....	<b>43</b>
3.2. <b>Patogenia</b> .....	<b>45</b>
3.2.1. ECR tipo I .....	45
3.2.2. ECR tipo II .....	47
3.3. <b>Tratamiento</b> .....	<b>48</b>
3.4. <b>Diagnóstico de la ECR</b> .....	<b>49</b>
4. <b>CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD CELIACA</b> .....	<b>50</b>
4.1. <b>Cuestionarios generales de medición de la calidad de vida</b> .....	<b>52</b>
4.2. <b>Cuestionarios específicos de medición de la calidad de vida en</b> <b>pacientes celíacos</b> .....	<b>53</b>
4.3. <b>Adaptación transcultural y validación de cuestionarios</b> .....	<b>55</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO 2. Sánchez-Muñoz <i>et al.</i>, 2018.</b> Actualizaciones en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Celiaca. Sevilla, Spain. Ed. Instituto de Especialidades Digestivas .....	<b>77</b>
<b>CAPÍTULO 3. ANTECEDENTES DEL TEMA Y OBJETIVOS</b> .....	<b>191</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>197</b>
<b>CAPÍTULO 4. Moreno <i>et al.</i>, 2021.</b> Verifying diagnosis of Refractory Celiac Disease with urine gluten immunogenic peptides as biomarker. Front Med 7:601854 .....	<b>202</b>
<b>CAPÍTULO 5. Moreno <i>et al.</i>, 2022.</b> Quality of Life in Teenagers and Adults With Coeliac Disease: From Newly Spanish Coeliac Disease Questionnaire Validation to Assessment in a Population-Based Study. Front Nutr. 9: 887573.....	<b>209</b>
<b>CAPÍTULO 6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>222</b>
6.1. <b>Determinación de GIP en pacientes con Enfermedad Celiaca Refractaria</b> .....	<b>224</b>

6.2. Traducción y adaptación transcultural de un cuestionario específico para la medición de la calidad de vida en pacientes celíacos (CDQ).....	228
6.3. Validación de la versión española del CDQ en pacientes con Enfermedad Celíaca .....	232
6.4. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con Enfermedad Celíaca mediante el uso de la versión española del CDQ.....	236
6.5. Evaluación de la calidad de vida en adolescentes con Enfermedad Celíaca .....	242
REFERENCIAS .....	245
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.....	251
ANEXOS .....	256
Versión española CDQ .....	258
Dictámenes PEIBA .....	259



# **CAPÍTULO 1.**

## **INTRODUCCIÓN**





## 1. LA ENFERMEDAD CELIACA

### 1.1. Definición

La Enfermedad Celiaca (EC) se define como un proceso sistémico que produce una enteropatía crónica del intestino delgado, y que se desarrolla mediante una respuesta inmunológica inadecuada al gluten en pacientes predispuestos genéticamente (Lebwohl & Rubio-Tapia, 2021).

Existen diferentes situaciones clínicas que se definieron en el Simposio Internacional de Oslo en el año 2011 y que aumentan el espectro de las características de los pacientes celíacos (Ludvigsson *et al.*, 2013):

- **EC clásica:** Pacientes que presentan signos y síntomas de malabsorción, como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o retraso en el crecimiento.
- **EC asintomática:** Pacientes que no presentan síntomas típicos de EC al diagnóstico, ni tampoco presentan síntomas que mejoren con dieta sin gluten (DSG).
- **EC no clásica:** Pacientes que no presentan síntomas de malabsorción, pero sí presentan otros síntomas que pueden mejorar con DSG.
- **EC subclínica:** Aquellos pacientes con EC cuya detección clínica está por debajo del umbral, es decir, que no presentan síntomas y signos suficientes como para comenzar exámenes de diagnóstico específicos.
- **EC potencial:** Pacientes con mucosa duodenal sin alteraciones, pero con riesgo de padecer EC por serología positiva.
- **EC refractaria:** Pacientes con persistencia de síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria a pesar de seguir una DSG durante más de 12 meses.

Además, se recomienda la no utilización de otros términos que puedan inducir a confusión o no ser suficientemente explícitos, como EC atípica, EC silente, EC evidente o EC latente.

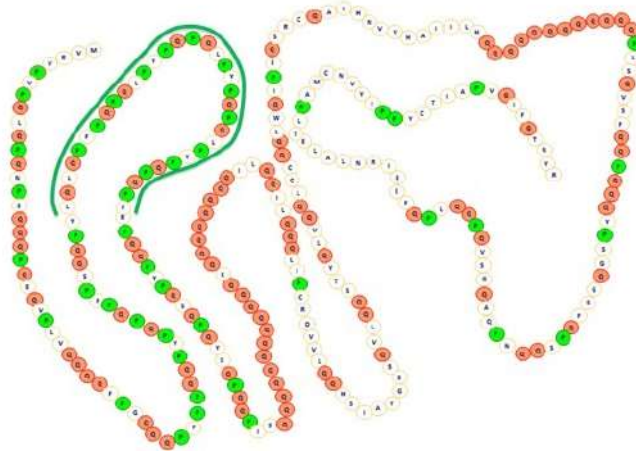
## 1.2. Patogenia

En la actualidad, la teoría inmunológica es la que mejor explica la patogenia de la EC. Como se ha mencionado anteriormente, para que se desarrolle la EC es necesario que el individuo tenga susceptibilidad genética además de una serie de particularidades que impiden que el sistema inmunitario reconozca el gluten como nutriente, estableciéndose frente a él una respuesta inmunológica (Patel & Robert, 2022).

El gluten es un conjunto de proteínas presente en cereales como el trigo, la cebada, el centeno y en ciertas variedades de avena (Cohen *et al.*, 2019), que se caracterizan por presentar un contenido inusualmente elevado en los aminoácidos prolina (P) y glutamina (Q), de hasta el 15% y el 35%, respectivamente (Stern *et al.*, 2001) lo que impide la proteólisis completa por las enzimas gástricas, pancreáticas e intestinales, dando lugar a la formación de péptidos inmunoreactivos que llegan a la lámina propia a través de la barrera epitelial mediante la ruta transcelular o paracelular (Caio *et al.*, 2019; Lindfors *et al.*, 2019). Una vez los péptidos de gluten atraviesan la barrera intestinal, estos son deamidados por la enzima transglutaminasa tisular 2 (tTG), comenzando una cascada de fenómenos inmunológicos en los que participan tanto la inmunidad innata como la adaptativa. La respuesta innata en el epitelio y la respuesta adaptativa en la lámina propia mediada por células T CD4+ que conlleva a la secreción de autoanticuerpos (Schumann *et al.*, 2017).

Los péptidos del gluten pueden intervenir en el desarrollo de la EC de diferentes maneras ya que algunos fragmentos pueden ser “tóxicos”, mientras que otros pueden ser “inmunógenos”. La diferencia entre ambos ha sido comprobada mediante ensayos en los cuales los péptidos tóxicos son capaces de inducir un daño en la mucosa cuando son añadidos a un cultivo con una biopsia intestinal (*in vitro*) o cuando son administrados en el intestino proximal y distal (*in vivo*) y, los péptidos inmunógenos son aquellos que son capaces de estimular específicamente las células T y clones de células T de la mucosa o sangre periférica de pacientes con EC. El concepto reciente de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) incluye a aquellos que comparten ambas características (Moreno *et al.*, 2017). En los últimos años se han descubierto numerosos péptidos que constituyen epítopos para las células T en el desarrollo de la EC (Mitea *et al.*, 2007; Sollid *et al.*, 2012; Sollid *et al.*, 2020). Entre ellos, el péptido 33-mer (**Figura 1**) ha sido identificado como uno de los más inmunogénicos, cuya secuencia de aminoácidos es

LQLQPFQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF localizado entre las posiciones 57 y 89 de la  $\alpha 2$ -gliadina en el trigo, aunque también está presente en algunas variedades de cebada y centeno (Shan *et al.*, 2002).



**Figura 1. Péptido 33-mer localizado en la molécula de  $\alpha 2$  gliadina en el trigo.** Las esferas representan los aminoácidos que componen la molécula de la  $\alpha 2$  gliadina y con la línea verde se indican los aminoácidos que comprenden el péptido 33-mer. Las esferas verdes indican los aminoácidos prolina y en rojo se indica la glutamina.

### 1.2.1. Factores inmunes

#### *Respuesta inmune innata*

La respuesta inmune innata es la responsable del daño epitelial y la atrofia vellositaria en la cual los linfocitos intraepiteliales (LIE) juegan un papel relevante al ser activados por las señales que envían las células epiteliales en situación de estrés por contacto con los péptidos del gluten. Esta respuesta inmune innata está mediada por un aumento en la producción de citoquinas, predominantemente interleuquina-15 (IL-15). La activación de los linfocitos conlleva a la destrucción del enterocito y una sobreproducción de IL-15 que aumenta la sobreexpresión de los receptores natural killer (NK) y la maduración de las células presentadoras de antígeno (*Antigen Presenting Cell*, APC) (**Figura 2**). Esta respuesta no es específica, sino que parece que también pueden desencadenarla otras enzimas, virus y bacterias intestinales (Anderson, 2020).

En el intestino sano, y en circunstancias normales, los LIE típicamente expresan receptores inhibitorios CD94 /NKG2A, pero en la EC estos LIE expresan receptores activadores NKG2D y CD94 /NKG2C, debido a que son activados por la mediación de señales tipo MIC-A, MIC-B y HLA-E en las células epiteliales, favoreciendo así la

adopción de un papel citolítico por los LIE, y, por tanto, participando en la destrucción epitelial (Meresse *et al.*, 2004). En este mecanismo, también la IL-15 es capaz de actuar como molécula co-estimuladora regulando al alza al receptor NKG2D (Abadie *et al.*, 2012), favoreciendo de esta forma un entorno “destructor” de los LIE. Recientemente, se han descubierto nuevos mecanismos de liberación de citoquinas tras la exposición al gluten. Entre ellas se encuentran IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 (Goel *et al.*, 2019). Por otro lado, destaca la implicación de la IL-2 que es liberada casi inmediatamente tras la ingesta de gluten, y se correlaciona con la intensidad de los síntomas en pacientes con EC siendo además específica de otras entidades relacionadas con el gluten, por lo que se ha postulado como un posible marcador precoz para el diagnóstico y la monitorización de la EC y del seguimiento de la DSG en pacientes celíacos (Tye-Din *et al.*, 2019).

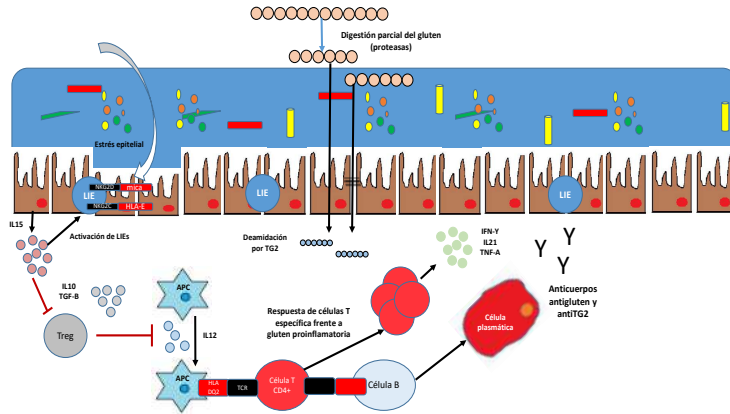
### *Respuesta inmune adaptativa*

Recientemente ha adquirido interés el papel de factores relacionados con el desencadenamiento de una respuesta inmune adaptativa en la EC. La molécula de gluten tiene un alto contenido en prolina que hace que sea más resistente a la degradación por proteasas en la luz intestinal. Esto hace que sean buenos sustratos para la enzima tTG, la cual mediante un proceso de deamidación de la glutamina presente en las moléculas no digeridas de gluten en glutamato, favorece la generación de péptidos inmunogénicos con residuos de carboxilato cargados negativamente que presentan una altísima afinidad para unirse a los receptores de la molécula del antígeno leucocitario humano (Human Leukocyte Antigen, HLA) tipo 2 y 8 (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) en las células presentadoras de antígenos (APC) (Sollid, 2017; Sollid & Khosla, 2011, Martucciello *et al.*, 2020). La enzima tTG se encuentra generalmente en un estado inactivo en el intestino en condiciones fisiológicas, pero se ha demostrado su mayor expresión en tejidos y células sometidos a situaciones de estrés inflamatorio (Setty *et al.*, 2015). El complejo formado tras la activación de tTG por las moléculas no digeridas de gluten es capaz de unirse a receptores específicos tTG de células B, contribuyendo así a la formación de anticuerpos específicos anti-tTG (Iversen *et al.*, 2020). Además, estos péptidos de gluten son presentados a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de la lámina propia, lo que produce su activación y, por consiguiente, la producción de citoquinas proinflamatorias como IFN- $\gamma$ , producida por células T activadas por el gluten y abundantemente presente en la mucosa intestinal de pacientes con EC activa (Pietz *et al.*, 2017). De hecho, el IFN- $\gamma$  puede convertirse en diana para, mediante su inhibición por mecanismos de deamidación por tTG microbianas,

potenciales posibilidades terapéuticas en cuanto a disminución o incluso reversibilidad del daño tisular en pacientes con EC (Luongo *et al*, 2019).

Así, se sugiere que no solamente existe una respuesta limitada a células T en el desencadenamiento de la EC, sino que la cooperación entre células B y células T activadas tras la exposición a gluten es clave en la EC (Lejeune *et al*, 2021).

Como hemos dicho, todo esto inicia una cascada de reacciones que degeneran en hiperplasia de las criptas y aplanamiento de las vellosidades intestinales (Qiao *et al.*, 2012; Sollid & Jabri, 2013; Escudero-Hernández *et al.*, 2016; López Casado *et al.*, 2018; Christophersen *et al.*, 2019; Lindfors *et al.*, 2019; Aboulaghras *et al*, 2022). No solo el IFN- $\gamma$  juega un papel fundamental, sino que las células T activadas liberan también IL-21 (Voisine & Abadie, 2021), que junto al IFN- juegan un papel clave en la producción de anticuerpos frente a los péptidos de gluten (Abadie *et al*, 2020). También recientemente se ha visto como el mecanismo de liberación de citoquinas es mucho más complejo, ya que se ha demostrado la liberación de, entre otras, IL-2, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6 y IL-10 tras la exposición a gluten en pacientes celíacos (Goel *et al*, 2020), particularmente la IL-2, la cual también se ha correlacionado con la intensidad de los síntomas digestivos, lo que la convierte en un potencial marcador para el seguimiento de los pacientes con EC (Tye-Din *et al*, 2019).



**Figura 2. Inmunopatogénesis de la EC.** Los péptidos de gluten que contienen epítomos de células T, son resistentes a la degradación intestinal. La enzima tTG cataliza la deamidación de los péptidos de gluten, los cuales pueden unirse de forma más eficiente a las moléculas HLA-DQ en las APC. Las células T CD4+ activadas por el gluten secretan una serie de citoquinas proinflamatorias, como IFN-γ e IL21, las cuales contribuyen a la lesión intestinal y promueven la activación de LIE, así como estimulan respuestas por parte de las células B. Los LIE activados se transforman en células citolíticas NK, que son mediadoras en la destrucción de enterocitos que expresan señales de estrés. La IL15 promueve que las células T efectoras sean resistentes a los efectos supresores de células Treg y, en la lámina propia, dotan a las células dendríticas de propiedades inflamatorias, promoviendo respuestas proinflamatorias y previniendo la diferenciación de los Treg (adaptado de Tye-Din *et al*, 2018).

**1.2.2. Factores genéticos**

Es bien conocida la relación entre la EC y el HLA, que es una región genómica situada en el brazo corto del cromosoma 6 que codifica genes con funciones principalmente inmunológicas (Brown *et al*, 2019). Entre ellos, diversos haplotipos son capaces de codificar proteínas con afinidad específica para ciertos antígenos como es el caso de los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1, que codifican a las moléculas DQ2 y DQ8 respectivamente, que son los responsables de la presentación del gluten a las APC y con ello resulta en la activación de la respuesta inmunitaria y posterior desarrollo de la enfermedad (Espino & Núñez, 2021).

Alrededor del 90% de los pacientes celíacos muestran al menos una copia del heterodímero proteico HLA-DQ2, codificado por los alelos DQA1\*05 (cadena alfa) y DQB1\*02 (cadena beta), cuya presencia se da en posición cis (haplotipo DQ2.5), más común en el centro y norte de Europa y que representa hasta el 50% de los subtipos HLA presentes en pacientes con EC (Megiorni *et al.*, 2009), o en posición trans (combinación de los haplotipos DQ2.2 y DQ7.5) más frecuente en la cuenca mediterránea. No obstante, el dímero HLA-DQ2.2 confiere un riesgo escaso de padecer EC ya que las uniones peptídicas generadas con el gluten son poco estables (Fallang *et al*, 2009; Bodd *et al*,

2012). La mayor parte de los pacientes celíacos que son negativos para HLA-DQ2 expresan HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1\*03/DQB1\*03:02 en posición *cis* (Mäki & Collin, 1997). Una pequeña proporción de pacientes son negativos para DQ2 y DQ8, pero se ha observado que estos pocos casos presentan al menos uno de los dos alelos que codifican la molécula DQ2 /DQA1\*05 o DQB1\*02.

Los heterodímeros de riesgo HLA-DQ2 y HLA-DQ8 están presentes en aproximadamente el 30% de la población general, y de éstos aproximadamente el 1% desarrolla la enfermedad, por lo que HLA-DQ2/8 parecen necesarios, pero no suficientes para el desarrollo de la EC (Sollid & Lie, 2005; Bourgey *et al*, 2007; Romanos *et al*, 2014). Estudios recientes han descrito al menos 3 regiones de susceptibilidad no-HLA, denominadas CELIAC2 (5q31-q33), CELIAC3 (2q33) y CELIAC4 (19p13.1) (Sciurti *et al.*, 2018) ya que se denomina CELIAC1 a los ya descritos HLA-DQA1 y HLA-DQB1) ([www.genenames.org](http://www.genenames.org)). Desde hace algunos años se están investigando genes asociados a EC mediante Estudios de Asociación de todo el Genoma (*Genomic-Wide Association Studies*, GWAS), habiéndose descubierto hasta la fecha otras 40 regiones no relacionadas con HLA que aumentan el riesgo para EC, si bien su implicación de forma individual no es muy elevada (Withoff *et al*, 2016). Los mecanismos por los que confieren este riesgo no se conocen bien, aunque se postula que pueden ser cofactores que ayuden a la expresión de otros genes, además de codificar citoquinas, mediadores intercelulares, IL y otras proteínas implicadas en las señales de la respuesta inmune y en la maduración y diferenciación de células T (Sallese *et al*, 2020). La presencia de estos genes también podrían explicar las diferencias fenotípicas en hermanos con EC que portan similares HLA (Kauma *et al*, 2019), además de establecer razones para justificar la bien conocida relación entre la EC y otras enfermedades autoinmunes (Parkkola *et al*, 2017). Por tanto, probablemente estos genes, unidos a los haplotipos HLA sean responsables de un mayor riesgo de padecer EC (Sciurti *et al*, 2018).

### 1.2.3. Factores ambientales

La barrera intestinal comprende tanto células epiteliales (CE) como son las células de Paneth que forman un muro “físico”, como otras células secretoras de moco (células caliciformes), hormonas producidas por las células enteroendocrinas y péptidos defensivos, entre otros. Además, esta barrera se complementa con los microorganismos que forman la microbiota intestinal que conforman un auténtico mecanismo de defensa

activo ya que estos microorganismos segregan defensinas y catelicidinas, que favorecen la liberación de péptidos antimicrobianos (Gieryńska *et al*, 2022) . Todo esto se mantiene en equilibrio debido a comunicaciones complejas entre esta microbiota y las CE (Okumura & Takeda, 2017).

En la barrera epitelial existen diferentes uniones intercelulares como las llamadas “tight junctions” (TJ) (zonula occludens), “adherens junctions” (AJ) (*zonula adherens*) y los desmosomas (*macula adherens*). Las AJ y los desmosomas juegan un papel mecánico de adhesión entre CE, mientras que las TJ no solo son uniones físicas que protegen frente al paso de microorganismos, sino que sellan más fuertemente el espacio paracelular, restringiendo el transporte de moléculas hidrofílicas (Chelakkot *et al*, 2018). Estas TJ son unos complejos proteicos que han adquirido gran interés recientemente debido a la complejidad y especificidad de sus funciones dentro del mantenimiento de la barrera intestinal y del equilibrio en la permeabilidad intestinal (**Tabla 1**) (Zihni *et al*, 2016) .

**Tabla 1.** Componentes y funciones del complejo de uniones intercelulares apical

<b>Tight Junctions (TJ)</b>	<b>Función</b>
<b>Ocludinas</b>	Aumento de densidad de TJ
<b>Claudinas</b>	Formación de TJ y barrera epitelial Aumento de densidad de TJ Organización del citoesqueleto
<b>Junctional Adhesion Molecules (JAM)</b>	Mantenimiento de TJ Papel en la regulación de la barrera intestinal
<b>Adherens Junctions (AJ)</b>	<b>Función</b>
<b>Nectina-Afadina</b>	Organización y maduración de AJ
<b>E-Cadherina - <math>\beta</math>-catenina</b>	Interacción con componentes del citoesqueleto Organización y mantenimiento de AJ
<b>Desmosomas</b>	<b>Función</b>
	Placas de queratina para mantener la unión intercelular



El gluten parece jugar un papel tóxico directo sobre la barrera intestinal, provocando defectos en la polaridad celular al afectar a las TJ, aumentando la permeabilidad paracelular, incluso en estadios muy precoces de la EC (Schumann *et al*, 2012). El aumento de la permeabilidad por afectación directa de la gliadina fue confirmado *in vivo*, demostrando una regulación al alza de zonulinas en pacientes celíacos frente a controles, las cuales abren de forma reversible las TJ (Drago *et al*, 2006). De esta forma, la ingesta de gluten parece inducir defectos en la estructura de la barrera intestinal, aumentando su permeabilidad y favoreciendo el paso de péptidos de gluten no digeridos hacia la lámina propia del epitelio intestinal (Jauregi-Miguel, 2021).

#### 1.2.4. Otros factores

El desencadenamiento de la respuesta inmunitaria frente al gluten no solo puede explicarse por la predisposición genética o por las alteraciones en la permeabilidad intestinal, sino que deben existir otros factores hasta ahora desconocidos. Si bien se han propuesto otros factores que pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad y, aunque existen datos contradictorios para algunos de ellos, los relacionados con el mayor riesgo son los siguientes:

#### *Edad de introducción del gluten en la dieta*

En 1982, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), indicó que el gluten no debería ser introducido en la dieta de los lactantes antes de los 4 meses de edad e incluso podía ser aconsejable posponerlo hasta los 6 meses, y recomendó introducirlo gradualmente mientras el niño recibe lactancia materna ya que se pensaba que la sensibilización al gluten podía ser inducida más fácilmente en el lactante pequeño, especialmente en los alimentados artificialmente. En 2008, la ESPGHAN actualizó la recomendación que fue corroborada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y estableció evitar la introducción tanto precoz (<4 meses) como tardía (>7 meses) del gluten, y señaló la importancia de introducirlo gradualmente al mismo tiempo que el lactante recibe lactancia materna (Agostoni *et al*, 2008). Posteriormente, un grupo de expertos revisó estas recomendaciones, concluyendo que, si bien no existe suficiente evidencia científica para establecer recomendaciones categóricas, se consensúa que no se debería introducir el gluten antes de los 4 meses de edad, aunque sería recomendable introducirlo alrededor

de los 5-6 meses de vida, siempre en pequeñas cantidades y aumentando la dosis de forma muy gradual (Ribes Koninckx *et al*, 2015). En 2016, la ESPGHAN sentó las recomendaciones de iniciar la ingesta de gluten entre los 4 y los 12 meses de edad, siempre de forma paulatina para minimizar riesgo de desarrollo de fenómenos de autoinmunidad, aunque sin aclarar la cantidad recomendada de gluten (Szajewska *et al*, 2016).

El estudio *Enquiring About Tolerance* (EAT) desarrollado por varios centros de investigación de Reino Unido con la colaboración de centros de Estados Unidos retoma la importancia del momento en el que se introduce el gluten en la dieta de los pacientes como un factor determinante en el desarrollo de la EC. Los autores han postulado que introducir gluten de forma precoz, a los 4 meses de edad pudiera resultar beneficioso para prevenir el futuro desarrollo de EC (Logan *et al*, 2020). Sin embargo, dadas las limitaciones del estudio, estos resultados deben ser tomados con cautela y repetidos en estudios futuros para poder establecer su verdadero rol en la prevención del desarrollo de EC.

### *Lactancia materna*

Más allá de la edad de introducción del gluten en la dieta como factor favorecedor del desarrollo de la EC, también suscita gran interés el papel de la lactancia materna en la prevención de la EC. Aunque clásicamente se ha considerado la lactancia materna como uno de los principales factores protectores frente a la EC, se ha comprobado recientemente que tanto la lactancia materna exclusiva como la lactancia mixta, no suponen en el desarrollo de EC (Auricchio & Troncone, 2021).

El interés de la lactancia materna en la EC proviene por sus evidentes efectos beneficiosos sobre el desarrollo de la microbiota intestinal ya que se ha estudiado mucho el papel de la microbiota intestinal en la prevención de la EC (Duale *et al*, 2022; Wu *et al*, 2021). Así, Leonard *et al* demostraron que en niños con EC existe disbiosis (Leonard *et al*, 2021). También se ha visto que la microbiota intestinal favorece la hidrólisis de los péptidos de gliadina (Schiepatti *et al*, 2021). Por ello, se piensa que los probióticos pueden ser beneficiosos en la EC ya que favorecerían la fragmentación de los péptidos de gliadina, siendo capaces de reparar las TJ, y, además, juegan un papel fundamental en la homeostasis de la microbiota bacteriana, regulando las respuestas

inmunes innatas y adaptativas (Chibbar & Dieleman, 2019). No obstante, los estudios sobre el papel de los probióticos en EC en humanos son aún limitados.

### *Infecciones en la infancia*

Diferentes infecciones víricas en los primeros años de vida se han relacionado con la EC como las producidas por el adenovirus, rotavirus, enterovirus o reovirus (Fulci *et al*, 2021). No obstante, el mecanismo de acción por el que esto se produce no es bien conocido. Se ha especulado con una pérdida de tolerancia oral por parte de las células dendríticas provocada por la infección vírica, lo que favorecería la desregulación de células T, favoreciendo la aparición de respuestas inflamatorias por parte de las células CD4, producción de citoquinas proinflamatorias, y regulación a la baja de células T reguladoras y T helper, lo que, en un entorno genético adecuado, podría favorecer el desarrollo de EC (Brown *et al*, 2018).

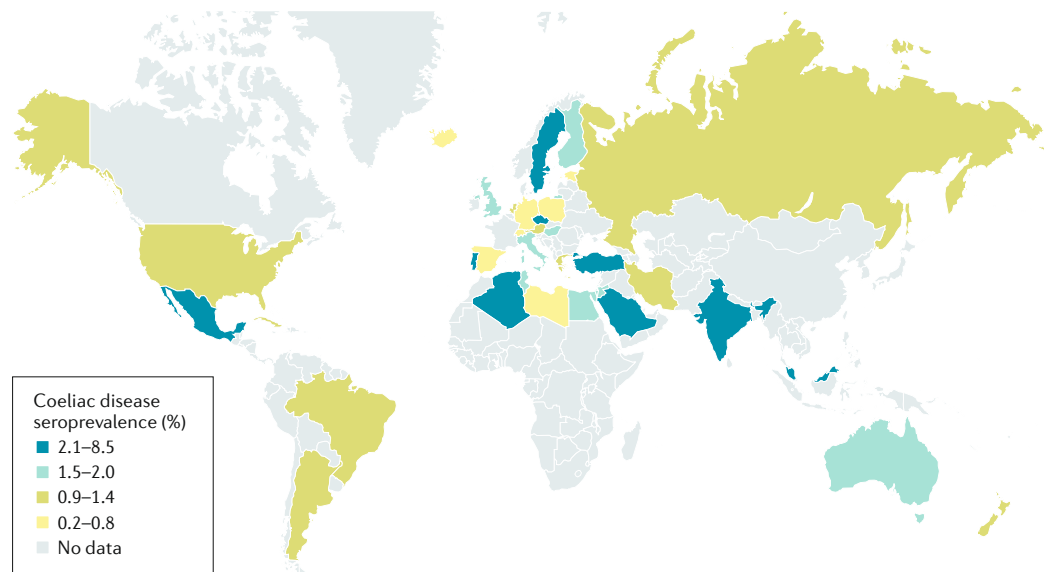
Asimismo, bacterias como *Helicobacter pylori* (Yue *et al*, 2022) o incluso infestaciones por parásitos (Croese *et al*, 2020) se han visto implicados en la patogénesis, aunque sin conocer claramente cuál puede ser su papel en el desarrollo de EC. En un reciente metaanálisis, el 0,22% de los niños expuestos a antibióticos por infecciones bacterianas desarrollaban posteriormente EC frente al 0,23% de los niños que no habían tomado antibióticos, por lo que el papel directo de estos no se puede confirmar (Duong *et al*, 2022).

### **1.3. Epidemiología**

La mayoría de los estudios epidemiológicos poblacionales sobre la prevalencia de la EC se basan en datos serológicos. A pesar de que en las últimas décadas se observa una tendencia a un aumento en el número de pacientes diagnosticados debido a un mayor conocimiento de la enfermedad, y mejores herramientas diagnósticas y de detección precoz, el cálculo real de incidencias y prevalencias de la EC no es una tarea sencilla. Se estima que la EC se asemeja a un iceberg, en el cual solamente disponemos de información de una mínima parte que asoma a través de su superficie, orientando a que la prevalencia real de la enfermedad es mucho mayor, pero inaccesible debido a que la mayoría de los pacientes permanecen sin diagnosticar (Olano, 2021). Así, uno de los grandes problemas de la EC es la cantidad de pacientes infradiagnosticados que se estiman que deben existir (Makharia *et al*, 2022). Existen además otras dificultades

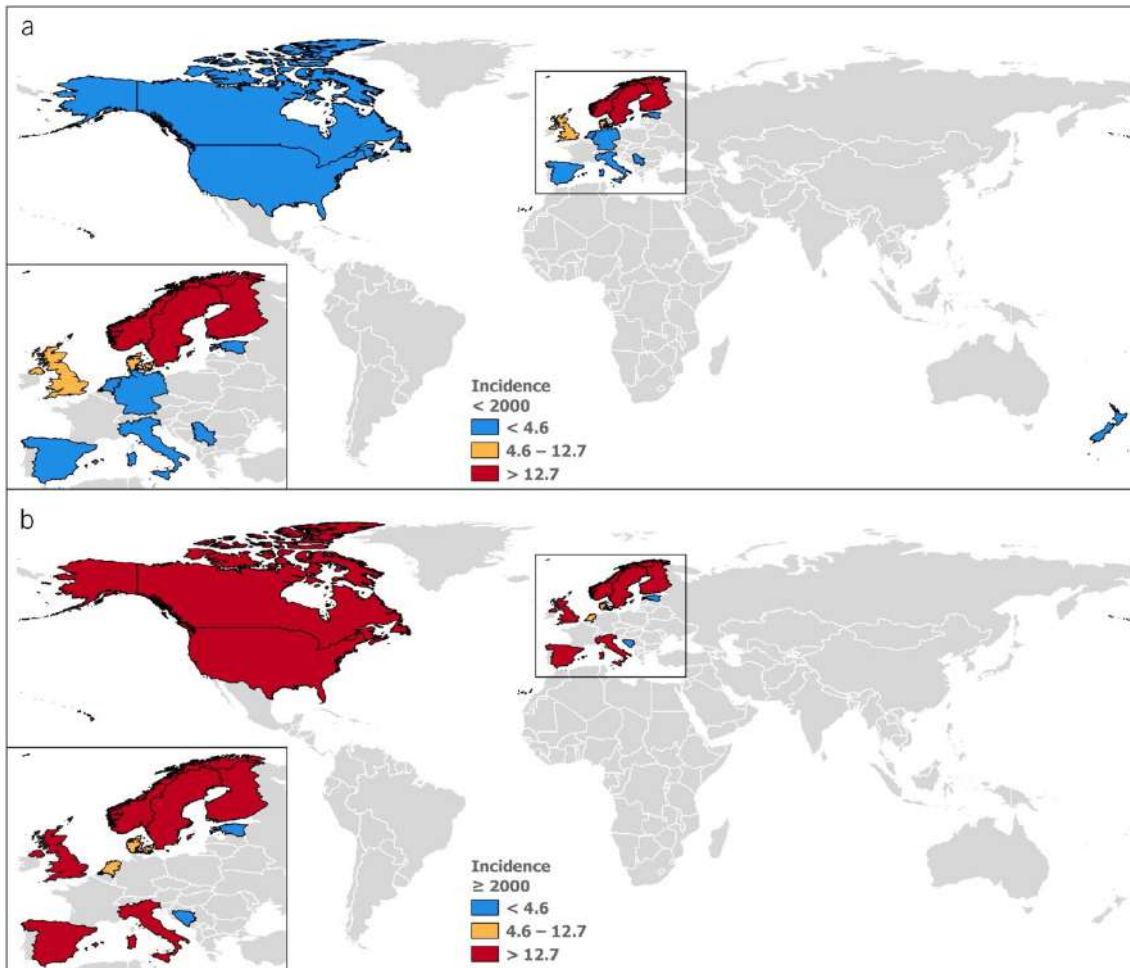
añadidas a estos estudios epidemiológicos dado que los criterios diagnósticos usados en los diferentes estudios no son uniformes y que el estudio serológico requiere confirmación histológica, así como la influencia de la edad, existiendo estudios orientados hacia edades pediátricas y otros en los que se estudian de forma conjunta niños y adultos.

La prevalencia mundial de la EC se estima en torno al 1,4%, aunque existen diferencias en la prevalencia dependiendo del área geográfica. Además, esta cifra baja hasta el 0,7% si se analiza solamente la prevalencia según datos de atrofia vellositaria confirmada (Singh *et al*, 2018). Hasta hace relativamente poco tiempo, se pensaba que la EC era una enfermedad limitada o predominante en los países desarrollados del Norte y Oeste de Europa, mientras que su prevalencia era relativamente más baja en Oriente Medio, Norte de África e incluso en Norteamérica. Recientemente se ha reportado una prevalencia en torno al 1,3% en América del Sur y hasta el 1,8% en Asia (Singh *et al*, 2018). Estas diferencias pueden indicar que deben estar implicados factores genéticos y raciales que expliquen estas variaciones de prevalencia a nivel global. Por ello, se han estudiado diferencias en la prevalencia de haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 en diferentes poblaciones. La presencia de estos haplotipos es un factor necesario, aunque no suficiente para el desarrollo de la EC, por lo que el estudio de prevalencia de estos haplotipos puede orientar, aunque no confirmar, qué poblaciones con mayor presencia de ellos pudieran tener tasas de EC más prevalentes (Lebwohl *et al*, 2018). Así, la prevalencia en países de Europa Occidental, Norte de África y Norteamérica oscilan entre el 5-20% de HLA-DQ2 y un 5-10% de HLA-DQ8, siendo esta prevalencia bastante más baja en Oriente y África subsahariana (Kang *et al*, 2013). Recientemente se han hecho estudios de seroprevalencia mediante análisis de anticuerpos que muestran diferencias sensibles entre zonas (**Figura 3**) (Lindfors *et al*, 2019).



**Figura 3. Prevalencia mundial de la EC según datos serológicos** (Lindfors *et al*, 2019)

En cuanto a la incidencia, la inmensa mayoría de los estudios coinciden en que es creciente en la mayoría de las regiones, aunque en otras se mantiene relativamente estable (**Figura 4**). Así, los datos oscilan entre 0,6 nuevos casos / 100000 habitantes /año en Holanda (Jansen *et al*, 1993) frente a 22,3 nuevos casos / 100000 habitantes /año en Irlanda del Norte (West *et al*, 2014). No obstante, esto es muy difícil de calcular, ya que la heterogeneidad de fechas de inclusión de datos, de métodos usados y de diferentes regiones en sí hace que sea difícil comparar estudios más allá de ofrecer datos a largo plazo en una región concreta (King *et al*, 2020; Makharia *et al*, 2022).



**Figura 4.** Diferencias geográficas en la incidencia (100000 personas/ año) de Enfermedad Celiaca antes (a) y después (b) del año 2000. Mapa interactivo en la web (<https://wpsites.ucalgary.ca/gilkaplan/global-celiac-disease-incidence/>)

La prevalencia de EC en España en el año 2000 se estableció muy alta en las regiones del norte, calculándose una tasa de prevalencia de 1/389 habitantes (Riestra *et al*, 2000). Varios años después, se publicaron datos de prevalencia en la Comunidad de Madrid realizados usando sangre de donantes sanos con unos resultados similares de 1/370 habitantes (García Novo *et al*, 2007).

Un estudio retrospectivo de prevalencia e incidencia en población pediátrica en la provincia de Cáceres en el año 2003 comparó los datos de 2 décadas consecutivas, obteniendo unas cifras de incidencia de 6,84 x 100.000 habitantes durante el primer periodo y 16,04 x 100.000 habitantes durante el segundo, demostrando un aumento de incidencia de más del doble a lo largo de 20 años (López-Rodríguez *et al*, 2007). En un segundo estudio de tipo prospectivo, analizaron la prevalencia de anti-tTG en recién

nacidos sanos a lo largo de diferentes periodos desde el nacimiento, estimando una prevalencia de 1/118 recién nacidos, mostrando cifras muy elevadas de prevalencia respecto a otros países del entorno (Castaño *et al*, 2004) lo que provocó la realización de un registro multicéntrico nacional de pacientes con EC establecida, llegándose a la conclusión que la incidencia en España de nuevos casos de celiaquía se establece en 54 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año (Cilleruelo *et al*, 2014) .

La EC tiene una predilección de aparición en ciertos subgrupos de pacientes tales como aquellos que padecen otras enfermedades autoinmunes, los que tienen ciertas enfermedades genéticas y, especialmente significativo el caso de los familiares de primer y segundo grado. En la **Tabla 2** se detallan los denominados “grupos de riesgo” (Kumral & Syed, 2020). En nuestro país se han llevado a cabo estudios de prevalencia en pacientes con Síndrome de Down, con resultados similares a otros publicados en la literatura y realizados en otros países (Carnicer *et al*, 2001).

**Tabla 2.** Grupos de riesgo para el desarrollo de la EC.

<u><i>Enfermedades Autoinmunes:</i></u>
<b>Diabetes Mellitus (DM) tipo I</b>
<b>Tiroiditis Autoinmune</b>
<b>Artritis Reumatoide (AR)</b>
<b>Hepatitis Autoinmune (HAI)</b>
<b>Síndrome de Sjögren</b>
<b>Miocardopatía dilatada</b>
<b>Nefropatía IgA</b>
<u><i>Enfermedades Genéticas:</i></u>
<b>Síndrome de Down</b>
<b>Síndrome de Turner</b>
<b>Síndrome de Williams</b>
<b>Déficit de Inmunoglobulina A (IgA)</b>

#### 1.4. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la EC es muy heterogénea, habiéndose considerado como una gran simuladora, dado el gran abanico de síntomas con los que puede presentarse, algunos de ellos contrapuestos, lo que puede dificultar la sospecha de esta y el retraso del diagnóstico. Como se observa en la **Tabla 3**, es una enfermedad multiorgánica y, por ello, el patrón de síntomas es extenso (Raiteri *et al*, 2022). En el año 2013 se consensuaron los Criterios de Oslo que describen una serie de síntomas gastrointestinales y extraintestinales. Estos se añadieron a las manifestaciones clásicas que se atribuían a la EC tradicionalmente hasta la fecha, denominándose a los nuevos síntomas como síntomas “no clásicos” (Ludvigsson *et al*, 2013).

En cuanto a los síntomas digestivos, en la primera infancia son frecuentes al diagnóstico. Los pacientes que debutan con diarrea suelen tener de 4 a 10 deposiciones al día, de consistencia blanda o pastosa, explosivas y malolientes. La diarrea está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes al diagnóstico (Martínez de Zabarte *et al*, 2016). Los síntomas clínicos digestivos clásicos no son los más frecuentes (Durazzo *et al*, 2022).

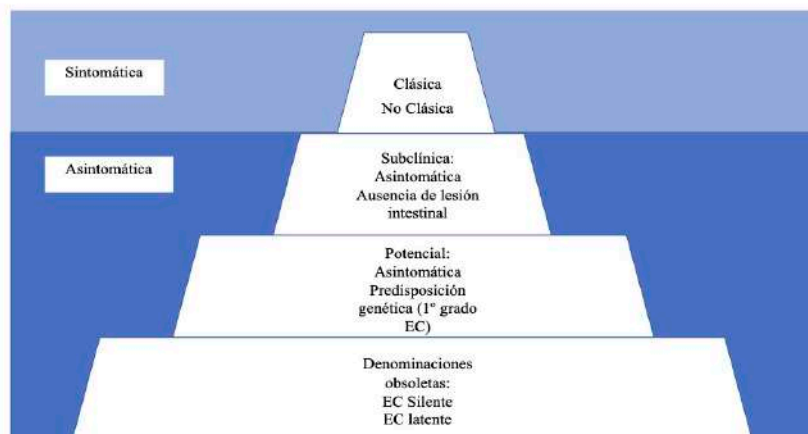
En la actualidad la prevalencia de síntomas extradigestivos es mayor que la de las manifestaciones digestivas en el momento del diagnóstico. Este cambio no se sabe si se debe a un verdadero cambio en la forma de presentación o a la mejoría en el conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos (Rubín & Crowe, 2020).



**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas más frecuentes en la EC

Manifestaciones gastrointestinales	Manifestaciones extraintestinales
Diarrea	Anemia ferropénica
Falta de crecimiento (niños)	Pérdida de masa muscular
Pérdida de peso	Edemas
Hinchazón	Baja estatura (niños)
Dolor abdominal crónico	Retraso de la pubertad (niños)
Distensión abdominal	Amenorrea
Estreñimiento	Irritabilidad, depresión
Vómitos	Fatiga crónica
	Epilepsia
	Neuropatía periférica
	Dolor muscular / articular
	Elevación de transaminasas
	Estomatitis aftosa
	Abortos de repetición
	Disminución de masa ósea

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la EC ha llevado a cabo cambios en la terminología y en el manejo clínico de la misma. Sin embargo, debido a la heterogeneidad en la presentación clínica de la EC, se ha intentado comparar la EC como un “iceberg”, en el que por encima de la superficie vemos una mínima parte de los pacientes, que son habitualmente los pacientes sintomáticos, mientras que por debajo se encuentran los pacientes asintomáticos, que son la mayoría (**Figura 5**).



**Figura 5.** Teoría del “iceberg celiaco”

## 1.5. Diagnóstico

Dada la heterogeneidad de síntomas de la EC en su presentación es muy complejo el diagnóstico solamente basado en los síntomas clínicos. Por ello, el diagnóstico de la EC se establece en base a criterios clínicos, junto a datos serológicos y anatomopatológicos mediante el análisis de biopsia duodenal compatibles, todo ello dentro de un entorno genético compatible.

### 1.5.1. Anticuerpos séricos específicos

Los marcadores serológicos permiten la identificación de los pacientes con gran probabilidad de padecer EC por cuadro clínico sugerente o bien por pertenecer a poblaciones de riesgo.

#### *Anti-transglutaminasa tisular*

La enzima tTG se identificó en 1997 como el auténtico autoantígeno en la EC, demostrándose la presencia de anticuerpos de clase IgA e IgG anti-tTG circulantes en pacientes con EC activa (Dieterich *et al*, 1997). Las concentraciones elevadas de este anticuerpo, sobre todo si exceden 10 veces el valor normal, se asocian a un daño histológico y endoscópico más grave y a la presencia de anemia (Ziv-Baran *et al*, 2021). La sensibilidad y especificidad de los anti-tTG IgA es superior al 95% y 90%, respectivamente (Lewis & Scott, 2010).

#### *Anticuerpos anti-péptidos de gliadina*

Los anticuerpos anti-gliadina (AGA) están dirigidos contra determinantes antigénicos de la alfa-gliadina y su presencia indica sensibilización al gluten, pero no necesariamente lesión intestinal ya que se pueden encontrar en otras enfermedades (esofagitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, intolerancia a proteínas de leche de vaca, etc.). La sensibilidad es mayor en menores de 2 años (Bizzaro *et al*, 2007).

### *Anticuerpos anti-endomisio*

Los anticuerpos anti-endomisio (EMA) son anticuerpos frente al endomisio, que es el tejido amorfo que rodea las fibras musculares lisas y, además son anticuerpos frente a la tTG extracelular, por lo que miden lo mismo que los anti- tTG. Los anti-EMA, tienen una sensibilidad relativamente baja (80-90%), pero su especificidad es próxima al 100%, sin embargo, precisan de técnicas de laboratorio más complejas y dependen de la experiencia del personal de laboratorio, quedando como test de segunda línea adecuados para confirmar la sospecha clínica (Al-Toma *et al*, 2019).

### *Anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina*

Los anticuerpos frente a los péptidos deaminados de gliadina (anti-PDG) han reemplazado a las pruebas clásicas de AGA ya que tienen una precisión diagnóstica considerablemente mayor que los AGA, especialmente en la clase IgG en pacientes con deficiencia selectiva de IgA (Mozo *et al*, 2012). La combinación de IgG anti-PDG con IgA anti-tTG positivos muestran una mayor sensibilidad que una sola prueba, con muy alta especificidad (Brusca, 2015).

Aunque los anti-PDG son considerados menos sensibles o específicos para la detección de la EC con respecto los anti-tTG y anti-EMA, sin embargo, en los niños de menos de 2 años, el uso combinado de la IgA anti-tTG y la IgG PDG es la mejor prueba de cribado de la EC con un incremento de la sensibilidad diagnóstica (Ortiz *et al*, 2019; Catassi *et al*, 2021).

Los anti-tTG tienen una sensibilidad y especificidad superior a la de los anti-AGA y similar a la de los anti-EMA, demostrándose una sensibilidad y especificidad no inferior al 95% (Barker *et al*, 2005) .

### **1.5.2. Histología**

En cuanto al estudio histológico, el hallazgo específico, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria grave (atrofia subtotal) con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE). Aunque ya en la década de los 50 se estableció que la atrofia vellositaria era la lesión típica en la EC (Sakula & Shiner,

1957), no fue hasta 1992 cuando Marsh propuso una clasificación en 4 estadios en función del grado de atrofia y de la infiltración de LIE (Marsh, 1992) (**Tabla 4**). Solo las lesiones tipo II, III y IV se consideran consistentes para el diagnóstico de EC.

**Tabla 4.** Clasificación de Marsh (Marsh et al, 1992).

Tipo de lesión	Características
<b>I (infiltrativa)</b>	Arquitectura mucosa normal Aumento de LIE
<b>II (Hiperplásica)</b>	Aumento de profundidad de las criptas Ausencia de aplanamiento de las vellosidades
<b>III (Destructiva)</b>	Atrofia vellositaria Hipertrofia de las criptas
<b>IV (Hipoplásica)</b>	Atrofia vellositaria Criptas de tamaño normal Ausencia de LIE

La clasificación propuesta por Marsh fue posteriormente modificada por Oberhuber y colaboradores (1999) en la cual se realiza una subclasificación de la lesión tipo III en tres grados diferentes (a,b,c) en función de la intensidad de la atrofia vellositaria (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Clasificación de Oberhuber (Oberhuber et al, 1999).

Lesión tipo III	Características
<b>IIIa</b>	Atrofia parcial de vellosidades. Vellosidades acortadas y romas. Leve infiltración linfocitaria. Criptas alargadas e hiperplásicas
<b>IIIb</b>	Atrofia subtotal de vellosidades, aunque aún reconocibles. Criptas alargadas con células epiteliales inmaduras. Células inflamatorias
<b>IIIc</b>	Atrofia vellositaria total. Criptas severamente hiperplásicas y con infiltrado inflamatorio

No obstante, no existe unanimidad en cuanto a qué clasificación es mejor usar. De hecho, siguen existiendo controversias y nuevas propuestas de clasificación, como la de Ensari del año 2010 (Ensari et al, 2010) que clasifica en grupos superponibles a los de la clasificación de Corazza (Corazza et al, 2007) (**Tabla 6**), y cuya aportación es la ya reflejada anteriormente por este que las lesiones clásicas tipo II y IV de Marsh quedaban obsoletas. Aunque por su simplicidad, estas últimas clasificaciones pudieran ser las recomendadas, no parecen existir diferencias en cuanto a su capacidad para discriminar

el grado de lesión en los pacientes con EC (Özakıncı *et al*, 2016). Todas estas clasificaciones deberían ayudar a evitar la disparidad de criterios y diferentes formas de actuación entre patólogos a la hora de establecer sus diagnósticos, ya que, a pesar de ellas, la variabilidad inter observador es elevada (Arguelles-Grande *et al*, 2012) .

**Tabla 6.** Clasificación de Corazza y correspondencia con otras clasificaciones (Corazza *et al*, 2007).

Clasificación de Corazza	Características	Concordancia con Marsh	Concordancia con Oberhuber
<b>A</b>	Ausencia de atrofia vellositaria	1	1
	Aumento de LIE Aumento de profundidad de las criptas	2	2
<b>B1</b>	Relación vellosidad-cripta < 3:1 Atrofia vellositaria parcial	3	3a
<b>B2</b>	Sin vellosidad detectable. Criptas severamente hiperplásicas y con infiltrado inflamatorio	3	3b
			3c

### 1.5.3. Marcadores genéticos

Dado que la EC es una enfermedad de origen genético como ya se ha mencionado previamente, el estudio de los alelos implicados en la EC es importante determinarlos cuando la sospecha diagnóstica existe. La gran mayoría de los celíacos presentan HLA-DQ2 y/o DQ8 positivos, sin embargo, solo un 3% de ellos desarrollan la EC. Por ello, el ser DQ2 y/o DQ8 positivo tiene poca especificidad para el diagnóstico de EC. Sin embargo, en individuos no DQ2 /DQ8 el desarrollo de EC es muy improbable. El estudio del haplotipo HLA serviría principalmente para descartar la EC (Husby *et al*, 2012) .

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son los alelos HLA-DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2) y HLA-DQB1\*0302 (DQ8), que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica y la evolución de la lesión intestinal. De esta forma, el estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el estudio inicial para el diagnóstico de la EC. Estaría indicado en los casos que

presentan una clínica compatible con EC y anticuerpos positivos. Podría ser muy útil en determinadas situaciones para confirmar o descartar la EC y ayudar en el diagnóstico diferencial.

## 2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

### 2.1. Terapia dietética: dieta sin gluten

Hasta la fecha, el único tratamiento válido y efectivo para la EC es la adherencia estricta a la DSG de por vida (Bascañán *et al*, 2017). El seguimiento de la DSG implica la eliminación de cualquier alimento en cuya elaboración se hayan utilizado cereales con gluten y sus derivados como materia prima principal, como aditivo o como traza.

#### 2.1.1. Desafíos en la exposición al gluten

La normativa europea vigente obliga al etiquetado de los productos “sin gluten” como aquellos que contienen < 20 mg/Kg de producto (*Reglamento de Ejecución (UE) No 828/2014 de La Comisión de 30 de Julio de 2014 Relativo a Los Requisitos Para La Transmisión de Información a Los Consumidores Sobre La Ausencia o La Presencia Reducida de Gluten En Los Alimentos. Diario Oficial de La Unión Europea.*).

La inclusión de la avena en la DSG es un tema controvertido debido a sus excelentes propiedades y perfil nutricional (Spector Cohen *et al*, 2019) En un estudio llevado a cabo por Fric y colaboradores (Fric *et al*, 2011) concluyeron que una parte de la población celiaca no tolera la avena, mientras que la mayoría podría hacerlo siempre que esté libre de contaminación. Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto que las aveninas pueden desencadenar una respuesta inmunológica, similar a la respuesta producida por el trigo, centeno o cebada dado que ciertas variedades de avena contienen epítomos similares al 33-mer (Comino *et al*, 2011; Real *et al*, 2012; Comino *et al*, 2013). Por este motivo, la regulaciones del consumo de avena en la DSG no son uniformes y dependen de cada país.

El establecimiento de la dosis máxima de gluten que un celiaco puede ingerir es complejo. Algunos autores indican que la ingesta máxima tolerable de gluten debería estar entre 10 y 30 mg al día (Cohen *et al*, 2019). No obstante, parece que cantidades de gluten por debajo de 10 mg/día pudieran ser las más seguras, aunque a día de hoy esta afirmación

no puede ser generalizada (Aljada *et al*, 2021). Pero no es sólo la cantidad de gluten lo que preocupa ya que los estudios actuales se centran en comprender el efecto acumulativo del gluten en las personas con EC incluso cuando la ingesta de gluten es tan baja como 50 mg al día propuesta por Catassi y colaboradores (Catassi *et al*, 2007) por las diferencias en sensibilidad de los individuos celíacos (Hischenhuber *et al*, 2006; Lähdeaho *et al*, 2011).

No obstante, la piedra angular en el seguimiento de la DSG es la contaminación cruzada de los productos “sin gluten” ya que una dieta “cero gluten” es muy compleja de seguir debido al gluten oculto en productos como ciertos medicamentos o cosméticos o, simplemente por el propio desconocimiento del manejo del gluten en hostelería, e incluso por la falta de apoyo del entorno (Wieser *et al*, 2021; Segura, *et al*, 2021). Estudios recientes han demostrado la ingesta de gluten en pacientes celíacos fuertemente adheridos a DSG (Stefanolo *et al*, 2021) incluso en cantidades tan elevadas como de 141 mg/día (Syage *et al*, 2018)

Otro desafío importante en la DSG es el coste de los productos sin gluten. Los cereales son un producto básico en la alimentación humana. Su alta producción a nivel mundial, su elevada disponibilidad como fuente de energía y su relativo bajo coste hace que sea un producto indispensable en la salud alimentaria en todo el mundo. Por ello, es fácil pensar que la producción de eliminar el gluten de estos cereales para ofrecer productos “gluten-free” es un proceso costoso y, por tanto, el precio de adquisición de estos es sustancialmente más elevado que los productos de una dieta estándar, provocando esto un detrimento en la capacidad adquisitiva y de ahorro de los pacientes con EC que se adhieren a una estricta DSG (Stevens & Rashid, 2008; Abu-Janb *et al*, 2020) .

### 2.1.2. Adherencia a la dieta sin gluten

El mantenimiento de una estricta DSG no es fácil de mantener a largo plazo debido a factores sociales, psicológicos, e incluso de palatibilidad de muchos productos sin gluten que los hacen menos atractivos (Lindfors *et al*, 2019). De esta forma, los factores que se han asociado a una peor adherencia a la DSG incluyen el diagnóstico durante la adolescencia, un peor estatus socioeconómico, factores de cultura gastronómica locales y ser un viajero frecuente, entre otros (Villafuerte-Gálvez *et al*, 2015). Alrededor del 50% de los pacientes en DSG confiesan trasgresiones e incumplimiento de la misma (Silvester

*et al*, 2016), aunque se han descrito tasas de hasta más del 90% (Muhammad *et al*, 2019). Estas tasas son difíciles de evaluar debido a que muchos de estos estudios están realizados con cuestionarios de auto cumplimentación, por lo que probablemente estas cifras deben ser mucho más elevadas. Entre estos, la ingesta inadvertida de gluten es la causa más frecuente de estas trasgresiones dietéticas, ya que la autopercepción de la ingesta de gluten suele ser frecuentemente sobrevalorada por los pacientes (Veeraraghavan *et al*, 2021). A pesar de esta falta de adherencia, muchos pacientes permanecen asintomáticos, lo que puede hacer llevar a la falsa creencia de que es posible consumir gluten por parte de un paciente con EC ya que, en un estudio reciente se demuestra que, aunque los síntomas clínicos suelen remitir rápidamente, el daño histológico puede permanecer años después del inicio de la DSG (Fernández-Bañares *et al*, 2021).

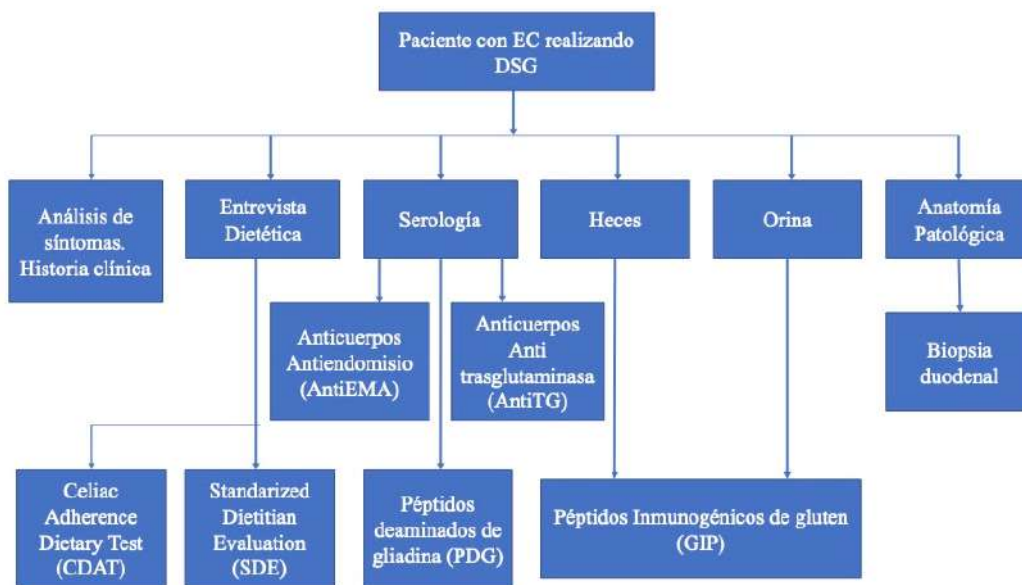
### 2.1.3. Monitorización de la dieta sin gluten

La monitorización del cumplimiento de una estricta DSG es compleja de realizar por parte de los profesionales y controvertida en relación con el tiempo de seguimiento, su duración y como realizarla.

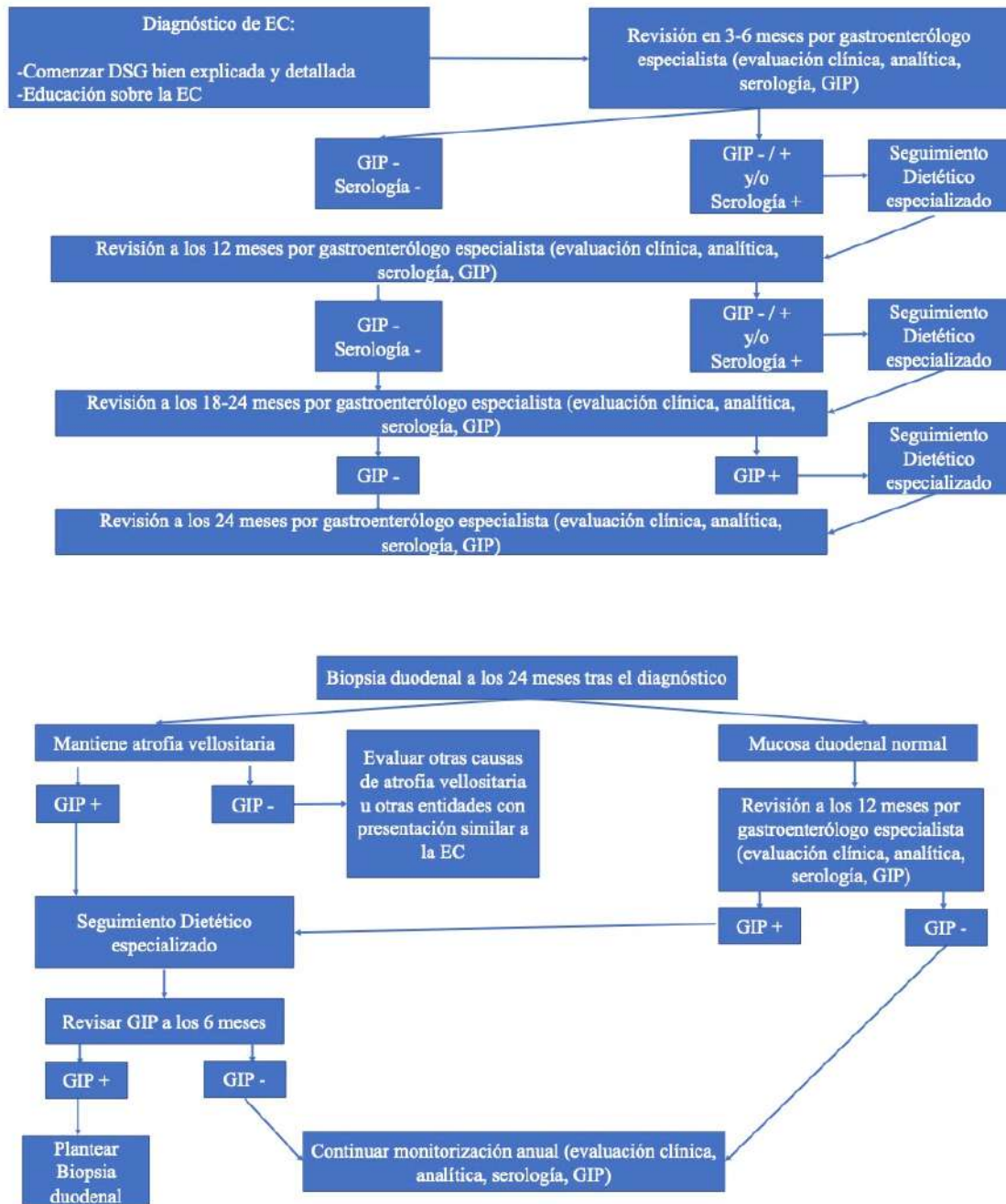
En Europa existen recomendaciones en la edad pediátrica de realizar un seguimiento cada 3-6 meses durante el primer año, y posteriormente, una vez que los síntomas se hayan resuelto y la serología se haya normalizado, programar visitas anuales (Al-Toma *et al*, 2019), por lo que parece razonable exportar estos tiempos de seguimiento a los pacientes en edad adulta. No obstante, existe un grupo de pacientes celíacos a los que actualmente se les denomina “respondedores lentos” que responden a más largo plazo o bien cuando se corrige la causa subyacente que lo provoca. De esta forma, enfermedades que pueden provocar estados de malabsorción, tan frecuentes como el sobrecrecimiento bacteriano (Safi *et al*, 2020), Enfermedad Inflamatoria intestinal, linfoma intestinal, esprúe tropical, Síndrome de Zollinger-Ellison, Enfermedad de Whipple o estados de malnutrición, así como enfermedades infecciosas como la tuberculosis intestinal o la giardiasis también pueden alterar esta respuesta a DSG. Muchas veces la EC va asociada a síntomas asociados a intolerancia a lactosa o fructosa, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome de intestino irritable, alergias alimentarias o colitis linfocítica, por lo que si no se resuelven estos problemas previamente, pueden hacer que la DSG sea insuficiente (Veeraraghavan *et al*, 2021; Baggus *et al*, 2019).



En cuanto a cómo realizar ese seguimiento, hasta la fecha se usa una combinación de seguimiento pautado con el servicio de Nutrición, evaluación sintomática, junto a determinación analítica con serología celiaca, seguimiento con biopsias duodenales en pacientes seleccionados y cuestionarios específicos (Rodrigo *et al*, 2018) (**Figura 6**). Recientemente, estudios realizados por Ruíz-Carnicer y colaboradores (Ruiz-Carnicer *et al*, 2020) han propuesto un nuevo algoritmo de seguimiento de los pacientes celiacos incluyendo la determinación de GIP (**Figura 7**).



**Figura 6.** Métodos para evaluar el cumplimiento de la DSG (adaptada de Rodrigo *et al*, 2018)



**Figura 7.** Algoritmo propuesto para el seguimiento de pacientes con EC (adaptada de Ruíz Carnicer et al, 2020)

2.1.3.1. Seguimiento serológico

El análisis serológico de los anticuerpos específicos de la EC es una herramienta es muy útil en el diagnóstico de la EC y durante muchos años ha sido utilizada también para evaluar su evolución. Desde hace años se ha visto como los anti-tTG permanecen elevados en pacientes que no realizan DSG, mientras que su tasa disminuye sobremanera

en pacientes adherentes a DSG (Bazzigaluppi *et al*, 2005) .De esta forma, es fácil pensar que, si se dispone de herramientas serológicas muy sensibles y específicas para ayudar al diagnóstico de EC, estas debieran ser útiles asimismo para la monitorización de la DSG en pacientes celíacos (Husby *et al*, 2012) .

En primer lugar, los AntiPDG resurgieron el interés por la medición de estos anticuerpos, una vez que los anticuerpos antigliadina clásicos parecían estar del todo superados por los AntiEMA y los Anti-tTG, para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EC, mostrando altas sensibilidad y especificidad (Kaukinen *et al*, 2007) . De esta forma, cuando son estudiados para la monitorización de la enfermedad y, por tanto, de la adherencia o no a la DSG, los AntiPDG mostraron una sensibilidad y especificidad cercanas al 90% para predecir cumplimiento de la dieta y buena evolución clínica de la enfermedad (Monzani *et al*, 2011) . Evidentemente, los AGA “clásicos” no son útiles para la monitorización de la DSG en pacientes celíacos debido probablemente a su baja especificidad (Giersiepen *et al*, 2012; Husby *et al*, 2020; Husby *et al*, 2019).

Respecto al papel de los antiEMA y a los Anti-tTG en la monitorización de la adherencia a la DSG, parece que ambos también son útiles para su manejo, si bien, no parecen existir grandes diferencias en cuanto a la sensibilidad y especificidad entre uno y otro como para elegir un solo anticuerpo (Nachman *et al*, 2011) , siendo probablemente lo recomendable realizar una batería serológica completa para poder ser comparada con los niveles al diagnóstico. Además, estos anticuerpos parecen descender a medida que pasa el tiempo, debido probablemente a una mayor adherencia a la DSG con el paso de los años (Trigoni *et al*, 2014). Un reciente metaanálisis demuestra no obstante que la sensibilidad y la especificidad tanto de los antiEMA como de los anti-tTG no son suficientemente elevadas como para basar exclusivamente en ellos la monitorización a largo plazo de los pacientes celíacos en DSG, no siendo capaces de excluir per se la presencia o no de atrofia vellositaria (**Tabla 7**) (Silvester *et al*, 2017) .

**Tabla 7.** Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anticeliaca para evaluar la persistencia de atrofia vellositaria en pacientes en DSG (adaptada de Silvester *et al*, 2017)

	Sensibilidad	Especificidad
<b>Anti-tTG (IgA)</b>	0,50 (95% CI: 0,41-0,60)	0,83 (95% CI: 0,79-0,87)
<b>AntiEMA (IgA)</b>	0,45 (95% CI: 0,34-0,57)	0,91 (95% CI: 0,87-0,94)

La monitorización serológica de forma aislada tiene varias limitaciones. Por un lado, los títulos de anticuerpos tardan bastante tiempo en disminuir, y no disponen de una respuesta inmediata de subida cuando existen trasgresiones puntuales de la DSG (Wieser *et al*, 2021) . También hay que tener en cuenta que un porcentaje no desdeñable de pacientes con EC muestran negatividad en la serología al diagnóstico. Los estudios de prevalencia en este sentido son controvertidos, probablemente debido al uso de diferentes criterios diagnósticos de EC “seronegativa”. Así, Volta *et al* establecen una tasa de seronegatividad en pacientes celíacos del 1,7% (Volta *et al*, 2016) , mientras que otros estudios más antiguos publican tasas de hasta el 24% de pacientes con anticuerpos negativos (Rostami *et al*, 1999) . Es evidente que, si los pacientes presentan serología negativa al diagnóstico, cuando la ingesta de gluten es normal, la utilidad de los mismos para monitorizar la DSG es nula en este subgrupo de pacientes.

Otro factor en contra del uso de forma aislada de la monitorización con antiEMA y/o anti-tTG es su bajo poder discriminante para evaluar atrofia vellositaria. De este modo, un reciente metaanálisis ha demostrado que los títulos de antiEMA y anti-tTG tienen una sensibilidad tan baja como < 50% para detectar atrofia vellositaria persistente, lo que los hace malos candidatos para evaluar realmente la evolución de la EC y la adherencia a la DSG, ya que por sí solos podrían infraestimar la actividad de la EC (Silvester *et al*, 2017).

### 2.1.3.2. Seguimiento sintomático

Es evidente que la no realización de una DSG favorece la persistencia de fenómenos inflamatorios a nivel intestinal y extraintestinal, pudiendo evolucionar a manifestaciones graves como el linfoma intestinal u otras neoplasias. Por ello, el seguimiento clínico periódico se convierte en pieza clave. Sin embargo, existen pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos y en estos casos no sería factible utilizar la respuesta clínica como indicador de la recuperación de la mucosa intestinal y cumplimiento de la DSG. Por otro lado, la ausencia de síntomas no está relacionado con una ausencia de atrofia vellositaria en pacientes en DSG (Mahadev *et al*, 2017). Por tanto, el seguimiento sintomático por sí solo no es suficiente aunque sí estrictamente necesario para la monitorización de la DSG (Kaukinen *et al*, 2007), siendo altamente recomendable las visitas periódicas al especialista en EC para detectar posibles cambios en la sintomatología que pudieran indicar mala evolución, no adherencia estricta a la DSG o

aparición de enfermedades que solapen síntomas con la EC (Rodrigo *et al*, 2018). Por otro lado, la presencia de síntomas no está exenta de subjetividad, por lo que en no pocas ocasiones se hace difícil establecer cuál es la verdadera afectación sintomática de la EC y el efecto real de la DSG sobre esta sintomatología. Para ello, además de la entrevista clínica, pueden ser de utilidad cuestionarios que, si bien no son específicos para la EC, sí han demostrado utilidad para la evaluación sintomática en diferentes enfermedades gastrointestinales, así como en la EC (Hopman *et al*, 2009). Uno de los más usados es el Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Este cuestionario incluye preguntas que inciden en síntomas repartidos en 5 esferas sintomáticas, que son la mala digestión, diarrea, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico y estreñimiento, estando diseñado como respuestas tipo Likert que van del 1 al 7, siendo 1 el mejor estado posible y 7 el peor (Laurikka *et al*, 2016).

### 2.1.3.3. Seguimiento anatomopatológico

La realización de endoscopias seriadas para la toma de biopsias duodenales en el seguimiento del cumplimiento de la DSG es un tema controvertido. No existen guías claras en este sentido y su uso se restringe a su realización cuando la situación clínica de un paciente empeora a pesar de realizar estrictamente DSG (Husby *et al*, 2019).

Aunque se postula que la mucosa se recupera en unos 6 meses tras el inicio de DSG, la mayoría de los adultos tardan años en mostrar una respuesta histológica completa (Freeman, 2017). Además, se han observado también diferencias en la capacidad de regeneración mucosa en los pacientes celíacos en función de la edad al diagnóstico, sexo y tiempo desde el diagnóstico (Freeman, 2017). Por ello, parece recomendable hacer una endoscopia de seguimiento en adultos a 1-2 años de iniciar la DSG para asegurar la recuperación de la mucosa (Moscoso *et al*, 2016).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda el uso de biopsias duodenales seriadas por sí solas para evaluar la adherencia y la relevancia clínica de la DSG en pacientes celíacos (Bai & Ciacci, 2017).

Por ello, la realización de biopsias intestinales se restringe a pacientes que realizan DSG y que presentan síntomas para evaluar el riesgo de ECR y, por tanto, de aparición de neoplasias intestinales, fundamentalmente linfomas, que, por otro lado, son

infrecuentes, y por tanto, no estaría justificada su realización sistemática (Rubio-Tapia *et al*, 2010).

#### *2.1.3.4. Seguimiento nutricional y entrevistas dietéticas*

Los pacientes diagnosticados de EC que en su seguimiento cuentan con apoyo de un experto en dietética y nutrición tienen mayor facilidad para llevar una DSG y, probablemente, esto facilita la adherencia a la misma. El consejo experto, la realización de dietas personalizadas y la información acerca de cuáles pueden ser las fuentes de gluten y de contaminación para así poder ser evitadas se antojan un beneficio extra en el seguimiento de estos pacientes. Además, los pacientes con EC que no estén bien entrenados en la composición alimentaria pueden padecer déficits nutricionales dado que, los pacientes con EC activa pueden presentar malabsorción de vitamina D, calcio, hierro y folato, entre otros. También pueden existir déficits nutricionales, no solo relacionados por la mala evolución de la enfermedad en ausencia de cumplimiento de DSG, sino también debido a la composición de la propia DSG. De este modo, ciertos productos sin gluten tienen una composición más elevada en carbohidratos y lípidos saturados, lo cual puede alterar el perfil lipídico de los pacientes en DSG, ya que se convierten en productos más hipercalóricos, y pueden producir que estos pacientes tengan un incremento en su índice de masa corporal (Gobbetti *et al*, 2018). En algunos casos puede haber deficiencias nutricionales y requerir suplementación ya que los productos sin gluten suelen ser pobres en calcio, vitamina D, hierro, vitaminas del grupo B y fibra (Vriezinga *et al*, 2015).

Se han desarrollado varios cuestionarios nutricionales que intentan ser útiles en la monitorización de los pacientes en DSG. Inicialmente estos cuestionarios no estaban estandarizados, y los estudios usaban preguntas simples y sencillas no validadas por otros autores (DiGiacomo *et al*, 2013). Por este motivo, se hizo necesaria la utilización de cuestionarios simples, pero estandarizados y validados, que unificaran criterios a la hora de monitorizar el cumplimiento de la DSG en pacientes celíacos y surgieron las siguientes herramientas:

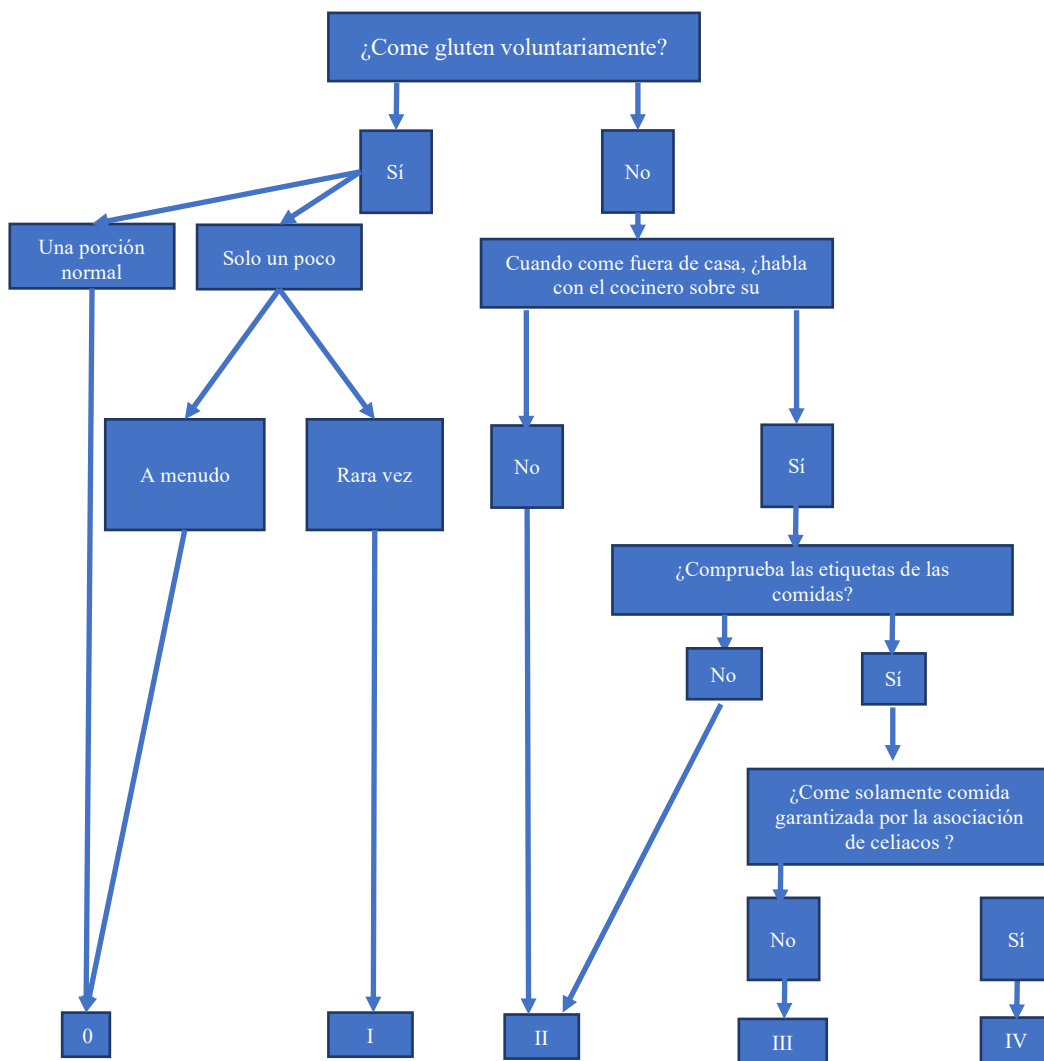
#### *Biagi*

El cuestionario de Biagi está compuesto por 4 preguntas que en forma de algoritmo pretende responder al comportamiento diario de los pacientes celíacos que realizan la DSG, obteniéndose una puntuación que orienta hacia el cumplimiento o no de

la DSG (Biagi *et al*, 2009) (**Figura 8**). Con este cuestionario se alcanzaba una puntuación entre 0 y 4, dividiéndose en 3 niveles:

- 0-1: Ausencia de cumplimiento de DSG
- 2: Cumplimiento de DSG, pero necesita ciertas correcciones
- 3-4: Cumplimiento estricto de DSG

En la validación del cuestionario se objetivó que la mayoría de los pacientes (89,9%) eran cumplidores de la DSG. Además, las puntuaciones más bajas en el cuestionario presentaron correlación con persistencia de anti-EMA positivos, presencia de atrofia vellositaria y mayor riesgo de muerte relacionada por complicaciones de la EC (Biagi *et al*, 2009). Años más tarde, este mismo grupo demostró la validez de este cuestionario mediante reevaluación de los pacientes estudiados inicialmente, obteniendo similares resultados (Biagi *et al*, 2012).



**Figura 8.** Cuestionario Biagi para la monitorización de la adherencia a la DSG.

Posteriormente, varios estudios han analizado en diferentes países y diferentes subgrupos de pacientes celíacos el cumplimiento de la DSG mediante este cuestionario, poniendo en duda su utilidad para detectar trasgresiones dietéticas en niños celíacos (Wessels *et al*, 2018). Sin embargo, más tarde otro estudio mostró resultados positivos para el uso de este cuestionario junto con determinaciones serológicas en esta subpoblación de pacientes celíacos en edad pediátrica (Sbravati *et al*, 2020). En adultos, no obstante, sí parece confirmarse la validez del cuestionario Biagi para evaluar el cumplimiento de la DSG. En un reciente estudio en Israel, los resultados obtenidos en cuanto a adherencia eran similares a los del estudio original, mostrando que los pacientes adultos con EC cumplían la DSG en su mayoría (82%) (Dana *et al*, 2020). Asimismo, se comprobó de forma similar en la población en edad pediátrica (Barnea *et al*, 2014).

#### *Celiac Disease Adherence Test (CDAT)*

El CDAT es un cuestionario más complejo que el diseñado por Biagi aunque asimismo orientado a la monitorización del cumplimiento de la DSG en pacientes con EC (Leffler *et al*, 2009). Este cuestionario constaba inicialmente de 85 ítems y en su validación participaron 200 pacientes celíacos. El análisis multivariante resumió a 7 ítems, con preguntas clínicamente relevantes para el seguimiento de la DSG, siendo los resultados obtenidos superiores al uso de los anti-tTG en el seguimiento del cumplimiento de la DSG en estos pacientes (Leffler *et al*, 2009). Este cuestionario ha sido adaptado a la población celíaca en diferentes países en Europa (Johansson *et al*, 2019) y Oriente medio (Nikniaz *et al*, 2020). En España, se realizó un estudio de validación del CDAT al castellano que arrojó una tasa de adherencia a la DSG del 72% (Fueyo Díaz *et al*, 2016).

#### *Standardized Dietician Evaluation (SDE)*

La evaluación nutricional mediante el SDE (Leffler *et al*, 2008) está considerada la prueba gold-estándar para la evaluación nutricional de la adherencia a la DSG, ya que es dirigido por un nutricionista experto que, metodológicamente, analiza los registros dietéticos de 3 días previos junto con un examen del etiquetado de los alimentos y una entrevista clínica.



Los resultados se dividen en una escala tipo Likert, que va desde el 1 (adherencia a la DSG excelente: consume gluten menos de 3 veces al año) hasta el 6 (no sigue una DSG). Recientemente se ha comparado el CDAT con el SDE, mostrando datos muy similares entre uno y otro, lo que muestra que el SDE es una herramienta muy útil para evaluar el cumplimiento de la DSG, mientras que el CDAT aporta rapidez en su realización (Gładys *et al*, 2020).

#### 2.1.3.5. Detección de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en muestras humanas

Recientemente, se han desarrollado nuevas metodologías no invasivas para controlar la exposición al gluten en pacientes celíacos basada en la detección y cuantificación de GIP en muestras de heces y orina (Comino *et al*, 2012, 2016, 2019; Moreno *et al*, 2017). Estas técnicas inmunológicas basadas en los anticuerpos monoclonales G12 y A1 son capaces de detectar los fragmentos del gluten resistentes a la digestión gastrointestinal y, los responsables principales de la respuesta inmune de los pacientes celíacos (Morón *et al*, 2008, Comino *et al*, 2011, 2012, 2013; Real *et al*, 2014; Moreno *et al*, 2016).

#### GIP en Heces

Un estudio llevado a cabo por Comino y colaboradores (Comino *et al*, 2012) concluyó que la utilización de técnicas inmunológicas basadas en los anticuerpos monoclonales (AcMos) G12 y A1 en heces podría ser útil para detectar la presencia de los péptidos de gluten no digeridos tras la ingesta de este. En este estudio, se observó que a pesar de que existían diferencias interindividuales en la absorción de péptidos del gluten en el tracto gastrointestinal con impacto en los péptidos en las heces, la concentración de estos era  $\geq 100$  veces superior al límite de detección en todos los sujetos tras la ingesta de una dieta con gluten. Asimismo, el tiempo necesario para no detectar GIP tras comenzar la DSG en heces era de 2-4 días. Los resultados indicaron que ingestas tan bajas como  $< 50$  mg/día de gluten en pan procesado podrían ser detectadas en las heces.

Estudios posteriores han permitido comprobar la utilidad clínica de este método como marcador de adherencia a la DSG (Comino *et al*, 2016, 2019; Gerasimidis *et al*, 2018; Roca *et al*, 2019, Costa *et al*, 2019; Porcelli *et al*, 2020a, 2020b;; Silvester *et al*,

2020; Laserna-Mendieta *et al*, 2020; Stefanolo *et al*, 2021; Fernández-Bañares *et al*, 2021; Fernández Miaja *et al*, 2021; Roca *et al*, 2021; Skodje *et al*, 2022; Coto *et al*, 2022).

### *GIP en Orina*

Dado que el análisis de la muestra de orina a priori podría ser más fácil de recolectar y transportar, pudiendo ser además más aceptadas por el paciente, lo que podría suponer una ventaja para la generalización de estas pruebas, Moreno y colaboradores (Moreno *et al*, 2017) desarrollaron una metodología para medir GIP en orina utilizando dispositivos de flujo lateral, mediante tiras inmunocromatográficas acopladas a un lector, con los AcMos G12 y A1. Una correlación positiva entre la cantidad de gluten ingerido y la cantidad de GIP detectado en las muestras de orina en sujetos sanos fue demostrada por lo que la recuperación de cantidades medibles de GIP en la orina indicó que el gluten había sido absorbido por la mucosa intestinal, alcanzado la circulación y filtrado por el riñón. La ingestión de cantidades tan pequeñas como 25 mg de gluten procedente de pan procesado fue detectado en orina. Los GIP fueron detectables en la orina de los individuos sanos previamente sometidos a DSG desde las 4-6 h después de la ingesta y permanecieron detectables durante 1 a 2 días. Los resultados indicaron un alto nivel de incumplimiento en los pacientes celíacos incluidos en el estudio que oscilaba en torno al 45% y 48% (niños y adultos, respectivamente). Posteriormente, se determinó la utilidad de la metodología en la práctica clínica como herramienta de seguimiento del cumplimiento de la DSG en pacientes celíacos ya que se correlacionó la presencia de GIP con el grado de atrofia de los pacientes. El análisis de las biopsias duodenales reveló que la mayoría de los pacientes con EC (89%) sin atrofia vellositaria no tenían GIP detectable en orina, mientras que todos los pacientes con GIP cuantificable en orina no mostraron recuperación histológica de la mucosa intestinal.

Al ser la metodología altamente efectiva, se han desarrollado y validado nuevos dispositivos de autocontrol en orina basados en biosensores usando el AcMo G12 que permite detectar la cantidad máxima tolerable para el sistema digestivo de los celíacos (>10-50 mg gluten). Estos biosensores permiten una cuantificación rápida de GIP en orina, alcanzando un límite de detección muy bajo, de 0,33 ng/ml, permitiendo, por tanto, detectar concentraciones mínimas de GIP para una estricta DSG o baja ingesta de gluten (Soler *et al*, 2016; Peláez *et al*, 2020).

Para establecer la utilidad clínica real de la determinación de GIP en heces y orina en la monitorización de la DSG de los pacientes celíacos se han realizado numerosos ensayos que se han comparado con diferentes otras metodologías como la serología, los cuestionarios clínicos y/o dietéticos, y el análisis histológico. Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se estudian todos los estudios que usan la determinación de GIP (Coto *et al*, 2021). Los estudios que han evaluado los GIP en heces han sido más numerosos en los últimos años dado que existen diferentes formatos de ensayo como puede ser la metodología ELISA (Comino *et al*, 2016; Gerasimidis *et al*, 2018; Comino *et al*, 2019; Porcelli *et al*, 2020; Porcelli, 2020; Fernández-Bañares *et al*, 2021), LFIA (Laserna-Mendieta *et al*, 2020; Fernández Miaja *et al*, 2021). Roca *et al*, por el contrario, miden los GIP en heces tanto con ELISA como con LFIA (Roca *et al*, 2021). Del mismo modo, existen diferencias en relación a la población estudiada, estudiando la población pediátrica mientras que otros incluyen adultos y un estudio realizado por Laserna-Mendieta y colaboradores (Laserna-Mendieta *et al*, 2020) incluyen a una subpoblación adolescente. En prácticamente todos los estudios, la medición de GIP en heces tuvo una alta correlación con la atrofia vellositaria y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de seguimiento dietético, mientras que los niveles de anti-tTG por sí solo tenían una baja especificidad para la detección de atrofia vellositaria.

En relación con los estudios realizados en orina, Moreno *et al* (Moreno *et al*, 2017) establecieron las bases para establecer que la detección de GIP en orina era posible a partir de la ingesta de 25 mg de gluten, siendo un método válido además para la monitorización de DSG en pacientes con EC, mostrando además como la excreción de GIP en orina se correlacionaba con el daño histológico en la mucosa de estos pacientes. Posteriormente, en el estudio realizado por Ruiz-Carnicer y colaboradores (Ruiz-Carnicer *et al*, 2020), se obtuvieron GIP en muestras de pacientes con atrofia vellositaria, mostrando como un 97% de pacientes con GIP en orina negativos no presentaban atrofia vellositaria, mientras que el 94% de los pacientes con GIP positivos tenían atrofia Marsh II-III.

Otros estudios (Costa *et al*, 2019; Silvester *et al*, 2020; Stefanolo *et al*, 2021) evalúan la excreción tanto de GIP en orina como en heces en pacientes con EC para monitorizar la DSG, aunque sin comparación directa entre ambos métodos.

**Tabla 8.** Estudios que evalúan GIP en heces para la monitorización de la DSG (adaptado de Coto et al, 2021)

Referencia	Población estudiada	Intervención	Resultados
<b>(Comino et al, 2016)</b>	EC:188 (Adultos:114; niños : 74).  Controles:84 (Adultos:23; Niños:61)	ELISA heces, Cuestionario dietético. serología.	29,8% pacientes con EC tenían GIP (+). 98,5% controles GIP (+) No asociación entre anti-tTG y GIP
<b>(Gerasimidis et al, 2018)</b>	63 niños con EC	ELISA heces, Cuestionario dietético. serología.	GIP (+) en 17% y 27% de los pacientes tras 6 y 12 meses en DSG.
<b>(Comino et al, 2019)</b>	64 niños con EC	ELISA heces. Cuestionario dietético. serología.	GIP (+) en 13% y 25 % de los pacientes tras 6 y 24 meses en DSG. No asociación entre anti-tTG y GIP
<b>(Fernández Miaja et al, 2021)</b>	80 niños con EC	LFIA heces. CDAT. Serología	92,5% pacientes GIP (-). Correlación entre CDAT y GIP (+) >87%. 84% de pacientes con Anti-tTG (-) presentaban GIP (+)
<b>(Porcelli et al, 2020)</b>	EC: 55 -Adultos:27. -Niños:28	ELISA heces Biagi. serología	85,4% GIP (-). Baja asociación entre anti-tTG y GIP. 57% GIP (+) seguían DSG según Biagi. 5,4% GIP (-) no seguían DSG según Biagi.
<b>(Roca et al, 2021)</b>	43 niños con EC en seguimiento (en DSG) 18 niños con EC recién diagnosticados (sin DSG)	ELISA y LFIA heces. Cuestionario dietético serología	GIP (+) en 34,9% niños en DSG . 48,8% tenían antiTG (+), y 10 de estos eran GIP (+). Todas las trasgresiones detectadas por el registro de comida se detectaron con GIP.
<b>(Laserna-Mendieta et al, 2020)</b>	97 adolescentes y adultos con EC	LFIA heces. Biopsia duodenal Serología. Cuestionarios dietéticos	Sensibilidad GIP: 33%. Especificidad GIP: 81%. No correlación entre GIP y cuestionarios dietéticos, aunque sí con trasgresiones autorreportadas.
<b>(Fernández-Bañares et al, 2021)</b>	76 adultos con EC	ELISA heces Serología Cuestionarios dietéticos. Biopsia duodenal a los 2 años	GIP (+) en 77% de los pacientes con atrofia vellositaria, y en 60% de pacientes con mucosa normal.

**Tabla 9.** Estudios que evalúan GIP en orina para la monitorización de la DSG (adaptado de Coto et al, 2021)

Referencia	Población estudiada	Intervención	Resultados
(Moreno et al, 2017)	58 niños y adultos con EC. 76 controles	LFIA orina, serología. Biopsia duodeno	50% de EC tenían GIP (+). Alta correlación entre GIP y atrofia vellositaria.
(Ruiz-Carnicer et al, 2020)	22 reciente diagnóstico, 77 en DSG, 13 controles	LFIA orina, serología cuestionarios dietéticos, Biopsia duodeno	94% de los pacientes con atrofia vellositaria tenían GIP (+). GIP (-) en 97% de pacientes sin daño mucoso.

**Tabla 10.** Estudios que evalúan GIP tanto en heces como en orina para la monitorización de la DSG (adaptado de Coto et al, 2021)

Referencia	Población estudiada	Intervención	Resultados
(Costa et al, 2019)	44 adultos con EC	ELISA heces, LFIA heces y orina, serología, cuestionarios dietéticos	25% GIP (+). Correlación 50% entre GIP (+) y cuestionarios dietéticos. Anti-tTG y anti DGP + en 25 y 50% de GIP (+)
(Silvester et al, 2020)	18 adultos con EC	ELISA heces LFIA orina Cuestionario dietético Biopsia duodeno serología	64% de GIP (+) con anti-tTG (-). 66% de GIP (+) tenían atrofia vellositaria. 66% de GIP (-) tenían biopsia normal
(Stefanolo et al, 2021)	53 adultos con EC	ELISA heces, LFIA orina, Serología Cuestionarios dietéticos	88,7% de EC tenían GIP (+) . Correlación entre GIP y antiPDG, pero no entre GIP y anti-tTG

### 2.1.3.6. Otros marcadores

Se han estudiado otros marcadores que pudieran ser candidatos para monitorizar la adherencia a la DSG en pacientes celíacos. Uno de ellos es el citocromo P450 3A4, que se expresa habitualmente en las vellosidades intestinales, por lo que la atrofia vellositaria disminuye su expresión y su función, la cual puede ser una medida indirecta del estado de los enterocitos y, por tanto, pudiera ser útil para evaluar la persistencia del daño vellositario como causa secundaria a la no adherencia a la DSG en pacientes con EC. De esta forma, Morón et al administraron simvastatina, ya que esta es un sustrato para el citocromo P450 3A4, a pacientes sanos, con EC recién diagnosticada y pacientes con EC que llevaban al menos 1 año en DSG, demostrando una correlación

en la concentración de metabolitos de simvastatina en función del grado de atrofia vellositaria (Morón *et al*, 2013) .

Otro posible marcador del estado de los enterocitos es la citrulina (CIT) que es un aminoácido no proteico e intermediario metabólico en el ciclo de la urea sintetizado por los enterocitos por lo que la medición de sus niveles puede ser un marcador indirecto del estado de las vellosidades (Crenn *et al*, 2003; Miceli *et al*, 2008; Ioannou *et al*, 2011). Como alternativa a la medición de CIT en ayunas, se ha desarrollado una prueba de generación de citrulina (CGT) administrando glutamina por vía oral, el precursor natural de la CIT que aumenta la producción de CIT, lo que refleja la capacidad funcional del enterocito. Este estudio reveló que la generación de CIT estaba retrasada en los pacientes con EC (Adriaanse *et al*, 2015). En un reciente estudio, la medición de citrulina ha mostrado buena correlación con la serología y la histología en pacientes celíacos (Lomash *et al*, 2021; Rahmani *et al*, 2022) .

Las proteínas de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP) y el gen regenerador 1 $\alpha$  (expresado en el intestino delgado y con función reguladora del crecimiento celular y por tanto requerida para crear y mantener el sistema vellositario) son prometedores como evaluadores del daño histológico en la EC (Vreugdenhil *et al*, 2011). Tras la introducción de la DSG, los niveles séricos de I-FABP disminuyen con relativa rapidez. En los niños, se ha demostrado que los niveles de I-FABP en suero disminuyen y se normalizan generalmente en los seis meses siguientes al inicio de la eliminación del gluten, siendo más rápido que la disminución de los niveles de anti-tTG. Sin embargo, en pacientes adultos, no se han obtenido resultados mejores que los empleados con otras metodologías, pero sí se ha encontrado una correlación entre los niveles séricos de I-FABP y la gravedad de las lesiones histológicas en los pacientes con EC que siguen una DSG (Adriaanse *et al*, 2015).

El recuento medio del volumen plaquetario (MPV), que es un marcador de inflamación en otras enfermedades, fue estudiado en pacientes que seguían DSG, mostrando el MPV niveles elevados en pacientes no adheridos a DSG, mientras que los niveles de MPV fueron bajos en los pacientes que realizaban estrictamente DSG (Purnak *et al*, 2011). Recientemente, Gerceker *et al* condujeron un estudio en el confirmaron no solo que los pacientes con EC mostraban MPV elevado y que este MPV disminuía con la

adherencia a DSG, sino que además los pacientes con grados más graves de atrofia vellositaria presentaban MPV más alto (Gerceker *et al*, 2022).

## 2.2. Terapias no dietéticas

A pesar de que la DSG estricta es el único tratamiento aceptado y válido para los pacientes con EC y dadas las limitaciones que esto supone para el paciente celiaco que en muchos casos ocasionan que la DSG sea difícil de realizar y mantener en el tiempo (Stefanolo *et al*, 2021), en los últimos tiempos, se han investigado terapias alternativas a la DSG o al menos, como adyuvante a la DSG en los pacientes celiacos (Segura *et al*, 2021).

Una de las primeras dianas estudiadas fue intentar disminuir la carga de gluten absorbida con el intestino. Esto se puede conseguir, por un lado, manipulando genéticamente el cereal y la harina para disponer de una menor carga (o ausencia) de péptidos inmunogénicos capaces de desencadenar respuesta inmune en los pacientes con EC (Sánchez-León *et al*, 2018). Por otro lado, se han investigado terapias para disminuir el poder inmunogénico del gluten a nivel de la luz intestinal, antes de su paso a la lámina propia mediante el uso de probióticos como especies de *Lactobacillus* (Håkansson *et al*, 2019), o ciertas especies contenidas en vegetales como *Rothia aeria*, *Clostridium subterminale*, *Bacillus pumilus* o *Clostridium sporogens* (Kõiv *et al*, 2020). Una vez que el gluten está en la luz intestinal, otra posible diana terapéutica es la neutralización mediante endopeptidasas. De ellas, la más estudiada es la latiglutenasa, que ha demostrado disminuir sintomatología en los pacientes celiacos, si bien no parece mejorar los hallazgos histológicos, probablemente debido a que su capacidad de neutralización del gluten es limitada a pequeñas cantidades y, por tanto, su uso podría ser sugerido como adyuvante a la DSG, sobre todo para minimizar el daño de la contaminación cruzada y la ingesta inadvertida (Syage *et al*, 2017). Otras dianas estudiadas son diferentes glutenasas como son las propilendopeptidasas bacterianas y fúngicas o la cisteína endoproteasa, aunque ninguna por sí sola ha demostrado sustituir a la DSG, probablemente por el problema de la dosis-eficacia (Wei *et al*, 2020).

Otra de las estrategias terapéuticas que se ha estudiado ha sido restablecer defectos en la barrera intestinal presentes en las uniones intercelulares del intestino delgado de los pacientes con EC que producen el aumento de la permeabilidad intestinal.

Los fármacos que inhiben la acción de la zonulina pueden tener un efecto beneficioso al disminuir el paso de los péptidos inmunogénicos desde la luz intestinal. El acetato de larazotide es el que ha demostrado mejor actividad en un metaanálisis reciente (Hoilat *et al*, 2022).

Otra potencial diana es el bloqueo de la enzima tTG. Estudios realizados con diferentes inhibidores *in vitro* muestran un aumento de células CD25 e IL-15 así como un aumento de linfocitos T reguladores acompañado de una disminución de los efectos tóxicos a nivel celular y de pared de la gliadina (Hoffmann *et al*, 2009). Sin embargo, *in vivo* estos resultados no fueron consistentes (Rauhavirta *et al*, 2013). Actualmente se encuentran en ensayo clínico en fase II inhibidores de la tTG más selectivos, con resultados prometedores. Además, el disulfiram, un fármaco usado para la deshabitación alcohólica ha mostrado *in vitro* actividad anti-tTG (Palanski & Khosla, 2018).

Desde un punto de vista fisiopatológico, el bloqueo de la vía de presentación de antígenos mediante HLA DQ2/DQ8 parece ser una potencial diana terapéutica (Kapoerchan *et al*, 2010). Sin embargo, se necesitan bloqueadores muy específicos, ya que un bloqueo total de esta vía conllevaría un estado de inmunosupresión severa.

Asimismo, la IL-15 desarrolla un papel relevante en la patogenia de la EC ya que es responsable del aumento de los LIE y, además, disminuye su capacidad de apoptosis. En este sentido, el AMG-74 ha demostrado una disminución de estos LIE acompañado de una disminución de síntomas, aunque sin mejoría en parámetros histológicos (Lähdeaho *et al*, 2019). Otros inhibidores de la JAK como el tofacitinib, usado en la enfermedad inflamatoria intestinal, parecen ser candidatos a estudios más amplios debido a resultados prometedores en la EC en estudios en ratones (Yokoyama *et al*, 2013; Wauters *et al*, 2020).

Por último, también se encuentran en estudio vacunas para la inmunización con péptidos de gluten que permitan restaurar la tolerancia oral a la gliadina. Los estudios de fase II con la vacuna Nexvax2 parecen tener un perfil de seguridad adecuado pero tienen la limitación de ser específica para pacientes con HLA-DQ2 positivo (Kivelä *et al*, 2021).



### 3. ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA

#### 3.1. Clasificación

La enfermedad celiaca refractaria (ECR) es una condición poco frecuente en los pacientes con EC, con una prevalencia en torno a  $< 2\%$  de los pacientes con EC, aunque parece que esta prevalencia va en descenso en los últimos años, probablemente por un mayor conocimiento y concienciación sobre la enfermedad (Rishi *et al*, 2019). La ECR se define como la presencia de síntomas de malabsorción y persistencia de atrofia vellositaria más allá de un año, a pesar de una estricta DSG (Hujoel & Murray, 2020).

La ECR no es una sola entidad sino que se ha clasificado en dos subtipos en función de la población de LIE presente en la mucosa intestinal y que, por tanto, difieren en su patogenia y evolución (Cellier *et al*, 1998):

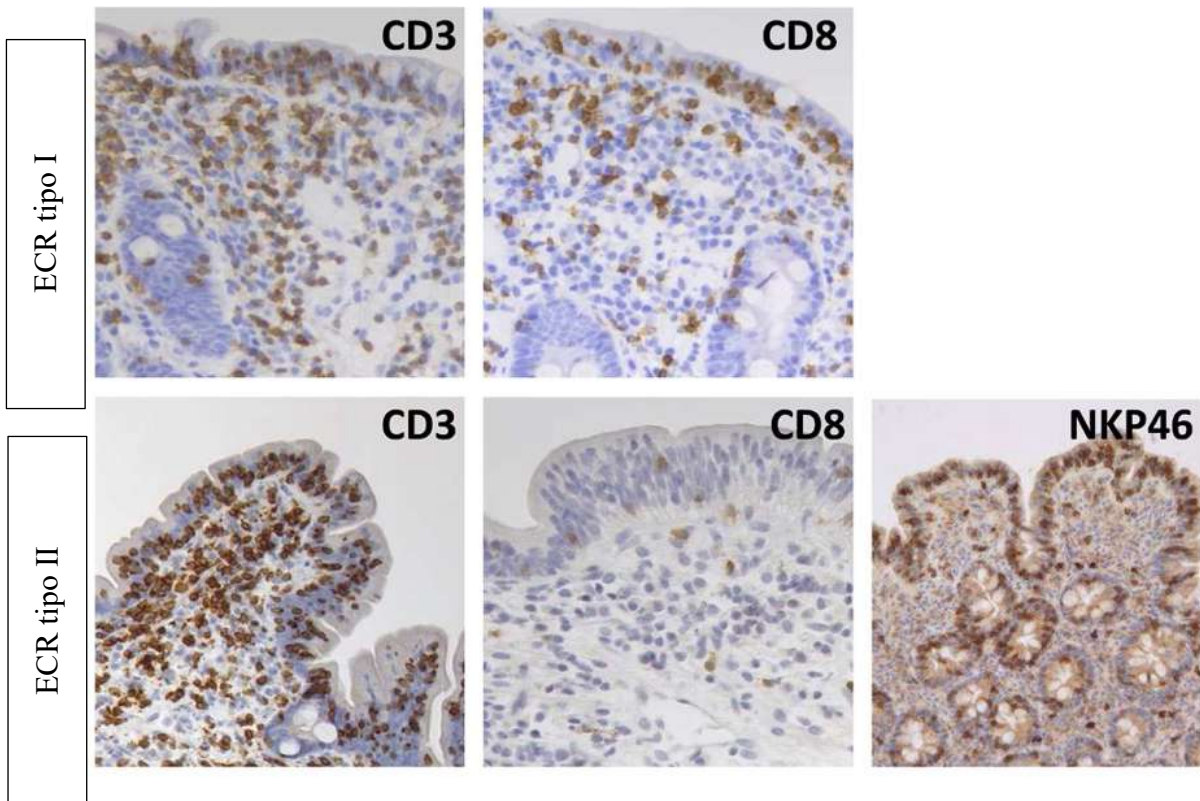
- ECR tipo I: Presentan un fenotipo normal de población  $CD3^+ CD8^+$
- ECR tipo II: Presentan un fenotipo aberrante de expresión de CD3, así como reestructuración de ciertas cadenas de los receptores T.

Debido a la relativamente baja incidencia de la ECR dentro de la EC, los estudios epidemiológicos son escasos y con un número de sujetos poco elevado. No obstante, es característico que las mujeres padezcan mayor proporción de ECR que los hombres, al igual que ocurre en la EC clásica, tanto en ECR tipo I (78,5% vs 11,5%) como en tipo II (58,1% vs 41,9%) (Malamut *et al*, 2009). La inmensa mayoría de los pacientes con ECR son diagnosticados a partir de los 50 años, aunque existen casos más jóvenes (Rubio-Tapia *et al*, 2010).

En las personas sanas, la mayoría de los LIE son células T que pueden dividirse en varios subconjuntos en función de sus receptores de células T y sus correceptores a nivel de superficie siendo el más numeroso el que expresa el receptor de células  $\alpha\beta$  (75%), y respecto a sus correceptores expresa con mayor frecuencia el CD8 que el CD4. Otro subconjunto menos numeroso expresa el receptor  $\gamma\delta$  (15%) y, de forma más inconstante, CD8. Además, todos los LIE expresan una integrina de la familia  $\beta 7$ , CD103, que permite su adhesión a las células epiteliales. Por otro lado, en pacientes con EC activa,

presentan una expansión de linfocitos T expresando tanto receptores  $\gamma\delta$  como  $\alpha\beta$ , así como CD103.

En la ECR tipo I, los pacientes expresan linfocitos T policlonales y un inmunofenotipo que no muestra diferencias significativas con los mostrados en pacientes con EC no complicada, salvo por un moderado (e inconstante) incremento en el porcentaje de LIE CD4<sup>+</sup> (Malamut *et al*, 2012). Sin embargo, en la ECR tipo II, además de la ausencia de expresión superficial de CD3 mencionada anteriormente, se expresan una serie de receptores Natural Killer (NK), como CD94, NKG2D and NKp46, las cuales tienen un papel fundamental en el desarrollo de atrofia vellositaria en la EC (Hüe *et al*, 2004). También se observa expresión intracelular de CD3, junto a una reorganización de la cadena gamma del receptor de células T (**Figura 9**). Además, los linfocitos T aberrantes en la ECR tipo II no solo parece estar confinados al compartimento intraepitelial, sino que pueden aparecer en la lámina propia e incluso en localizaciones extraintestinales como la piel (Verbeek *et al*, 2009). Estos cambios son los que hacen que los pacientes con ECR tipo II tengan un peor pronóstico y una mayor tasa de evolución a linfoma intestinal.



**Figura 9.** Técnicas de inmunohistoquímica en ECR tipo I y II. En la ECR tipo I existe un fenotipo normal de población CD3 y CD8 , pero en la ECR tipo II hay ausencia de CD8, además de expresión de otros receptores NK. (Malamut et al, 2019).

## 3.2. Patogenia

### 3.2.1. ECR tipo I

La ECR tipo I presenta relativamente pocas diferencias inmunohistoquímicas respecto a los pacientes con EC clásica, salvo por un discreto aumento de LIE CD4 (+) (Malamut *et al*, 2019). No obstante, las causas del comportamiento más agresivo de la ECR tipo I no están bien establecidas. Estos pacientes presentan una serie de características clínicas y patológicas consistentes en diarrea crónica con malabsorción y déficit nutricionales, cambios difusos y parcheados de intensidad variable en el intestino delgado, así como la característica banda colágena subepitelial que, aunque inicialmente pudiera establecer una relación con la enteritis colágena, parece que se trata de dos entidades diferentes, debido a ausencia de relación con anticuerpos anti-tTG y la relación de la enteritis colágena con fármacos como el olmesartán, entre otras diferencias (Kung *et al*, 2018).

Una hipótesis posible de la patogenia de la ECR tipo I es que se trate de un fenómeno dentro del espectro autoinmune ya que la respuesta inmune intestinal inicial en la EC provocada por la ingesta de gluten puede convertirse en una verdadera cascada de reacción autoinmune posterior (Malamut *et al*, 2012). De hecho, la EC está muy relacionada con otras enfermedades autoinmunes de afectación tanto intestinal como extraintestinal, como se detalla en la **Tabla 11** (Cosnes *et al*, 2008). Un estudio llevado a cabo por Roshan y colaboradores (2011) mostró que el 29,4% de los pacientes con ECR tipo I presentaban otras enfermedades autoinmunes asociadas comparándolos con la aparición de enfermedades autoinmunes en un 19% de un grupo de pacientes con EC sin criterios de refractariedad (Roshan *et al*, 2011). Por ello, este puede ser motivo por el que el tratamiento inicial de estos pacientes son los corticoides para inducir la remisión y posteriormente, tratar con inmunosupresores como la azatioprina, con o sin corticoides a dosis bajas para mantener la remisión (Daum *et al*, 2005), aunque se han usado otros fármacos como el metotrexato, la ciclosporina o los anticuerpos monoclonales (Nasr *et al*, 2015).

**Tabla 11.** Relación de la EC con otras enfermedades autoinmunes con afectación intestinal y extraintestinal.

Enfermedades autoinmunes intestinales	Enfermedades autoinmunes extraintestinales
<b>Enteropatía autoinmune</b>	Diabetes Mellitus tipo I
<b>Esprúe colágeno</b>	Tiroiditis Autoinmune
<b>Colitis microscópica</b>	Artritis reumatoide
	Artritis juvenil
	Hepatopatía autoinmune
	Síndrome de Sjögren
	Miocardopatía dilatada
	Nefropatía IgA
	Lupus eritematoso sistémico
	Enfermedad de Addison

A pesar de que la relación entre ECR tipo I y los fenómenos autoinmunes parecen claros, los mecanismos por los que la resistencia al gluten, los AGA y anti-tTG generados,

y la “hiperreactividad” linfocitaria en el intestino de pacientes con ECR tipo I promueven un estado de desregulación autoinmune están aún por dilucidar. Uno de estos factores puede ser la IL15, la cual parece hacer que las células T, particularmente los CD8+ no respondan a los efectos supresores de los linfocitos T reguladores, desencadenando una cascada de respuesta inflamatoria sin final (Hmida *et al*, 2012).

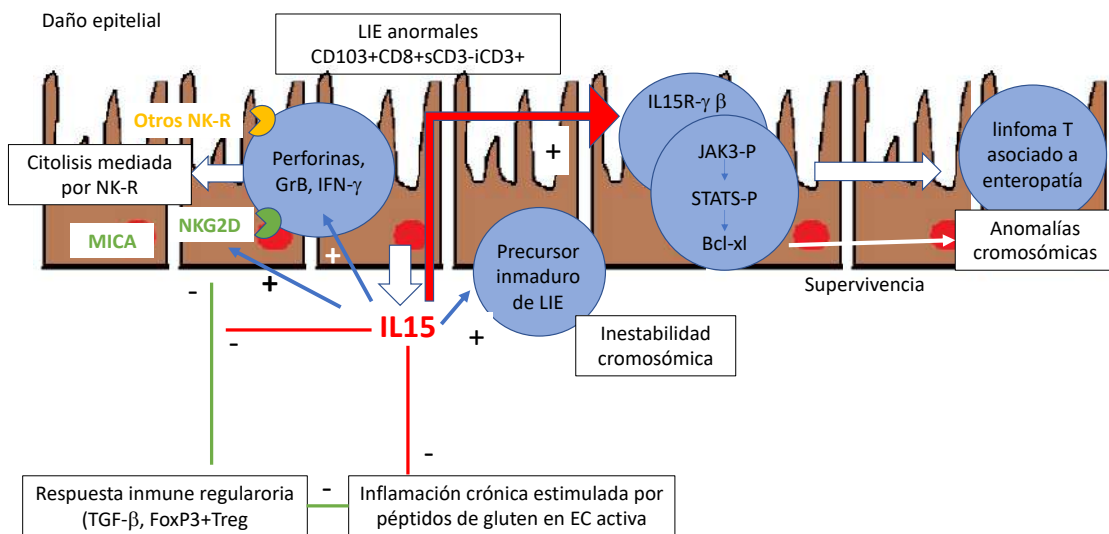
### 3.2.2. ECR tipo II

La ECR tipo II difiere de la tipo I no solamente en la población linfocitaria intraepitelial, con ausencia de CD8+, sino también en la aparición clonal de reorganización de la cadena gamma del receptor de células T, así como expresión y activación de receptores NK específicos, fundamentalmente el NKG2D o el NKP46. Se ha comprobado *in vitro* que los enterocitos sufren una mayor agresión por los LIE que expresan receptores NKG2D, siendo responsables de su destrucción (Hüe *et al*, 2004) . Del mismo modo, la presencia de linfocitos T $\gamma\delta$  sin la mencionada reorganización clonal de la cadena gamma, está inversamente relacionada con la aparición de linfoma en pacientes con ECR tipo II (Verbeek *et al*, 2008; Chander *et al*, 2018).

En la ECR tipo II la IL15, además de la IL-7 y la IL-21, sí parece jugar un papel central en la patogénesis de esta refractariedad (Hujoel *et al*, 2020). La IL15 es una citoquina proinflamatoria producida en múltiples células, como monocitos, macrófagos, células dendríticas, y también por los enterocitos, habiéndose postulado la sobreexpresión de IL15 en los enterocitos como causante del daño mucoso en el intestino delgado de pacientes con EC (Yokoyama *et al*, 2011) . Esta IL15 forma un complejo en la superficie de los enterocitos en los pacientes con ECR tipo II, el cual activa la inducción de proteínas citotóxicas por parte de los linfocitos intraepiteliales, estimulando la producción, entre otras, de interferón gamma y de NKG2D (Mention *et al*, 2003) , siendo esta activación la responsable de la destrucción de las células entéricas en pacientes con ECR tipo II.

Por otro lado, la IL15 es también responsable del mantenimiento de la presencia de LIE en pacientes con ERC tipo II. La IL15 desempeña un papel anti apoptótico, incluso a muy bajas concentraciones, frente a los LIE en la ECR tipo II. Esto depende de una cascada de moléculas con propiedades anti apoptóticas, como el complejo Janus Kinasa (JAK) 3, el factor de transcripción STAT5 y BCL-xL (Malamut *et al*, 2010) . De hecho, recientemente se ha visto como pacientes con ECR tipo II muestran mutaciones

frecuentes y recurrentes en el complejo JAK-STAT, produciendo una desregulación de citoquinas proinflamatorias que colabora en el desarrollo de esta entidad (Soderquist *et al*, 2021). Por tanto, la IL15 protege a los linfocitos intraepiteliales aberrantes en la ECR tipo II de su destrucción, lo que lleva a su mantenimiento en el tiempo y a su acumulación progresiva. De esta forma, estas células tienen una mayor probabilidad de adquirir inestabilidades cromosómicas y mutaciones que confieran un poder carcinogénico y deriven en formas más agresivas de linfoma intestinal de células T (Chander *et al*, 2018) (*Figura 10*).



**Figura 10.** Mecanismo inmune en el desarrollo de la ECR tipo II (adaptado de Malamut *et al*, 2012)

Recientemente se han implicado factores genéticos en la patogenia de la ECR tipo II. Así, en 2018 se describió una mutación en el cromosoma 7 que aumentaba de forma significativa la progresión de EC a ECR tipo II (Hrdlickova *et al*, 2018).

### 3.3. Tratamiento

Por tanto, la relevancia de establecer la diferencia en el diagnóstico entre los dos diferentes subtipos de ECR radica en la potencial evolución a linfoma intestinal tipo T asociado a enteropatía que presentan los pacientes con ECR tipo II. A día de hoy no existe una secuencia estandarizada de tratamiento para estos pacientes, y mucho menos diferenciando entre ECR tipo I y tipo II. Las recomendaciones incluyen en primer lugar soporte nutricional, debido a los frecuentes déficits nutricionales que soportan estos pacientes. En la ECR tipo I se recomienda un ciclo corto de inducción con corticoides no

sistémicos como la budesonida (aunque también se pueden usar corticoides clásicos como la prednisona en pacientes seleccionados), para posteriormente introducir azatioprina u otras tioguaninas, como 6-mercaptopurina hasta 2-3 años después de haber logrado respuesta completa. Evidentemente, se precisan endoscopias de control con toma de biopsias duodenales y cuantificación de LIE aberrantes para su control.

La ECR tipo II necesita un tratamiento más agresivo y un seguimiento más estrecho debido a su potencial evolución a linfoma intestinal. De este modo, además de los corticoides iniciales, se puede requerir nutrición parenteral e incluso inhibidores de los análogos de las purinas buscando un tratamiento ablativo de destrucción de células aberrantes, como cladribina o fludarabina, así como trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (Al-Toma *et al*, 2019) . Las investigaciones van en el camino de, una vez realizados avances en el conocimiento de la fisiopatología de la ERC, sobre todo de la ECR tipo II, atacar a las moléculas anti apoptóticas para romper el círculo vicioso de perpetuación de aparición y mantenimiento de linfocitos intraepiteliales aberrantes, y así minimizar el riesgo de evolución a linfoma intestinal. Así, está en estudio el uso de anticuerpos anti-IL15 (AMG 174), cuyos resultados de momento, probablemente debido al bajo número de pacientes, no son concluyentes para ser establecidos como un tratamiento estándar en esta patología (Cellier *et al*, 2019) . Del mismo modo, otro candidato en ese sentido son los Anticuerpos monoclonales anti-NKP46 (Cheminant *et al*, 2019) . Por último, otras moléculas prometedoras son los inhibidores de la JAK3, como tofacitinib, aunque se necesitan ensayos clínicos amplios para poder establecer su papel real en la ECR tipo II (Wauters *et al*, 2020) . Otros tratamientos que sugieren ser posibles candidatos en este tipo de pacientes son moléculas bloqueadoras de la interacción CD40 con su ligando, Anticuerpos frente al IFN- $\gamma$  como el fontolizumab, anticuerpos anti-TNF como infliximab o adalimumab o incluso tratamiento con células madres mesenquimales. No obstante, la ausencia casi absoluta de ensayos clínicos dirigidos concretamente a pacientes con ECR con estas terapias hacen que, aunque teóricamente prometedoras, no sean candidatos reales en la actualidad (Vaquero *et al*, 2018).

### 3.4. Diagnóstico de la ECR

Como hemos visto, la ECR no es una entidad frecuente, pero en muchas ocasiones se tiende al sobrediagnóstico, ya que la causa más común de EC no

respondedora (ECNR) a DSG es la propia ingesta de gluten (Woodward, 2016). Así, es muy importante establecer criterios diagnósticos claros y estrictos para catalogar a los pacientes, debido a las implicaciones evolutivas que puede tener la ECR, fundamentalmente la tipo II. De esta forma, Al-Toma *et al* establecieron unas directrices para el diagnóstico de esta entidad (Al-Toma *et al*, 2019), en las que establece como obligatorios la revisión del diagnóstico inicial de EC, comprobando los datos serológicos y la presencia de mutaciones HLADQ2 / DQ8, la realización de endoscopia con toma de biopsias duodenales, ya que aunque los datos pueden ser similares a los de los pacientes con EC no refractaria, la presencia de ulceraciones o lesiones sospechosas pueden orientar al diagnóstico de ECR, e identificación de LIE aberrantes mediante estudios inmunohistoquímicos. Opciones que pueden ser válidas también son la realización de cápsula endoscópica de intestino delgado, enteroscopia de doble balón o pruebas radiológicas como la enteroRMN o PET.

Mención aparte merece la monitorización de DSG mediante anti-tTG y/o GIP en heces u orina en pacientes con sospecha de ECR. Como mencionamos en un apartado anterior, la monitorización de la DSG mediante serología por si sola puede llevar a diagnósticos erróneos, ya que su sensibilidad es baja (Volta *et al*, 2019). Los GIP han demostrado su utilidad en la monitorización de la DSG, y se ha sugerido su papel en la catalogación correcta de pacientes con ECR (Chetcuti *et al*, 2020), lo que los convertiría en un buen marcador no invasivo de pacientes con ECR.

#### **4. CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD CELIACA**

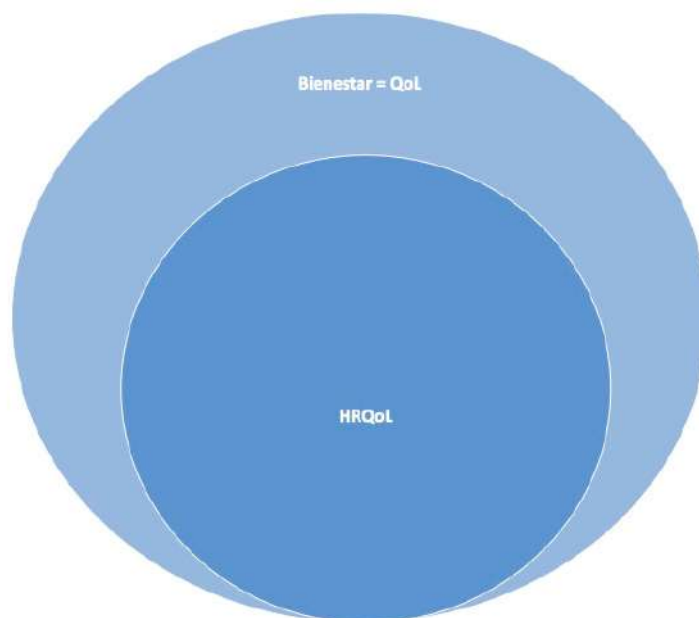
En los últimos años el estudio del impacto de la EC en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados ha adquirido gran interés. Sin embargo, existen diferentes términos para hacer referencia a este concepto como son “calidad de vida” (QoL, Quality of Life) o más recientemente, “calidad de vida relacionada con la salud” (HRQoL – Health-related Quality of Life), que, aunque se suelen usar de forma indistinta, existen diferencias en cuanto a su acepción que son importantes aclarar.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo como la mera ausencia de enfermedad (World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 48th Ed. Basic Documents of the World Health Organization. Geneva; 2014). Sin



embargo, esta definición, aunque muy global, carecía de ciertos aspectos que rodean el bienestar del ser humano. Por ello se introdujo el concepto de QoL mediante diversas definiciones, siendo la más aceptada aquella que la define como el estado de bienestar general que comprende descriptores objetivos, así como evaluaciones subjetivas de bienestar físico, material, social y emocional, todo ello junto a la extensión al desarrollo personal y la actividad útil, ponderado por un conjunto personal de valores (Felce & Perry, 1995). Más recientemente, se ha adoptado el concepto de HRQoL en la que se expresa como parte de la calidad de vida (**Figura 11**), aunque esta definición no ha sido consensuada hasta la fecha, existiendo en la literatura hasta 4 definiciones de esta (Karimi & Brazier, 2016):

- Como de bien una persona funciona en su vida y en su percepción de bienestar en los dominios de salud física, mental y social.
- HRQoL incluye solamente los factores implicados en la salud individual de la QoL.
- Todos aquellos aspectos del bienestar auto percibido que se relacionan o están afectados por la presencia de enfermedades o por estar sometidos a tratamiento.
- Valores asignados a diferentes estados de salud



**Figura 11.** Concepto de QoL y HRQoL (adaptado de (Makai et al, 2014))

#### 4.1. Cuestionarios generales de medición de la calidad de vida

La necesidad de la medición de la QoL (o más específicamente de la HRQoL) mediante métodos objetivos hizo necesario que surgieran los cuestionarios para intentar establecer una puntuación objetiva. Entre los existentes destacan los siguientes, que son los que posteriormente han sido usados y aceptados universalmente:

- **Short Form-36 (SF-36)** (Ware & Gandek, 1994): este cuestionario consta de 36 ítems divididos en 8 escalas (subdivididas a su vez en escalas de salud física y mental) y mide aspectos de la funcionalidad física, limitaciones de rol físico y mental, salud general, funcionalidad social, dolor, salud mental y vitalidad. No solo se usa para medir el impacto en la HRQoL en los pacientes de diversas enfermedades, sino que también es una herramienta útil para medir el impacto del tratamiento o de diferentes actuaciones (Marcos-Delgado *et al*, 2021). La ventaja de este cuestionario es su uso tanto para medir la HRQoL en personas sanas como en personas enfermas. Más tarde, este cuestionario se simplificó, derivando en el SF-6D (Brazier *et al*, 2002).
- **Physiological General Well-being Index (PGWB)**: este cuestionario es algo más simplificado que el SF-36, estando compuesto por 22 ítems y en los que su principal desventaja es la falta de cuestiones relacionadas con la vitalidad y con las funciones fisiológicas, por lo que no ha sido tan implementado como el anterior (Wenger *et al*, 1984).
- **EuroQol-5D (EQ-5D)**: fue creado por el grupo EuroQoL y mide aspectos de movilidad, actividades habituales, autocuidado, dolor/discomfort y ansiedad/depresión, además de una escala analógica visual (VAS). Este cuestionario ha sido ampliamente usado en diferentes escenarios clínicos (Szende *et al*, 2014). Aunque originalmente este cuestionario cuenta con 3 posibles respuestas para cada dominio, posteriormente se aumentó a 5 respuestas por cada ítem, por lo que también es llamado por otros autores EQ-5D-5L (Herdman *et al*, 2011). Sin embargo, algunos estudios concluyeron que el uso del EQ-5D-5L puede aumentar la frecuencia de aparición de problemas de salud, sobre todo en los ítems de dolor y ansiedad, aunque no hay estudios concluyentes de cual es

mejor (Marten *et al*, 2021). También se ha desarrollado una versión para niños y adolescentes denominada EQ-5D-Y (Devlin & Brooks, 2017) .

#### **4.2. Cuestionarios específicos de medición de la calidad de vida en pacientes celíacos**

Los cuestionarios genéricos de medición de la HRQoL son herramientas absolutamente válidas para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con diferentes enfermedades. Sin embargo, la especificidad de tratamientos concretos en cada una de ellas, así como las diferentes connotaciones que, no solo para la salud, sino también para los diferentes aspectos de la vida diaria, tienen las diferentes enfermedades, hacen que cada vez sean más los cuestionarios específicos de medición de HRQoL de enfermedades concretas. Por tanto, Aunque muy válidas, estas herramientas genéricas han ido siendo modificadas y, en algunos casos, sustituidas, por otras herramientas y cuestionarios de medición de calidad de vida adaptados a cada enfermedad o situación clínica concretas. La EC es una enfermedad que, por sus connotaciones sociales, psicológicas y económicas, fundamentalmente relacionadas con la DSG, es una perfecta candidata para el desarrollo de cuestionarios de medición de HRQoL específicos. Así, la medición de la HRQoL de forma genérica (Hallert, 1998), queda sustituida o complementada por los siguientes cuestionarios específicos aplicados para adultos:

##### **Celiac disease Questionnaire (CDQ)**

Uno de los cuestionarios usados para medir la calidad de vida en pacientes adultos con Enfermedad Celiaca es el Celiac Disease Questionnaire (CDQ), desarrollado por Hauser en 2007. (Häuser *et al*, 2007). Este cuestionario discrimina percepciones de las esferas física, social y psicoemocional mediante 28 preguntas con 7 posibles respuestas cada una.

##### **Celiac Disease Quality of Life (CDQoL)**

Este cuestionario es algo más corto que el CDQ, con 20 preguntas tipo Likert, y su principal diferencia respecto al anterior es que se centra menos en la sintomatología física y psicológica, y más en las necesidades propias de la enfermedad, como pueden ser

las preocupaciones sobre la salud y el tratamiento, estado de ánimo respecto a la EC y limitaciones vitales (Dorn *et al*, 2010) .

### *Celiac Disease Assessment Questionnaire (CDAO)*

Este cuestionario es el más recientemente desarrollado y mide aspectos propios del impacto de la enfermedad y del tratamiento de esta, por lo que potencialmente puede ser más completo, aunque son necesarios estudios más potentes para su validación (Crocker *et al*, 2016).

Como cuestionarios específicos para los pacientes pediátricos con EC disponemos de dos herramientas:

### *Celiac Disease-DUX (CDDUX)*

Es un cuestionario que consta de 12 ítems divididos en 3 esferas (comunicación, dieta, viviendo con la EC) que obtiene su nombre de la comparación con el cuestionario genérico de HRQol DUX-25 (van Doorn *et al*, 2008) .

### *Celiac Disease Quality of Life Instrument for North American Children (CDPOOL)*

Surgió en EEUU por la necesidad de disponer de un cuestionario adaptado a la población norteamericana, debido a las necesidades propias de los pacientes pediátricos norteamericanos con EC, que son diferentes a la de los pacientes europeos tanto por el infra diagnóstico o menor percepción en la esfera social como por el apoyo gubernamental a la financiación de la DSG, entre otros factores. Este cuestionario separa ítems y preguntas por edad, diferenciando a pacientes pediátricos puros (8-12 años) de adolescentes (13-18 años) (Jordan *et al*, 2013).

Aunque los cuestionarios anteriormente citados son herramientas de una elevadísima utilidad, su uso presenta una serie de deficiencias que es importante conocer. En primer lugar, muchos estudios de calidad de vida están orientados a pacientes adultos con EC (Rodríguez Almagro *et al*, 2016) mientras otros están orientados exclusivamente a la población celiaca pediátrica (Fernández Miaja *et al*, 2021). Al mismo tiempo, se han

aplicado cuestionarios orientados a pacientes adultos, como es el CD-QoL a niños con EC (al Nofaie *et al*, 2020) , e incluso se ha intentado construir un cuestionario válido para todos los grupos de población (Skjerving *et al*, 2017). La unificación de todos estos datos no es tarea sencilla ya que los problemas físicos, psicológicos y sociales no son homogéneos en todos los subgrupos de población.

Además, el subgrupo de población adolescente tiene unas connotaciones propias y se carece de estudios concretos en número suficiente para ese tramo etario, ya que, en la mayoría de las publicaciones, los adolescentes aparecen mezclados habitualmente con los pacientes pediátricos. Recientemente el estudio de la HRQoL en adolescentes está presentando gran interés, comenzando a publicarse literatura en este sentido (Meyer & Lamash, 2021), pero se necesita una mayor especificidad y un mayor hincapié en este subgrupo de pacientes para conocer realmente el impacto del diagnóstico de EC, las preocupaciones psicológicas y sociales de la adherencia a la DSG en una edad en la que estas esferas están en pleno desarrollo, y descubrir las verdaderas necesidades que tienen los pacientes con EC en la época de la adolescencia.

### 4.3. Adaptación transcultural y validación de cuestionarios

Las herramientas disponibles para evaluar la HRQoL de los pacientes con EC deben ser validadas en el entorno en el que se van a usar. En las últimas dos décadas ha adquirido gran interés la validación y adaptación transcultural de estos cuestionarios a cada medio concreto, ya que tanto la barrera idiomática como la cultural, así como aspectos geográficos respecto al comportamiento de la población y a la asunción propia de enfermedades, hacen necesaria estas adaptaciones.

Se recomiendan diferentes etapas para la realización de una adaptación transcultural de cuestionarios de medición de calidad de vida que comprenden 1) la traducción de las instrucciones e ítems del cuestionario, 2) escalamiento de los ítems y las categorías y, 3) la realización de estudios de validez y fiabilidad de la versión definitiva (Hunt, 1993). Diferentes cuestionarios han sido validados en diferentes poblaciones. Así, el CD-QoL, desde su origen en Estados Unidos (Dorn *et al*, 2010), ha sido validado en Italia (Zingone *et al*, 2013), Brasil (Pratesi *et al*, 2018), Holanda (Burger *et al*, 2019) e Irán (Nikniaz *et al*, 2021) . El CD-QoL también está traducido y adaptado

en España (Casellas *et al*, 2013). Por otro lado, el CDQ ha sido traducido y adaptado en Italia (Marchese *et al*, 2013), Francia (Pouchot *et al*, 2014), Turquía (Aksan *et al*, 2015) e Irán (Barzegar *et al*, 2018). Sin embargo, en España no se ha realizado la adaptación transcultural del CDQ, aunque este cuestionario sí ha sido traducido al castellano y validado en Argentina (Selleski *et al*, 2020).

## REFERENCIAS

- Abadie, V., Discepolo, V., & Jabri, B. (2012). Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 34(4), 551–566.
- Abadie, V., Kim, S. M., Lejeune, T., Palanski, B. A., Ernest, J. D., Tastet, O., Voisine, J., Discepolo, V., Marietta, E. v., Hawash, M. B. F., Ciszewski, C., Bouziat, R., Panigrahi, K., Horwath, I., Zurenski, M. A., Lawrence, I., Dumaine, A., Yotova, V., Grenier, J.-C., Jabri, B. (2020). IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. *Nature*, 578(7796), 600–604.
- Aboulghras S, Piantatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. (2022). Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta*, 528, 74-83.
- Abu-Janb, N., & Jaana, M. (2020). Facilitators and barriers to adherence to gluten-free diet among adults with celiac disease: a systematic review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 33(6), 786-810.
- Adriaanse, M., & Leffler, D. A. (2015). Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Digestive Diseases*, 33(2), 236-243.
- Agostoni, C., Decsi, T., Fewtrell, M., Goulet, O., Kolacek, S., Koletzko, B., ... & ESPGHAN Committee on Nutrition. (2008). Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 46(1), 99-110.
- Aksan, A., Mercanligil, S. M., Häuser, W., & Karaismailoğlu, E. (2015). Validation of the Turkish version of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). *Health and Quality of Life Outcomes*, 13(1), 82.
- Al Nofaie, N., al Ahmadi, J., & Saadah, O. (2020). Health related quality of life among Saudi children and adolescents with celiac disease. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 26(1), 26.
- Aljada, B., Zohni, A., & El-Matary, W. (2021). The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*, 13(11), 3993.
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 583–613.
- Anderson, R. P. (2020). Innate and adaptive immunity in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(6), 470–478.
- Arguelles-Grande, C., Tennyson, C. A., Lewis, S. K., Green, P. H. R., & Bhagat, G. (2012). Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: impact on the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Clinical Pathology*, 65(3), 242–247.
- Auricchio, R., & Troncone, R. (2021). Can Celiac Disease Be Prevented? *Frontiers in Immunology*, 12.
- Baggus, E. M. R., Hadjivassiliou, M., Cross, S., Penny, H., Urwin, H., Watson, S., ... & Sanders, D. S. (2020). How to manage adult coeliac disease: perspective from the NHS England rare diseases collaborative network for non-responsive and refractory coeliac disease. *Frontline Gastroenterology*, 11(3), 235-242.
- Bai, J. C., & Ciacci, C. (2017). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(9), 755–768.
- Barker, C. C., Mitton, C., Jevon, G., & Mock, T. (2005). Can Tissue Transglutaminase Antibody Titers Replace Small-Bowel Biopsy to Diagnose Celiac Disease in Select Pediatric Populations? *Pediatrics*, 115(5), 1341–1346.

- Barnea, L., Mozer-Glassberg, Y., Hojsak, I., Hartman, C., & Shamir, R.** (2014). Pediatric Celiac Disease Patients Who Are Lost to Follow-Up Have a Poorly Controlled Disease. *Digestion*, 90(4), 248–253.
- Barzegar, F., Pourhoseingholi, M. A., Rostami-Nejad, M., Gholizadeh, S., Malekpour, M. R., Sadeghi, A., Rostami, K., Maleki, I., Shahbazi, S., Emami, M. H., Asadzadeh-Aghdaei, H., & Zali, M. R.** (2018). Transcultural Adaptation and Validation of Persian Version of Celiac Disease Questionnaire (CDQ); A Specific Questionnaire to Measure Quality of Life of Iranian Patients. *Galen Medical Journal*, 7, e1106.
- Bascuñán, K. A., Vespa, M. C., & Araya, M.** (2017). Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 449–459.
- Bazzigaluppi, E., Roggero, P., Parma, B., Brambillasca, M., Meroni, F., Mora, S., Bosi, E., & Barera, G.** (2005). Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: Diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet. *Digestive and Liver Disease*.
- Biagi, F., Andrealli, A., Bianchi, P. I., Marchese, A., Klersy, C., & Corazza, G. R.** (2009). A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *British Journal of Nutrition*, 102(6), 882–887.
- Biagi, F., Bianchi, P. I., Marchese, A., Trotta, L., Vattiato, C., Balduzzi, D., Brusco, G., Andrealli, A., Cisarò, F., Astegiano, M., Pellegrino, S., Magazzù, G., Klersy, C., & Corazza, G. R.** (2012). A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *British Journal of Nutrition*, 108(10), 1884–1888.
- BIZZARO, N., & TONUTTI, E.** (2007). Anti-gliadin antibodies. In *Autoantibodies* (pp. 451–456). Elsevier.
- Bodd, M., Kim, C., Lundin, K. E. A., & Sollid, L. M.** (2012). T-Cell Response to Gluten in Patients With HLA-DQ2.2 Reveals Requirement of Peptide-MHC Stability in Celiac Disease. *Gastroenterology*, 142(3), 552–561.
- Bourgey, M., Calcagno, G., Tinto, N., Gennarelli, D., Margaritte-Jeannin, P., Greco, L., Limongelli, M. G., Esposito, O., Marano, C., Troncone, R., Spampanato, A., Clerget-Darpoux, F., & Sacchetti, L.** (2007). HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*, 56(8), 1054–1059.
- Brazier, J., Roberts, J., & Deverill, M.** (2002). The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*, 21(2), 271–292.
- Brown, J. J., Jabri, B., & Dermody, T. S.** (2018). A viral trigger for celiac disease. *PLOS Pathogens*, 14(9), e1007181.
- Brown, N. K., Guandalini, S., Semrad, C., & Kupfer, S. S.** (2019). A Clinician’s Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *American Journal of Gastroenterology*, 114(10), 1587–1592.
- Brusca, I.** (2015). Overview of Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease (pp. 1–55).
- Burger, J. P. W., van Middendorp, H., Drenth, J. P. H., Wahab, P. J., & Evers, A. W. M.** (2019). How to best measure quality of life in coeliac disease? A validation and comparison of disease-specific and generic quality of life measures. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(8), 941–947.
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., de Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A.** (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1), 142.
- Carnicer, J., Farré, C., Varea, V., Vilar, P., Moreno, J., & Artigas, J.** (2001). Prevalence of coeliac disease in Down’s syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(3), 263–267.



- Casellas, F., Rodrigo, L., Molina-Infante, J., Vivas, S., Lucendo, A. J., Rosinach, M., Dueñas, C., Fernández-Bañares, F., & López-Vivancos, J.** (2013). Transcultural adaptation and validation of the Celiac Disease Quality of Life (CD-QOL) survey, a specific questionnaire to measure quality of life in patients with celiac disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(10), 585–593.
- Castaño, L., Blarduni, E., Ortiz, L., Núñez, J., Bilbao, J. R., Rica, I., Martul, P., & Vitoria, J. C.** (2004). Prospective Population Screening for Celiac Disease: High Prevalence in the First 3 Years of Life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39(1), 80–84.
- Catassi, C., Fabiani, E., Iacono, G., D'Agate, C., Francavilla, R., Biagi, F., Volta, U., Accomando, S., Picarelli, A., de Vitis, I., Pianelli, G., Gesuita, R., Carle, F., Mandolesi, A., Bearzi, I., & Fasano, A.** (2007). A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 160–166.
- Catassi, G. N., Pulvirenti, A., Monachesi, C., Catassi, C., & Lionetti, E.** (2021). Diagnostic accuracy of IgA anti-transglutaminase and IgG anti-deamidated gliadin for diagnosis of celiac disease in children under two years of age: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(1), 7.
- Cellier, C., Bouma, G., van Gils, T., Khater, S., Malamut, G., Crespo, L., Collin, P., Green, P. H. R., Crowe, S. E., Tsuji, W., Butz, E., Cerf-Bensussan, N., Macintyre, E., Parnes, J. R., Leon, F., Hermine, O., Mulder, C. J., Jabri, B., Murray, J., ... Raymond, R.** (2019a). Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(12), 960–970.
- Cellier, C., Patey, N., Mauvieux, L., Jabri, B., Delabesse, E., Cervoni, J., Burtin, M., Guy-Grand, D., Bouhnik, Y., Modigliani, R., Barbier, J., Macintyre, E., Brousse, N., & Cerf-Bensussan, N.** (1998). Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*, 114(3), 471–481.
- Chander, U., Leeman-Neill, R. J., & Bhagat, G.** (2018). Pathogenesis of Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 13(4), 308–317.
- Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H.** (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(8), 1–9.
- Cheminant, M., Bruneau, J., Malamut, G., Sibon, D., Guegan, N., van Gils, T., Cording, S., Trinquand, A., Verkarre, V., Lhermitte, L., Brousse, N., Jannot, A.-S., Khater, S., Frenzel, L., Delarue, R., Suarez, F., Marçais, A., Mulder, C. J., Macintyre, E., ... Hermine, O.** (2019). Nkp46 is a diagnostic biomarker and may be a therapeutic target in gastrointestinal T-cell lymphoproliferative diseases: a CELAC study. *Gut*, 68(8), 1396–1405.
- Chibbar, & Dieleman.** (2019). The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*, 11(10), 2375.
- Christophersen, A., Risnes, L. F., Dahal-Koirala, S., & Sollid, L. M.** (2019). Therapeutic and diagnostic implications of T cell scarring in celiac disease and beyond. *Trends in Molecular Medicine*, 25(10), 836–852.
- Cilleruelo, M. L., Roman-Riechmann, E., Sanchez-Valverde, F., Donat, E., Manuel-Ramos, J., Martín-Orte, E., López, M.-J., García-Novo, D., García, S., Pavón, P., Martín, M., Ortigosa, L., Barrio, J., Gutierrez, C., Espin, B., Castillejo, G., Peña-Quintana, L., Hualde, I., Sebastián, M., ... Ribes-Koninckx, C.** (2014). Spanish

- National Registry of Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 59(4), 522–526.
- Cohen, I. S., Day, A. S., & Shaoul, R.** (2019). To Be Oats or Not to Be? An Update on the Ongoing Debate on Oats for Patients With Celiac Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 7.
- Cohen, I. S., Day, A. S., & Shaoul, R.** (2019). Gluten in celiac disease—more or less?. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 10(1).
- Comino, I., Fernández-Bañares, F., Esteve, M., Ortigosa, L., Castillejo, G., Fambuena, B., Ribes-Koninckx, C., Sierra, C., Rodríguez-Herrera, A., Salazar, J. C., Caunedo, Á., Marugán-Miguelsanz, J. M., Garrote, J. A., Vivas, S., lo Iacono, O., Nuñez, A., Vaquero, L., Vegas, A. M., Crespo, L., ... Sousa, C.** (2016). Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *American Journal of Gastroenterology*, 111(10), 1456–1465.
- Comino, I., Real, A., de Lorenzo, L., Cornell, H., López-Casado, M. Á., Barro, F., ... & Sousa, C.** (2011). Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*, 60(7), 915–922.
- Comino, I., Real, A., de Lourdes Moreno, M., Montes, R., Cebolla, Á., & Sousa, C.** (2013). Immunological determination of gliadin 33-mer equivalent peptides in beers as a specific and practical analytical method to assess safety for celiac patients. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(4), 933–943.
- Comino, I., Real, A., Vivas, S., Síglez, M. Á., Caminero, A., Nistal, E., Casqueiro, J., Rodríguez-Herrera, A., Cebolla, Á., & Sousa, C.** (2012). Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(3), 670–677.
- Comino, I., Segura, V., Ortigosa, L., Espín, B., Castillejo, G., Garrote, J. A., Sierra, C., Millán, A., Ribes-Koninckx, C., Román, E., Rodríguez-Herrera, A., Díaz, J., Silvester, J. A., Cebolla, Á., & Sousa, C.** (2019). Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(12), 1484–1492.
- Corazza, G. R., Villanacci, V., Zambelli, C., Milione, M., Luinetti, O., Vindigni, C., Chioda, C., Albarello, L., Bartolini, D., & Donato, F.** (2007). Comparison of the Interobserver Reproducibility With Different Histologic Criteria Used in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(7), 838–843.
- Cosnes, J., Cellier, C., Viola, S., Colombel, J., Michaud, L., Sarles, J., Hugot, J., Ginies, J., Dabadie, A., & Mouterde, O.** (2008). Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(7), 753–758.
- Costa, A. F., Sugai, E., Temprano, M. de la P., Niveloni, S. I., Vázquez, H., Moreno, M. L., Domínguez-Flores, M. R., Muñoz-Suano, A., Smecuol, E., Stefanolo, J. P., González, A. F., Cebolla-Ramirez, A., Mauriño, E., Verdú, E. F., & Bai, J. C.** (2019). Gluten immunogenic peptide excretion detects dietary transgressions in treated celiac disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 25(11), 1409–1420.
- Coto, L., Mendia, I., Sousa, C., Bai, J. C., & Cebolla, A.** (2021). Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 27(37), 6306–6321.
- Coto, L., Sousa, C., & Cebolla, A.** (2022). Individual variability in patterns and dynamics of fecal gluten immunogenic peptides excretion after low gluten intake. *European Journal of Nutrition*, 61(4), 2033–2049.

- Crocker, H., Jenkinson, C., Churchman, D., & Peters, M.** (2016). The Coeliac Disease Assessment Questionnaire (Cdaq): Development of a Patient-Reported Outcome Measure. *Value in Health*, 19(7), A595.
- Croese, J., Miller, G. C., Marquart, L., Llewellyn, S., Gupta, R., Becker, L., Clouston, A. D., Welch, C., Sidorenko, J., Wallace, L., Visscher, P. M., Remedios, M. L., McCarthy, J. S., O'Rourke, P., Radford-Smith, G., Loukas, A., Norrie, M., Masson, J. W., Garry, R. B., ... Giacomini, P. R.** (2020). Randomized, Placebo Controlled Trial of Experimental Hookworm Infection for Improving Gluten Tolerance in Celiac Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(12), e00274.
- Dana, Z. Y., Iena, B., Vered, R., Haim, S., & Efrat, B.** (2020). Factors associated with non adherence to a gluten free diet in adult with celiac disease: A survey assessed by BIAGI score. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(5), 762–767.
- Daum, S., Cellier, C., & Mulder, C. J. J.** (2005). Refractory coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19(3), 413–424.
- de Lourdes Moreno, M., Muñoz-Suano, A., López-Casado, M. Á., Torres, M. I., Sousa, C., & Cebolla, Á.** (2016). Selective capture of most celiac immunogenic peptides from hydrolyzed gluten proteins. *Food Chemistry*, 205, 36–42.
- Devlin, N. J., & Brooks, R.** (2017). EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Applied Health Economics and Health Policy*, 15(2), 127–137.
- Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E. O., & Schuppan, D.** (1997). Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature medicine*, 3(7), 797–801.
- DiGiacomo, D. v., Tennyson, C. A., Green, P. H., & Demmer, R. T.** (2013). Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(8), 921–925.
- Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Leserman, J., Lewis, S., Lee, A., Bangdiwala, S. I., Green, P. H. R., & Drossman, D. A.** (2010). The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(6), 666–675.
- Drago, S., el Asmar, R., di Pierro, M., Grazia Clemente, M., Sapone, A. T. A., Thakar, M., Iacono, G., Carroccio, A., D'Agate, C., Not, T., Zampini, L., Catassi, C., & Fasano, A.** (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(4), 408–419.
- Duale, A., Singh, P., & al Khodor, S.** (2022). Breast Milk: A Meal Worth Having. *Frontiers in Nutrition*, 8.
- Duong, Q. A., Pittet, L. F., Curtis, N., & Zimmermann, P.** (2022). Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*.
- Durazzo, M., Ferro, A., Brascugli, I., Mattivi, S., Fagoonee, S., & Pellicano, R.** (2022). Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 258.
- Ensari, A.** (2010). Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): Controversies in Diagnosis and Classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134(6), 826–836.
- Escudero-Hernández, C., Peña, A. S., & Bernardo, D.** (2016). Immunogenetic pathogenesis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Current gastroenterology reports*, 18(7), 1–11.
- Espino, L., & Núñez, C.** (2021). The HLA complex and coeliac disease (pp. 47–83).

- Fallang, L.-E., Bergseng, E., Hotta, K., Berg-Larsen, A., Kim, C.-Y., & Sollid, L. M.** (2009). Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nature Immunology*, 10(10), 1096–1101.
- Felce, D., & Perry, J.** (1995). Quality of life: Its definition and measurement. *Research in Developmental Disabilities*, 16(1), 51–74.
- Fernández Miaja, M., Díaz Martín, J. J., Jiménez Treviño, S., Suárez González, M., & Bousoño García, C.** (2021). Estudio de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes celíacos. *Anales de Pediatría*, 94(6), 377–384.
- Fernández Miaja, M., Suárez González, M., Díaz Martín, J. J., Jiménez Treviño, S., & Bousoño García, C. A.** (2021). Analysis of health-related quality life in celiac patients. *Nutrición Hospitalaria*.
- Fernández-Bañares, F., Beltrán, B., Salas, A., Comino, I., Ballester-Clau, R., Ferrer, C., Molina-Infante, J., Rosinach, M., Modolell, I., Rodríguez-Moranta, F., Arau, B., Segura, V., Fernández-Salazar, L., Santolaria, S., Esteve, M., & Sousa, C.** (2021). Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *American Journal of Gastroenterology*, 116(5), 1036–1043.
- Freeman HJ.** (2017). Mucosal recovery and mucosal healing in biopsy-defined adult celiac disease. *International Journal of Celiac Disease*, 5(1), 14–18.
- Fric, P., Gabrovska, D., & Nevorál, J.** (2011). Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutrition Reviews*, 69(2), 107–115.
- Fueyo Díaz, R., Gascón Santos, S., Asensio Martínez, Á., Sánchez Calavera, M. A., & Magallón Botaya, R.** (2016). Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108.
- Fulci, V., Stronati, L., Cucchiara, S., Laudadio, I., & Carissimi, C.** (2021). Emerging Roles of Gut Virome in Pediatric Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4127.
- García Novo, M. D., Garfia, C., Acuña Quirós, M. D., Asensio, J., Zancada, G., Barrio Gutierrez, S., Manzanares, J., & Solís-Herruzo, J. A.** (2007). Prevalencia de la enfermedad celíaca en donantes de sangre de la Comunidad de Madrid. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 99(6).
- Gerasimidis, K., Zafeiropoulou, K., Mackinder, M., Ijaz, U. Z., Duncan, H., Buchanan, E., Cardigan, T., Edwards, C. A., McGrogan, P., & Russell, R. K.** (2018). Comparison of Clinical Methods With the Faecal Gluten Immunogenic Peptide to Assess Gluten Intake in Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 67(3), 356–360.
- Gerçeker, E., Baykan, A. R., Cerrah, S., & Yuçeyar, H.** (2022). Mean platelet volume can indicate dietary adherence and disease severity of celiac disease. *Northern Clinics of Istanbul*, 9(1), 41.
- Giersiepen, K., Lelgemann, M., Stuhldreher, N., Ronfani, L., Husby, S., Koletzko, S., & Korponay-Szabó, I. R.** (2012). Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 54(2), 229–241.
- Gieryńska, M., Szulc-Dąbrowska, L., Struzik, J., Mielcarska, M. B., & Gregorczyk-Zboroch, K. P.** (2022). Integrity of the Intestinal Barrier: The Involvement of Epithelial Cells and Microbiota—A Mutual Relationship. *Animals*, 12(2), 145.
- Gładys, K., Dardzińska, J., Guzek, M., Adrych, K., & Małgorzewicz, S.** (2020). Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients*, 12(8), 2300.

- Gobbetti, M., Pontonio, E., Filannino, P., Rizzello, C. G., de Angelis, M., & di Cagno, R.** (2018). How to improve the gluten-free diet: The state of the art from a food science perspective. *Food Research International*, 110, 22–32.
- Goel, G., Daveson, A. J. M., Hooi, C. E., Tye-Din, J. A., Wang, S., Szymczak, E., ... & Anderson, R. P.** (2020). Serum cytokines elevated during gluten-mediated cytokine release in coeliac disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 199(1), 68–78.
- Håkansson, Å., Andrén Aronsson, C., Brundin, C., Oscarsson, E., Molin, G., & Agardh, D.** (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, 11(8), 1925.
- Hallert, C., Grännö, C., Grant, C., Hulten, S., Midhagen, G., Ström, M., ... & Wickström, T.** (1998). Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 33(9), 933–938.
- Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W. F., & Stein, J.** (2007). Development and Validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a Disease-specific Health-related Quality of Life Measure for Adult Patients With Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(2), 157–166.
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M. F., Kind, P., Parkin, D., Bonsel, G., & Badia, X.** (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*, 20(10), 1727–1736.
- Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B., Maki, M., Moneret-Vautrin, D. A., Romano, A., Troncone, R., & Ward, R.** (2006). Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23(5), 559–575.
- Hmida, N. B., Ahmed, M. ben, Moussa, A., Rejeb, M. ben, Said, Y., Kourda, N., Meresse, B., Abdeladhim, M., Louzir, H., & Cerf-Bensussan, N.** (2012). Impaired Control of Effector T Cells by Regulatory T Cells: A Clue to Loss of Oral Tolerance and Autoimmunity in Celiac Disease? *American Journal of Gastroenterology*, 107(4), 604–611.
- Hoffmann, K., Alming, M., Andlid, T., Chen, T., Olsson, O., & Sandberg, A. S.** (2009). Blocking peptides decrease tissue transglutaminase processing of gliadin in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(21), 10150–10155.
- Hoilat, G. J., Altowairqi, A. K., Ayas, M. F., Alhaddab, N. T., Alnujaidi, R. A., Alharbi, H. A., Alyahyawi, N., Kamal, A., Alhabeeb, H., Albazee, E., Almustanyir, S., & Abu-Zaid, A.** (2022). Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 46(1), 101782.
- Hopman, E. G., Koopman, H. M., Wit, J. M., & Mearin, M. L.** (2009). Dietary compliance and health-related quality of life in patients with coeliac disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 21(9), 1056–1061.
- Hrdlickova, B., Mulder, C. J., Malamut, G., Meresse, B., Platteel, M., Kamatani, Y., ... & Kumar, V.** (2018). A locus at 7p14. 3 predisposes to refractory celiac disease progression from celiac disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(8), 828.
- <https://wpsites.ucalgary.ca/gilkaplan/global-celiac-disease-incidence/>
- Hüe, S., Mention, J.-J., Monteiro, R. C., Zhang, S., Cellier, C., Schmitz, J., Verkarre, V., Fodil, N., Bahram, S., Cerf-Bensussan, N., & Caillat-Zucman, S.** (2004). A Direct Role for NKG2D/MICA Interaction in Villous Atrophy during Celiac Disease. *Immunity*, 21(3), 367–377.

- Hujoel, I. A., & Murray, J. A.** (2020). Refractory Celiac Disease. *Current Gastroenterology Reports*, 22(4), 18.
- Hunt, S. M.** (1993). Cross-Cultural Comparability of Quality of Life Measures. *Drug Information Journal*, 27(2), 395–400.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Størdal, K., Werkstetter, K., ... Wessels, M.** (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), 141–156.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D., Catassi, C., Lelgeman, M., Mäki, M., Ribes-Koninckx, C., Ventura, A., & Zimmer, K. P.** (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 54(1), 136–160.
- Husby, S., Murray, J. A., & Katzka, D. A.** (2019). AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*, 156(4), 885–889.
- Ioannou, H. P., Fotoulaki, M., Pavlitou, A., Efstratiou, I., & Augoustides-Savvopoulou, P.** (2011). Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(3), 245–249.
- Iversen, R., & Sollid, L. M.** (2020). Autoimmunity provoked by foreign antigens. *Science*, 368(6487), 132–133.
- Jansen TLT, Mulder CJJ, Karssen PHZ, Wagenaar CGJ** (1993). Epidemiological survey of the Dutch Coeliac Disease Society: an update 1992. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 5(2), 73–78
- Jauregi-Miguel, A.** (2021). The tight junction and the epithelial barrier in coeliac disease. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 358, 105–132.
- Johansson, K., Norström, F., Nordyke, K., & Myleus, A.** (2019). Celiac Dietary Adherence Test simplifies Determining Adherence to a Gluten-free Diet in Swedish Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 69(5), 575–580.
- Jordan, N. E., Li, Y., Magrini, D., Simpson, S., Reilly, N. R., DeFelice, A. R., Sockolow, R., & Green, P. H. R.** (2013). Development and Validation of a Celiac Disease Quality of Life Instrument for North American Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 57(4), 477–486.
- Kang, J. Y., Kang, A. H. Y., Green, A., Gwee, K. A., & Ho, K. Y.** (2013). Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(3), 226–245.
- Kapoerchan, V. v., Wiesner, M., Hillaert, U., Drijfhout, J. W., Overhand, M., Alard, P., van der Marel, G. A., Overkleef, H. S., & Koning, F.** (2010). Design, synthesis and evaluation of high-affinity binders for the celiac disease associated HLA-DQ2 molecule. *Molecular Immunology*, 47(5), 1091–1097.
- Karimi, M., & Brazier, J.** (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *PharmacoEconomics*, 34(7), 645–649.
- Kaukinen, K., Collin, P., Laurila, K., Kaartinen, T., Partanen, J., & Mäki, M.** (2007). Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(12), 1428–1433.

- Kauma, S., Kaukinen, K., Huhtala, H., Kivelä, L., Pekki, H., Salmi, T., Saavalainen, P., Lindfors, K., & Kurppa, K.** (2019). The Phenotype of Celiac Disease Has Low Concordance between Siblings, Despite a Similar Distribution of HLA Haplotypes. *Nutrients*, 11(2), 479.
- King, J. A., Jeong, J., Underwood, F. E., Quan, J., Panaccione, N., Windsor, J. W., Coward, S., deBruyn, J., Ronksley, P. E., Shaheen, A.-A., Quan, H., Godley, J., Veldhuyzen van Zanten, S., Lebwohl, B., Ng, S. C., Ludvigsson, J. F., & Kaplan, G. G.** (2020). Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 115(4), 507–525.
- Kivelä, L., Caminero, A., Leffler, D. A., Pinto-Sanchez, M. I., Tye-Din, J. A., & Lindfors, K.** (2021). Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(3), 181–195.
- Kõiv, V., Adamberg, K., Adamberg, S., Sumeri, I., Kasvandik, S., Kisand, V., Maiväli, Ü., & Tenson, T.** (2020). Microbiome of root vegetables—a source of gluten-degrading bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(20), 8871–8885.
- Koninckx, C. R., Serra, J. D., Villares, J. M., Martín, J. D., de Villasante, G. C., & Allue, I. P.** (2015). The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 83(5), 355-e1.
- Kumral, D., & Syed, S.** (2020). Celiac Disease Screening for High-Risk Groups: Are We Doing It Right? *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2187–2195.
- Kung, V. L., Liu, T.-C., & Ma, C.** (2018). Collagenous Enteritis is Unlikely a Form of Aggressive Celiac Disease Despite Sharing HLA-DQ2/DQ8 Genotypes. *American Journal of Surgical Pathology*, 42(4), 545–552.
- Lähdeaho, M.-L., Mäki, M., Laurila, K., Huhtala, H., & Kaukinen, K.** (2011). Small-bowel mucosal changes and antibody responses after low- and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. *BMC Gastroenterology*, 11(1), 129.
- Lähdeaho, M.-L., Scheinin, M., Vuotikka, P., Taavela, J., Popp, A., Laukkanen, J., Koffert, J., Koivurova, O.-P., Pesu, M., Kivelä, L., Lovró, Z., Keisala, J., Isola, J., Parnes, J. R., Leon, F., & Mäki, M.** (2019). Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(12), 948–959.
- Laserna-Mendieta, E. J., Casanova, M. J., Arias, Á., Arias-González, L., Majano, P., Mate, L. A., Gordillo-Vélez, C. H., Jiménez, M., Angueira, T., Tébar-Romero, E., Carrillo-Ramos, M. J., Tejero-Bustos, M. Á., Gisbert, J. P., Santander, C., & Lucendo, A. J.** (2020). Poor Sensitivity of Fecal Gluten Immunogenic Peptides and Serum Antibodies to Detect Duodenal Mucosal Damage in Celiac Disease Monitoring. *Nutrients*, 13(1), 98.
- Laurikka, P., Salmi, T., Collin, P., Huhtala, H., Mäki, M., Kaukinen, K., & Kurppa, K.** (2016). Gastrointestinal symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet. *Nutrients*, 8(7), 429.
- Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A.** (2021). of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63-75.
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R.** (2018). Coeliac disease. *The Lancet*, 391(10115), 70–81.
- Leffler, D. A., Dennis, M., Edwards George, J. B., Jamma, S., Magge, S., Cook, E. F., Schuppan, D., & Kelly, C. P.** (2009). A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults With Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(5), 530-536.e2.
- Leffler, D. A., Edwards-George, J., Dennis, M., Schuppan, D., Cook, F., Franko, D. L., ... & Kelly, C. P.** (2008). Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Digestive diseases and sciences*, 53(6), 1573-1581.

- Lejeune, T., Meyer, C., & Abadie, V.** (2021). B lymphocytes contribute to celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 160(7), 2608-2610.
- Leonard, M. M., Valitutti, F., Karathia, H., Pujolassos, M., Kenyon, V., Fanelli, B., ... & CD-GEMM Team.** (2021). Microbiome signatures of progression toward celiac disease onset in at-risk children in a longitudinal prospective cohort study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(29), e2020322118.
- Lewis, N. R., & Scott, B. B.** (2010). Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31(1), 73-81.
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., & Kaukinen, K.** (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 3.
- Logan, K., Perkin, M. R., Marrs, T., Radulovic, S., Craven, J., Flohr, C., Bahnson, H. T., & Lack, G.** (2020). Early Gluten Introduction and Celiac Disease in the EAT Study. *JAMA Pediatrics*, 174(11), 1041.
- Lomash, A., Prasad, A., Singh, R., Kumar, S., Gupta, R., Dholakia, D., Kumar, P., Batra, V. v, Puri, A. S., & Kapoor, S.** (2021). Evaluation of the Utility of Amino Acid Citrulline as a Surrogate Metabolomic Biomarker for the Diagnosis of Celiac Disease. *Nutrition and Metabolic Insights*, 14, 117863882110606.
- López Casado, M. Á., Lorite, P., Ponce de León, C., Palomeque, T., & Torres, M. I.** (2018). Celiac disease autoimmunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(6), 423-430.
- López-Rodríguez, M., Macías, M. C., García, J. L., Belda, M. S., Andrés, P. R., & Zamorano, J. P.** (2007). Epidemiological changes in diagnosed coeliac disease in a population of Spanish children. *Acta Paediatrica*, 92(2), 165–169.
- Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, C. P., Leonard, J. N., Lundin, K. E. A., Murray, J. A., Sanders, D. S., Walker, M. M., Zingone, F., & Ciacci, C.** (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1), 43–52.
- Luongo, D., Bonavita, R., Rossi, S., Aufiero, V. R., Feliciello, N. R., Maurano, F., ... & Rossi, M.** (2019). Tailoring the immune response to wheat gliadin by enzymatic transamidation. *Cytokine*, 117, 23-29.
- Mahadev, S., Murray, J. A., Wu, T.-T., Chandan, V. S., Torbenson, M. S., Kelly, C. P., Maki, M., Green, P. H. R., Adelman, D., & Lebwohl, B.** (2017). Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(8), 1084–1093.
- Makai, P., Brouwer, W. B. F., Koopmanschap, M. A., Stolk, E. A., & Nieboer, A. P.** (2014). Quality of life instruments for economic evaluations in health and social care for older people: A systematic review. *Social Science & Medicine*, 102, 83–93.
- Makharia, G. K., Chauhan, A., Singh, P., & Ahuja, V.** (2022). Epidemiology of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56, S3-S17.
- Mäki, M., & Collin, P.** (1997). Coeliac disease. *The Lancet*, 349(9067), 1755–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)70237-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)70237-4)
- Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., Lecomte, T., Amiot, A., Damotte, D., Bouhnik, Y., Colombel, J., Delchier, J., Allez, M., Cosnes, J., Lavergne-Slove, A., Meresse, B., Trinquart, L., Macintyre, E., Radford-Weiss, I., Hermine, O., Brousse, N., Cerf-Bensussan, N., & Cellier, C.** (2009). Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II. *Gastroenterology*, 136(1), 81–90.



- Malamut, G., Cording, S., & Cerf-Bensussan, N.** (2019). Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Research*, 8.
- Malamut, G., el Machhour, R., Montcuquet, N., Martin-Lannerée, S., Dusanter-Fourt, I., Verkarre, V., Mention, J.-J., Rahmi, G., Kiyono, H., Butz, E. A., Brousse, N., Cellier, C., Cerf-Bensussan, N., & Meresse, B.** (2010). IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 120(6), 2131–2143.
- Malamut, G., Meresse, B., Cellier, C., & Cerf-Bensussan, N.** (2012). Refractory celiac disease: from bench to bedside. *Seminars in Immunopathology*, 34(4), 601–613.
- Marchese, A., Klersy, C., Biagi, F., Balduzzi, D., Bianchi, P. I., Trotta, L., Vattiato, C., Zilli, A., Rademacher, J., Andrealli, A., Astegiano, M., Michelini, I., Häuser, W., & Corazza, G. R.** (2013). Quality of life in coeliac patients: Italian validation of a coeliac questionnaire. *European Journal of Internal Medicine*, 24(1), 87–91.
- Marcos-Delgado, A., Hernández-Segura, N., Fernández-Villa, T., Molina, A. J., & Martín, V.** (2021). The Effect of Lifestyle Intervention on Health-Related Quality of Life in Adults with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 887.
- Marsh MN.** Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN, ed. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. P. 136
- Marten, O., Brand, L., & Greiner, W.** (2021). Feasibility of the EQ-5D in the elderly population: a systematic review of the literature. *Quality of Life Research*.
- Martínez de Zabarte Fernández JM, García Romero R, Ros Arnal I, López Campos M, & Ubalde Sainz E.** (2016). Enfermedad Celíaca: ¿qué características tienen nuestros pacientes en el momento del diagnóstico? . *Rev Pediatr Aten Primaria*, 70, 141–149.
- Martucciello, S., Sposito, S., Esposito, C., Paoletta, G., & Caputo, I.** (2020). Interplay between type 2 transglutaminase (Tg2), gliadin peptide 31-43 and anti-tg2 antibodies in celiac disease. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3673.
- Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Barbato, M., Nenna, R., Maiella, G., Lulli, P., & Mazzilli, M. C.** (2009). HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Human Immunology*, 70(1), 55–59.
- Mention, J.-J., ben Ahmed, M., Bègue, B., Barbe, U., Verkarre, V., Asnafi, V., Colombel, J., Cugnenc, P., Ruemmele, F. M., Mcintyre, E., Brousse, N., Cellier, C., & Cerf-Bensussan, N.** (2003). Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*, 125(3), 730–745.
- Meresse, B., Chen, Z., Ciszewski, C., Tretiakova, M., Bhagat, G., Krausz, T. N., Raulet, D. H., Lanier, L. L., Groh, V., Spies, T., Ebert, E. C., Green, P. H., & Jabri, B.** (2004). Coordinated Induction by IL15 of a TCR-Independent NKG2D Signaling Pathway Converts CTL into Lymphokine-Activated Killer Cells in Celiac Disease. *Immunity*, 21(3), 357–366.
- Meyer, S., & Lamash, L.** (2021). Illness Identity in Adolescents With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 72(2), e42–e47.
- Miceli, E., Poggi, N., Missanelli, A., Bianchi, P., Moratti, R., & Corazza, G. R.** (2008). Is serum citrulline measurement clinically useful in coeliac disease?. *Internal and Emergency Medicine*, 3(3), 233-236.
- Mitea, C., Havenaar, R., Drijfhout, J. W., Edens, L., Dekking, L., & Koning, F.** (2007). Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut*, 57(1), 25–32.

- Monzani, A., Rapa, A., Fonio, P., Tognato, E., Panigati, L., & Oderda, G.** (2011). Use of Deamidated Gliadin Peptide Antibodies to Monitor Diet Compliance in Childhood Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 53(1), 55–60.
- Moreno, M. de L., Cebolla, Á., Muñoz-Suano, A., Carrillo-Carrion, C., Comino, I., Pizarro, Á., León, F., Rodríguez-Herrera, A., & Sousa, C.** (2017). Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*, 66(2), 250–257.
- Morón, B., Bethune, M. T., Comino, I., Manyani, H., Ferragud, M., López, M. C., Cebolla, Á., Khosla, C., & Sousa, C.** (2008). Toward the Assessment of Food Toxicity for Celiac Patients: Characterization of Monoclonal Antibodies to a Main Immunogenic Gluten Peptide. *PLoS ONE*, 3(5), e2294.
- Morón, B., Verma, A. K., Das, P., Taavela, J., Dafik, L., DiRaimondo, T. R., Albertelli, M. A., Kraemer, T., Mäki, M., Khosla, C., Rogler, G., & Makharia, G. K.** (2013). CYP3A4-Catalyzed Simvastatin Metabolism as a Non-Invasive Marker of Small Intestinal Health in Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(8), 1344–1351.
- Moscoso, F., & Quera, R.** (2016). Update on celiac disease Enfermedad celíaca. revisión.
- Mozo, L., Gómez, J., Escanlar, E., Bousoño, C., & Gutiérrez, C.** (2012). Diagnostic Value of Anti-deamidated Gliadin Peptide IgG Antibodies for Celiac Disease in Children and IgA-deficient Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 55(1), 50–55.
- Muhammad, H., Reeves, S., & Jeanes, Y. M.** (2019). Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 418–425.
- Nachman, F., Sugai, E., Vázquez, H., González, A., Andrenacci, P., Niveloni, S., Mazure, R., Smecuol, E., Moreno, M. L., Hwang, H. J., Pinto Sánchez, M. I., Mauriño, E., & Bai, J. C.** (2011). Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1.
- Nasr, I., Nasr, I., Beyers, C., Chang, F., Donnelly, S., & Ciclitira, P.** (2015). Recognising and Managing Refractory Coeliac Disease: A Tertiary Centre Experience. *Nutrients*, 7(12), 9896–9907.
- Nikniaz, Z., Asghari Jafarabadi, M., Ghaffarifar, S., Ravand, Z., Akbari Namvar, Z., & Shirmohammadi, M.** (2021). The Persian Translation and validation of the celiac disease quality of life questionnaire (CDQOL). *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1), 52.
- Nikniaz, Z., Asghari Jafarabadi, M., Ghaffarifar, S., Saeedi, Z., Akbari Namvar, Z., & Shirmohammadi, M.** (2020). Psychometric properties of the Persian version of the celiac disease adherence test questionnaire. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 247.
- Oberhuber, G., Granditsch, G., & Vogelsang, H.** (1999). The histopathology of coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 11(10), 1185.
- Okumura, R., & Takeda, K.** (2017). Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*, 49(5), e338–e338.
- Olano, C.** (2021). A deep dive into the submerged ‘coeliac iceberg.’ *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(11), 748–748.
- Ortiz, G., Messere, G., Toca, M. D. C., Fiorucci, M., Bigliardi, R., Vidal, J., & Reynoso, R.** (2019). IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease. *Arch Argent Pediatr*, 117(1), 52–55.
- Özakıncı, H., Kırmızı, A., Savaş, B., Kalkan, Ç., Soykan, İ., Çetinkaya, H., Kuloğlu, Z., Kansu, A., Gürkan, Ö. E., Dalgıç, B., Şentürk, Z., & Ensari, A.** (2016). Classification

- chaos in coeliac disease: Does it really matter? *Pathology - Research and Practice*, 212(12), 1174–1178.
- Palanski, B. A., & Khosla, C.** (2018). Cystamine and Disulfiram Inhibit Human Transglutaminase 2 via an Oxidative Mechanism. *Biochemistry*, 57(24), 3359–3363.
- Parkkola, A., Laine, A.-P., Karhunen, M., Härkönen, T., Ryhänen, S. J., Ilonen, J., & Knip, M.** (2017). HLA and non-HLA genes and familial predisposition to autoimmune diseases in families with a child affected by type 1 diabetes. *PLOS ONE*, 12(11), e0188402.
- Patel, N., & Robert, M. E.** (2022). *Frontiers in Celiac Disease*. *American Journal of Surgical Pathology*, 46(1), e43–e54
- Peláez, E. C., Estevez, M., Domínguez, R., Sousa, C., Cebolla, A., & Lechuga, L. M.** (2020). A compact SPR biosensor device for the rapid and efficient monitoring of gluten-free diet directly in human urine. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 412(24), 6407–6417.
- Picot, D., Garin, L., Trivin, F., Kossovsky, M. P., Darmaun, D., & Thibault, R.** (2010). Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clinical Nutrition*, 29(2), 235–242.
- Pietz, G., De, R., Hedberg, M., Sjöberg, V., Sandström, O., Hernell, O., ... & Hammarström, M. L.** (2017). Immunopathology of childhood celiac disease—Key role of intestinal epithelial cells. *PLoS One*, 12(9), e0185025.
- Porcelli, B.** (2020). Testing for fecal gluten immunogenic peptides: a useful tool to evaluate compliance with gluten-free diet by celiacs. *Annals of Gastroenterology*.
- Porcelli, B., Ferretti, F., Cinci, F., Biviano, I., Santini, A., Grande, E., Quagliarella, F., Terzuoli, L., Bacarelli, M. R., Bizzaro, N., Vascotto, M., & Marini, M.** (2020). Fecal gluten immunogenic peptides as indicators of dietary compliance in celiac patients. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 66(3).
- Pouchot, J., Despujol, C., Malamut, G., Ecosse, E., Coste, J., & Cellier, C.** (2014). Validation of a French Version of the Quality of Life “Celiac Disease Questionnaire.” *PLoS ONE*, 9(5), e96346.
- Pratesi, C., Häuser, W., Uenishi, R., Selleski, N., Nakano, E., Gandolfi, L., Pratesi, R., & Zandonadi, R.** (2018). Quality of Life of Celiac Patients in Brazil: Questionnaire Translation, Cultural Adaptation and Validation. *Nutrients*, 10(9), 1167.
- Purnak, T., Efe, C., Yuksel, O., Beyazit, Y., Ozaslan, E., & Altiparmak, E.** (2011). Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 116(3), 208–211.
- Qiao, S. W., Iversen, R., Ráki, M., & Sollid, L. M.** (2012, July). The adaptive immune response in celiac disease. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 34, No. 4, pp. 523–540). Springer-Verlag.
- Rahmani, P., Heidari, G., Farahmand, F., & Moradzadeh, A.** (2022). Relationship of citrulline and tissue transglutaminase antibody with duodenal histopathology among children with celiac disease. *Annals of Medicine and Surgery*, 76, 103489.
- Raiteri, A., Granito, A., Giamperoli, A., Catenaro, T., Negrini, G., & Tovoli, F.** (2022). Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 28(1), 154–176.
- Rauhavirta, T., Oittinen, M., Kivistö, R., Männistö, P. T., Garcia-Horsman, J. A., Wang, Z., Griffin, M., Mäki, M., Kaukinen, K., & Lindfors, K.** (2013). Are Transglutaminase 2 Inhibitors Able to Reduce Gliadin-Induced Toxicity Related to Celiac Disease? A Proof-of-Concept Study. *Journal of Clinical Immunology*, 33(1), 134–142.
- Real, A., Comino, I., de Lorenzo, L., Merchán, F., Gil-Humanes, J., Giménez, M. J., ... & Pistón, F.** (2012). Molecular and immunological characterization of gluten proteins

isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLOS one*, 7(12), e48365.

- Real, A., Comino, I., Moreno, M. D. L., López-Casado, M. Á., Lorite, P., Torres, M. I., ... & Sousa, C.** (2014). Identification and in vitro reactivity of celiac immunoactive peptides in an apparent gluten-free beer. *PloS one*, 9(6), e100917.
- Reglamento de ejecución (UE) No 828/2014 de la comisión de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos. Diario Oficial de la Unión Europea. 31/07/2014.*
- Rishi, A. R., Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A.** (2016). Refractory celiac disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 10(4), 537-546.
- Riestra, S., Fernandez, E., Rodrigo, L., Garcia, S., & Ocio, G.** (2000). Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain: strategies of serologic screening. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(4), 398-402.
- Roca, M., Donat, E., Masip, E., Crespo-Escobar, P., Cañada-Martínez, A. J., Polo, B., & Ribes-Koninckx, C.** (2021). Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *European Journal of Nutrition*, 60(4), 2131–2140.
- Roca, M., Donat, E., Masip, E., Crespo Escobar, P., Fornes-Ferrer, V., Polo, B., & Ribes-Koninckx, C.** (2019). Detection and quantification of gluten immunogenic peptides in feces of infants and their relationship with diet. *Rev Esp Enferm Dig*, 111(2), 106-110.
- Rodrigo, L., Pérez-Martínez, I., Lauret-Braña, E., & Suárez-González, A.** (2018). Descriptive Study of the Different Tools Used to Evaluate the Adherence to a Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 10(11).
- Rodríguez Almagro, J., Hernández Martínez, A., Lucendo, A. J., Casellas, F., Solano Ruiz, M. C., & Siles González, J.** (2016). Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108.
- Romanos, J., Rosén, A., Kumar, V., Trynka, G., Franke, L., Szperl, A., Gutierrez-Achury, J., van Diemen, C. C., Kanninga, R., Jankipersadsing, S. A., Steck, A., Eisenbarth, G., van Heel, D. A., Cukrowska, B., Bruno, V., Mazzilli, M. C., Núñez, C., Bilbao, J. R., Mearin, M. L., ... Wijmenga, C.** (2014). Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut*, 63(3), 415–422.
- Roshan, B., Leffler, D. A., Jamma, S., Dennis, M., Sheth, S., Falchuk, K., Najarian, R., Goldsmith, J., Tariq, S., Schuppan, D., & Kelly, C. P.** (2011). The Incidence and Clinical Spectrum of Refractory Celiac Disease in a North American Referral Center. *American Journal of Gastroenterology*, 106(5), 923–928.
- Rostami, K., Kerckhaert, J., Tiemessen, R., von Blomberg, M. B. E., Meijer, J. W. R., & Mulder, C. J. J.** (1999). Sensitivity of Antiendomysium and Antigliadin Antibodies in Untreated Celiac Disease: Disappointing in Clinical Practice. *American Journal of Gastroenterology*, 94(4), 888–894.
- Rubin, J. E., & Crowe, S. E.** (2020). Celiac Disease. *Annals of Internal Medicine*, 172(1), ITC1.
- Rubio-Tapia, A., Rahim, M. W., See, J. A., Lahr, B. D., Wu, T.-T., & Murray, J. A.** (2010). Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment With a Gluten-Free Diet. *American Journal of Gastroenterology*, 105(6), 1412–1420.
- Ruiz-Carnicer, Á., Garzón-Benavides, M., Fombuena, B., Segura, V., García-Fernández, F., Sobrino-Rodríguez, S., Gómez-Izquierdo, L., Montes-Cano, M. A., Rodríguez-Herrera, A., Millán, R., Rico, M. C., González-Naranjo, C., Bozada-García, J. M.,**

- Díaz, J., Coronel-Rodríguez, C., Espín, B., Romero-Gómez, M., Cebolla, Á., Sousa, C., ... Pizarro, Á.** (2020). Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(5), 1240–1251.
- Safi, M. A. A., Jiman-Fatani, A. A., & Saadah, O. I.** (2020). Small intestinal bacterial overgrowth among patients with celiac disease unresponsive to a gluten free diet. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 31(11), 767.
- Sakula, J., & Shiner, M.** (1957). Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *The Lancet*, 270(7001), 876–877.
- Sallese, M., Lopetuso, L. R., Eftymakis, K., & Neri, M.** (2020). Beyond the HLA Genes in Gluten-Related Disorders. *Frontiers in Nutrition*, 7.
- Sánchez-León, S., Gil-Humanes, J., Ozuna, C. v., Giménez, M. J., Sousa, C., Voytas, D. F., & Barro, F.** (2018). Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnology Journal*, 16(4), 902–910.
- Sbravati, F., Pagano, S., Retetangos, C., Spisni, E., Bolasco, G., Labriola, F., Filardi, M. C., Grondona, A. G., & Alvisi, P.** (2020). Adherence to Gluten-free Diet in a Celiac Pediatric Population Referred to the General Pediatrician After Remission. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 71(1), 78–82.
- Schiepatti, A., Bacchi, S., Biagi, F., Panelli, S., Betti, E., Corazza, G. R., Capelli, E., & Ciccocioppo, R.** (2021). Relationship between duodenal microbiota composition, clinical features at diagnosis, and persistent symptoms in adult Coeliac disease. *Digestive and Liver Disease*, 53(8), 972–979.
- Schumann, M., Günzel, D., Buergel, N., Richter, J. F., Troeger, H., May, C., Fromm, A., Sorgenfrei, D., Daum, S., Bojarski, C., Heyman, M., Zeitz, M., Fromm, M., & Schulzke, J.-D.** (2012). Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut*, 61(2), 220–228.
- Schumann, M., Siegmund, B., Schulzke, J. D., & Fromm, M.** (2017). Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 3(2), 150–162.
- Sciurti, M., Fornaroli, F., Gaiani, F., Bonaguri, C., Leandro, G., di Mario, F., & De' Angelis, G. L.** (2018). Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis*, 89(9-S), 17–21.
- Segura, V., Ruiz-Carnicer, Á., Sousa, C., & Moreno, M. de L.** (2021). New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients*, 13(7), 2146.
- Selleski, N., Zandonadi, R. P., Milde, L. B., Gandolfi, L., Pratesi, R., Häuser, W., Uenishi, R. H., Nakano, E. Y., & Pratesi, C. B.** (2020). Evaluation of Quality of Life of Adult Patients with Celiac Disease in Argentina: From Questionnaire Validation to Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(19), 7051.
- Setty, M., Discepolo, V., Abadie, V., Kamhawi, S., Mayassi, T., Kent, A., ... & Jabri, B.** (2015). Distinct and synergistic contributions of epithelial stress and adaptive immunity to functions of intraepithelial killer cells and active celiac disease. *Gastroenterology*, 149(3), 681–691.
- Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G. M., Sollid, L. M., & Khosla, C.** (2002). Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science*, 297(5590), 2275–2279.
- Silvester, J. A., Comino, I., Rigaux, L. N., Segura, V., Green, K. H., Cebolla, A., Weiten, D., Dominguez, R., Leffler, D. A., Leon, F., Bernstein, C. N., Graff, L. A., Kelly, C. P., Sousa, C., & Duerksen, D. R.** (2020). Exposure sources, amounts and time course of

- gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 52(9), 1469–1479.
- Silvester, J. A., Graff, L. A., Rigaux, L., Walker, J. R., & Duerksen, D. R.** (2016). Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(6), 612–619.
- Silvester, J. A., Kurada, S., Szwajcer, A., Kelly, C. P., Leffler, D. A., & Duerksen, D. R.** (2017). Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology*, 153(3), 689-701.e1.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K.** (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(6), 823-836.e2.
- Skjerning, H., Hourihane, J., Husby, S., & DunnGalvin, A.** (2017). A comprehensive questionnaire for the assessment of health-related quality of life in coeliac disease (CDQL). *Quality of Life Research*, 26(10), 2831–2850.
- Skodje, G. I., van Megen, F., Stendahl, M., Henriksen, C., Lundin, K. E. A., & Veierød, M. B.** (2022). Detection of gluten immunogenic peptides and the Celiac Disease Adherence Test to monitor gluten-free diet: A pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1-2.
- Soderquist, C. R., & Bhagat, G.** (2021). Cellular and molecular bases of refractory celiac disease. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 358, 207-240.
- Soler, M., Estevez, M. C., de Lourdes Moreno, M., Cebolla, A., & Lechuga, L. M.** (2016). Label-free SPR detection of gluten peptides in urine for non-invasive celiac disease follow-up. *Biosensors and Bioelectronics*, 79, 158-164.
- Sollid, L. M., & Khosla, C.** (2011). Novel therapies for coeliac disease. *Journal of internal medicine*, 269(6), 604-613.
- Sollid, L. M., & Jabri, B.** (2013). Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(4), 294-302.
- Sollid, L., & Lie, B.** (2005). Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(9), 843–851.
- Sollid, L. M.** (2017). The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics*, 69(8–9), 605–616.
- Sollid, L. M., Qiao, S.-W., Anderson, R. P., Gianfrani, C., & Koning, F.** (2012). Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*, 64(6), 455–460.
- Sollid, L. M., Tye-Din, J. A., Qiao, S.-W., Anderson, R. P., Gianfrani, C., & Koning, F.** (2020). Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease–relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells. *Immunogenetics*, 72(1–2), 85–88.
- Spector Cohen, I., Day, A. S., & Shaoul, R.** (2019). To be oats or not to be? An update on the ongoing debate on oats for patients with celiac disease. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 384.
- Stefanolo, J. P., Tálamo, M., Dodds, S., de la Paz Temprano, M., Costa, A. F., Moreno, M. L., Pinto-Sánchez, M. I., Smecuol, E., Vázquez, H., Gonzalez, A., Niveloni, S. I., Mauriño, E., Verdu, E. F., & Bai, J. C.** (2021). Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(3), 484-491.e1.
- Stern, M., Ciclitira, P. J., van Eckert, R., Feighery, C., Janssen, F. W., Méndez, E., Mothes, T., Troncone, R., & Wieser, H.** (2001). Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(6), 741–747.

- Stevens, L., & Rashid, M.** (2008). Gluten-Free and Regular Foods: A Cost Comparison. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 69(3), 147–150.
- Syage, J. A., Kelly, C. P., Dickason, M. A., Ramirez, A. C., Leon, F., Dominguez, R., & Sealey-Voyksner, J. A.** (2018). Determination of gluten consumption in celiac disease patients on a gluten-free diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(2), 201–207.
- Syage, J. A., Murray, J. A., Green, P. H. R., & Khosla, C.** (2017). Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(9), 2428–2432.
- Szajewska, H., Shamir, R., Mearin, L., Ribes-Koninckx, C., Catassi, C., Domellöf, M., Fewtrell, M. S., Husby, S., Papadopoulou, A., Vandenplas, Y., Castillejo, G., Kolacek, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Lionetti, E., Polanco, I., & Troncone, R.** (2016). Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 62(3), 507–513.
- Szende, A., Janssen B., & Cabases J.** (2014). *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D* (A. Szende, B. Janssen, & J. Cabases, Eds.). Springer Netherlands.
- Trigoni, E., Tsirogianni, A., Papi, E., Mantzaris, G., & Papasteriades, C.** (2014). Celiac Disease in Adult Patients: Specific Autoantibodies in the Diagnosis, Monitoring, and Screening. *Autoimmune Diseases*, 2014, 1–7.
- Tye-Din, J. A., Daveson, A. J. M., Ee, H. C., Goel, G., MacDougall, J., Acaster, S., Goldstein, K. E., Dzuris, J. L., Neff, K. M., Truitt, K. E., & Anderson, R. P.** (2019). Elevated serum interleukin-2 after gluten correlates with symptoms and is a potential diagnostic biomarker for coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(8), 901–910.
- Tye-Din, J. A., Galipeau, H. J., & Agardh, D.** (2018). Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Frontiers in Pediatrics*, 6.
- Van Doorn, R. K., Winkler, L. M., Zwinderman, K. H., Mearin, M. L., & Koopman, H. M.** (2008). CDDUX: A Disease-specific Health-related Quality-of-life Questionnaire for Children With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 47(2), 147–152.
- Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., León, F., Jorquera, F., & Vivas, S.** (2018). Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(3), 191–204.
- Veeraraghavan, G., Therrien, A., Degroote, M., McKeown, A., Mitchell, P. D., Silvester, J. A., Leffler, D. A., Leichtner, A. M., Kelly, C. P., & Weir, D. C.** (2021). Non-responsive celiac disease in children on a gluten free diet. *World Journal of Gastroenterology*, 27(13), 1311–1320.
- Verbeek, W. H. M., von Blomberg, B. M. E., Coupe, V. M. H., Daum, S., Mulder, C. J. J., & Schreurs, M. W. J.** (2009). Aberrant T-lymphocytes in refractory coeliac disease are not strictly confined to a small intestinal intraepithelial localization. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 76B(6), 367–374.
- Verbeek, W. H. M., von Blomberg, B. M. E., Scholten, P. E. T., Kuik, D. J., Mulder, C. J. J., & Schreurs, M. W. J.** (2008). The Presence of Small Intestinal Intraepithelial Gamma/Delta T-Lymphocytes Is Inversely Correlated With Lymphoma Development in Refractory Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(12), 3152–3158.
- Villafuerte-Galvez, J., Vanga, R. R., Dennis, M., Hansen, J., Leffler, D. A., Kelly, C. P., & Mukherjee, R.** (2015). Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in

adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(6), 753–760.

- Voisine, J., & Abadie, V.** (2021). Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Frontiers in Immunology*, 12
- Volta, U., Caio, G., Boschetti, E., Giancola, F., Rhoden, K. J., Ruggeri, E., Paterini, P., & de Giorgio, R.** (2016). Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Digestive and Liver Disease*, 48(9), 1018–1022.
- Volta, U., Caio, G., & De Giorgio, R.** (2019). Mistakes in refractory coeliac disease and how to avoid them. *UEG Education*, 19, 15-8.
- Vreugdenhil, A. C., Wolters, V. M., Adriaanse, M. P., Van den Neucker, A. M., van Bijnen, A. A., Houwen, R., & Buurman, W. A.** (2011). Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(12), 1435-1441.
- Vriezinga, S. L., Schweizer, J. J., Koning, F., & Mearin, M. L.** (2015). Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(9), 527–536.
- Ware, Jr., J. E., & Gandek, B.** (1994). The SF-36 Health Survey: Development and Use in Mental Health Research and the IQOLA Project. *International Journal of Mental Health*, 23(2), 49–73.
- Wauters, L., Vanuytsel, T., & Hiele, M.** (2020). Celiac Disease Remission With Tofacitinib: A Case Report. *Annals of Internal Medicine*, 173(7), 585.
- Wei, G., Helmerhorst, E. J., Darwish, G., Blumenkranz, G., & Schuppan, D.** (2020). Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. *Nutrients*, 12(7), 2095.
- Wenger, N. K., Mattson, M. E., Furberg, C. D., & Elinson, J.** (1984). Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *The American Journal of Cardiology*, 54(7), 908–913
- Wessels, M. M. S., te Lintelo, M., Vriezinga, S. L., Putter, H., Hopman, E. G., & Mearin, M. L.** (2018). Assessment of dietary compliance in celiac children using a standardized dietary interview. *Clinical Nutrition*, 37(3), 1000–1004.
- West, J., Fleming, K. M., Tata, L. J., Card, T. R., & Crooks, C. J.** (2014). Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 109(5), 757.
- Wieser, H., Ruiz-Carnicer, Á., Segura, V., Comino, I., & Sousa, C.** (2021). Challenges of Monitoring the Gluten-Free Diet Adherence in the Management and Follow-Up of Patients with Celiac Disease. *Nutrients*, 13(7), 2274.
- Wieser, H., Segura, V., Ruiz-Carnicer, Á., Sousa, C., & Comino, I.** (2021). Food Safety and Cross-Contamination of Gluten-Free Products: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(7).
- Woodward, J.** (2016). Improving outcomes of refractory celiac disease—current and emerging treatment strategies. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 225.
- World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 48th ed. Basic documents of the World Health Organization. Geneva; 2014.*
- Wu, X., Qian, L., Liu, K., Wu, J., & Shan, Z.** (2021). Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of Medicine*, 53(1), 1797–1805.
- [www.genenames.org](http://www.genenames.org).
- Yokoyama, S., Perera, P.-Y., Waldmann, T. A., Hiroi, T., & Perera, L. P.** (2013). Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor Demonstrates Efficacy in an IL-15 Transgenic Mouse Model that Recapitulates Pathologic Manifestations of Celiac Disease. *Journal of Clinical Immunology*, 33(3), 586–594.



- Yokoyama, S., Takada, K., Hirasawa, M., Perera, L. P., & Hiroi, T.** (2011). Transgenic Mice that Overexpress Human IL-15 in Enterocytes Recapitulate Both B and T Cell-Mediated Pathologic Manifestations of Celiac Disease. *Journal of Clinical Immunology*, 31(6), 1038–1044.
- Yue, M., Chen, Q., Zhou, X., Li, L., & Lu, C.** (2022). Is *Helicobacter pylori* Infection Associated with Celiac Disease? A Meta-analysis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*.
- Zammit, S. C., Sanders, D. S., & Sidhu, R.** (2020). Refractory coeliac disease: what should we be doing different?. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(3), 215-222.
- Zihni, C., Mills, C., Matter, K., & Balda, M. S.** (2016). Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(9), 564–580.
- Zingone, F., Iavarone, A., Tortora, R., Imperatore, N., Pellegrini, L., Russo, T., Dorn, S. D., & Ciacci, C.** (2013). The Italian translation of the Celiac Disease-specific Quality of Life Scale in celiac patients on gluten free diet. *Digestive and Liver Disease*, 45(2), 115–118.
- Ziv-Baran, T., Dubov, Y., Weinberger, R., Guz-Mark, A., Shamir, R., & Assa, A.** (2021). Anti-tissue transglutaminase titers are associated with endoscopic findings and severity of mucosal damage in children with celiac disease. *European Journal of Pediatrics*, 180(1), 263-269.



## **CAPÍTULO 2**

### **Avances en Enfermedad Celiaca**

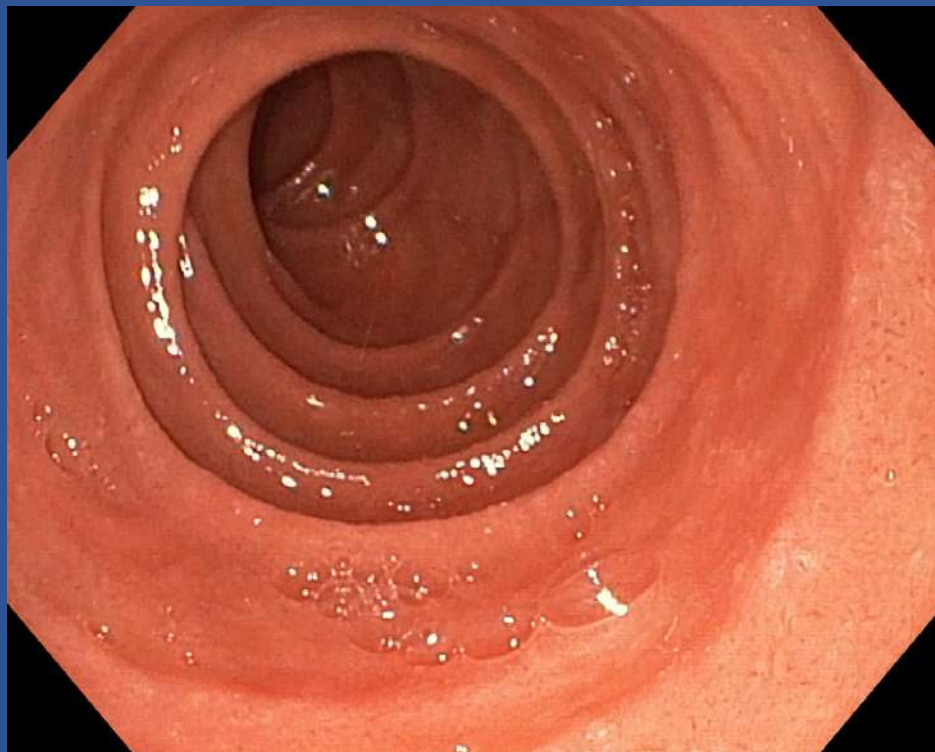
Ed. Instituto de Especialidades Digestivas, 2018



# Actualizaciones en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Celiaca

**Autores:**

**Diego Sánchez Muñoz  
Alfonso Rodríguez Herrera  
María de Lourdes Moreno Amador**





## **Dirección y coordinación:**

### **Diego Sánchez Muñoz.**

Jefe de Servicio Aparato Digestivo. Instituto de Especialidades Digestivas. Hospital Quironsalud Sagrado Corazón (Sevilla)

### **Alfonso Rodríguez Herrera.**

Especialista en Pediatría, Área Especifica de gastroenterología. Servicio de Endoscopia Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.

### **María de Lourdes Moreno Amador.**

Doctora en Farmacia. Profesora Ayudante Doctora. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

## **Autores:**



**Laura Coto Alonso.** Dietista-Nutricionista. *Área de Dietética y Nutrición Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.*



**María Teresa de Toro Lozano.** Especialista en Pediatría, Área Especifica de gastroenterología. Instituto Hispalense de Pediatría.



**María de Lourdes Moreno Amador.** Doctora en Farmacia. Profesora Ayudante Doctora. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.



**Laura Ramírez Martínez.** Dietista-Nutricionista. *Área de Dietética y Nutrición Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.*



**Joaquín Reyes Andrade.** Especialista en Pediatría, Área Especifica de gastroenterología. Servicio de Endoscopia Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.



**Alfonso Rodríguez Herrera.** Especialista en Pediatría, Área Especifica de gastroenterología. Servicio de Endoscopia Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.



**María Rodríguez Lazo.** Dietista-Nutricionista. *Área de Dietética y Nutrición Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.*



**Beatriz Ruíz Cobos.** Especialista en Pediatría, Área Especifica de gastroenterología. Servicio de Endoscopia Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.





**Diego Sánchez Muñoz.** *Médico Especialista en Gastroenterología. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Instituto de Especialidades Digestivas. Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón (Sevilla).*



**Ana Zurita Lobato.** *Dietista-Nutricionista. Área de Dietética y Nutrición Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría.*

©*Instituto de Especialidades Digestivas. 2018*

*ISBN: 978-84-09-01274-9*

## Tabla De Contenidos

Tabla De Contenidos

Introducción.

Capítulo 1. Actualización en fisiopatología de la enfermedad celiaca. La enfermedad celiaca en la sociedad.

Capítulo 2. Epidemiología y prevención de la enfermedad celiaca.

Capítulo 3. Manifestaciones clínicas digestivas y extradigestivas de la enfermedad celiaca.

Capítulo 4. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca.

Capítulo 5. Endoscopia y biopsia en la enfermedad celiaca.

Capítulo 6. Pruebas complementarias en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca. Presente y futuro.

Capítulo 7. Manejo dietético de la enfermedad celiaca.

Capítulo 8. Otras patologías relacionadas con el gluten .

Conclusión.

## Introducción

Es bien conocido que la Enfermedad Celiaca es un problema de salud pública a nivel global. Aproximadamente un 1% de la población mundial (lo que supone más de 73 millones de personas padece la enfermedad). Sin embargo, un aspecto importante es que muchos de estos pacientes están infradiagnosticados o incluso no conocen su diagnóstico, lo que hace que presenten síntomas mantenidos y recurrentes, con las futuras consecuencias en las que puede derivar la ingesta continua de gluten.

Por otro lado, existe un gran desconocimiento tanto en la población general como dentro del colectivo sanitario, de las consecuencias de la Enfermedad Celiaca mal manejada, así como de las implicaciones nutricionales, sociales y psicológicas que supone la realización de una dieta sin gluten descontrolada, o bien, como es cada día más frecuente, realizada por personas que no lo necesitan, y ven en el gluten la causa de todos sus males.

La industria alimentaria en los últimos años ha evolucionado favorablemente en este sentido, ampliando notablemente el abanico de productos sin gluten disponibles, mejorando sensiblemente la palatibilidad y el precio de los mismos. No obstante, aún queda mucho por hacer, y esta industria debe convertirse en un actor principal a la hora de aportar soluciones y participar en la educación ciudadana.

Por todo esto, los autores de este libro pretenden aportar su granito de arena, exponiendo con un lenguaje claro y conciso, el estado actual de los avances en la fisiopatología, el diagnóstico y el manejo de la enfermedad celiaca, así como en la educación nutricional, dirigida tanto a la población general como a médicos.

Espero que este libro sea de utilidad al lector. Ha sido nuestro objetivo al escribirlo.

*Diego Sánchez Muñoz.*

# **CAPÍTULO 1. ACTUALIZACIÓN EN FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA. LA ENFERMEDAD CELIACA EN LA SOCIEDAD.**

*Autor: Diego Sánchez Muñoz.*

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) define la Enfermedad Celiaca (EC) como una enfermedad sistémica modulada por el sistema inmune, desencadenada por la ingesta de gluten o prolaminas relacionadas, en pacientes genéticamente susceptibles, que se caracteriza por una combinación de síntomas relacionados con la ingesta de gluten, aparición de autoanticuerpos específicos frente a la EC, presencia de haplotipos HLA DQ2/DQ8 y enteropatía asociada a gluten.

## **1. Breve historia de la Enfermedad Celiaca. -**

La primera descripción histórica de lo que suponemos fue la Enfermedad celiaca la obtenemos en el siglo II D.C por parte del médico Areteo de Capadocia, describiendo un trastorno consistente en "...desequilibrio entre el calor que hace la digestión y la refrigeración del estómago, cuando ese calor no digiere completamente el alimento, dejando su trabajo a medias. La comida, desprovista de esta operación, cambia a un estado de color, olor y consistencia inadecuadas, convirtiéndose de color blanco, sin bilis, maloliente y flatulenta, líquida, inconsistente y no completamente elaborada...". Evidentemente, la relación entre estos síntomas y el gluten no podía ser establecida en esta época. Por otro lado, no se consideraba que fuera una enfermedad que afectara a la población infantil, no siendo hasta finales del siglo XIX cuando el Dr. Samuel Gee estableció que el sprue celiaco afectaba a todas las edades. Además, este médico fue el primero que sugirió que la enfermedad estaba modulada por la dieta. En 1908, Herter introdujo una nueva concepción de la enfermedad al afirmar que estaba producida por una inflamación del intestino causada por una persistencia y sobrecrecimiento de ciertas colonias bacterianas durante el periodo neonatal, fundamentalmente a expensas de *Bacillus bifidus* y *Bacillus infantilis*. De ahí surgió el término "infantilismo intestinal" para describir a la EC.

Posteriormente, en 1924, uno de los grandes descubrimientos en este sentido, aunque de forma casual y totalmente empírica, lo hizo el Dr. Sydney Haas. Este médico portorriqueño hizo un estudio en 8 niños con EC a los que trató con una dieta basada en plátanos de forma empírica, describiendo la curación completa de todos ellos. Para esto se basó en que los habitantes de la ciudad, los cuales tenían una dieta basada en pan sufrían más sprue que los granjeros y trabajadores

del campo, cuya dieta estaba basada eminentemente en plátanos, y apenas existían casos de sprue en este segmento de población. Probablemente, el éxito estuviera basado más en la exclusión de pan, galletas, patatas y cereales.

Con todos estos antecedentes, no fue hasta la segunda guerra mundial cuando al fin se postuló la relación entre el trigo y el sprue celiaco. Un pediatra holandés llamado Dicke observó que durante la guerra, la incidencia de enfermedad celiaca disminuyó considerablemente coincidiendo con la escasez de pan. Sin embargo, cuando los aviones suecos comenzaron a arrojar pan sobre el territorio holandés para ayudar a minimizar la hambruna entre la población, los síntomas y la incidencia de la enfermedad sufrieron un repunte importante, por lo que Dicke postuló que la causa del sprue celiaco era la harina de trigo, y no el almidón, y que este factor tóxico estaba presente en el gluten<sup>1</sup>.

El descubrimiento del gluten como factor “disparador” de la EC fue el punto crucial para comenzar a comprender la fisiopatología de esta enfermedad. No obstante, es evidente que para que el gluten desencadene una cascada inflamatoria que desemboque en el desarrollo de la EC, son necesarios otros “interruptores”. Al igual que ocurre en otras enfermedades crónicas, se cree que existe una mezcla de factores genéticos, ambientales (exposición al gluten) y desbalance de regulación inmune que juntos hacen que la enfermedad se exprese.

## **2. Fisiopatología de la Enfermedad Celiaca. -**

### **a) Factores Genéticos. -**

Es bien conocida la relación entre la EC y la presencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, las cuales son moléculas presentadoras de antígenos a las células del sistema inmune. Sin embargo, son necesarios otros factores genéticos o ambientales para el desarrollo de la enfermedad, tal y como demuestran estudios epidemiológicos europeos en los que, a pesar de que la prevalencia de HLA-DQ2 es del 25-30%, solamente un 4% desarrollaran EC a lo largo de su vida <sup>2</sup>. En Estados Unidos los datos son similares, si bien la prevalencia de HLA-DQ8 parece ser mayor que en Europa <sup>3</sup>.

El hecho de portar ciertos haplotipos HLA confieren riesgos diferentes para la EC. Así, el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad para padecer EC son aquellos que son homocigotos para DQB1\*02 <sup>4</sup>. Los portadores de estos alelos presentan una respuesta inmune de linfocitos T CD4 más intensa que aquellos que son heterocigotos <sup>5</sup>. Del mismo modo, este haplotipo parece conferir una mayor

gravedad de la enfermedad, habiéndose relacionado con EC refractaria <sup>6,7</sup>. La complejidad de la relación HLA-EC aparece demostrada cuando observamos como el haplotipo HLA DQ 2.5 (DQB1\*02/DQA1\*05) en su forma heterocigota representa hasta el 50% de los subtipos HLA presentes en pacientes con EC <sup>8</sup>, mientras que la presencia de un haplotipo homólogo a éste, el HLA DQ2.2, confiere un riesgo escaso de padecer EC, ya que las uniones peptídicas con gluten que provocan para su presentación son poco estables <sup>9,10</sup>.

Otro haplotipo, el HLA DQ8, está también presente en aproximadamente el 10% de los pacientes <sup>11</sup>. Del mismo modo que ocurre con el HLA DQ2, parece que existe un gradiente de susceptibilidad con este alelo; así, la presencia de homocigosis DQ8 confiere un riesgo incrementado para padecer EC en comparación con la presencia de heterocigosis <sup>12</sup>.

No obstante, la presencia de HLA DQ2/DQ8 por sí sola no explica la totalidad de los casos de EC. Desde hace algunos años, diversos estudios asociativos han intentado identificar genes diferentes a HLA capaces de generar susceptibilidad para padecer EC. Así, en 2012 se habían identificado 57 polimorfismos en nucleótidos (“single nucleotide polymorphisms”-SNP), los cuales, si se estudian asociados a la presencia de haplotipos HLA, pueden explicar la susceptibilidad genética en el 54% de los casos de EC, mientras que las variantes HLA por sí solas dan datos de susceptibilidad genética en el 40% de los casos <sup>13</sup>.

#### **b. Factores ambientales. -**

Como hemos mencionado anteriormente, la exposición al gluten es el factor promotor para el desarrollo de EC en individuos genéticamente susceptibles. Ahora bien, los mecanismos intrínsecos acerca de cómo el gluten es capaz de disparar la enfermedad no son bien conocidos, si bien los avances en este aspecto son importantes.

El gluten es una mezcla compleja de polipéptidos entre las cuales podemos destacar dos fracciones proteicas capaces de iniciar la secuencia de la enfermedad: prolaminas y gluteninas. El gluten está presente en cereales como el trigo, la cebada, el centeno y en algunas variedades de avena. Las prolaminas reciben diferente nombre en función del cereal donde se encuentren: gliadinas (trigo), hodeínas (cebada), secalinas (centeno) o aveninas (avena). Todas estas proteínas contienen altas cantidades de prolina y glutamina, las cuales son resistentes a la degradación por el ácido gástrico, el jugo pancreático y a las enzimas de la barrera epitelial intestinal. Precisamente, en esta barrera epitelial del intestino delgado puede haber muchas claves de cómo se producen las alteraciones en la absorción

del gluten en los pacientes celíacos. La barrera epitelial se compone fundamentalmente de una capa de moco, el epitelio propiamente dicho y la lámina propia. Las “tight junctions” (TJ) conectan las células epiteliales y regulan la permeabilidad paracelular. Además, otros componentes como las células del sistema inmune, la microbiota intestinal y los péptidos antimicrobianos juegan un papel fundamental en el correcto funcionamiento de esta barrera. La desregulación de esta barrera desemboca en un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que favorece el paso de sustancias y patógenos al torrente sanguíneo.

Los pacientes celíacos presentan alteraciones en las TJ y por ello un aumento de la permeabilidad intestinal <sup>14</sup>. Los fragmentos de gluten resistente a la degradación gastrointestinal pasan a través del epitelio intestinal hacia la lámina propia. Allí estos fragmentos son transformados por la acción de la enzima transglutaminasa tisular que convierte los residuos de glutamina a glutamato. Esto hace que tengan mayor afinidad por HLA-DQ2 y HLA-DQ8 en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Sin embargo, en personas sanas el epitelio intestinal es impermeable a la gliadina aunque es conocido que la propia gliadina es capaz de aumentar la permeabilidad intestinal aumentando la producción de zonulinas, las cuales son proteínas que empeoran la función de la barrera intestinal mediante la modulación de proteínas TJ como la ZO-1, la cual está aumentada hasta 6 veces en personas con EC activa <sup>15</sup>. Estas zonulinas están reducidas en biopsias duodenales de estos pacientes, normalizándose tras la realización de dieta sin gluten, lo que demuestra su implicación en la fisiopatología de esta enfermedad <sup>16</sup>.

### **c. Disbalance de respuesta inmune. -**

La respuesta inmune adaptativa juega también un papel importante en la patogenia de la EC. La mucosa intestinal tiene una alta proporción de células inmunitarias en un tejido denominado GALT (gut-associated lymphoid tissue). Estas células tienen funciones tanto efectoras como de memoria, de tal forma que los estímulos dañinos son reconocidos y eliminados, mientras que los antígenos más favorecedores son tolerados. De aquí nace el concepto de “tolerancia inmune”.

En un contexto de normalidad, esta tolerancia inmune se mantiene, entre otras muchas moléculas, a un ambiente rico en ácido retinoico y TGF- $\beta$ , las cuales inducen el desarrollo de células T reguladoras para suprimir a células T proinflamatorias. Sin embargo, en la enfermedad celíaca, parece que el ácido retinoico, junto a altas concentraciones de interleukina-15 promueve respuestas inmunes destructoras frente al gluten <sup>17</sup>. Otras moléculas que se han visto



aumentadas en epitelios de pacientes con EC son el interferón- $\gamma$ , interferón- $\alpha$ , IL-18, IL-10 e IL-27<sup>18</sup>.

No obstante, estas células T activadas de forma anómala tras la exposición al gluten no son suficientes para producir el daño epitelial y atrofia vellositaria característicos de esta enfermedad, siendo necesario para esto que actúe la inmunidad innata, fundamentalmente a través de los linfocitos intraepiteliales (LIEs). Esta población de LIEs está compuesta en su mayoría por CD8, aunque también existen NK y células T reactivas (TCR- $\alpha\beta$  y TCR-  $\gamma\delta$ ). En pacientes con EC, la población de LIEs está aumentada, postulándose que este aumento es producido de forma secundaria a la activación de células T CD4 en la lámina propia tras la exposición al gluten como hemos visto previamente, y estos LIEs tienen una mayor tasa de activación de NK que en sujetos sanos<sup>19</sup>.

En el intestino delgado de personas sanas, los LIEs expresan el receptor CD94/NKG2A, el cual es inhibitorio. Sin embargo, en pacientes con EC, estos LIEs expresan receptores activadores como CD94/NKG2C y NKG2D. La interacción de estos últimos con sus ligandos aumenta la producción de IFN- $\gamma$  y citólisis, lo que conlleva daño tisular. Del mismo modo, la IL-15 aumenta la expresión de CD94/NKG2C y NKG2D. Además, la IL-15 puede alterar la función de los receptores de NK, lo que conlleva una mayor citotoxicidad de las mismas<sup>20</sup>.

La enfermedad celiaca refractaria (RCD) se define como una enteropatía grave persistente o recurrente con malabsorción sintomática en pacientes con EC previamente diagnosticada que han estado en tratamiento con dieta exenta de gluten al menos durante los 12 meses previos y cuya afectación mucosa o síntomas no pueden ser explicados por otras enfermedades o por contaminación inadvertida por gluten. El mecanismo fisiopatológico inicial de la RCD parece ser la acumulación de poblaciones clonales de LIEs con defectos en la apoptosis, al parecer provocados por el exceso de IL-15, que promueve un efecto antiapoptótico y evitan la eliminación de LIEs activados<sup>21</sup>. No obstante, los mecanismos por los que existe esta sobreexpresión de IL-15 no están claros, y se han postulado que no solo el estímulo del gluten lo produce, sino que otros factores ambientales, como infecciones por microorganismos intracelulares como *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* o herpesvirus 6-7<sup>22</sup>.

### 3. Fisiopatología de la sensibilidad al gluten no celiaca. -

En los últimos años cada vez es más reconocido que existen reacciones clínicas a alimentos que contienen gluten en ausencia de fenómenos alérgicos o autoinmunes. Estos pacientes muestran negatividad para anticuerpos anti-trasglutaminasa y muestran una indemnidad absoluta de la mucosa intestinal, así como ausencia de atrofia vellositaria. A esta entidad se le ha denominado sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC). Existen pocos datos acerca de su fisiopatología, y los datos existentes no son concluyentes como para establecer que el gluten o sus componentes son los únicos responsables de los síntomas. Por otro lado, existen estudios pequeños que miden la permeabilidad intestinal en pacientes con EC frente a pacientes con NCGS, no habiendo demostrado un aumento de esta permeabilidad en pacientes con NCGS. No obstante, en este mismo estudio parece haber un aumento de LIEs en pacientes con NCGS, aunque sin llegar a los niveles de los pacientes celíacos<sup>23</sup>. Por otro lado, Brottveit et al, demostraron un aumento de IFN- $\gamma$  y de LIEs en pacientes con NCGS tras una dieta rica en gluten<sup>24</sup>, aunque otros estudios no han conseguido reproducir estos datos<sup>25</sup>.

### 4. Nuevas teorías desencadenantes del desarrollo de la Enfermedad Celiaca. Teoría del “Double Hit”. -

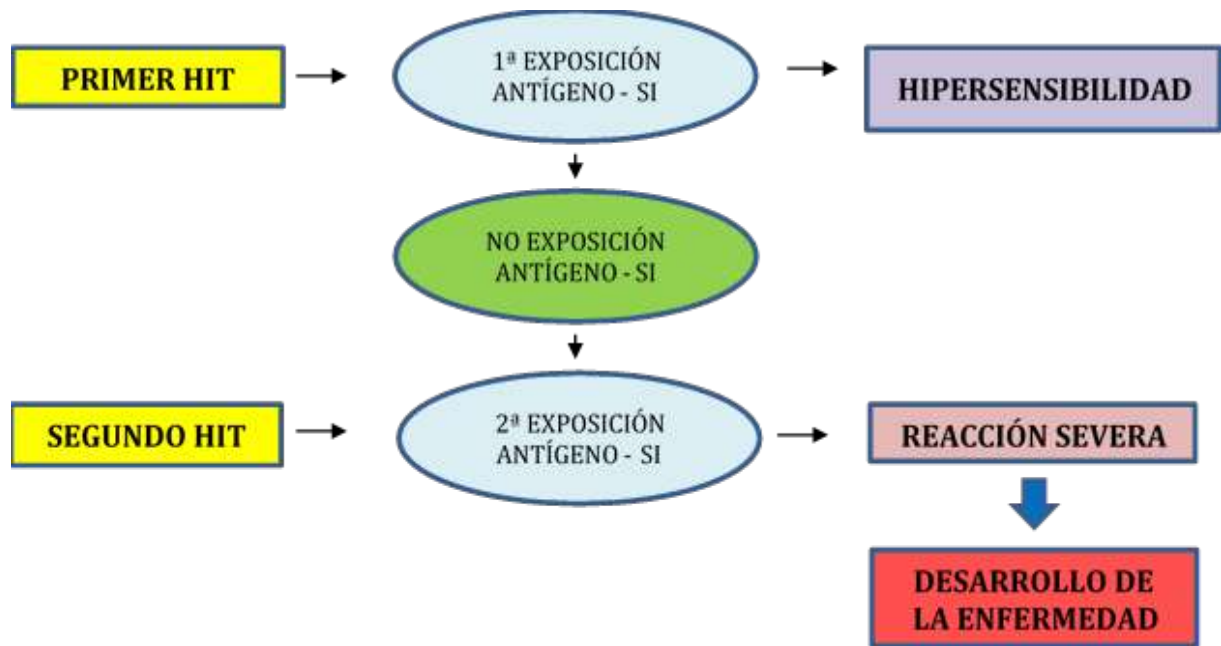
Como hemos visto, es necesario que exista una conjunción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos para que se desarrolle la EC. Sin embargo, poner a todos ellos en conjunto para poder determinar los mecanismos íntimos por los cuales se pone en marcha la cascada de acontecimientos para que un paciente presente Enfermedad Celiaca es aún una quimera. Una posibilidad sugerida es que ciertos factores y acontecimientos intrauterinos pudieran ser la semilla que hiciera que en el futuro una persona tuviera la Enfermedad. De este modo, toma forma la teoría del “double hit”, formulada inicialmente por Alfred G. Knudson en 1971 para las mutaciones genéticas que originaban el retinoblastoma, cuya base fue utilizada posteriormente para otro tipo de patologías como las alergias, asma o el anisakis. En estos casos esta teoría se explica como una primera exposición que desencadena una hipersensibilidad en aquellos individuos predispuestos (“first hit”) y tras un período de no exposición ocurre una segunda exposición (“second hit”) que lleva a una reacción inmunológica más severa y el desarrollo de la enfermedad<sup>26</sup> (Figura 1).

Para demostrar esto, es imprescindible en primer lugar que los péptidos del gluten atraviesen la barrera placentaria y estén en contacto con el feto durante el periodo intrauterino. Existen muy pocos estudios sobre la viabilidad de los péptidos del gluten y la mayoría de ellos están realizados in vitro con biopsias

intestinales, lo que impide valorar el resto de factores que pueden intervenir en el desarrollo de la respuesta inmunológica de los pacientes con EC cuando ingieren gluten.

Los estudios hasta ahora realizados in vivo demuestran que el péptido 33-mer puede llegar intacto al intestino y ser excretado a través de las heces y la orina en pacientes con Enfermedad Celiaca <sup>27</sup>. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que demuestra la presencia de caseína, ovoalbúmina, gliadina, entre otras proteínas alimenticias, en muestras extraídas entre las semanas 15 y 20 de gestación en mujeres embarazadas <sup>28</sup>. Además de esto, y por similitud con otras enfermedades alérgicas y autoinmunes, nuestro grupo apuesta por una teoría que, si bien es especulativa, cabría pensar en la posibilidad que la Enfermedad Celiaca tuviera un desarrollo similar desde el periodo antenatal. En este caso, durante el embarazo, se expone al feto a sustancias consumidas por la madre, y durante ese periodo el feto se “sensibiliza” (“First hit”). Tras el nacimiento, existe un periodo “de lavado” de dicha sustancia, debido a la alimentación. Sería una vez que el niño empieza a ingerir alimentos cuando se produce un nuevo contacto (“second hit”) y se desarrolla la enfermedad, siempre dentro de un entorno genético adecuado. Evidentemente, esta teoría está lejos de ser demostrada, pero abre las puertas al conocimiento de nuevos mecanismos en la producción de la Enfermedad Celiaca.

Figura 1. Teoría del “double hit” en la patogenia de la Enfermedad Celiaca. -



## Referencias:

- 
- <sup>1</sup> Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Thesis, Utrecht 1950
  - <sup>2</sup> Mearin ML, Biemond I, Pena AS et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983; 24:532-7.
  - <sup>3</sup> Green P. The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 120: s74-78
  - <sup>4</sup> Ploski R, EK J, Thorsby E et al. On the HLA-DQ (alpha 1\*0501, beta 1\*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens* 1993; 41:173-7
  - <sup>5</sup> Vader W, Stepniak D, Kooy Y et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:12390-5
  - <sup>6</sup> Jores RD, Frau F, Cucca F et al. HLA-DQB1\*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:48-53
  - <sup>7</sup> Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:315-9
  - <sup>8</sup> Megiorni F, Mora M, Bonamico M et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol* 2009; 70:55-9
  - <sup>9</sup> Fallang LE, Bergseng E, Hotta K et al. Differences in the risk of celiac disease associated with HLA DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol* 2009; 10:1096-101
  - <sup>10</sup> Bodd M, Kim CY, Lundin KE et al. T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology* 2012; 142:552-61
  - <sup>11</sup> Karell K, Louka AS, Moodie SJ et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64:469-77

- 
- <sup>12</sup> Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ et al. Stratifying risk for celiac disease in a large-at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:966-71
- <sup>13</sup> Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: coeliac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* 2012; 34:567-80
- <sup>14</sup> Heyman M, Abed J, Lebreton C et al. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut*. 2012; 61:1355-64
- <sup>15</sup> Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518–1519
- <sup>16</sup> Pizzuti D, Bortolami M, Mazzon E et al. Transcriptional downregulation of tight junction protein ZO-1 in active celiac disease is reversed after a gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 337–341
- <sup>17</sup> DePaolo RW, Abadie V, Tang F et al. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature* 2011; 471:220-4
- <sup>18</sup> Van Leeuwen MA, Costes LMM, van Berkel LA et al. Macrophage-mediated gliadin degradation and concomitant IL-27 production drive IL-10- and IFN- $\gamma$ -secreting Tr1-like-cell differentiation in a murine model for gluten tolerance. *Mucosal Immunol*. 2017; 10:635-649
- <sup>19</sup> Jabri B, de Serre NP, Cellier C et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. *Gastroenterology*. 2000; 118:867-79
- <sup>20</sup> Meresse B, Chen Z, Ciszewski C et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity*. 2004; 21:357-66
- <sup>21</sup> Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125:730-45

- 
- <sup>22</sup> Waldmann TA, Tagaya Y. The multifaceted regulation of interleukin-15 expression and the role of this cytokine in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:19-49
- <sup>23</sup> Sapone A, Lammers KM, Casolaro V et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011; 9:23
- <sup>24</sup> Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:842–850
- <sup>25</sup> Bucci C, Zingone F, Russo I et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:1294–1299
- <sup>26</sup> Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA et al. Early identification of children likely to develop persistent asthma: atopy is an integral component of the high-risk phenotype. *Lancet.* 2008; 372:1100-1106
- <sup>27</sup> Moreno ML, Rodríguez-Herrera A, Sousa C et al. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients.* 2017; 9: 46
- <sup>28</sup> Pastor Vargas C, Maroto AS, Díaz-Perales A et al. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:716-720

## CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CELIACA

*Autor: Diego Sánchez Muñoz*

La Enfermedad Celiaca (EC) puede considerarse como una enfermedad frecuente. En 2012, la Organización Mundial de Gastroenterología estimó una prevalencia global de EC en Europa y América del Norte entre el 0,3 y el 1% de la población según diferentes estudios poblacionales regionales <sup>1</sup>. No obstante, hasta finales del siglo XX, se estimaba que la EC era una enfermedad propia de países europeos, mientras que su frecuencia era relativamente más baja en Oriente Medio, Norte de África e incluso en Norteamérica. Sin embargo, estudios más recientes muestran como la prevalencia en estos lugares es similarmente elevada, siendo infrecuente en países del África subsahariana<sup>2</sup>.

El cálculo de la incidencia y la prevalencia no es tarea fácil dado que la EC se asemeja a un iceberg, en el cual solo disponemos de información de una mínima parte que asoma a través de la superficie, siendo sin embargo la incidencia real de la enfermedad mucho mayor pero no accesible debido a que esa gran mayoría de pacientes que está en la base del iceberg permanece sin diagnosticar.

Por todo esto, los estudios epidemiológicos en este sentido son muy variados, no solo en función de variables geográficas, sino de cómo se ha establecido el diagnóstico de la EC. Así, podemos encontrar estudios que evalúan la incidencia de celiacía en función del número de pacientes con diagnóstico establecido, estudios que evalúan la presencia de anticuerpos específico para la enfermedad (anti-endomisio y anti-transglutaminasa) en poblaciones no seleccionadas (Figura 1), así como estudios en pacientes de alto riesgo y en donantes de sangre. Por ello, es muy complejo establecer la verdadera incidencia y prevalencia de la EC con esta poca uniformidad de criterios, más aún cuando estos estudios combinan datos de incidencia y prevalencia tanto en la población infantil como en la adulta. Un reciente metanálisis ha intentado unificar criterios y ordenar todos estos datos <sup>3</sup>.

Estas diferencias podrían hacer pensar en factores genéticos y raciales. Del mismo modo, se podría pensar en la influencia del cultivo y manejo del cereal como por ejemplo el caso del trigo y de su posterior manipulación para el consumo humano que podrían conllevar diferencias geográficas. En este sentido, se ha observado un aumento de la incidencia de la EC en países que en los últimos años han ido incorporando el cultivo de trigo, cebada y centeno a su agricultura, como es el caso de Turquía, Irán, Jordania, y países africanos de la vertiente mediterránea, lo que ha conllevado un aumento del número de casos diagnosticados, habiéndose



postulado en estudios epidemiológicos que en los últimos 50 años estas regiones han aumentado su incidencia 4-5 veces <sup>4</sup>.

Por otro lado, como hemos mencionado previamente, las diferencias raciales, étnicas y, por tanto, genéticas, pueden tener influencia en las diferencias encontradas en las tasas de incidencia y prevalencia de EC a nivel mundial. La presencia de alelos DQ2 y/o DQ8 es un factor necesario, aunque no suficiente para el desarrollo de la enfermedad <sup>5</sup>. Así, la prevalencia de HLA DQ2 en países de Europa occidental, Norte de África y Norteamérica oscila entre el 5-20% (Figura 2), mientras que la presencia de HLA DQ8 en estos países es del 5-10%. Sin embargo, esta prevalencia es bastante más baja en Oriente y África subsahariana <sup>3</sup>. De esta forma, se pueden hacer correlaciones entre la presencia de alteraciones genéticas y datos de prevalencia e incidencia de la EC por regiones, así como explicar el aumento de incidencia en otras zonas del planeta.

En España en el año 2000 se estableció una prevalencia muy alta de EC en regiones del norte de España, calculándose una tasa de prevalencia de 1 enfermo por cada 389 habitantes <sup>6</sup>. Varios años después se publicaron datos de prevalencia de celiaquía en la Comunidad de Madrid, en este caso analizando sangre de donantes sanos, dando resultados similares, de 1/ 370 habitantes <sup>7</sup>. Posteriormente, en el año 2003 se realizó un estudio retrospectivo de prevalencia e incidencia en población pediátrica en la provincia de Cáceres, comparando los datos de 2 décadas consecutivas, obteniendo unas cifras de incidencia de 6,84 x 100.000 habitantes durante el primer periodo y 16,04 x 100.000 habitantes durante el segundo, demostrando un aumento de incidencia de más del doble a lo largo de 20 años <sup>8</sup>. Un segundo estudio, éste prospectivo, analizó la prevalencia de anticuerpos anti-trasglutaminasa en recién nacidos sanos a lo largo de diferentes periodos desde el nacimiento, estimando una prevalencia de 1 nuevo caso por cada 118 recién nacidos, llamando la atención de la cifra tan elevada de prevalencia respecto a otros países del entorno <sup>9</sup>. Toda ello hizo necesario la realización de un registro multicéntrico nacional de pacientes con EC establecida, llegándose a la conclusión que la incidencia en España de nuevos casos de celiaquía se establece en 54 nuevos casos por cada 100.000 habitantes / año <sup>10</sup>.

Del mismo modo, la EC tiene una predilección de aparición en ciertos subgrupos de pacientes, siendo su prevalencia significativamente más elevada en familiares de primer y segundo grado de los denominados “grupos de riesgo” (Tabla 1). En nuestro país se han llevado a cabo estudios de prevalencia en pacientes con Síndrome de Down <sup>11</sup> y con Diabetes Mellitus tipo I <sup>12</sup>, con resultados similares a otros publicados en la literatura y realizados en otros países.

Otro aspecto importante en cuanto a epidemiología es la posibilidad, aunque rara, de aparición de EC refractaria. Aunque la prevalencia de esta forma es muy baja,

inferior al 2% de los pacientes diagnosticados de EC, la dificultad en el manejo de la misma (no responde a la dieta sin gluten) y su potencial avance hacia el desarrollo de linfomas intestinales hace tener muy presentes estas cifras <sup>13</sup>.

## **Prevención de la Enfermedad Celiaca. -**

Aunque la EC es conocida desde hace tiempo y en los últimos años se tiene más conocimiento de la misma, no parecen estar claras las estrategias a seguir para la prevención de la aparición de la enfermedad. Mucho se ha especulado en aspectos modificadores de la evolución de la EC. Sí parece claro que el tratamiento para evitar la progresión es la realización de una dieta estricta sin gluten <sup>14</sup>. No obstante, como hemos visto, aproximadamente un 2% de los pacientes desarrollan EC refractaria a pesar de llevar una dieta estricta, por lo que debe haber factores genéticos o ambientales que se nos escapan.

Desde hace años, se ha intentado relacionar los periodos de introducción del gluten en la dieta con la aparición de EC. Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGHAN) indican que el gluten puede introducirse en la dieta entre los 4 y los 12 meses de vida. No obstante, también postulan que el momento de introducción del gluten no parece influir en el riesgo absoluto de padecer EC posteriormente <sup>15</sup>. Estas recomendaciones tampoco parecen encontrar diferencias en cuanto al tipo de cereal o a la cantidad del mismo que se debe introducir y el riesgo de desarrollo posterior de celiaquía.

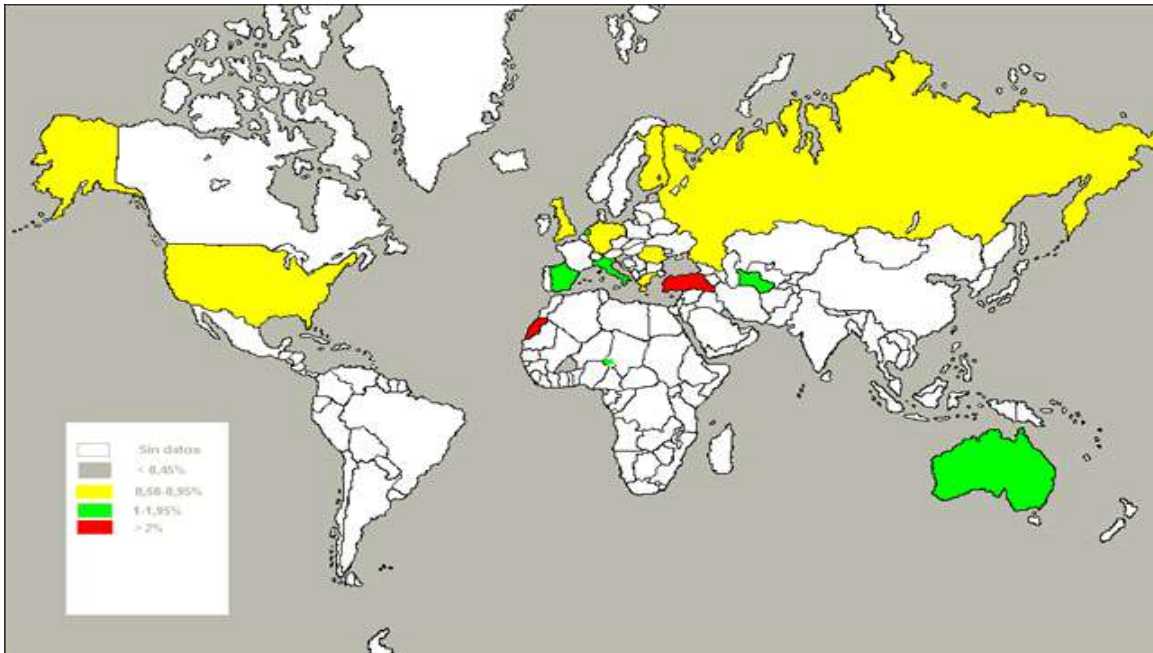
Otro factor controvertido tradicionalmente a la hora de establecer factores de riesgo para el desarrollo de EC ha sido la relación de la lactancia materna con el desarrollo posterior de esta enfermedad. Tanto es así que en anteriores recomendaciones de la ESPGHAN se establecía qué para disminuir el riesgo de desarrollo de EC, la introducción del gluten en la alimentación en la infancia debía hacerse no solo en los periodos establecidos, sino que era altamente recomendable que el niño estuviera con lactancia materna durante esa introducción. Tanto es así que el estudio de la protección de la lactancia materna para el desarrollo de EC ha sido objeto de estudio durante muchos años, con resultados controvertidos. Sin embargo, recientemente, un metanálisis que comprende varios estudios observacionales, ha mostrado que la lactancia materna, a pesar de sus indudables beneficios en innumerables situaciones, no tiene ningún efecto protector frente al desarrollo de la EC <sup>16</sup>.

Evidentemente, existen otros factores ambientales potenciales que podrían influir en el desarrollo de la EC, pero que aún están en fase de investigación y con muy

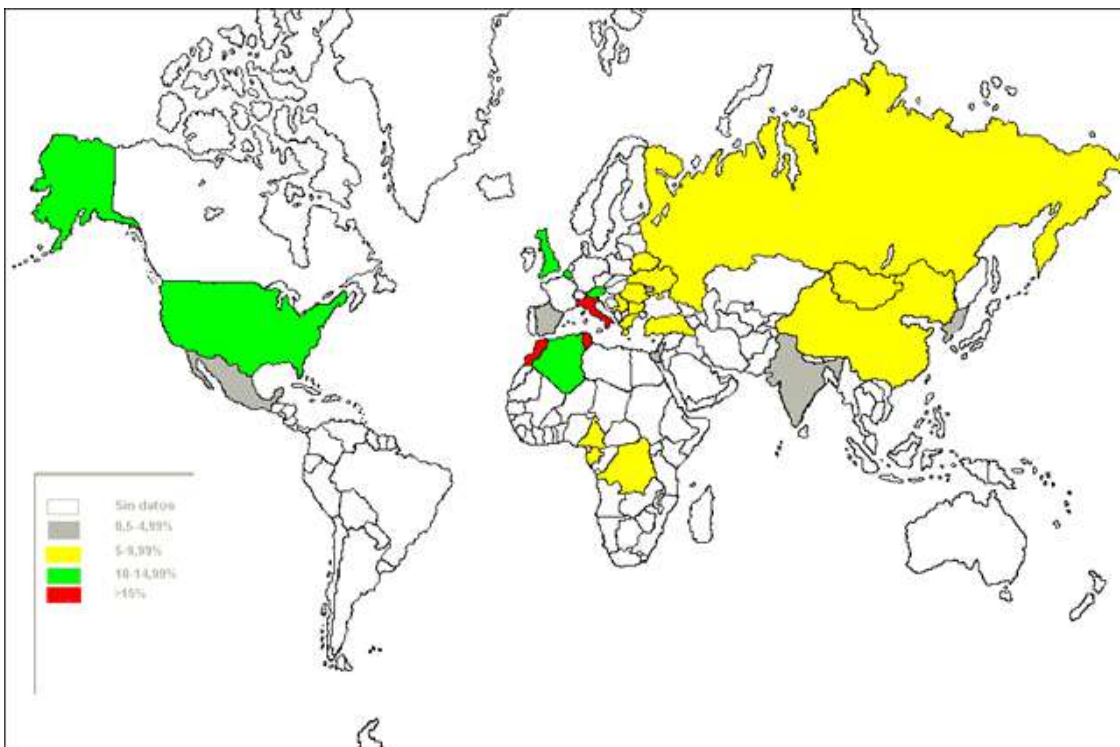
pocos resultados disponibles por el momento. Entre estos se encuentran alteraciones en la microbiota intestinal, el tipo de parto, el perfil metabólico, el uso de vacunas, antibióticos y otros fármacos, así como la exposición al gluten en el período intrauterino y perinatal <sup>17</sup>. No obstante, estamos lejos de comprender todos los mecanismos íntimos implicados en la patogenia de la EC aunque una mayor comprensión de los mismos hará más fácil establecer protocolos de actuación para prevenir esta enfermedad.

**Tabla 1. Grupos de Riesgo para padecer Enfermedad Celiaca**

<b><u>Enfermedades Autoinmunes:</u></b>
• <b><i>Diabetes Mellitus tipo I</i></b>
• <b><i>Tiroiditis Autoinmune</i></b>
• <b><i>Artritis reumatoide</i></b>
• <b><i>Enfermedad Hepática autoinmune</i></b>
• <b><i>Síndrome de Sjögren</i></b>
• <b><i>Miocardopatía dilatada</i></b>
• <b><i>Nefropatía IgA</i></b>
<b><u>Enfermedades Genéticas:</u></b>
• <b><i>Síndrome de Down</i></b>
• <b><i>Síndrome de Turner</i></b>
• <b><i>Síndrome de Williams</i></b>
• <b><i>Déficit de IgA</i></b>



**Figura 1. Prevalencia de anticuerpos anti-trasglutaminasa en población no seleccionada**



**Figura 2. Prevalencia de HLA DQ2 en población no seleccionada**

---

## *Referencias:*

- <sup>1</sup> Bai JC, Fried M, Corazza GR et al. Celiac Disease. World Gastroenterology Organization guidelines. April 2012.
- <sup>2</sup> Ibrahima D, Thierry C. Celiac Disease. A challenging disease uneasy to diagnose in Sub-Saharan Africa. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2013; 8:753-6.
- <sup>3</sup> Kang JY, Kang AHY, Green A. et al. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:226-45.
- <sup>4</sup> Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015; 351:h4347.
- <sup>5</sup> Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843–51.
- <sup>6</sup> Riestra S, Fernández E, Rodrigo L et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
- <sup>7</sup> García Novo MD, Garfía C, Acuña Quirós MD et al. Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99:337-42.
- <sup>8</sup> López-Rodríguez MJ, Canal Macías ML, Lavado García JM et al. Epidemiological changes in diagnosed coeliac disease in a population of Spanish children. *Acta Paediatr.* 2003; 92:165-9.
- <sup>9</sup> Castaño L, Blarduni E, Ortiz L et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39:80-4.
- <sup>10</sup> Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59:522-6.
- <sup>11</sup> Carnicer J, Farré C, Varea V et al. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13:263-7.

- 
- <sup>12</sup> López Medina JA, López-Jurado Romero de la Cruz R, Delgado García A et al. Beta-cell, thyroid and celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61:320-5.
- <sup>13</sup> Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease: epidemiology and clinical manifestations. *Dig Dis*. 2015; 33:221-6.
- <sup>14</sup> Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:656-76
- <sup>15</sup> Szajewska H, Shamir R, Mearin L et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr* 2016; 62:507-13
- <sup>16</sup> Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A., et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1038–54.
- <sup>17</sup> Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases*. 2015 3; 282-293.

## CAPÍTULO 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DIGESTIVAS Y EXTRADIGESTIVAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA

*Autores: María Teresa de Toro Lozano, Beatriz Ruíz Cobos*

En este capítulo se desarrolla la sintomatología tanto digestiva como extradigestiva asociada con la Enfermedad Celíaca (EC). De esta forma el lector podrá mejorar el grado de sospecha de la misma y así poder establecer con mayor rapidez el diagnóstico de ésta.

El Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico de la EC de la ESPGHAN define ésta como una enfermedad sistémica mediada inmunológicamente y provocada por gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles y caracterizados por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de enfermedad celíaca, haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 y enteropatía <sup>1</sup>. En el estudio anatomopatológico se puede observar infiltración de linfocitos intraepiteliales, aplanamiento de las microvellosidades e hiperplasia de las criptas.

Podemos denominar la EC como la gran simuladora, dado el gran abanico de síntomas con los que puede presentarse, algunos de ellos contrapuestos, lo que puede dificultarnos la sospecha de la misma y retrasar el diagnóstico. Además, los síntomas clínicos digestivos clásicos no son los más frecuentes. Por tanto, es una enfermedad multiorgánica y el listado de síntomas que podemos encontrar es extenso. No obstante, el mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como el aumento de herramientas diagnósticas disponibles, han permitido mejorar el diagnóstico de la misma. Con el mejor conocimiento de la celiaquía se han llevado a cabo cambios en la terminología y en el manejo de la misma. Así se habla actualmente de síntomas y signos gastrointestinales y síntomas y signos extraintestinales.

### 1. Manifestaciones gastrointestinales

En la primera infancia los síntomas gastrointestinales son frecuentes al diagnóstico. Entre ellos podemos encontrar la diarrea malabsortiva y el estreñimiento, flatulencia o meteorismo, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal y sensación de plenitud, así como anorexia.

Los pacientes que presentan una afectación intestinal importante y que debutan con diarrea, suelen tener de 4 a 10 deposiciones al día, de consistencia blanda o

pastosa, explosivas y malolientes. La diarrea está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes al diagnóstico<sup>2</sup>. El dolor abdominal se define como una molestia persistente, periumbilical o menos frecuentemente epigástrico, relacionado generalmente con la flatulencia.

Como se ha comentado anteriormente, la prevalencia de síntomas extradigestivos es mayor que la de las manifestaciones digestivas al diagnóstico en la actualidad. Este cambio no se sabe si se debe a un verdadero cambio en la forma de presentación o a la mejoría en el conocimiento de la semiología de la enfermedad por parte de los médicos<sup>3</sup>.

## ***2. Síntomas extradigestivos***

### **a. Astenia crónica**

La astenia crónica, cansancio o agotamiento crónico aparece con más frecuencia en pacientes celíacos adultos. Suele deberse a la cronicidad de las molestias y a la ferropenia o anemia asociada.

### **b. Retraso en el crecimiento o talla baja**

El crecimiento es un proceso complejo en el que intervienen diversos factores y uno de los mejores indicadores del estado de salud de un niño. Así pues, el retraso en el crecimiento puede ser la primera manifestación de diversas patologías, entre ellas, la EC. En estos niños la talla baja suele ser proporcionada y se suelen presentar con velocidad de crecimiento enlentecida y edad ósea retrasada. En un metaanálisis publicado en 2007, realizado por Espinosa et al.,<sup>4</sup> entre un 2 y un 8% de los niños con talla baja, sin síntomas gastrointestinales, la celiaquía podía ser la causa. Así, excluyendo otras causas de talla baja, el riesgo de padecer EC es de 19-59%. En niños no tratados se ha visto que la actividad de la somatomedina es baja, volviendo a la normalidad con la dieta sin gluten (DSG). Así pues, todo paciente con talla baja, cuya causa se desconoce se debe someter a screening de celiaquía.

El diagnóstico precoz en estos niños es fundamental para iniciar cuanto antes la DSG, que mejorará el pronóstico de talla adulta.

La pérdida de peso también va a ser variable en función del paciente, dependiendo de la gravedad de la enteropatía y de la presencia o no de anorexia. Hay pacientes que mantienen buen apetito y que con aumento de aporte dietético son capaces de compensar las pérdidas secundarias a la malabsorción, sin presentar pérdida de peso o siendo ésta muy ligera.



### **c. Manifestaciones músculo-esqueléticas**

Las manifestaciones óseas de la EC como la osteopenia/osteoporosis y la osteomalacia son otras de las manifestaciones denominadas no clásicas de la EC. El riesgo de presentar celiacía entre los pacientes con osteoporosis difiere según los estudios. Mientras que la prevalencia de osteopenia aumenta a medida que lo hace la edad al diagnóstico, su intensidad no está relacionada con el grado de enteropatía. En los niños parece que esa masa ósea se recupera tras iniciar la DSG, cosa que no ocurre en la población adulta.

La etiología no está aclarada totalmente, pero parece que está relacionado con la malabsorción de calcio y vitamina D, lo que provocaría una hipersecreción de hormona paratiroidea que activaría los mecanismos de reabsorción ósea.

La EC es la primera causa de osteoporosis en jóvenes, secundaria a la malabsorción de calcio. Es por ello que muchos de estos pacientes pueden llegar sin diagnosticar a la consulta de reumatología. Según el estudio de Sherman et al<sup>5</sup>, un 2% de los pacientes que acudieron a la consulta de reumatología para su valoración fueron finalmente diagnosticados de EC. Los síntomas más frecuentes fueron mialgias, artralgias y rash; menos frecuentemente presentaron síntomas gastrointestinales. Todos los pacientes mejoraron o presentaron una resolución completa de los síntomas musculoesqueléticos con la DSG. Los autores concluyen que se debería incluir el screening de EC en aquellos pacientes que presenten síntomas reumatológicos<sup>5</sup>.

Hablamos de fractura patológica cuando estamos ante aquella pérdida de continuidad ósea que se produce en un hueso debilitado, secundaria al desarrollo de una enfermedad. Es esencial el diagnóstico de celiacía lo más precoz posible para minimizar el compromiso de la salud ósea y prevenir otras complicaciones de la enfermedad<sup>6</sup>.

Otra manifestación extraintestinal frecuente es la hipotrofia muscular, que se manifiesta con aplanamiento de los glúteos.

### **d. Ferropenia y déficit de ácido fólico**

La ferropenia, que puede manifestarse con o sin anemia, es la alteración analítica más frecuente así como el síntoma extradigestivo que con más frecuencia nos podemos encontrar en la EC<sup>7</sup>. En un estudio realizado por Sanseviero et al<sup>8</sup>, en el que se analizaron los parámetros hematológicos y el metabolismo férrico en 518 niños con EC, el 30% de los pacientes presentaba anemia. De éstos, el 21,62% presentaban anemia ferropénica y el 22,2% de los

pacientes tuvieron niveles bajos de ferritina, pero con niveles normales de hemoglobina por lo que fueron catalogados como preanémicos. Dada la relación existente entre la EC y ferropenia, ésta debería ser tomada en cuenta por los pediatras para la sospecha de la misma<sup>8</sup>. El origen de la ferropenia puede ser doble, por un lado, el déficit absorptivo de hierro en el intestino proximal y por otro la pérdida de sangre oculta en heces a través del intestino.

El déficit de vitamina B12, por la mala absorción de ésta a nivel intestinal, puede ser causa también de anemia en el paciente celíaco.

Dado lo expuesto, ante toda anemia ferropenia de origen incierto, sobre todo si responde mal al tratamiento, está indicada la toma de biopsias duodenales durante la realización de la endoscopia digestiva alta, aun cuando haya otros hallazgos que pudiesen justificar la presencia de dicha anemia.

#### **e. Trastornos neuropsiquiátricos**

Se han escrito muchos trabajos acerca de la existencia de manifestaciones neurológicas en pacientes celíacos. La prevalencia de este tipo de manifestaciones en personas con celiaquía se estima que oscila entre un 10 y un 22.5%, aunque probablemente esta prevalencia sea mayor por la existencia de formas silentes de EC. Entre las anomalías más frecuentes podemos citar la ataxia, la hipotonía, los trastornos de aprendizaje, retraso de desarrollo, TDAH, cefalea y tics.

La **ataxia** es la anomalía neurológica que más se ha asociado a la EC. Su presentación no difiere de la ataxia cerebelosa de otro origen. Su etiología no está claramente establecida. Se han postulado diferentes teorías, entre las que se incluyen las siguientes:

- Una posible base genética.
- La existencia de factores inmunológicos implicados: anticuerpos que actúan sobre las células de Purkinje, pareciendo esta teoría la más aceptada actualmente. Se ha visto que los epítomos de las células de Purkinje son similares a la gliadina. Dada la existencia de la barrera hematoencefálica se necesitaría un factor desencadenante (por ejemplo, una infección) que alterase la permeabilidad de esta barrera.
- Déficits vitamínicos debidos a la malabsorción (por ejemplo, déficit de vitamina E). Así pues, ante un paciente con ataxia cuya etiología no ha sido puesta de manifiesto no hay que olvidar la posibilidad de una celiaquía monosintomática.

La **neuropatía periférica** se suele presentar en adultos. Se caracteriza por una neuropatía crónica, bilateral, simétrica y distal. Más frecuentemente es de tipo sensitivo, aunque se han referido formas sensitivo-motoras o autonómicas.

Se ha descrito un síndrome que asocia calcificaciones cerebrales (generalmente occipitales), epilepsia de difícil control y celiacía (enfermedad de Gobbi). En estos pacientes se han demostrado alteraciones en sustancia blanca cerebral, con preservación de hipocampos, en probable relación con lesiones isquémicas como resultado de vasculitis o de desmielinización postinflamatoria, aunque su prevalencia no está clara. El mayor número de casos ha sido descrito en Italia. El debut se suele producir a la edad media de 6 años y la aparición de las calcificaciones se suele producir al año desde el comienzo de las crisis. Así, ante todo paciente con crisis occipitales que no cumple claramente los criterios de otros síndromes o que no son fácilmente controlables deberían someterse a screening de EC.

Asociaciones menos específicas y/o psiquiátricas son las cefaleas. Los pacientes migrañosos tienen mayor prevalencia de EC que la población sana. Otros como la depresión, cambios de carácter, irritabilidad, demencia mejoran con la DSG.

#### **f. Trastornos de la esfera reproductiva**

Dentro de este grupo de trastornos podemos incluir la pubertad retrasada, la menarquia tardía, menopausia precoz, abortos, recién nacidos de bajo peso, infertilidad, impotencia y disminución del apetito sexual.

#### **g. Hipoesplenismo**

Se define el hipoesplenismo como la disminución o cese completo de las funciones del bazo. Puede ocurrir tras una esplenectomía, en la drepanocitosis por los múltiples infartos que se producen en este órgano, y asociado a la EC y a la colitis ulcerosa, por causas desconocidas.

#### **h. Hepatitis reactiva (hipertransaminasemia criptogenética)**

La EC se ha relacionado con muchas otras enfermedades, la mayoría de ellas de etiología inmune. El hígado también puede presentar alteraciones en pacientes celíacos. Se ha descrito hipertransaminasemia en aproximadamente el 40% de los celíacos adultos, pudiendo ser la única o la primera manifestación de la enfermedad. El mecanismo de la lesión hepática no es del todo conocido.

La hipertransaminasemia es el reflejo de diferentes lesiones, pudiéndose incluir la hepatitis reactiva inespecífica (la más común de todas ellas), esteatohepatitis, hepatitis aguda fulminante, hepatitis crónicas vitales, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. Estas tres últimas de base inmune. En el caso de la hepatitis relativa inespecífica no es necesario realizar biopsia hepática al diagnóstico, reservándola para cuando persiste la hipertransaminasemia tras un año de la DSG o ante la sospecha de otra patología asociada.

La cirrosis biliar primaria es la hepatopatía específica más frecuentemente asociada a celiaquía. La DSG no afecta a la evolución de ésta.

### **i. Sintomatología mucocutánea**

La EC puede cursar con manifestaciones dermatológicas inespecíficas, secundarias a las situaciones carenciales. También pueden desarrollar un cuadro clínico específico, conocido como **dermatitis herpetiforme**, rara en la infancia. La dermatitis herpetiforme se conoce también como enfermedad de Durhing Brocq, ya que fue descrita por primera vez por Louis Durhing y es la manifestación cutánea por excelencia en el paciente celíaco. Se trata de una enfermedad autoinmune, por sensibilidad al gluten, en la que se produce el depósito granular o fibrilar de Inmunoglobulina A a nivel de las papilas dérmicas o por debajo de la membrana basal. Para el diagnóstico de confirmación basta con demostrar mediante inmunofluorescencia directa estos depósitos, en una muestra obtenida mediante biopsia de piel no afecta (alrededor de las lesiones). Se manifiesta como pápulas, vesículas o ampollas agrupadas normalmente de forma simétrica en las zonas de extensión de los miembros (rodillas, codos, glúteos), aunque también pueden aparecer en otras zonas de la superficie corporal. Estas lesiones pueden evolucionar a costras. Es frecuente encontrar asociadas lesiones de rascado por el importante prurito que ocasiona. La incidencia de sintomatología digestiva en pacientes con dermatitis herpetiforme es baja<sup>9</sup>. Es más frecuente su aparición en pacientes de raza blanca, siendo rara en pacientes de raza negra y asiáticos. A diferencia de lo que ocurre en la edad adulta, en la infancia es más frecuente en el sexo femenino. En la infancia, el pico de mayor incidencia suele ser alrededor de los 7 años. La enfermedad suele cursar en brotes, con fases de mejoría e incluso remisión de los síntomas. La detección de anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa tisular suele ser positiva en el 70-80% de los pacientes con EC que no realizan una DSG<sup>2</sup>. El tratamiento definitivo de la dermatitis herpetiforme es la DSG, aunque la remisión con esta puede ser lenta (puede tardar hasta un año). Se puede asociar al tratamiento Dapsona vía oral, cuyos efectos se observan en un breve periodo de tiempo (el prurito remite en unas 48 h), aunque suelen ser transitorios.

Dentro de las **manifestaciones inespecíficas** podemos encontrar la xerosis, que puede incluso llegar a producir descamación, y que puede ser causa de prurito, eccemas, lesiones tipo prúrigo o liquen simple crónico secundario al

rascado. En algunos niños podemos encontrar glositis y rágades. Otro signo inespecífico es la presencia de alopecia areata, una enfermedad crónica inflamatoria del folículo piloso caracterizada clínicamente por la pérdida repentina y abrupta del cabello, ocasionando una alopecia no cicatricial en el paciente. Se presenta como una placa alopécica con fondo limpio, sin descamación y asintomática, de diferente tamaño y número. En la zona perilesional podemos hallar los conocidos "pelos en exclamación". Su localización más frecuente es en el cuero cabelludo, aunque también puede aparecer en otras zonas de la superficie corporal. Se desconoce la causa, aunque se cree que se trata de una enfermedad autoinmune, asociada a otras enfermedades de origen autoinmunitario, como vitíligo, celiacía, artritis, hipotiroidismo. Su diagnóstico es clínico.

Las **aftas recidivantes** son una de las manifestaciones extradigestivas de la EC. Las aftas, del vocablo griego *aphtai*, significan literalmente quemadura, fuego. Se trata de lesiones superficiales o erosiones de la mucosa que presentan aspecto blanquecino o amarillento con inconfundible halo rojo y brillante. Suelen tener forma de protuberancia redondeada, con diámetro aproximado de 3-8 mm. Las aftas son síntomas muy frecuentes en la población pediátrica. Cuando se hacen recidivantes las aftas se debe sospechar una patología de base e iniciar el estudio. Normalmente no requieren tratamiento y curan en 7-10 días.

#### **j. Hipoplasia del esmalte dentario**

La hipoplasia del esmalte dentario es un defecto de los dientes que hace que carezcan del esmalte que normalmente todos tienen. Estos defectos o anomalías varían en gravedad y se manifiestan clínicamente en su forma más leve como pequeñas manchas blancuzcas u opacas aisladas y diminutas fositas hasta manchas marrones y fosas o escotaduras marcadas. Los pacientes que lo presentan son más propensos a desarrollar caries, fracturas coronarias e hiperestesia dentaria. La frecuencia de alteraciones en el esmalte en niños celíacos es muy variable según los diferentes estudios publicados. La causa de estas alteraciones no está del todo establecida. Hay autores que piensan que se debe a déficits provocados por el cuadro de malabsorción secundario a la atrofia vellositaria, mientras que otros abogan por una predisposición genética (asociado al alelo HLA DR3) de los pacientes que los presentan. Los pacientes con hipoplasia del esmalte dentario y EC pueden no presentar síntomas gastrointestinales.

### **3. Manifestaciones clínicas en función de la edad de presentación**

En función de la edad de debut el cuadro clínico varía. En el niño pequeño la clínica más frecuente es la diarrea crónica, distensión abdominal, vómitos, anorexia, irritabilidad, apatía y estancamiento ponderoestatural. La

sintomatología digestiva puede estar ausente en el niño mayor y adolescente con celiaquía y cursar con anemia ferropénica, cefalea, pubertad retrasada o menstruaciones irregulares, cefalea, artralgias y hábito intestinal irregular.

En el adulto, lo más frecuente es que consulten por anemia ferropénica con mal control a pesar de tratamiento, dispepsia, intestino irritable, artralgias, abortos recurrentes, depresión... Son más frecuentes las formas mono o paucisintomáticas.

#### 4. Formas de presentación

Entre las formas de presentación de la EC nos podemos encontrar las siguientes:

- **Enfermedad celíaca clásica:** Son aquellos pacientes que se presentan con síntomas y signos asociados a la grave enteropatía inducida por la ingesta de gluten. Los anticuerpos séricos son positivos y en la endoscopia existe atrofia vellositaria duodenal.

- **Enfermedad celíaca silente:** Son pacientes asintomáticos o con síntomas discretos o extraintestinales, con biopsia intestinal compatible con la enfermedad. El motivo para realizar la endoscopia con toma de biopsias es la positivización de los anticuerpos solicitados por despistaje familiar o por presentar alguna de las enfermedades que se asocian a la EC. Estos pacientes suelen presentar estudio genético HLA DQ2/DQ8 positivo.

- **Enfermedad celíaca latente:** Los pacientes que debutan con esta forma de presentación tienen estudio genético HLA DQ2/DQ8 positivo, pero al realizar la endoscopia no se observa enteropatía, aunque sí se pueden encontrar linfocitos intraepiteliales. Sin embargo, en algún momento de su vida sí han presentado o presentarán enteropatía en relación con el consumo de gluten. Pueden presentarse con síntomas o asintomáticos e igualmente los anticuerpos pueden ser positivos o negativos. Generalmente los anticuerpos anti-endomisio suelen predecir mejor la evolución de la mucosa intestinal.

- **Enfermedad celíaca potencial:** Dentro de este grupo se incluyen los pacientes con serología y estudio genético compatible, que pueden presentarse sintomáticos o asintomáticos, pero que no tienen y nunca han tenido lesión en la mucosa cuando se estudian las muestras obtenidas por biopsia con una dieta con gluten.

- **Crisis celíaca:** Si la enfermedad se deja evolucionar y no se inicia la DSG, el resultado, sobre todo ante formas precoces, puede ser una crisis celíaca. Es una complicación grave y potencialmente mortal de la celiaquía. La sintomatología se debe al estado carencial secundario a la malabsorción. Se presenta con síntomas gastrointestinales de inicio agudo o rápida progresión, junto con dos de los siguientes signos: desnutrición, deshidratación o alteraciones electrolíticas, tales como acidosis, hiper o hiponatremia, hipomagnesemia, hipopotasemia o hipocalcemia, que se manifiesta en forma de tetania. La

hipoalbuminemia provoca la aparición de edemas que pueden generalizarse. Pueden aparecer hemorragias cutáneas y gastrointestinales por el déficit de vitamina K.

## Referencias:

---

- <sup>1</sup> European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrición Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. S. Huís by, S. Koletzko, I. R. Korponay-Szabo, M. L. Mearin, A. Philips, R. Shamir, R. Troncone, K. Giersiepen, D. Branski, C. Catassi, M. Lelgeman, M. Mäki, C. Ribes-Koninckx, A. Ventura and K. P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *JPGN* 2012; 54:136-160.
- <sup>2</sup> Martínez de Zabarte Fernández JM, García Romero R, Ros Arnal I, López Campos M, Ubalde Sainz E. Enfermedad Celíaca: ¿qué características tienen nuestros pacientes en el momento del diagnóstico? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 70: 141-9
- <sup>3</sup> Polanco Allué I. Enfermedad Celíaca. Presente y futuro. Madrid. Ergon. 2013; 13-22
- <sup>4</sup> Espinosa Reyes T, Araña Rosainz M, Galván Cabrera JA, Carvajal Martínez F. Valor del pesquiasaje de la enfermedad celíaca en niños con talla baja. Métodos serológicos: una opción eficaz. *Rev Cubana Endocrinol* 2007; 18
- <sup>5</sup> Sherman Y, Karanicolas R, DiMarco B, Pan N, Adams A, Barinstein L, Moorthy LN, Lehman T. Unrecognized celiac disease in children presenting for rheumatology evaluation. *Pediatrics* 2015; 136: 68-75
- <sup>6</sup> Dias Costa F, Maia C, Almeida S, Ferreira R. Chile with multiple fractures: a rare presentation of a common disease. *BMJ Case Rep* 2017
- <sup>7</sup> Polanco Allué I. Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Comunidad de Madrid. Editor ICM;2008
- <sup>8</sup> Sanseviero MT, Mazza GA, Pullano MN, Oliverio AC, Altomare F, Pedrelli L, Dattilo B, Miniero, R, Meloni G, Giancotti L, Talarico V. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. *Minerva Pediatrica* 2016; 68 (1): 1-4
- <sup>9</sup> Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: reventia of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007, 46: 910-9



---

## CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

*Autores: Beatriz Ruíz Cobos, María Teresa de Toro Lozano*

### 1. Introducción

Como se ha comentado en secciones anteriores, la enfermedad celíaca (EC) puede presentarse a cualquier edad de la vida y con manifestaciones clínicas muy variadas, incluso en ocasiones de forma asintomática. Aunque es una enfermedad conocida desde hace más de 2000 años, los mayores avances en el diagnóstico y conocimiento de la enfermedad se han realizado en los últimos 50 años.

No es hasta 1969, durante la reunión anual de la ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), cuando se establecieron por primera vez unos criterios estrictos para el diagnóstico de la EC en población pediátrica (Criterios de Interlaken 1969 o regla de las 3 biopsias intestinales). La aplicación de estos criterios de forma generalizada por los gastroenterólogos pediátricos, la aparición de parámetros biológicos y de los anticuerpos anti-gliadina (AAG) y posteriormente los anti-endomisio (AAE), propiciaron que dichos criterios fueran revisados con posterioridad en 1990 y en 2012.

En enero de 2012 se redactaron las “*ESPGHAN guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease*”, en las que aparece una nueva definición de la enfermedad, a la luz de los nuevos conocimientos y aplicando criterios de Medicina Basada en la Evidencia: *la EC es una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas en individuos con predisposición genética (principalmente HLA), caracterizada por una combinación variable de: manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de EC, haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8 y enteropatía*. Por primera vez se considera la enteropatía como un elemento más del diagnóstico pero no un criterio indispensable <sup>1</sup>.

En la Tabla 1 se recogen las situaciones en las que hay que investigar el diagnóstico de EC tanto en niños con síntomas clásicos de malabsorción intestinal y afectación nutricional, así como una amplia variedad de síntomas y signos no digestivos que pueden estar relacionados <sup>2, 3</sup>. Igualmente debe

sospechase el diagnóstico en individuos asintomáticos con riesgo genético para la EC o que pertenecen a algunos grupos de riesgo <sup>2, 3</sup> (Tabla 2).

Estas premisas hacen especialmente relevante el conocimiento de la enfermedad para realizar un diagnóstico precoz, evitando así el desarrollo de complicaciones graves a largo plazo.

<b>Tabla 1. Cuando investigar el diagnóstico de celiaquía</b>
Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta
Diarrea crónica o intermitente
Náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal
Estreñimiento crónico
Dermatitis herpetiforme
Alteración en la pruebas de función hepática
Aftosis bucal recurrente
Retraso puberal, amenorrea
Anemia por déficit de hierro
Fatiga crónica
Fracturas óseas con traumatismos banales/ osteopenia/osteoporosis

<b>Tabla 2. Grupos de riesgo de celiacía</b>
Familiares en 1er grado de individuos con EC
Diabetes mellitus tipo 1
Síndrome de Down
Enfermedad tiroidea autoinmune
Déficit selectivo de IgA
Enfermedad hepática autoinmune
Síndrome de Turner
Síndrome de Williams
Síndrome de Sjögren
Colitis microscópica
Artritis reumatoide
Nefropatía IgA

## ***2. Pruebas serológicas***

En 1997 se identifica la transglutaminasa tisular (TGt) como el auténtico autoantígeno en la EC, demostrándose la presencia de anticuerpos de clase IgA e IgG ATGt circulantes en pacientes con EC activa, con una sensibilidad y especificidad superior a la de los AAG y similar a la de los AAE; realmente se demostró que ambos anticuerpos, ATGt y AAE, eran el mismo anticuerpo, pero detectados mediante técnicas distintas que utilizan antígenos diferentes. Para ambos anticuerpos, AAE y ATGt, se demostró una sensibilidad y especificidad no inferior al 95%.

Aunque la necesidad de biopsia intestinal obligatoria para el diagnóstico de la EC se ha mantenido hasta las guías de 2012, diferentes estudios, especialmente en edad pediátrica, han demostrado una correlación positiva entre niveles elevados de ATGt y gravedad de la lesión intestinal (lesiones Marsh 3 tipo a, b o c). Estos hallazgos han llevado a sugerir la posibilidad de que se pudiera establecer el diagnóstico de EC apoyado en el estudio serológico y sin necesidad

de realizar una biopsia intestinal. Parece que los estudios orientan que el punto de corte se encontraría para ATGt > 100 U con una sensibilidad del 98% y para ATGt < 20 U una especificidad del 97%. Si bien los autores son conscientes de las limitaciones del tamaño muestral y que la sensibilidad es menor de los AAE y ATGt cuando las lesiones histológicas son de bajo grado Marsh 1 o 2, especialmente en adultos <sup>4,5</sup>.

En la práctica clínica se ha comprobado que los AAE en manos expertas tienen la mayor especificidad (98-100%) y odds ratio con respecto al resto de test y parecen ser el estándar de referencia de los anticuerpos específicos de celiaquía, pero no están recomendados por todas las guías más recientes porque dependen del observador.

Los péptidos anti-deamidados de gliadina (DGP) han reemplazado a las pruebas clásicas de gliadina anti-nativa (AGA). Tienen una precisión diagnóstica considerablemente mayor que los ensayos AGA, especialmente en la clase IgG en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. La combinación de IgG anti-DGP con IgA anti-tTG positivos muestran una mayor sensibilidad que una sola prueba, con muy alta especificidad<sup>6</sup>.

Diferentes estudios posteriores han corroborado la utilidad de las pruebas serológicas modernas (ATTt, AAE y DGP) para el diagnóstico de la EC, lo que permite tener en cuenta la posibilidad de evitar la biopsia intestinal diagnóstica en algunos casos.

Aunque no han resultado tan útiles como predictores de daño intestinal y para seguimiento de la actividad de la enfermedad ya que no se correlacionan bien con histología o sintomatología, y no está claro si se puede predecir el riesgo a largo plazo.

Varios estudios prospectivos están centrados sobre la proteína de unión a ácidos grasos intestinales en plasma (I-FABP) que mide directamente el daño intestinal y puede complementar las pruebas serológicas tradicionales y mejorar la capacidad de diagnóstico y seguimiento no invasivo de la EC por parte de los profesionales sanitarios<sup>7</sup>.

Adriaanse et al.<sup>7</sup> incluyeron 90 niños con títulos elevados de IgA-ATGt y positividad para HLA-DQ2/DQ8 (grupo de estudio). Se tomaron biopsias duodenales, excepto en aquellas que cumplían con los criterios de ESPGHAN. Los niveles plasmáticos de I-FABP y los títulos de IgA-ATGt se evaluaron secuencialmente durante 6 meses de seguimiento. Un 67,8% de los niños del grupo de estudio se encontró un aumento en el nivel de I-FABP; en todos estos

niños se confirmó el diagnóstico de EC. Después de la eliminación del gluten durante 6 semanas, los niveles de I-FABP disminuyeron hacia los niveles en el grupo control. La medición de I-FABP plasmática, además de IgA-ATGt, AAE-IgA y el HLA, puede permitir el diagnóstico no invasivo de EC en un número sustancial de niños y, por lo tanto, puede ser de valor en el abordaje diagnóstico de la EC <sup>8</sup>.

### ***3. Estudio genético***

La gran mayoría de los celíacos son HLA DQ2 y/o DQ8 positivos. Sin embargo, solo un 3% de los HLA DQ2 y/o DQ8 positivos desarrollan la EC. Por ello, el ser DQ2 y/o DQ8 positivo tiene poca especificidad para el diagnóstico de EC. Sin embargo, en individuos no DQ2 /DQ8 el desarrollo de EC es muy improbable. **El estudio del haplotipo HLA serviría principalmente para descartar la EC <sup>1</sup>.**

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son los alelos HLA-DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2) y HLA-DQB1\*0302 (DQ8), que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica y la evolución de la lesión intestinal. Encontramos ya estudios donde combinando serología y genética se encuentran resultados similares a la realización de biopsia.

El estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el estudio inicial para el diagnóstico de la EC. Estaría indicado en los casos que presentan una clínica compatible con EC y anticuerpos positivos. Podría ser muy útil en determinadas situaciones para confirmar o descartar la EC y ayudar en el diagnóstico diferencial:

- Cuando la sospecha clínica es clara, pero diagnóstico incierto debido a histología de biopsia intestinal tipo Marsh 1 (aumento del número de linfocitos intraepiteliales), o las pruebas serológicas son dudosas.
- EC latente con serología positiva, pero biopsia de morfología normal; o para excluir la EC en pacientes que han comenzado ya una DSG.
- Selección de individuos de alto riesgo en grupos de especial interés, como son los familiares de pacientes celíacos, déficit de IgA, síndrome de Down, dermatitis herpetiforme u otras enfermedades de carácter autoinmune, como la diabetes tipo 1 o la tiroiditis autoinmune.
- Pacientes con pruebas serológicas positivas y manifestaciones clínicas compatibles con EC, con formas leves de lesión histológica en la biopsia, más

frecuente en adultos. En estos casos estaría indicada la DSG como prueba diagnóstica.

#### 4. Biopsia intestinal

El hallazgo histológico específico, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria grave (atrofia subtotal) con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales. La clasificación utilizada en la actualidad es la propuesta por Marsh que discrimina varios subtipos (0, 1, 2, 3a, 3b, 3c, y 4) en función del grado de afectación de la mucosa y será descrita más adelante. Solo las lesiones M2-M3-M4 se consideran consistentes para el diagnóstico de EC y solo el 10% de individuos con M1 tiene EC.

Estudios recientes de inmunohistoquímica sugieren que depósitos de anticuerpos frente a transglutaminasa tisular a nivel intestinal podrían estar presentes de forma muy precoz, en individuos con serología negativa y enteropatía de muy bajo grado, pudiéndose realizar diagnóstico en estadios muy precoces de la EC.

La respuesta a las cuestiones de cuándo y cuántas biopsias deben realizarse para el diagnóstico de EC han cambiado desde la publicación de los primeros criterios estrictos de 1969 y probablemente continuarán cambiando en congruencia a la experiencia clínica y los nuevos conocimientos.

En 1969 los criterios establecían la obligatoriedad de realizar 3 biopsias intestinales (1. demostrar lesión intestinal consumiendo gluten, 2. normalización histológica completa tras la retirada del gluten y 3. reaparición de la lesión histológica al reintroducirlo), para poder diferenciar la EC de otras causas de enteropatía y demostrar el carácter permanente de la intolerancia. En 1990 la aplicación de nuevos criterios permitía establecer el diagnóstico en niños mayores con manifestaciones clínicas sugestivas de EC, tras una única biopsia intestinal con lesiones características, adecuada respuesta a una dieta exenta de gluten; y la presencia de anticuerpos AAG elevados. Antes de la revisión de 2012, diversos estudios publicados muy similares concluían que la evaluación histológica convencional (*gold standard*) obligatoria para el diagnóstico de EC era cuestionable y debería ser revisada <sup>4, 5</sup> Así las últimas recomendaciones de 2012 proponen que la biopsia intestinal podría omitirse en sujetos sintomáticos con ATGt-IgA > 10x valor de referencia, verificados por AAE y HLA DQ2 y/o DQ8 positivos, y solo en este supuesto. En todos los demás casos la 1ª biopsia intestinal es obligatoria para evitar diagnósticos incorrectos <sup>1</sup>.

En relación a la indicación de realización de biopsia intestinal tras la retirada de gluten todavía es incierta dado que los resultados de varios estudios concluyen que en la enfermedad severa al diagnóstico la recuperación de la mucosa es escasa o incompleta. Tampoco se ha podido determinar el momento adecuado para su realización <sup>9</sup>.

## **5. Pruebas de provocación**

Desde 1990, la evidencia acumulada ha demostrado que la gran mayoría de los niños biopsiados por sospecha de EC antes de los 2 años de edad que presentaban una atrofia vellositaria y AAE positivos, recaían al realizar la prueba de provocación. En base a estos resultados, varios autores cuestionaban la necesidad de realizar una provocación de forma rutinaria en base a la edad de la primera biopsia <sup>10</sup>.

La prueba de provocación solo estaría indicada para casos dudosos, como lesión histológica de bajo grado (Marsh 1), individuos DQ2/DQ8 negativos o marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha diagnóstica.

La reintroducción de gluten debe ir precedida de tipificación HLA y de estudio histológico de biopsia intestinal y siempre debe realizarse bajo supervisión médica, preferentemente por un gastroenterólogo pediátrico.

La provocación se desaconseja antes de los cinco años de edad y durante el estirón puberal, excepto en los casos en que la DSG se haya iniciado sin criterios diagnósticos claros de EC o cuando el haplotipo HLA no es de susceptibilidad.

La ingesta diaria de gluten durante la provocación debe ser al menos la cantidad normal de consumo en niños (aproximadamente 15 g/día). Durante el periodo de sobrecarga se realizarán controles de anticuerpos ATGt de forma periódica hasta dos años después de la reintroducción del gluten en la dieta. Si tras este periodo no hay datos de recaída, se dará por finalizada la prueba de provocación, aunque se mantendrán controles clínicos para detectar posibles recaídas tardías.

Si durante la prueba de provocación, se demuestra positividad de los anticuerpos junto con la aparición de sintomatología evidente, no es obligatorio realizar nueva biopsia intestinal.

## **6. Seguimiento**

Según la última revisión de 2012 de las recomendaciones de la ESPGHAN para el diagnóstico de la EC, determinadas circunstancias como por ejemplo son la clínica digestiva característica de EC, la presencia anticuerpos ATGt-IgA por encima de 10 veces el valor normal y tener HLA positivo, hacen que el diagnóstico de EC pueda realizarse sin la necesidad de una biopsia intestinal y la confirmación histológica de atrofia vellositaria. En niños y adolescentes en los que no concurren estas características, en aquellos asintomáticos con un riesgo aumentado de padecer EC y en familiares de primer grado de pacientes celíacos, la sospecha diagnóstica debe confirmarse con biopsia intestinal.

No parece ser necesario repetir biopsia intestinal si el diagnóstico es inequívoco y hay buena respuesta clínica y serológica a la dieta exenta de gluten en población pediátrica.

Se recomienda seguimiento clínico/analítico en todos los pacientes. Existe poca evidencia de cuál es el método más adecuado de seguimiento y la frecuencia idónea de las revisiones que deben realizarse.

La periodicidad del mismo dependerá de la situación específica de cada paciente de forma individualizada siendo más frecuentes al diagnóstico y espaciándose a medio/largo plazo a medida que desaparezca la sintomatología, se normalicen los parámetros analíticos y la antropometría (p.e. inicialmente control clínico mensual y analítico trimestral o cuatrimestral y posteriormente anuales o bianuales cuando el paciente se encuentre asintomático).

Hasta ahora y en la mayoría de los casos estos controles se han realizado por los Servicios de Gastroenterología Pediátrica hospitalarios, pero una vez conseguida la normalización clínica y analítica y en ausencia de patología asociada puede continuarse el seguimiento por los pediatras de centros de salud en estrecha colaboración con el gastroenterólogo infantil, y ser remitidos de nuevo en caso de detectar alguna anomalía durante la evolución.

Los controles periódicos en pacientes celíacos tras su diagnóstico y la instauración de la DSG persiguen los siguientes objetivos:

1. Comprobar la desaparición de síntomas, recuperación del crecimiento y desarrollo adecuados, así como la normalización analítica.
2. Realizar el correcto seguimiento de la DSG por parte del paciente y su familia.
3. Detectar déficits y carencias nutricionales secundarias a la enfermedad y/o a la dieta de exclusión.



4. Diagnosticar la posible aparición de otras enfermedades asociadas a la EC.

La periodicidad de los controles analíticos dependerá de las alteraciones iniciales, así como la evolución del paciente. La analítica deberá incluir hemograma, hierro, ferritina, glucemia basal y bioquímica completa con determinación de anticuerpos ATGt, que pueden detectar trasgresiones a la dieta, por lo que es aconsejable la monitorización de los mismos coincidiendo con la consulta anual. El tiempo necesario hasta que los títulos de anticuerpos se normalizan depende del nivel inicial, pero en general suele ser en los 6-12 meses posteriores al inicio de la exclusión del gluten de la dieta. A estos parámetros habría que añadir el control de la función tiroidea (tiroxina libre (T4L) y tirotropina (TSH), y, en caso de alteración en la misma determinación de anticuerpos antitiroideos.

En todas las revisiones se interrogará sobre la presencia de síntomas, la recuperación del apetito, hábitos alimentarios y se realizará una exploración cuidadosa, incluyendo antropometría. Se insistirá al paciente y sus familiares de la necesidad de la DSG que es el único tratamiento para la EC. Los métodos disponibles para evaluar el cumplimiento de la DSG son insuficientemente sensibles para detectar transgresiones dietéticas ocasionales que pueden causar daño en la mucosa intestinal. En la actualidad existen varias líneas de investigación centradas en el desarrollo de métodos no invasivos para determinar la ingesta de gluten en el paciente celiaco mediante la detección de péptidos inmunogénicos de gluten (GIP) en muestras de heces y orina y con ello supervisar el cumplimiento de la DSG y evaluar su posible correlación con el daño de la mucosa intestinal que puedan presentar estos pacientes. En el estudio llevado a cabo por Moreno et al <sup>11</sup>, el análisis de biopsias duodenales reveló que la mayoría de los pacientes con EC (89%) sin atrofia vellosa no tenían GIP detectable en orina, mientras que todos los pacientes con GIP cuantificable en orina mostraron una recuperación incompleta de la mucosa intestinal. Se trata de un método sensible, específico y lo suficientemente simple como para ser utilizado tanto en el seguimiento clínico de pacientes, como para aplicaciones de investigación básica y clínica, incluyendo el desarrollo de nuevos fármacos.

En un ensayo multicéntrico se ha investigado el cumplimiento de la DSG en pacientes celíacos adultos y niños mediante realización de cuestionarios dietéticos, serología, respuesta clínica y medición de GIP en heces<sup>14</sup>. En este estudio se ha observado que el 85.7% de los niños celíacos de 0-3 años no tuvieron GIP en las heces, sin embargo, en el grupo de edades comprendidas entre 4-12 años solamente el 72,2% de los niños cumplieron la DSG, detectándose ausencia de GIP en heces. Este porcentaje de cumplimiento es aún menor en los niños cuyo rango de edad supera los 13 años, observándose solo cumplimiento en el 60% de éstos. Con respecto a los adultos, se observan diferencias en función del sexo. Así, el 60% de los hombres y el 31,5% de las mujeres incumplen la dieta, detectándose en ellos GIP en heces.

## **7. Diagnóstico diferencial**

No podía cerrarse este capítulo sin hacer referencia a otras dos patologías relacionadas con el trigo. Entre las reacciones adversas causadas por el trigo, no solo se encuentra la EC, debemos diferenciarla de la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) descrita recientemente y de la alergia al trigo (AT). Sus formas de presentación clínica y su relación con la ingesta de trigo pueden ser similares, pero su mecanismo patogénico, el diagnóstico y el tratamiento difieren. En la Tabla 3 se recogen las principales características de cada una de ellas <sup>12</sup>.

### **a. Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)**

Es una patología recientemente descrita y aún en controversia que se caracteriza por la aparición de una serie de manifestaciones digestivas y extradigestivas relacionadas con la ingesta de gluten y otras proteínas del trigo en pacientes en los cuales se han descartado la EC y AT.

Clínicamente no se puede distinguir de la EC dado que la sintomatología puede ser muy similar, a diferencia de la AT, cuyo cuadro clínico es en la mayoría de los casos suficiente para diferenciarla.

El diagnóstico se realiza en presencia de síntomas en relación a la ingesta de gluten/trigo con serología de EC negativa, pruebas de inmunología negativa (prick test, IgE específica y patch test para trigo), biopsia duodenal normal, y resolución de los síntomas al realizar a una dieta libre de gluten/trigo durante al menos 3 semanas. La confirmación se realiza en base a la reaparición de síntomas al hacer una prueba de provocación con alimentos con gluten.

### **b. Alergia al trigo**

Reacción inmunológica de tipo hipersensibilidad a proteínas del trigo (no sólo gluten) en la cual la IgE y la liberación de mediadores químicos como histamina juegan un papel fundamental. Se caracteriza por la presencia de síntomas digestivos, respiratorios y/o cutáneos tras la exposición a trigo a través de mucosas (digestiva o respiratoria) o piel. Tanto en niños como en adultos existen distintas formas de alergia al trigo, que pueden ser confundidas por error con la EC.

La sospecha diagnóstica se inicia con la relación temporal entre la ingesta de algún alimento con trigo y la aparición de los síntomas. Como confirmación se puede utilizar *Prick* test o determinación de IgE específica a trigo, cebada, y centeno.

## **8. Resumen**

El cambio más relevante de la última guía ESPGHAN 2012 es que por primera vez se contempla la posibilidad de establecer el diagnóstico de EC sin la realización de biopsia intestinal. El objetivo principal es garantizar la eficacia diagnóstica, sin sobrediagnósticos, disminuyendo la agresividad de las pruebas y acortando el tiempo necesario para un diagnóstico definitivo. En las Tablas 4 y 5 se comparan las aportaciones más importantes de los nuevos criterios en comparación con los criterios ESPGHAN 1990.

El papel de la biopsia intestinal y otras recomendaciones deberían ser validadas mediante estudios prospectivos multicéntricos con mayor tamaño muestral.

Como resumen práctico, a continuación, se incluyen unos algoritmos diagnósticos (Figuras 1, 2 y 3), en los que se diferencia la actitud a seguir en pacientes sintomáticos, aquellos que presentan un riesgo genético o pertenecen a grupos de riesgo recogidos de las últimas recomendaciones ESPGHAN 2012. Así mismo queda reflejada la periodicidad de los controles clínicos y analíticos en el seguimiento de estos pacientes (Figura 4).

**Tabla 3. Características epidemiológicas, patogenia, diagnóstico y tratamiento de enfermedad celíaca, alergia al trigo y sensibilidad no celíaca al gluten (Modificada de Ortiz et al<sup>13</sup>)**

	<b>Enfermedad celíaca</b>	<b>Sensibilidad no celíaca al gluten</b>	<b>Alergia al trigo</b>
<b>Prevalencia</b>	0,5-1% de la población  Se ha duplicado en los últimos 20 años	Aun no hay datos de prevalencia poblacional  20-40% de pacientes con síndrome de intestino irritable	0,5-9% en niños
<b>Patogenia</b>	Autoinmune  Inmunidad adquirida  Estado inflamatorio intestinal y sistémico	Respuesta inmune innata	Hipersensibilidad (especialmente tipo 1)
<b>Síntomas digestivos predominantes</b>	Dolor abdominal  Diarrea crónica/intermitente  Estreñimiento  Distensión abdominal  Vómitos	Dolor abdominal  Diarrea crónica  Distensión abdominal	Vómitos, diarrea inmediatamente tras la ingesta
<b>Síntomas extradigestivos</b>	Anemia ferropénica refractaria a suplementación con hierro Fatiga  Dermatitis herpetiforme Pérdida de peso  Úlceras aftoides  Talla baja  Retraso puberal  Infertilidad  Abortos espontáneos de	Fatiga  Eczema  Cefalea  Visión borrosa  Depresión Anemia  Parestesias extremidades  Dolor articular	Anafilaxia del ejercicio dependiente del trigo Dermatitis atópica Urticaria  Asma y rinitis

	repetición Elevación de transaminasas Cefaleas Ataxia cereberal Epilepsia idiopática Neuropatía periférica Depresión, ansiedad		
<b>Marcadores serológicos</b>	IgA anti-ttG IgA anti- Endomisio IgG anti- dGP	Anticuerpos anti-gliadina (AGA)	IgE específica trigo <i>Prick test</i> para trigo
<b>Biopsia duodenal</b>	Necesario para confirmación* Puede evidenciar atrofia vellositaria	Necesaria para excluir EC	No es necesario
<b>Tratamiento</b>	Dieta libre de gluten (trigo, cebada, centeno)	Dieta libre de gluten (trigo, cebada, centeno)	Evitar contacto con trigo
<b>Nivel de adherencia a tratamiento</b>	Exclusión estricta	Se aceptan trasgresiones según tolerancia del paciente	Evitar de forma absoluta exposición con piel, respiratorio o ingesta
<b>Tiempo de tratamiento</b>	De por vida	No establecido Se recomienda contraprueba anual	En niños se intenta provocación/tolerancia Adultos de por vida
<b>Complicaciones</b>	Autoinmunidad, Déficits nutricionales, Cáncer	No descritas	Reacción anafiláctica

\*ESPGHAN sugiere que la biopsia para diagnóstico no es necesaria en caso de paciente sintomático, con títulos de ATGt > 10 veces el límite superior normal, anticuerpos AAE positivos y HLA DQ2/DQ8 positivos.

**Tabla 4. Hitos de las Nuevas Recomendaciones para el diagnóstico de la EC (Polanco, 2013<sup>15</sup>)**

En ausencia de anticuerpos de EC, el diagnóstico en niños es improbable.

Los individuos NO DQ2/DQ8 tienen muy poca probabilidad de desarrollar una EC.

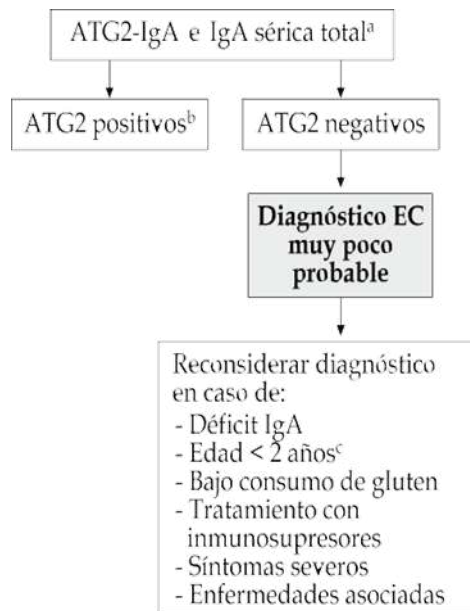
Se podría establecer el diagnóstico de EC sin BI en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC con ATGt- IgA >10x valor de referencia, confirmados por AAE y que sean HLA DQ2 y/o DQ8 positivo.

La prueba de provocación solo está indicada en casos de dudas en el diagnóstico.

**Tabla 5. Comparación entre los criterios 1990 y los nuevos criterios 2012 (Polanco, 2013<sup>15</sup>)**

<b>Criterios 1990</b>	<b>Nuevos criterios 2012</b>
Al menos una BI es imprescindible para establecer el diagnóstico.	Se cuestiona el papel esencial de la BI para el diagnóstico.
En niños < 2-3 años es obligatorio realizar al menos 3 BI (prueba provocación).	En casos específicos podría establecerse el diagnóstico de EC omitiendo la 1ª BI.
	Prueba provocación solo en casos dudosos.
* En la mayoría de niños la confirmación diagnóstica precisa 5-6 años de seguimiento	* En la mayoría de casos el diagnóstico queda confirmado en 1-3 meses

Niño/adolescente con síntomas claramente sugestivos de EC

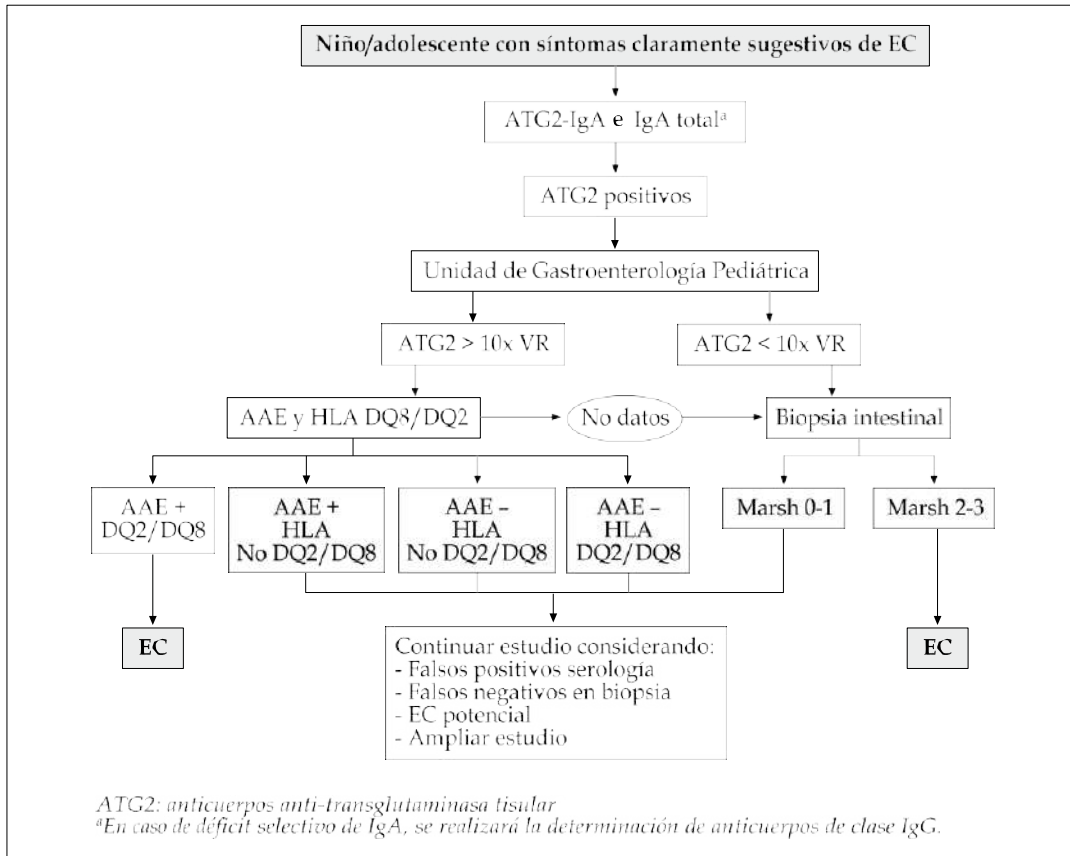


ATG2: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular.

<sup>a</sup>En caso de déficit selectivo de IgA, se realizará la determinación de anticuerpos de clase IgG.

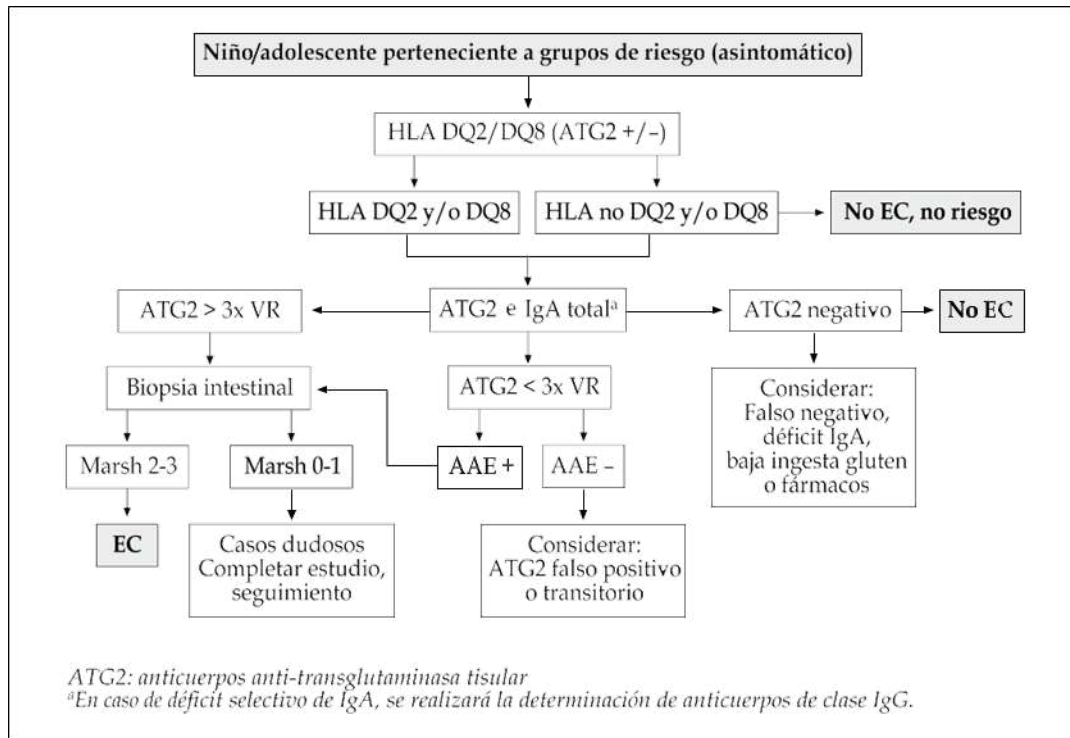
<sup>b</sup>Ver figura 2. <sup>c</sup>En los menores de 2-3 años realizar anticuerpos frente a péptidos deamidados de gliadina ya que un 8-10% de los lactantes pueden ser negativos para ATGt y AAE.

**Figura 1. Aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de EC (sintomáticos) (Polanco, 2013 <sup>15</sup>).**

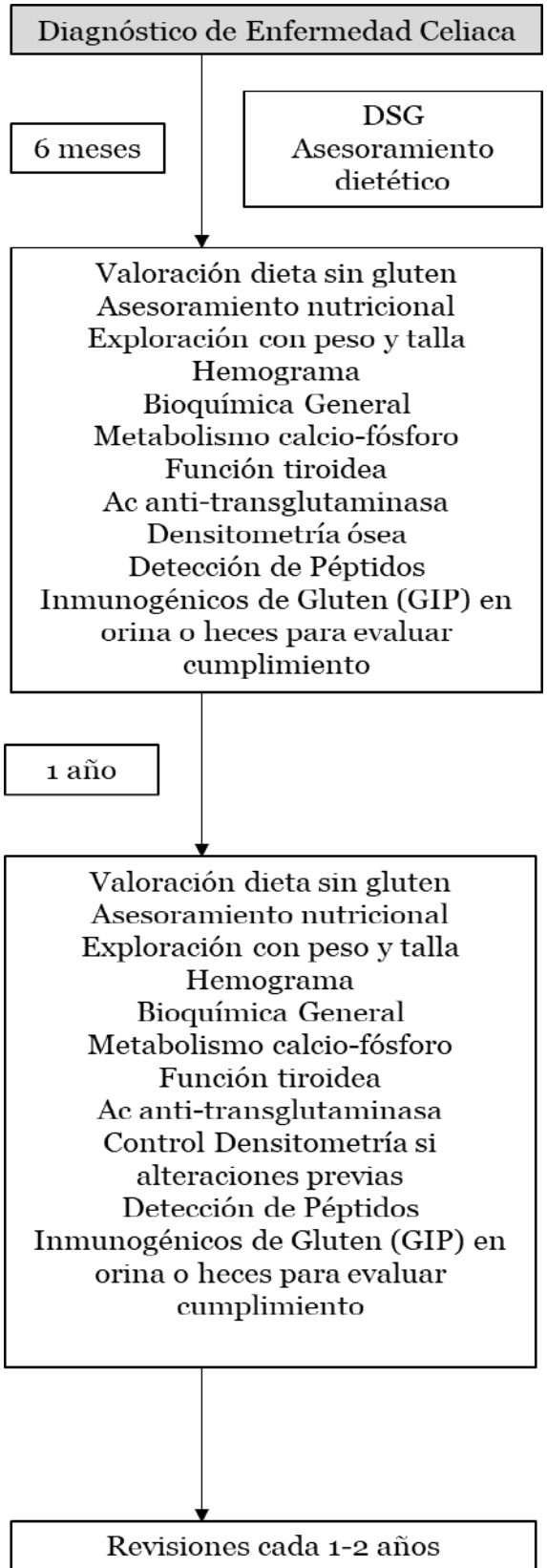


**Figura 2. Aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de EC (sintomáticos) (modificado de Polanco, 2013 <sup>15</sup>).**





**Figura 3. Aproximación diagnóstica en niños y adolescentes asintomáticos, pertenecientes a grupos de riesgo (modificado de Polanco, 2013 <sup>15</sup>).**



**Figura 4. Algoritmo de seguimiento de enfermedad celíaca (modificado de Polanco, 2013 <sup>15</sup>).**

### *Referencias:*

---

<sup>1</sup> Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo R, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012. 54:136-160.

<sup>2</sup> Donat E., Ribes C, Polanco I. Enfermedad Celíaca. En: Junta directiva SEGHN 2012-2016. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 4ª edición. Madrid. Ergon. 2016. 199-210.

<sup>3</sup> Ribés C. Donat E. Bolonio M. Nuevos criterios diagnósticos en el niño y en el adolescente. En: Polanco I. Enfermedad Celíaca Presente y futuro. Ergon. Madrid. 2013. 5-12.

<sup>4</sup> Barker CC, Mitton C, Jevon G, et al. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small- bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*. 2005; 115: 1341-6.

<sup>5</sup> Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr*. 2010; 157: 373-80.

<sup>6</sup> Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem* 2015; 68:1-55.

<sup>7</sup> Adriaanse M, Leffler DA. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis* 2015; 33:236-243.

<sup>8</sup> Adriaanse MPM, Mubarak A, Riedl RG, Ten Kate FJW, Damoiseaux JGMC, Buurman WA, et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. *Sci Rep* 2017; 7:8671-017-07242-4.

<sup>9</sup> Pekki H, Kurppa K, Maki M, Huhtala H, Laurila K, Ilus T, et al. Performing

---

routine follow-up biopsy 1 year after diagnosis does not affect long-term outcomes in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:1459-1468.

<sup>10</sup> WoltersVM, van de Nadort C, Gerritsen SA, et al. Is gluten challenge really necessary for the diagnosis of coeliac disease in children younger than age 2 years? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 566- 70.

<sup>11</sup> Moreno ML, Cebolla A, Munoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2017; 66:250-257.

<sup>12</sup> Ortiz C, Valenzuela R, Lucero AY. Celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88:417-423.

<sup>14</sup> Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fombuena B, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1456–1465.

<sup>15</sup> Polanco I. Enfermedad celiaca, presente y future. Ed. Ergon; Madrid, 2013

## **CAPÍTULO 5. ENDOSCOPIA Y BIOPSIA EN LA ENFERMEDAD CELIACA**

*Autores: Diego Sánchez Muñoz, Joaquín Reyes Andrade*

Como ha sido comentado en capítulos anteriores, el diagnóstico de la Enfermedad Celiaca (EC) se basa en una serie de datos clínicos (no siempre presentes, como diarrea, anemia, alteraciones menstruales en mujeres adultas, ausencia de crecimiento en niños, ...), la positividad de anticuerpos específicos de EC (Anti-gliadina AGA, anti-endomisio AAE y anti-trasglutaminasa ATG), todo ello en un entorno genético adecuado (positividad de HLA DQ2/DQ8), que se confirma con la presencia de atrofia vellositaria y linfocitosis intraepitelial en distintos grados mediante la realización de biopsia duodenal con endoscopia oral. En este capítulo nos vamos a centrar en el papel que juega la endoscopia y la biopsia duodenal en el diagnóstico de los pacientes con EC.

### **1. Endoscopia oral en la Enfermedad Celiaca. -**

La endoscopia oral es una prueba invasiva que visualiza el tracto digestivo superior hasta aproximadamente la segunda porción duodenal. La endoscopia oral no solo es capaz de ver, sino que a través del endoscopio es posible introducir una serie de catéteres para la toma de biopsias además de establecer el enfoque terapéutico. La endoscopia oral ha mostrado ser una prueba segura y generalmente bien tolerada <sup>1</sup>.

La atrofia vellositaria muestra unos aspectos macroscópicos característicos, sobre todo en fases avanzadas, como son la presencia de pliegues cuarteados, ausencia o reducción de pliegues y/o nodularidad. No obstante, ninguno de estos datos es patognomónico de EC. Del mismo modo, la ausencia de éstos datos no es determinante de ausencia de atrofia vellositaria <sup>2</sup>. Sin embargo, cuando se usan aparatos de endoscopia de alta definición, con cromoendoscopia digital y/o magnificación, parece que se puede establecer la gravedad histológica de una forma más precisa que cuando se utilizan endoscopios convencionales <sup>3</sup>.

### **2. Biopsia duodenal en la Enfermedad Celiaca. -**

Como hemos visto anteriormente, el aspecto macroscópico que nos ofrece el duodeno de los pacientes con sospecha de EC no nos permite por sí solo establecer el diagnóstico, o al menos, la gravedad de esta entidad. Por tanto, la

biopsia duodenal continúa siendo el “gold standard” para establecer el diagnóstico y la gradación de la EC.

#### **a. Quién debe someterse a biopsia duodenal. -**

En adultos, las guías clínicas recomiendan la realización de biopsia duodenal para el diagnóstico de la EC en todos los pacientes, independientemente del aspecto macroscópico del duodeno y del resultado previo de los test serológicos <sup>4</sup>. Esta recomendación es también independiente de si el paciente refiere sintomatología que pudiera sugerirla, como anemia, diarrea o pérdida de peso, o si el paciente es asintomático, ya que la seronegatividad alcanza cifras de hasta el 22 % <sup>5</sup>. Otros autores van más allá, y recomiendan incluso la realización de biopsia duodenal en prácticamente todos los pacientes que se someten a endoscopia oral, argumentando la alta prevalencia de EC y su relación, entre otras, con una entidad también altamente prevalente como el reflujo gastroesofágico <sup>6</sup>.

En la población pediátrica, las guías no son tan estrictas en este respecto. La ESPGHAN en 2012 establecía que los pacientes con títulos de ATG por encima de 10 veces su valor normal tienen una alta sensibilidad y especificidad para presentar atrofia vellositaria. En estos casos se ofrece la posibilidad de discutir si se realizan nuevos test sanguíneos, como AAE para descartar la posibilidad de falsas positividades de los ATG, así como marcadores HLA DQ2/DQ8. En caso de positividad de todos estos datos, parece que la biopsia duodenal puede obviarse y comenzar tratamiento con dieta sin gluten (DSG) <sup>7</sup>.

Esta aproximación diagnóstica “sin necesidad” de biopsia ha despertado mucho interés entre los profesionales dedicados a la gastroenterología pediátrica, ya que de esta forma se podría establecer un diagnóstico de EC sin necesidad de someter al niño a estudios cruentos ni a los riesgos que conlleva la sedación anestésica, así como potencialmente ahorrar costes. Recientemente, un estudio multicéntrico prospectivo europeo en más de 800 pacientes pediátricos viene a demostrar que la estrategia “libre de biopsia”, determinando ATG positivos con títulos > 10 veces su valor normal, demostrando AAE positivos en una segunda muestra y con al menos un síntoma que oriente hacia malabsorción (diarrea, anemia, pérdida de peso, falta de crecimiento, ...), es eficaz en el diagnóstico de la EC. Esto no nos debe llevar a generalizar estas recomendaciones, pero sí poder establecerla en pacientes seleccionados que cumplan el algoritmo anteriormente mencionado <sup>8</sup>. Esta aproximación diagnóstica también se ha evaluado en adultos <sup>9</sup>. Sin embargo, las variaciones interobservador en el análisis morfológico de la histología hace que esta estrategia no pueda ser generalizada <sup>10</sup>.

### **b. Hallazgos histopatológicos en la Enfermedad Celiaca. -**

Los hallazgos comunes en la histopatología de la EC incluyen atrofia vellositaria parcial o total, hiperplasia de las criptas, aumento de linfocitos intraepiteliales, infiltrados de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia e infiltrado de linfocitos CD3/CD8. No obstante, ninguno de estos datos es patognomónico de EC. De hecho, la presencia de linfocitosis intraepitelial aislada es común en otras entidades, como Enfermedad Inflamatoria intestinal, Sobrecrecimiento bacteriano, Infección por *Helicobacter pylori* o uso de Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre otros. Por tanto, la presencia de linfocitosis intraepitelial aislada, sobre todo si no hay positividad de ATG, debe hacernos excluir estas otras entidades antes de establecer un diagnóstico de EC. Del mismo modo, tampoco es posible establecer un diagnóstico en pacientes con otros datos histológicos de EC además de linfocitosis intraepitelial, como atrofia vellositaria o hiperplasia críptica, ya que éstos pueden verse además en otras entidades <sup>11</sup> (Tabla 1).

En el contexto de la EC, la clasificación de Marsh-Oberhuber es el estándar usado para valorar el grado histológico de la misma, estableciéndose categorías de 0-4 en función de los datos histológicos anteriormente mencionados <sup>12</sup> (Tabla 2). De hecho, está bien establecida la relación entre la positividad de ATG y los grados según la clasificación de Marsh. Con esta correlación, se observa como a mayor título de anticuerpos, más probable es que el grado de la clasificación Marsh sea superior, y, por tanto, más probable que el diagnóstico de EC se confirme <sup>13</sup> (Figura 1).

### **c. Condiciones para realizar biopsia duodenal. -**

Como hemos visto anteriormente, la biopsia duodenal es el “gold estándar” para establecer el diagnóstico y la gravedad de la EC, pudiendo ser obviada en ciertos pacientes seleccionados, fundamentalmente en edad pediátrica. A la hora de tomar la decisión de realizar biopsia duodenal, es importante realizarla en condiciones óptimas para aumentar su rentabilidad diagnóstica. Por un lado, es fundamental que las biopsias se realicen en un entorno de dieta con gluten, ya que si no es así, es posible que se haya producido una recuperación mucosa en pacientes que lleven tiempo realizando una DSG. Está descrito que esta mucosa “normal” aparezca en unos 6 meses tras el comienzo de la exclusión del gluten de la dieta, aunque esto es variable en función de datos como tiempo transcurrido desde el inicio de la DSG, sexo o edad del paciente <sup>14</sup>.

Por otro lado, el número y tamaño de la muestra de biopsia recogida también es fundamental para poder establecer un diagnóstico correcto. Esto es así ya que la toma de al menos 4 biopsias escalonadas hace que se duplique la tasa de diagnóstico con respecto a la toma de menor número de biopsias <sup>15</sup>. Por otro lado, la afectación de la EC puede ser parcheada lo que consolida esta recomendación de aumentar el tamaño muestral, así como la toma añadida de biopsias del bulbo duodenal<sup>4</sup>. No obstante, la recomendación del análisis del

bulbo duodenal es controvertida, ya que la presencia de glándulas de Brunner, metaplasia gástrica, duodenitis péptica y que las vellosidades a este nivel tienen un tamaño más reducido, hacen que pueda existir una tasa elevada de falsos positivos basándose solamente en esta recomendación <sup>16</sup>. Del mismo modo, también existe controversia en la técnica de toma de biopsias, ya que por una cuestión de “comodidad”, se tiende a tomar dos muestras a la vez en cada introducción de la pinza de biopsia. Sin embargo, parece que este “doble muestreo” hace que disminuya la rentabilidad diagnóstica de las muestras obtenidas, por lo que se recomiendan muestras simples y dirigidas <sup>17</sup>.

### 3. Nuevas técnicas endoscópicas para el diagnóstico de la Enfermedad Celiaca. -

Es evidente que viendo lo anterior, parece que el diagnóstico de EC continúa siendo un reto. Por ello, se ha intentado optimizar la visualización y la toma de muestras dirigidas de la mucosa intestinal mediante endoscopios de alta definición, con magnificación, cromoendoscopia digital, endomicroscopia láser confocal o inmersión en agua, pero aún estamos lejos de poder establecer recomendaciones claras en este sentido.

Una consideración especial merece la cápsula endoscópica de intestino delgado. En principio, es fácil pensar que una exploración menos invasiva que la endoscopia convencional, con posibilidad de visualización no solo del duodeno sino de toda la superficie de la mucosa intestinal podría tener su lugar en el algoritmo diagnóstico y de seguimiento de la EC. Sin embargo, su gran limitación es, a día de hoy, la imposibilidad de toma de biopsias. El papel actual de la cápsula endoscópica en la EC se encuentra en pacientes que tienen contraindicada la realización de Endoscopia oral o bien no desean realizársela, así como en algunos casos en los que los datos clínicos, analíticos o histológicos son equívocos. Del mismo modo, la cápsula endoscópica tiene valor en diagnosticar complicaciones de la EC, tales como linfoma intestinal. Hoy por hoy no tiene valor por sí sola en el diagnóstico, extensión, valoración de la atrofia vellositaria ni en el seguimiento de una DSG en pacientes con EC <sup>18</sup>.

En relación con estas nuevas técnicas emergentes y la celiaquía encontramos un artículo reciente en el que se combina dos de ellas, la cromoendoscopia y la endoscopia con zoom. Mientras que la cromoendoscopia se basa en la pulverización de un colorante para mejorar la valoración de lesiones sobre la mucosa (usado en otras patologías como neoplasias tempranas), la endoscopia con zoom proporciona detalles sobre la mucosa con alta resolución. Ambas, combinadas o por separado, pueden ser de utilidad sobretodo ante casos de difícil diagnóstico <sup>19</sup>.

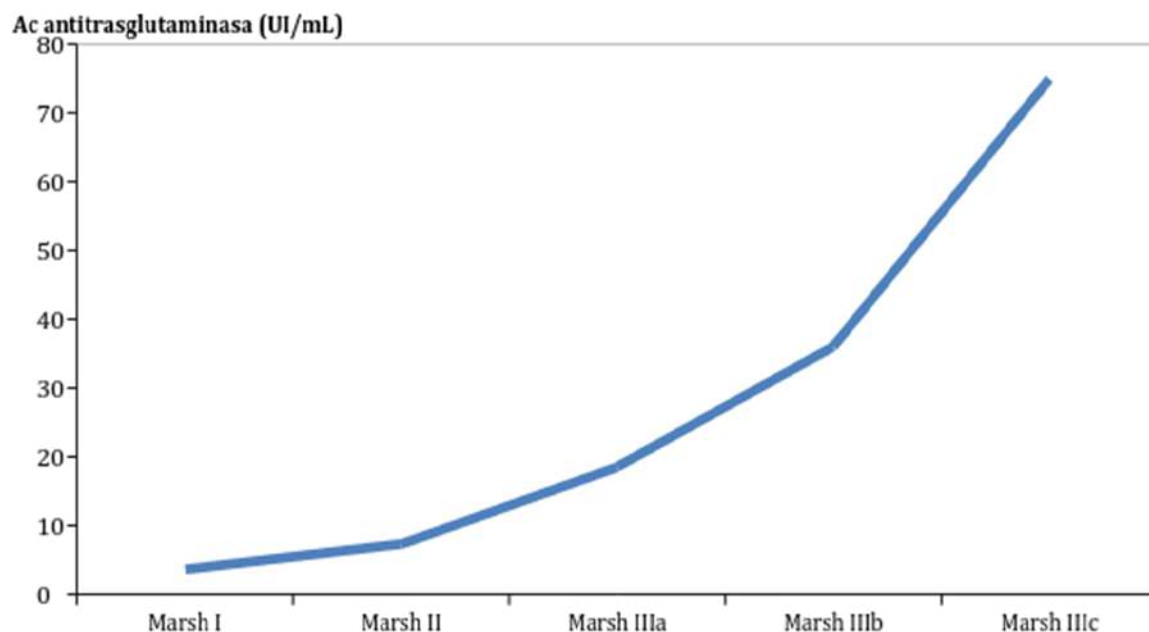


**Tabla 1. Entidades que comparten datos histopatológicos con la Enfermedad Celiaca:**

<i>Linfocitosis intraepitelial aislada</i>	<i>Linfocitosis intraepitelial +/- atrofia vellositaria +/- hiperplasia críptica</i>
<i>AINE</i>	<i>Medicamentos (olmesartán, colchicina, micofenolato mofetil, metotrexate, Azatioprina)</i>
<i>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</i>	<i>Inmunodeficiencia común variable</i>
<i>Sobrecrecimiento bacteriano</i>	<i>Sobrecrecimiento bacteriano</i>
<i>Infección por Helicobacter pylori</i>	<i>Giardiasis</i>
<i>Gastroenteritis infecciosa autolimitada</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
<i>Enfermedades Autoinmunes</i>	<i>Enteropatía autoinmune</i>
<i>Idiopática</i>	<i>Esprúe colágeno</i>
	<i>Esprúe tropical</i>
	<i>Enfermedad de Whipple</i>
	<i>Enteropatía asociada a linfoma de células T</i>
	<i>Linfoma de células T CD4+</i>
	<i>Esprúe indeterminado</i>

**Tabla 2. Clasificación de Marsh-Oberhuber para la gradación histológica de Enfermedad Celiaca:**

<b>Grado</b>	<b>Linfocitos intraepiteliales</b>	<b>Criptas</b>	<b>Atrofia vellositaria</b>
<b>0</b>	<b>Normal</b>	<b>Normal</b>	<b>No</b>
<b>1</b>	<b>Aumento</b>	<b>Normal</b>	<b>No</b>
<b>2</b>	<b>Aumento</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>No</b>
<b>3 a</b>	<b>Aumento</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>Leve</b>
<b>3 b</b>	<b>Aumento</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>Moderada</b>
<b>3 c</b>	<b>Aumento</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>Grave (vellosidades planas)</b>
<b>4</b>	<b>Aumento</b>	<b>Grave (Atrofia)</b>	<b>Grave (vellosidades planas)</b>



**Figura 1. Correlación entre títulos de anticuerpos anti-trasglutaminasa y estadio según clasificación de Marsh.**

## Referencias:

---

- <sup>1</sup> Rotondano G. Reducing complications in upper gastrointestinal endoscopy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 6:271-90
- <sup>2</sup> Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:933-8.
- <sup>3</sup> Iacucci M, Poon T, Gui XS et al. High definition i-SCAN endoscopy with water immersion technique accurately reflects histological severity of celiac disease. *Endosc Int Open* 2016;4:E540-6.
- <sup>4</sup> Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014; 63:1210-28
- <sup>5</sup> Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:181-3.
- <sup>6</sup> Nachman F, Vazquez H, Gonzalez A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:214-9.
- <sup>7</sup> Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54: 136-160
- <sup>8</sup> Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017. pii: S0016-5085(17)35736-0. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002
- <sup>9</sup> Sugai E, Hwang HJ, Vazquez H et al. Should ESPGHAN guidelines for serologic diagnosis of celiac disease be used in adults? A prospective analysis in an adult patient cohort with high pretest probability. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1504-05
- <sup>10</sup> Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One* 2013; 8: e76163
- <sup>11</sup> Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histological mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017; 8:e114. doi: 10.1038/ctg.2017.41

- 
- <sup>12</sup> Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsand H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–1194.
- <sup>13</sup> Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of Antitissue Transglutaminase Antibodies in Different Degrees of Intestinal Damage in Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:219-21
- <sup>14</sup> Freeman HJ. Mucosal recovery and mucosal healing in biopsy-defined adult celiac disease. *Inter J Celiac Dis.* 2017; 5:10–13
- <sup>15</sup> Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:103–9
- <sup>16</sup> Taavela J, Popp A, Korponay-Szabo IR, et al. A prospective study on the usefulness of duodenal bulb biopsies in celiac disease diagnosis in children: urging caution. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:124–133
- <sup>17</sup> Latorre M, Lagana SM, Freedberg DE, et al. Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: one bite or two? *Gastrointest Endosc* 2015; 81:1228–1233.
- <sup>18</sup> Rondonotti E, Paggi S. Videocapsule Endoscopy in celiac disease: indications and timing. *Dig Dis* 2015; 33:244-51.
- <sup>19</sup> Iovino P, Pascariello A, Russo I, Galloro G, Pellegrini L, Ciacci C. Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:233-40.

## **CAPÍTULO 6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA. PRESENTE Y FUTURO.**

*Autores: Alfonso Rodríguez Herrera, Beatriz Ruíz Cobos*

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico mediado por el sistema inmunitario que se produce por ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Afecta a alrededor del 1% de la población y se basa en una combinación variable de signos y síntomas intestinales y extraintestinales, anticuerpos específicos de celiaquía, haplotipos HLA-DQ2 / DQ8 y enteropatía.

La dieta sin de gluten (DSG) es el único tratamiento para la EC. Existe un consenso de que la adherencia estricta a la DSG en pacientes con EC conduce a una remisión clínica e histológica completa acompañada de una mejoría en la calidad de vida y reducción de las complicaciones a largo plazo <sup>1</sup>.

### **1. Pruebas serológicas**

Los anticuerpos anti-gliadina (AAG) fueron los primeros en ser utilizados como herramienta de cribado de la EC <sup>2</sup>. Desde entonces, la utilización de las pruebas serológicas ha cambiado de ser una ayuda auxiliar en el diagnóstico hasta un componente integral del mismo, manejo de la enfermedad, así como en investigación clínica. Han demostrado una alta sensibilidad y especificidad, incluyendo anticuerpos anti-trasnglutaminasa tisular (ATGt), anticuerpos antiendomiso (AAE), y péptidos de gliadina desamidada (DGP), en la optimización del cribado y diagnóstico <sup>3</sup>. De hecho, ante la sospecha de EC, las pruebas serológicas de sangre son el paso inicial en la evaluación <sup>4,5</sup>. A pesar de estos avances y su papel globalmente positivo para el diagnóstico, todavía están sujetas a una serie de limitaciones importantes. Una de las cuestiones prácticas ante las que se encuentran actualmente los médicos es la diversidad de plataformas de pruebas disponibles, con diferentes niveles de corte, rangos dinámicos y de rendimiento. Esta cuestión puede ser un obstáculo tanto en el seguimiento del paciente como en investigación cuando los valores no son comparables entre los proveedores o entre los diferentes estudios realizados. Además, la vigilancia de la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con DSG sigue siendo un reto <sup>5</sup>. A pesar de que las pruebas de anticuerpos de EC muestran una alta precisión para la selección de pacientes que necesitan una biopsia diagnóstica, éstos no parecen ser fiables después del diagnóstico ya que los títulos de autoanticuerpos no se correlacionan bien con los hallazgos histológicos o los síntomas en pacientes con EC y DSG <sup>6,7</sup>. Esto puede deberse a su larga vida media y el hecho de que estos títulos reflejan la respuesta inmune en lugar de daño intestinal directo. Los anticuerpos de clase IgA y IgG pueden

tardar 6-24 meses en disminuir después de la eliminación del antígeno de la dieta. Además, es importante señalar que las pruebas serológicas no son suficientemente adecuadas para mostrar resultados positivos en pacientes sometidos a exposiciones pequeñas o poco frecuentes a gluten, así como en los pacientes con déficit de Ig A <sup>6,7</sup>.

### ***a. Anticuerpos anti-gliadina***

La hipótesis actualmente vigente sobre la patogenia de la EC es que existe un incremento de permeabilidad mucosa a la gliadina del gluten y una pérdida de tolerancia a la misma. Péptidos no digeridos de gliadina resistentes a la proteólisis (ricos en prolina y glutamina) son desamidados en la submucosa por la antitransglutaminasa 2 (Tg-2), que transforma los residuos de glutamina en residuos de ácido glutámico cargados negativamente, lo que favorece su unión a moléculas HLA DQ2 y DQ8 presentes en células presentadoras de antígeno a nivel de submucosa y en linfocitos T CD4 de la lámina propia. Esto conlleva en la EC la presencia de AAG, DGP y ATG. Sin embargo, aunque más difíciles de detectar, desde el punto de vista técnico, conlleva la presencia de linfocitos T gliadina-específicos y linfocitos T autoreactivos transglutaminasa específicos <sup>8, 9</sup>.

La determinación de anticuerpos IgG e IgA AGA fue la primera herramienta serológica útil para el diagnóstico de EC a partir de los años 70. Su título se correlaciona con la ingesta de gluten. Sin embargo, aunque su sensibilidad para el diagnóstico es alta, tiene una especificidad baja detectándose frecuentemente en individuos sanos y en pacientes con otras formas de enteropatía no celíaca. Actualmente se considera que su presencia forma parte de la respuesta inmune normal frente a un antígeno exógeno ubicuo en la dieta y que podría relacionarse con cambios en la permeabilidad de la mucosa.

La descripción posterior de los AAE (año 1984), y de los ATG (año 1997), de similar o mayor sensibilidad que los AGA, pero ambos con alta especificidad para el diagnóstico, hizo que quedaran en desuso. Su uso quedó restringido al diagnóstico en niños menores de dos años, donde los ATG y AAE podían dar resultados falsos negativos. La descripción posterior (año 2000) de la especificidad de los linfocitos T DQ2/DQ8 de pacientes celíacos, no presente en los linfocitos T DQ2/DQ8 de individuos sanos, por péptidos de gliadina desamidados por la acción de Tg-2 relanzó el interés y el uso de los anticuerpos AGA como herramientas útiles en el diagnóstico de EC, pero como DGP, con mayor especificidad para EC <sup>10, 11</sup>.

En la práctica clínica actual, la determinación combinada de anticuerpos IgA ATG e IgG anti-DGP en sujetos que mantienen una DSG es considerada como la que proporciona los mejores resultados en términos de mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EC para todos los grupos de pacientes, incluyendo niños y pacientes con déficit selectivo de Ig A <sup>11</sup>.

Existen tres situaciones en las que la utilidad de los anti-DGP es relevante y su determinación aumenta la eficiencia diagnóstica por que los anticuerpos IgA ATG pueden dar resultados falsamente negativos si se utilizan como única técnica <sup>3</sup>:

1. Pacientes con déficit selectivo de IgA (la determinación de anticuerpos IgG anti-DGP es superior a la determinación de IgG ATG).
2. Niños menores de 2 años de edad.
3. Niños y adultos con lesión histológica inicial (Marsh I y II) sin atrofia (la determinación combinada de anticuerpos IgG e IgA anti-DGP mejora la sensibilidad sin disminuir la especificidad).

Todos los anticuerpos específicos disminuyen, incluso hasta su negativización, en los pacientes que siguen una DSG en un plazo aproximadamente de un año. Sin embargo, en la actualidad no está suficientemente demostrado que sean verdaderamente útiles para valorar el cumplimiento estricto de la dieta ni se correlacionan estrechamente con la normalización de las lesiones histológicas. Hay pacientes en los que los anticuerpos se negativizan por completo, pero persisten lesiones histológicas mínimas en ausencia de síntomas. Por el contrario, los anti-DGP sí parecen ser de utilidad en pacientes en los que persisten síntomas a pesar de realizar DSG (no respondedores).

### ***b. Anticuerpos antiendomiso***

La primera observación de los AAE fue realizada en 1983 por Chorzelsky y cols. Desde entonces, se han empleado ampliamente para el diagnóstico de EC debido a su alta sensibilidad y especificidad, reemplazando a los test existentes hasta ese momento menos específicos (Ac anti-gliadina o Ac anti-reticulina). Para su determinación se utiliza inmunofluorescencia indirecta (IFI). Los AAE se describen como un patrón reticular de fluorescencia en la muscularis mucosae de la porción distal del esófago de mono. Son preferentemente de isotipo IgA <sup>12</sup>.

Durante muchos años no se pudo demostrar la relación existente entre los AAE y la EC, así como la naturaleza de dicha asociación, hasta el año 1997, cuando el grupo de Ernst Otto Riecken y Detlef Schuppan lograron caracterizar un antígeno presente en el endomiso relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Mediante el uso de técnicas de inmunoprecipitación y secuenciación proteica, señalaron a la transglutaminasa tisular (TGt) como el antígeno reconocido mayoritariamente por los anticuerpos de los pacientes con EC. Aunque la transglutaminasa es una enzima intracelular, se pudo demostrar la presencia de la forma secretada en algunas matrices extracelulares, como es el tejido conjuntivo endomiso. La ubicuidad de la enzima TGt explica la posibilidad de identificar AAE en diferentes secciones de tejidos al expresarse en esófago de mono, hígado, estómago, yeyuno y riñón de rata, así como en cordón umbilical. Gracias al descubrimiento del antígeno, muchas de las preguntas

relacionadas con la etiología de esta patología empezaron a contestarse y fueron postuladas nuevas teorías e hipótesis, actualmente aceptadas.

Tras la identificación de la TGt, comenzaron a desarrollarse nuevas técnicas de laboratorio que permitieron una fácil identificación de los anticuerpos ATG especialmente mediante ensayos tipo ELISA (enzimainmunoensayo).

A pesar de que la determinación de los AAE ha sido una prueba específica, reproducible y asequible para los laboratorios, tiene una serie de inconvenientes como son el procesamiento manual de las muestras, determinación laboriosa y, lo más importante, su interpretación es subjetiva. El análisis de los AAE requiere de un personal cualificado que reconozca el patrón reticular característico y, aun así, a veces se ve interferido por la presencia de otros autoanticuerpos que se encuentran en el suero de pacientes celíacos con otra patología autoinmune asociada. Los problemas técnicos asociados a los AAE se resolvieron con la aparición de los ATG por ELISA, que permitieron automatizar las determinaciones y, aunque con menor especificidad. No obstante, no están exentos de falsos negativos o positivos, por lo que la detección de AAE como segundo método de elección ayudaría a confirmar resultados.

Aunque la especificidad diagnóstica y el valor predictivo positivo de los IgA AAE en la mayoría de los estudios es > 98-100%, la especificidad de los IgG AAE es mucho más baja. Sin embargo, la EC es 5-20 veces más común en pacientes con deficiencia de IgA, cuando se compara con la población en general, y en estos casos la determinación de IgG AAE es de utilidad en el despistaje de pacientes con EC a pesar de su baja sensibilidad. Los IgA AAE también se encuentran en enfermedades asociadas con EC (diabetes mellitus, hepatitis autoinmune) así como en grupo de riesgo (familiares en 1er grado de pacientes celíacos, síndrome de Down y deficiencia selectiva de IgA) y en estos casos suelen apuntar a formas silentes o atípicas de EC.

Las principales limitaciones de los AAE se describen a continuación:

- Evaluación incorrecta en algunos casos, por personal inexperto en lectura de preparaciones de IFI.
- La deficiencia de IgA o terapia inmunosupresora pueden dar falsos negativos.
- Niños con patología silente.

En los nuevos criterios ESPGHAN de 2012, el marcador serológico de primera elección en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC serían los IgA ATG, si son positivos > 10 veces el límite de normalidad de la técnica, en una



segunda extracción de muestra se determinarían los IgA AAE como segundo test. Y en casos de deficiencia de IgA se determinaría el isotipo IgG <sup>3</sup>.

En niños y adolescentes asintomáticos con riesgo genético alto de padecer EC el marcador serológico de primera elección son los IgA ATG, junto con los anti-DGP en niños menores de 2 años, si los IgA ATG son positivos < 3 veces el límite de normalidad, en una nueva extracción se determinarían los AAE para confirmar resultados <sup>3</sup>. Un estudio realizado por el laboratorio de Autoinmunidad del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz en 2010, en colaboración con gastroenterólogos y anatomopatólogos, estudiaron 156 pacientes de los cuales 131 eran pediátricos. Encontraron que en la población menor o igual a 2 años obtuvieron una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% cuando se analizaron juntos los IgA ATG e IgG DGP. Con estos dos marcadores se detectan los niños que aún no han alcanzado los niveles serológicos normales de IgA (deficiencia fisiológica de IgA) o verdaderamente deficientes de IgA aún sin diagnosticar. En función de los resultados obtenidos en este estudio se aconseja realizar el despistaje inicial de la enfermedad con IgA ATG y en niños menores o iguales a 2 años debería ir acompañado de la determinación de IgG APDG. Los AAE se utilizarían como técnica confirmatoria en los casos dudosos o en los protocolos recomendados por ESPGHAN.

Indicaciones para realizar los AAE en el diagnóstico de la EC, según protocolo ESPGHAN y siempre en una segunda extracción de muestra <sup>3</sup>:

1. Pacientes con síntomas sugestivos de EC con un resultado positivo de ATG > 10 veces el límite de la normalidad. Si AAE positivo y HLA DQ2/DQ8 positivo, diagnóstico de EC. Si AAE negativos habrá que repetir los resultados para descartar posibles falsos positivos y/o negativos.
2. Pacientes asintomáticos con riesgo genético alto de padecer EC con un valor positivo de ATG < 3 veces el límite de la normalidad de la técnica. Si AAE negativo se recomienda repetir el estudio de marcadores serológicos cada 3-6 meses siguiendo una dieta con gluten.

### ***c. Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular***

Los anticuerpos ATG-IgA son los marcadores de elección para la detección serológica de la EC de acuerdo a las recomendaciones de la ESPGHAN. Los ATG-IgA son una pieza fundamental del engranaje para el diagnóstico de la enfermedad, que se obtiene tras una valoración conjunta de serología, síntomas, lesión histológica inflamatoria intestinal, factores de riesgo y predisposición genética <sup>13</sup>.

La ingesta de gluten ocasiona en los pacientes celíacos un espectro de cambios histopatológicos cuyas manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y no

siempre hay una correlación entre la intensidad de la lesión y los síntomas clínicos, que suelen tener diferente expresión en función de la edad del paciente.

Desde finales de los 80, los marcadores serológicos han evolucionado, mejorando sensiblemente la eficiencia de sus resultados. La aparición de los anticuerpos AGA-IgA, primeros marcadores de la EC determinados por ELISA fue providencial, aunque la eficiencia de los marcadores serológicos mejoró sensiblemente con la disponibilidad de los AAE-IgA, analizados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) pero con las limitaciones ya descritas (la técnica es manual, cualitativa y subjetiva).

En el año 1997, Dieterich identifica la TG2 como el autoantígeno reconocido por los AAE. La purificación de la transglutaminasa y su fijación en una placa de ELISA permite el desarrollo de inmunoanálisis para determinar los AAE de forma automatizada y cuantitativa, bajo el nombre de anticuerpo ATGt. Y con ello, se resuelven las limitaciones técnicas de la IFI de los AAE. Por otro lado, se describen los anticuerpos contra DGP-IgA que surgen con el objetivo de mejorar los clásicos AGA-IgA.

Los ATG-IgA son útiles para el diagnóstico y el seguimiento serológico de la enfermedad, pudiendo estar presentes en pacientes con una amplia variedad de signos y síntomas.

La realización de Ac ATG-IgA para la detección serológica de la EC está indicada en:

1. Pacientes con síntomas clásicos de EC.
2. Pacientes en situaciones de riesgo: anemia, hipertransaminasemia leve, talla baja, retraso de crecimiento, pérdida de peso, retraso de la pubertad, amenorrea, náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, fatiga crónica, estreñimiento crónico, aftas recidivantes u osteopenia, sin causa aparente.
3. Familiares de primer grado y pacientes con enfermedades que se asocian a la EC (diabetes tipo 1, el síndrome de Down, tiroiditis autoinmune, síndrome de Turner o síndrome de Willians).

No hay recomendaciones sobre la frecuencia del despistaje serológico en las poblaciones de riesgo, siendo aceptable la propuesta de realizar un control serológico anual a los casos genéticamente predispuestos DQ2 positivos.

La detección serológica de la EC es fiable si el paciente sigue una dieta normal con gluten; la manipulación del gluten de la dieta enmascara la detección serológica.

La respuesta serológica al tratamiento sin gluten es variable para cada paciente, se estima en torno a 12 meses el periodo de tiempo necesario para la negativización serológica y la supuesta recuperación de la histología intestinal, oscilando entre 3 y 48 meses en función del grado de sensibilidad al gluten que es variable en cada paciente. Así también, el tiempo de provocación con gluten (15 g diarios en niños aproximadamente) necesario para producir una respuesta serológica es también muy variable, estableciéndose controles cada 3-6 meses si no hay una respuesta clínica clara y siendo la recaída serológica habitualmente suficiente para la confirmación diagnóstica.

La detección de una elevación de los Ac ATG- IgA es motivo de estudio histológico intestinal o de seguimiento serológico, en función de la sintomatología, del grupo de riesgo y de la concentración de anticuerpos. El estudio histológico intestinal para el diagnóstico de la EC se realiza en pacientes con sospecha clínica y/o alteración relevante de los Ac ATG-IgA.

Aunque la disminución de los niveles de los Ac ATG-IgA con la DSG se interpreta como una señal de recuperación histológica intestinal, no siempre coinciden. La sensibilidad de los Ac ATG-IgA es menor en pacientes con alteraciones parciales de la histología intestinal y la negativización de los Ac ATG-IgA con la DSG no implica necesariamente la total recuperación de la mucosa intestinal.

La nueva elevación de Ac ATG-IgA en un paciente tratado cuyos anticuerpos previos eran indetectables, es frecuente en adolescentes y se atribuye a transgresiones de la dieta, voluntarias o involuntarias y reconocidas o no.

La EC puede pasar desapercibida de una forma más acusada entre la población adulta debido a la heterogeneidad de sus signos y síntomas y a la falta de sensibilidad de los marcadores serológicos, dado que la lesión histológica intestinal está atenuada con respecto a la de la edad pediátrica y parece que la concentración de los Ac ATG- IgA está atenuada respecto a la de la población infantil por lo que se requiere de una adaptación del cut-off o LSN (límite superior de normalidad) para la correcta interpretación de resultados <sup>14</sup>.

En pacientes con déficit selectivo de IgA, el laboratorio puede analizar sistemáticamente los Ac ATG de clase IgG.

Las últimas recomendaciones de la ESPGHAN incorporan, como principal novedad, la posibilidad de diagnosticar la EC sin necesidad de realizar una biopsia intestinal, en niños con clínica compatible y susceptibilidad genética, cuyas concentraciones séricas de Ac ATG-IgA sean diez veces superiores al cut-off o punto de corte establecido. La aceptación de este protocolo es controvertida y, entre los opositores, se exponen argumentos como el interés por conocer la lesión intestinal de partida ante un eventual curso imprevisto de la enfermedad, así como las posibles discordancias entre la serología y la histología. Entre los inconvenientes de tipo técnico, destacan la falta de estudios de transferibilidad de resultados entre tests comerciales, la falta de un patrón universal de calibración y la consideración de que el valor predictivo positivo (VPP) de los AcTG-IgA depende de la prevalencia de la EC en la población de origen. El desconocimiento de las bases etiopatogénicas de la enfermedad y la incapacidad de generar AcTG-IgA en un modelo animal, hacen que los patrones de calibración sean de origen humano y que cada firma resuelva particularmente la calibración de su inmunoensayo comercial con cifras y unidades diferentes en función del test comercial utilizado.

La elección del test debe ser coherente con las recomendaciones internacionales y con la literatura reciente basada en la evidencia científica. Cada laboratorio debe elegir el test más eficaz en función del contexto asistencial (adultos, niños, solo detección, detección y seguimiento, etc.) con un coste razonable, evitando imposiciones por razones puramente económicas. Y el laboratorio debe consensuar con los clínicos cualquier mejora en el protocolo serológico en la EC.

Habitualmente la determinación de anticuerpos se realiza por extracción sanguínea. En los últimos años han salido al mercado tests rápidos (POC: point of care), también llamados análisis a la cabecera del paciente. Son tests inmunocromatográficos diseñados en formato individual, suelen estar disponibles en farmacias, para la detección rápida de Ac ATG y/o Ac DGP de clase IgA y/o IgG en una gota de sangre obtenida por punción en un dedo. Estos tests facilitan un primer acercamiento a la detección de la EC con la comodidad en sentido de inmediatez, aunque tienen el inconveniente de que siempre deben ser comprobados con un análisis convencional, para confirmar el resultado positivo por la vía clásica, su coste económico elevado y conllevan el riesgo implícito de facilitar un posible autotratamiento que enmascararía un posterior diagnóstico de certeza.

## **2. Marcadores genéticos**

De acuerdo a la última actualización de los criterios diagnósticos publicados por la ESPGHAN, se ha establecido que, en algunos casos con sintomatología clínica clara, niveles muy elevados de anticuerpos ATG y AAE positivos, y marcadores genéticos de riesgo HLA-DQ2 o DQ8, se podría obviar la biopsia intestinal y llegar al diagnóstico de EC. Además, en niños y adolescentes asintomáticos que

se encuentran en grupos de riesgo (por ejemplo, familiares de pacientes) se recomienda estudiar los marcadores genéticos como prueba de cribado. Por otro lado, la presencia de marcadores genéticos de riesgo no significa que el individuo vaya a desarrollar la EC, sin embargo, su ausencia permite descartarla por el alto valor predictivo negativo de la prueba <sup>15</sup>.

Los nuevos criterios tampoco tendrían en cuenta el efecto de la DSG, que puede aportar información relevante en casos dudosos. En cualquier caso, los marcadores genéticos de riesgo son los únicos que no están relacionados ni se modifican con la ingestión de gluten. En presencia de marcadores genéticos de riesgo positivos, la prueba terapéutica con DSG estaría también indicada y en estos casos, sería conveniente confirmar la mejoría de la lesión anatomopatológica mediante una segunda biopsia realizada después de un periodo de DSG estricto.

#### ***a. Marcadores genéticos de riesgo***

Se ha comprobado que la EC está fuertemente asociada con genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, o sistema HLA humano (locus CELIAC1, cromosoma 6p21). En la mayoría de poblaciones estudiadas, más del 90% de pacientes celíacos muestran una variante del heterodímero (molécula) HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02, en posición cis, asociados a DR3 (DQ2.5), más frecuente en centro y norte de Europa, o en trans, en heterocigotos DR5/DR7 (DQ7.5/DQ2.2) más común en la cuenca mediterránea. El resto de pacientes, muchos presentan un segundo heterodímero de riesgo DQ8 (codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*0302, en cis y asociado al DR4), o son portadores de algunos de los alelos que codifican el heterodímero HLA-DQ2 por separado (DQA1\*05 ó DQB1\*02). Estos genes muestran un efecto dosis mediado por la función del heterodímero HLA-DQ2 en la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T, que es más eficaz en los homocigotos HLA-DQ2. Entre los portadores del DQ2, el riesgo mayor podría estar en los individuos con una doble dosis del alelo DQB1\*02, como es el caso de los homocigotos DR3/DR3 (DQ2.5/DQ2.5) y los heterocigotos DR3/DR7 (DQ2.5/DQ2.2) <sup>15</sup>.

#### ***b. Otros alelos de riesgo en la región HLA y regiones genéticas distintas del HLA***

Los heterodímeros de riesgo están presentes en el 30-40% de la población general, según las diferentes zonas geográficas, pero solo el 1% desarrolla la enfermedad, por lo tanto, HLA-DQ2 y DQ8 parecen ser factores necesarios, pero no suficientes. Se ha sugerido la posible existencia de una acumulación de riesgos debido a otros genes implicados de acción menor, que podrían ser incluso diferentes entre poblaciones distintas o entre individuos. Estos datos vienen abalados por el grado de concordancia del 70% entre gemelos idénticos frente al 30% entre hermanos con HLA idéntico, lo que sugiere que otros genes

de dentro y de fuera de la región HLA podrían estar implicados en la susceptibilidad a la EC.

La mayoría de los pacientes DQ2 positivo son portadores del haplotipo ancestral (AH) 8.1 (B8-DR3-DQ2.5), que incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto del DQ2, y está asociado con otras enfermedades autoinmunes.

En los últimos años, se han identificado otras zonas del genoma que contienen genes candidatos que podrían participar en la susceptibilidad a la EC. Mediante estudios de genoma completo en población europea, se han encontrado asociaciones significativas con otras regiones del genoma que incluyen genes de susceptibilidad, muchos de ellos son genes polimórficos y codifican proteínas que influyen sobre la función del sistema inmune tras la ingesta del gluten. Los estudios de asociación son el abordaje utilizado para comprobar la implicación de genes candidatos localizados en esas zonas calientes que contienen genes relacionados con la respuesta inmune, si bien aún no se dispone de datos concluyentes al respecto.

### ***c. Utilidad diagnóstica de los marcadores genéticos***

Por el momento, los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son los alelos HLA-DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2) y HLA-DQB1\*0302 (DQ8), que deben ser considerados siempre en el contexto de la expresión clínica y la evolución de la lesión intestinal. A nivel práctico, una interpretación de los resultados del estudio de estos marcadores genéticos en un individuo permitiría establecer 4 grupos de riesgo para EC: **Riesgo Muy Alto**, individuos homocigotos DQ2.5; heterocigotos DQ2.2/DQ2.5; y heterocigotos DQ2.5/DQ8; **Alto**: heterocigotos DQ2.2/DQ7.5 y DQ2.2/DQ8; **Moderado**: homocigotos DQ2.2 (dosis doble de DQB1\*02) y heterocigotos DQ8/X (X= otro DQ distinto de DQ2, DQ7.5 ó DQ8); y **Bajo**, con un solo alelo de riesgo por separado, DQ2.2/X, DQ7.5/X (aunque el riesgo atribuido a este último es prácticamente nulo) (J.A. Garrote, comunicación personal). Hay que señalar que el DQ2.3 (aunque es raro), es equivalente al DQ2.2. Estas valoraciones del riesgo (muy alto, alto y moderado) solo deberían ser tenidas en cuenta cuando se utilizan unos criterios diagnósticos basados en una puntuación que incluya datos clínicos, serológicos, histológicos, etc. Los individuos con riesgo moderado y alto son susceptibles de desarrollar la EC. En los de riesgo bajo, no se puede excluir, pero tampoco aportan peso.

El estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el protocolo inicial para el diagnóstico de EC, aunque podría ser muy útil en las siguientes situaciones:

- Sospecha clínica clara, pero diagnóstico incierto por histología de la biopsia intestinal o pruebas serológicas dudosas.
- Pacientes con EC latente con serología positiva y biopsia de morfología normal.
- Para excluir la EC en pacientes que han comenzado ya una dieta sin gluten (dado que los marcadores genéticos son los únicos que no se ven afectados por la dieta de exclusión).
- Selección de individuos de alto riesgo en grupos de riesgo (familiares de pacientes celíacos, déficit de IgA, síndrome de Down, dermatitis herpetiforme, otras enfermedades autoinmunes, como diabetes tipo 1 o tiroiditis autoinmune).

### **3. Otros marcadores**

Otros estudios han sugerido como marcadores adecuados de monitorización de la dieta la prueba de permeabilidad, calprotectina fecal, REG Iα o, recientemente, plasma total alkylresorcinols<sup>16, 17</sup>. Sin embargo, varios estudios muestran que no son específicas de EC y tienen eficacia limitada en el diagnóstico de EC sin complicaciones. Otros dos marcadores son la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP), un marcador que refleja el daño de los enterocitos, y la citrulina, un marcador para la masa funcional de enterocitos<sup>5</sup>, pero tampoco son específicos para la EC, por lo que no discriminan entre una recaída celiaca u otros trastornos gastrointestinales en el paciente. Los autoanticuerpos contra la glucoproteína 2 de la membrana de los gránulos secretores pancreáticos (GP2), especialmente del isotipo IgA, se han demostrado en pacientes con enfermedad de Crohn y, recientemente, también en pacientes con EC. En estos pacientes con EC la positividad de anticuerpos anti-GP2, podría utilizarse como indicador de la actividad inflamatoria intestinal y para el seguimiento. Sin embargo, el EC debe diferenciarse de la Enfermedad de Crohn por pruebas paralelas a través de sus autoanticuerpos específicos AAE y ATGt. Recientemente, Ryan et al. revisaron la metabolómica asociada al diagnóstico y pronóstico en EC como una herramienta potencial significativa. La identificación de tres componentes principales (malabsorción, metabolismo energético y alteraciones de la microbiota intestinal) en varios substratos, tales como suero, orina y heces, ha sido de interés particular en el metaboloma de la EC<sup>18, 19</sup>. Diferentes compuestos relacionados con la malabsorción (disminución niveles de aminoácidos, lípidos, piruvato y colina en el suero de pacientes celíacos), otros componentes relacionados con el metabolismo energético (niveles más altos de glucosa y ácido 3-hidroxibutírico en el suero) y, en tercer lugar, los relacionados con alteraciones de la microbiota intestinal y/o permeabilidad intestinal como niveles más altos de indoxil sulfato, ácido meta-[hidroxifenil] propiónico y fenilacetilglicina en orina.

#### 4. Detección de péptidos inmunogénicos de gluten (GIP)

Los marcadores anteriormente citados para la monitorización de la EC y la evaluación del cumplimiento de la DSG sólo miden las consecuencias de las transgresiones y no pueden detectar la exposición ocasional al gluten que puede interferir la recuperación total de la mucosa intestinal en el paciente celíaco. Cabe destacar que una dieta con ingesta de gluten cero es imposible; por lo tanto, un nivel mínimo de contaminación por gluten está presente en la dieta diaria. De hecho, el consumo diario total de gluten que podría ser crítico para la mayoría de pacientes celíacos es <50 mg de gluten, y algunos pacientes necesitan tan solo 10 mg de gluten diario para promover el desarrollo de alteraciones en la mucosa intestinal. Por lo tanto, se impone la necesidad de precisión en las herramientas no invasivas para mostrar la ingesta de gluten y evitar las consecuencias nocivas <sup>1, 6</sup>.

La EC está desencadenada por la presencia de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) que son resistentes a la digestión gastrointestinal y que interactúan con el sistema inmunológico de los pacientes con EC desencadenando la respuesta inmunológica.

El péptido 33-mer ha sido descrito como uno de los más inmunogénicos y es la diana clave alrededor de la que se centran muchos de los proyectos más avanzados en EC. Shan et al. <sup>20</sup>demostraron mediante estudios *in vitro* e *in vivo* en ratas y seres humanos que el péptido 33-mer de la  $\alpha$ 2-gliadina es estable a la destrucción a nivel gástrico, pancreático y a las endoproteasas de membrana del borde de cepillo intestinal. Este péptido se identificó como el iniciador primario de la respuesta inflamatoria al gluten en pacientes con EC. Por ello, Morón et al <sup>21</sup> desarrollaron los anticuerpos monoclonales G12 y A1 (moAbs G12 y A1) con alta especificidad de reconocimiento al péptido 33-mer. Estos anticuerpos han mostrado una gran sensibilidad a otros péptidos tóxicos (además del péptido 33-mer) presentes en el trigo, el centeno, la cebada y en diferentes variedades de avena. Se realizaron posteriormente estudios con células T, que indicaron la existencia de una correlación entre la activación de estas células y la señal detectada de péptidos tóxicos con los anticuerpos G12 y A1 <sup>21, 22 y 23</sup>, siendo hasta el momento los métodos inmunológicos más sensibles y precisos que existen hoy día en el mercado para determinar el gluten potencialmente tóxico e inmunogénico en alimentos, bebidas y en muestras humanas.

Un ensayo ELISA basado en los moAbs G12 y A1 ha dado resultados muy prometedores para el análisis del gluten en una amplia gama de muestras. Este método tenía un límite de detección de 0,6 ppm de gluten, 1/3 de la concentración obtenida por otros métodos descritos hasta la fecha.



De forma similar, se han utilizado otras pruebas rápidas para la detección de gluten en alimentos sólidos, bebidas y en superficies usando G12 moAb mediante dispositivos de flujo lateral (LFD) o varillas de inmersión, así como un método ELISA competitivo desarrollado para la detección de péptidos tóxicos de gluten en alimentos hidrolizados. Recientemente, experimentos de inmunodepleción usando el anticuerpo G12 y gliadina hidrolizada, así como cervezas han mostraron que este moAb reconoce aquellos con más alta inmunoactividad para los pacientes celíacos, siendo por tanto un avance significativo en la detección del contenido inmunoactivo de gluten en el gluteoma. Basándose en estas metodologías, se ha propuesto monitorizar la DSG determinando GIP en muestras humanas.

### ***a. Determinación GIP en Heces***

Los inmunoensayos con G12 moAb mostraron que >30% de los péptidos inmunorreactivos de gliadina persistían intactos después de la hidrólisis durante la digestión simulada *in vitro*. Basándose en estos hallazgos, Comino et al. <sup>21</sup> describió un nuevo método para monitorizar la DSG mediante la detección de GIP en las heces utilizando el anticuerpo G12. Este estudio apoya la resistencia de los péptidos 33-mer a la hidrólisis intestinal y, más significativamente, se demostró que los epítomos tóxicos de gluten son medibles por moAbs en las heces de sujetos normales y en pacientes con EC que reciben una dieta que contiene gluten. La resistencia de los péptidos de gluten a la digestión gastrointestinal, en particular aquellos péptidos relacionados con el péptido 33-mer, asegura que una parte importante de los péptidos ingeridos del gluten se elimina en las heces. Por consiguiente, la recuperación de niveles medibles en heces sugiere que el gluten ha pasado a través del tracto digestivo y, por lo tanto, que el gluten ha sido ingerido. También se comprobó que los GIP detectados en las heces desaparecían cuando se introducía una DSG tanto en individuos sanos como en EC. Con dietas que contenían cantidades variables de gluten, la excreción de GIP fue proporcional a la cantidad ingerida. La detección de péptidos de gluten en las heces revela las limitaciones de los métodos tradicionales para la vigilancia de la DSG en los pacientes celíacos. El análisis de GIP fecal es un método preciso y no invasivo que permite un análisis directo y cuantitativo para evaluar la exposición al gluten después de la ingesta.

### ***b. Determinación GIP en Orina***

Una fracción proporcional del gluten absorbido en el tracto gastrointestinal pasa a la circulación y se excreta en la orina. La metodología propuesta por Moreno et al. <sup>1</sup> basada en la detección de gluten en orina puede ser útil en la práctica clínica como una herramienta en el seguimiento de la DSG. De forma general los ensayos clínicos en orina basados en LFD se utilizan en muchas enfermedades. En la EC, el acoplamiento de un lector al LFD en la orina de los pacientes celíacos podría proporcionar una medida cuantitativa de trasgresión dietética, proporcionando importantes ventajas en la gestión del seguimiento de la DSG. Se ha demostrado una correlación positiva entre la cantidad de ingesta de gluten y la cantidad de GIP detectado en muestras de orina humana. Se ha

determinado la mínima cantidad ingerida de gluten (pan procesado) que es capaz de detectarse en orina, y cantidades > 25 mg que corresponden al límite inferior para ejercer daño a la mayoría de los pacientes celíacos han sido detectadas con este sistema de evaluación de GIP en orina. El gluten se elimina en la orina tras 6-48 h después de su consumo. La metodología demostró el alto nivel de incumplimiento en pacientes con EC que supuestamente hacían una DSG desde más de 2 años a través de la presencia de GIP en orina (48% y 45% en adultos y niños, respectivamente). Estos resultados fueron consistentes con los informes que muestran que ~ 30-50% continúan con atrofia de la mucosa a pesar de seguir una DSG. Más interesantemente se demostró una correlación entre la ausencia de GIP en la orina y la cicatrización del epitelio intestinal. Además, el 100% de los pacientes adultos con mayor daño en el epitelio (Marsh II/III), según el análisis histológico, tenían GIP en la orina. De acuerdo con otros estudios mencionados, este trabajo confirmó la mala correlación de las pruebas serológicas con la recuperación de la mucosa, así como las deficiencias de los cuestionarios dietéticos para evaluar el cumplimiento de la dieta.

El desarrollo de dispositivos para monitorizar la DSG de forma precisa, simple y eficiente motivó la creación de un biosensor de resonancia de plasmón de superficie altamente sensible para la detección de GIP en la orina. Muestras fáciles de manejar como la orina, y biosensores de fácil manejo, simples y portátiles, podían ser adecuados para monitorizar el cumplimiento de la DSG de los pacientes celíacos. Soler et al.<sup>24</sup> desarrollaron una metodología de detección que permite una cuantificación rápida de GIP en orina utilizando el G12 mAb, alcanzando un límite de detección de 0,33 ng/mL. Este estudio también puso claramente de manifiesto la diferencia de la señal en el biosensor entre consumidores de gluten de los no consumidores tras medición de muestras de orina en sujetos sanos (dieta normal) y con sujetos celíacos (DSG). Por lo tanto, los biosensores ofrecen ventajas técnicas que permiten un análisis bioquímico con excelente reproductibilidad y alta sensibilidad en cuestión de minutos.

## **5. Conclusiones y direcciones futuras**

En los nuevos criterios ESPGHAN 2012, el marcador serológico de primera elección en niños y adolescentes con síntomas sugestivos de EC serían los IgA ATG, si son positivos > 10 veces el límite de normalidad de la técnica, en una segunda extracción de muestra se determinarían los IgA AAE como segundo test. Y en casos de deficiencia de IgA se determinaría el isotipo IgG.

En niños y adolescentes asintomáticos con riesgo genético alto de padecer EC el marcador serológico de primera elección son los IgA ATG, junto con los anti-DGP en niños menores de 2 años. Si los IgA ATG son positivos < 3 veces el límite de normalidad, en una nueva extracción se determinarían los AAE para confirmar resultados<sup>3</sup>.

Los únicos marcadores genéticos de riesgo de utilidad clínica son los alelos HLA-DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2) y HLA-DQB1\*0302 (DQ8), que deben ser considerados siempre en un contexto clínico y evolutivo. Los individuos con riesgo moderado y alto son susceptibles de desarrollar la EC, aunque en los de riesgo bajo la probabilidad es baja, no se puede excluir. El estudio de los marcadores genéticos de riesgo no se suele incluir en el protocolo inicial para el diagnóstico de EC, si para confirmación diagnóstica como indican las nuevas guías ESPGHAN.

A menudo es difícil evaluar el cumplimiento de la DSG. La exposición persistente al gluten suele ser involuntaria. La exposición puede ocurrir sin importar lo cuidadoso que sea el paciente, debido a la contaminación cruzada o simplemente por falta de conocimiento sobre la dieta. Los marcadores serológicos juegan un papel importante en la EC (principalmente ATGt); sin embargo, la evidencia sugiere que no es lo suficientemente sensible para detectar transgresiones dietéticas significativas ocasionales que impiden la curación de la mucosa. No hay acuerdo sobre el papel de las biopsias de seguimiento y es un procedimiento invasivo, costoso e nada práctico para la monitorización frecuente de la enfermedad. Por otra parte, una cuestión a tratar es la falta de estudios comparando eficacia diagnóstica de los biomarcadores con histología en el seguimiento del paciente. No obstante, parece clara la necesidad de los enfoques no invasivos para monitorizar EC. Algunos estudios relacionados con la metabolómica y otros marcadores recientes pueden medir las consecuencias de las transgresiones dietéticas, pero no pueden mostrar la ingesta directa de gluten, y no son específicos para EC. La incorporación de ensayos inmunológicos sencillos basados en el análisis de los GIP en muestras humanas podría resolver algunos problemas científicos y clínicos en el manejo de la EC, tales como (1) detección de lapsos inadvertidos después de la aparición de síntomas agudos; (2) en pacientes celíacos, con o sin síntomas, y pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca; (3) el incumplimiento de la DSG antes de cualquier daño histológico; (4) para probar la ingesta de gluten durante el diagnóstico de EC; (5) examinar la adherencia a la DSG en el período inicial después del diagnóstico cuando los pacientes están menos familiarizados con esta dieta; y (6) el diagnóstico preciso y el manejo de la dieta en enfermedad celíaca no reactiva (respondedora) o EC refractaria. Por lo tanto, estas pruebas pueden prevenir un análisis médico potencialmente invasivo y extenso para evaluar la causa de los síntomas actuales de los pacientes celíacos.

## Referencias:

- <sup>1</sup> Moreno, M.L.; Cebolla, Á.; Muñoz-Suano, A.; Carrillo-Carrion, C.; Comino, I.; Pizarro, Á.; León, F.; Rodríguez-Herrera, A.; Sousa, C. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2015.
- <sup>2</sup> Berger, E.; Buerger-Wolff, A.; Freudenberg, E. Diagnostic value of the demonstration of gliadin antibodies in celiac disease. *Klin. Wochenschr.* 1964, 42, 788–790.
- <sup>3</sup> Husby, S.; Koletzko, S.; Korponay-Szabó, I.R.; Mearin, M.L.; Phillips, A.; Shamir, R.; Troncone, R.; Giersiepen, K.; Branski, D.; Catassi, C.; et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 54, 136–160.
- <sup>4</sup> Rubio-Tapia, A.; Hill, I.D.; Kelly, C.P.; Calderwood, A.H.; Murray, J.A. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108, 656–676.
- <sup>5</sup> Adriaanse, M.; Leffler, D.A. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig. Dis.* 2015, 33, 236–243.
- <sup>6</sup> Sharkey L.M.; Corbett G.; Currie E; Lee J.; Sweeney N.; Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease -comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38, 1278–1291.
- <sup>7</sup> Rubio-Tapia, A.; Rahim, M.W.; See, J.A.; Lahr, B.D.; Wu, T.T.; Murray, J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 1412–1420
- <sup>8</sup> Rashid, M. Serologic testing in celiac disease. *Can. Fam. Phys.* 2016, 62, 38-43.
- <sup>9</sup> Calleja S, Vivas S, Santiuste M, Arias L, Hernando M, Nistal E, Casqueiro J, Ruiz de Morales JG. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and  $\gamma\delta$  T- in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 2042-9
- <sup>10</sup> Kurppa K, Lindfors K, Collin P, Saavalainen P, Partanen J, Haimila K, Huhtala H, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides in early stage celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: 673-8
- <sup>11</sup> García Ruiz de Morales JM, Calleja Antolín S, Llorente Herranz M. Utilidad de los marcadores serológicos: Anticuerpos anti-gliadina y anti-péptidos desamidados de gliadina. En: Polanco I. Enfermedad Celíaca Presente y futuro. Ergon. Madrid. 2013. 47-50.
- <sup>12</sup> Álvarez Doforno R, Alba-Domínguez M, Polanco Allué I. Utilidad de los marcadores serológicos: Anticuerpos antiendomiso. En: Polanco I. Enfermedad Celíaca Presente y futuro. Ergon. Madrid. 2013. 51-57.
- <sup>13</sup> Farré Masip C. Utilidad de los marcadores serológicos: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular. En: Polanco I. Enfermedad Celíaca Presente y futuro. Ergon. Madrid. 2013. 59-66.
- <sup>14</sup> Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M. Comment to “High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of coeliac disease”. *Dig Liver Dis.* 2012; 44: 885-6.

---

<sup>15</sup> Arranz Sanz E, Garrote Adrados JA. Utilidad de los marcadores genéticos. En: Polanco I. Enfermedad Celíaca Presente y futuro. Ergon. Madrid. 2013. 43-46

<sup>16</sup> Planas, R.; Pujol-Autonell, I.; Ruiz, E.; Montraveta, M.; Cabre, E.; Lucas-Martin, A.; Pujol-Borrell, R.; Martinez-Caceres, E.; Vives-Pi, M. Regenerating gene Iα is a biomarker for diagnosis and monitoring of celiac disease: A preliminary study. *Transl. Res.* 2011, 158, 140–145.

<sup>17</sup> Lind, M.V.; Madsen, M.L.; Rumessen, J.J.; Vestergaard, H.; Gøbel, R.J.; Hansen, T.; Lauritzen, L.; Pedersen, O.B.; Kristensen, M.; Ross, A.B. Plasma alkylresorcinols reflect gluten intake and distinguish between gluten-rich and gluten-poor diets in a population at risk of metabolic syndrome. *J. Nutr.* 2016, 146, 1991–1998

<sup>18</sup> Bertini, I.; Calabro, A.; De Carli, V.; Luchinat, C.; Nepi, S.; Porfirio, B.; Renzi, D.; Saccenti, E.; Tenori, L. The metabonomic signature of celiac disease. *J. Proteome Res.* 2009, 8, 170–177.

<sup>19</sup> Bernini, P.; Bertini, I.; Calabro, A.; la Marca, G.; Lami, G.; Luchinat, C.; Renzi, D.; Tenori, L. Are patients with potential celiac disease really potential? The answer of metabonomics. *J. Proteome Res.* 2011, 10, 714–721.

<sup>20</sup> Shan, L.; Molberg, Ø.; Parrot, I.; Hausch, F.; Filiz, F.; Gray, G.M.; Sollid, L.M.; Khosla, C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002, 297, 2275–2279.

<sup>21</sup> Comino, I.; Real, A.; Vivas, S.; Síglez, M.Á.; Caminero, A.; Nistal, E.; Casqueiro, J.; Rodríguez-Herrera, A.; Cebolla, A.; Sousa, C. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 95, 670–677

# CAPÍTULO 7. MANEJO DIETÉTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

*Autores: Laura Coto Alonso, Laura Ramírez Martínez, Ana Zurita Lobato*

## 1. Formación inicial

El único tratamiento eficaz que hasta ahora garantiza a los celíacos un buen estado de salud es una dieta sin gluten (DSG) durante toda la vida. En cuanto se comienza la DSG se produce una mejora de los síntomas clínicos, mientras que la recuperación del daño de la mucosa intestinal puede ser más lenta <sup>1</sup>. La recuperación se mantendrá siempre que no exista una nueva ingestión de gluten, teniendo en cuenta que pequeñas cantidades de gluten pueden causar trastornos importantes y no deseables. Entre los mismos se encuentran alteraciones del estado nutricional consecuencia de una malabsorción de hierro, folatos y calcio, así como de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Por tanto, se deberá asegurar el aporte de estos nutrientes <sup>1, 2</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Fuente de hierro, calcio, vitamina B y fibras alimenticias para asegurar un correcto aporte de estos nutrientes en el paciente celíaco (Catassi C, 2010)**

NUTRIENTE	ALIMENTOS
<b>Hierro</b>	Carne (sobre todo carne de vacuno), legumbres, espinacas, cereales integrales sin gluten, yema de huevo, mariscos y moluscos
<b>Calcio</b>	Leche y productos lácteos, verduras de hoja verde, legumbres
<b>Vitamina B</b>	Carne (carne roja y blanca, hígado), pescado, huevos, leche y productos lácteos, cereales integrales sin gluten (alforfón, mijo, amaranto, quinoa), verduras de hoja verde, legumbres
<b>Fibras alimenticias</b>	Cereales integrales sin gluten, fruta, verduras y hortalizas, legumbres, frutos secos

Una vez el paciente ha sido diagnosticado de enfermedad celíaca (EC) debe ser remitido a un dietista-nutricionista experto con el objetivo de realizar una valoración nutricional completa y pautar un tratamiento donde se explique no sólo los alimentos a evitar sino también dar a conocer alternativas a granos sin gluten, así como aprender a identificar fuentes ocultas mediante lectura de etiquetado <sup>3</sup>.

### ***a. Dieta estricta sin gluten***

El celíaco no puede comer ningún alimento en cuya elaboración se hayan utilizado cereales con gluten y sus derivados como materia prima principal, como aditivo o como traza, como pueden verse en la Tabla 2. Para reducir la posibilidad de transgresión dietética, es recomendable basar la dieta en alimentos frescos y mínimamente procesados, y en caso de utilizar alimentos envasados, a granel o artesanales, leer o pedir el etiquetado. En caso de duda o de falta de información se aconseja que no se consuma el producto.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que existe una tendencia a reemplazar los productos con gluten por opciones comerciales ricas en azúcares y grasas de baja calidad, con el fin de mejorar una cualidad técnica del producto. Por tanto, la educación nutricional debe ser adecuada, teniendo en cuenta las posibles deficiencias del paciente. Es clave centrarse en la disminución del contenido de azúcar, grasas de baja calidad y sodio e incrementar la fibra, así como tener en cuenta que para los niños mejorar la calidad del producto, así como su aceptabilidad es más crítico que en otras etapas.

***Tabla 2. Clasificación alimentos según contenido en gluten 4.***

<b>Alimentos con gluten</b>	<b>Alimentos que pueden contener gluten</b>	<b>Alimentos sin gluten</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Panes y harinas comunes.</li><li>- Bollos, pasteles, tartas, galletas y repostería.</li><li>- Pasta alimenticia.</li><li>- Higos secos.</li><li>- Bebidas malteadas.</li><li>- Cerveza, whisky, agua de cebada y algunos licores.</li><li>- Productos manufacturados en los que entre en su composición cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Embutidos</li><li>- Productos de charcutería</li><li>- Quesos fundidos, de untar, especiales para pizzas</li><li>- Patés</li><li>- Conservas de carne</li><li>- Conservas de pescado: en salsa, con tomate frito</li><li>- Caramelos y golosinas. Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina. Frutos secos tostados o fritos con harina y sal</li><li>- Algunos tipos de helados</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Leche y derivados</li><li>- Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural</li><li>- Pescados y mariscos frescos y congelados sin rebozar, así como al natural o en aceite</li><li>- Huevos</li><li>- Verduras, hortalizas y tubérculos.</li><li>- Frutas</li><li>- Arroz, maíz y tapioca, así como sus derivados</li><li>- Topo tipo de legumbres</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sucedáneos de chocolate</li> <li>- Salsas, condimentos y colorantes alimentarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Azúcar y miel.</li> <li>- Aceites y mantequillas</li> <li>- Café en grano o molido, infusiones Toda clase de vinos y bebidas espumosas.</li> <li>- Frutos secos naturales</li> <li>- Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y todas las naturales</li> </ul>
--	---	---

### ***b. Manipulación de los alimentos***

Con el objetivo de evitar una contaminación en casa o posibles errores es conveniente seguir las siguientes recomendaciones !:

- Tener cuidado con los restos de migas en la mesa o superficies de la cocina y extremar la limpieza.
- Tener tostador y sandwichera exclusivos para pan sin gluten. En caso del horno, conveniente no mezclar alimentos con y sin gluten; si no es posible, limpiar exhaustivamente.
- No freír productos sin gluten en aceite donde se haya cocinado anteriormente productos con gluten.
- Almacenar de forma separada los productos sin gluten, siempre encima de los productos con gluten y tenerlos siempre identificados con pegatinas, etiquetas o envases de colores distintos.
- A la hora de utilizar microondas poner un plato encima del plato sin gluten.
- Tener productos como la mermelada, el queso de untar y mantequilla exclusivos para uso sin gluten, ya que si se comparten pueden quedar restos de migas de pan y así contaminar el resto del producto.
- Empanar todo sin gluten, si no es posible, realizarlo en momentos distintos y con la mesa y utensilios completamente limpios. Precaución con las harinas de arroz, maíz, etc. que se venden en panaderías y supermercados sin certificar la ausencia de gluten.
- Utilizar los utensilios de metal en lugar de los de madera, ya que son muy porosos.



- Si por error se ha utilizado un ingrediente que contiene gluten no se debe de consumir, puesto que queda la preparación contaminada.

## **2. Cereales alternativos**

### ***a. Coste de la dieta sin gluten y cereales alternativos sin gluten.***

Los cereales constituyen un producto básico en la alimentación humana, ya que, a bajo costo, suponen un importante aporte de energía en la dieta. Muchos de los alimentos de consumo frecuente están elaborados con cereales con gluten, siendo el trigo el más utilizado. Sin embargo, en los últimos años el mercado de alimentos “sin gluten” ha ido creciendo considerablemente debido al aumento de personas diagnosticadas de celiaquía y sensibilidad al gluten no celiaca, pero también a causa de modas dietéticas sin ningún rasgo patológico ni base científica. Esto ha supuesto una mejora en la oferta de opciones para la población con celiaquía, aunque el coste superior de estos productos respecto a su versión con gluten sigue siendo elevado.

Actualmente, el coste en la compra de productos sin gluten supone la cantidad media de 1174,24 € al año en los hogares españoles con una persona celiaca. Cifra que se multiplicaría en caso de aumentar el número de personas celiacas en el seno familiar<sup>1</sup>. A diferencia de otros países, España sigue sin disponer de dichas ayudas para las familias a nivel estatal, aunque algunas comunidades como Extremadura, Navarra o País Vasco están comenzando a ofrecerlas. Este coste supone una barrera adicional a la adherencia de la dieta sin gluten, pero es necesario aclarar que el elevado precio de estos alimentos proviene en su mayoría de productos procesados. Por tanto, no hay que olvidar que existe una gran variedad de alimentos que no llevan gluten de forma natural, tales como frutas, verduras, tubérculos, carne, pescado, huevo, legumbres, frutos secos, etc.

La globalización ha permitido que otros tipos de cereales y pseudocereales provenientes de otras regiones lleguen a todos los continentes, e incluso se produzcan a nivel local, abriendo así el abanico de posibilidades en la elaboración de alimentos sin gluten. La sustitución de los productos con gluten suele hacerse con arroz, patata, tapioca, soja o maíz. Aunque actualmente disponemos de otras alternativas, tanto para consumo directo como en la elaboración de panes o pastas, tales como el mijo, trigo sarraceno, amaranto, quinoa, sorgo, fonio, teff o alpiste<sup>5</sup>.

**Tabla 3. Cereales y pseudocereales alternativos en la dieta sin gluten.**

Tipo	Variedad	Origen y características	Seguridad
Cereales	Arroz	Es de los cereales más importantes en el consumo humano. Su harina ha comenzado a usarse en las últimas décadas en los productos sin gluten debido a sus propiedades hipoalergénicas.	<b>Totalmente seguro*</b>
	Maíz	Es de los cereales con mayor producción mundial y supone un alimento básico en países de Sudamérica. Utilizado frecuentemente en los productos sin gluten.	<b>Totalmente seguro*</b> , aunque sus péptidos (zeínas) y los péptidos de trigo son similares <sup>5</sup>
	Alpiste	Pertenece a la familia de las gramíneas y su cultivo se destina en mayor parte a la alimentación animal y una pequeña parte a consumo humano (bebidas vegetales).	<b>Totalmente seguro*</b>
	Sorgo	El sorgo es un cereal de grano que crece en condiciones semiáridas consumido sobretodo en África e India y en occidente utilizado normalmente para comida de animales.	<b>Totalmente seguro*</b>
Cereales menores	Fonio	De Sudan y Etiopía considerado uno de los más sabrosos de todos los cereales. Puede cultivarse en condiciones extremas y su composición es similar al mijo.	<b>Totalmente seguro*</b>
	Teff	Es el cereal más pequeño y puede tener diversos colores. Crece en Etiopía y se usa allí para elaborar panes planos.	<b>Totalmente seguro*</b>
	Mijo	Originario de China, actualmente se consume de forma extendida en India y África. Son muchas especies, y el que más se consume es el perlado, similar al arroz.	<b>Totalmente seguro*</b>
Pseudocereales	Quinoa	Es una semilla andina consumida desde tiempos de los Incas, donde era su alimento básico en la dieta. Existen muchas variedades y tiene un gran contenido en proteínas de alto valor biológico.	<b>Totalmente seguro*</b> , Algunas variedades pueden tener epítomos tóxicos <sup>5</sup>

	<b>Amaranto</b>	Su origen está en las regiones del Himalaya en la India y ha ganado popularidad debido a su composición nutricional superior a otros cereales así como sus características de cultivo que pueden ser extremas.	<b>Totalmente seguro*</b>
	<b>Trigo sarraceno</b>	Su origen se cree que está en China y se consume tanto el grano entero como su harina. En los últimos años ha aumentado su demanda como alimento funcional, debido a su alto valor nutricional y su riqueza en antioxidantes.	<b>Totalmente seguro*</b>

*\* Totalmente seguros para las personas celiacas, así como los productos elaborados con él. Hay que tener en cuenta la posibilidad de contaminación cruzada durante el almacenamiento y comercialización de los productos.*

### ***b. La controversia de la avena sin gluten.***

La inclusión de la avena en la DSG lleva debatiéndose muchos años, debido a sus múltiples características y perfil nutricional. Los múltiples estudios llevados a cabo concluyen que una parte de la población celiaca no tolera la avena, mientras que la mayoría podría hacerlo siempre que esté libre de contaminación <sup>6</sup>. En esta minoría de pacientes celiacos, la avenina puede desencadenar una respuesta inmunológica, similar a la respuesta producida por el trigo, centeno o cebada. La causa puede ser la diversidad de cultivos de avena que hace que algunos tipos tengan epítomos similares al 33-mer <sup>5</sup>. Por este motivo, las recomendaciones oficiales de los distintos organismos no son uniformes y tienen diversos matices.

Según la Norma CODEX STAN 118 del Codex Alimentarius se considera que una minoría de pacientes celiacos no toleran la avena y dejan el posicionamiento a cargo de cada país. En el reglamento europeo 828/2014 especifican que está permitido utilizar la avena en productos sin gluten siempre que durante la cadena de producción se haya evitado la contaminación con cereales con gluten y que su contenido no sobrepase los 20 mg/kg. Aunque en España no hay una posición clara respecto a ella, otros países como Reino Unido, Canadá o Estados Unidos dejan la decisión de consumirla a los pacientes, pero recomiendan que se haga una vez se haya estabilizado la enfermedad y con un seguimiento a largo plazo por parte del médico y dietista-nutricionista.

### ***c. Aspectos nutricionales.***

Una de las preocupaciones acerca de los productos sin gluten es su contenido nutricional, debido a que los cereales utilizados para elaborar los panes y otros productos de panadería tienen menos nutrientes. Además, en estos productos por cuestiones tecnológicas se utiliza el almidón frente al grano entero,

disminuyendo de esta forma aún más su valor nutricional. Por este motivo, los cereales alternativos están surgiendo no sólo por ampliar el abanico de posibilidades en la DSG, sino también por mejorar el perfil nutricional de la dieta. El uso de pseudocereales como la quinoa, el amaranto o el trigo sarraceno puede aumentar considerablemente el contenido de proteínas, minerales, fibra y ácidos grasos en comparación con las versiones hechas con almidones de patata, maíz o tapioca <sup>7</sup>.

#### ***d. Aspectos organolépticos y de aceptación.***

Otro de los aspectos a tener en cuenta es su valor organoléptico, pues el gluten aporta elasticidad y esponjosidad, propiedades que en los cereales sin gluten es más difícil de conseguir. Normalmente las masas sin gluten suelen ser más líquidas, pareciéndose más a masas de bizcochos en vez de pan, haciéndolas más difíciles de trabajar y con resultados mucho peores, siendo quebradizas y con poco color. Por ello, a nivel industrial es necesario el uso de hidrocoloides y otros ingredientes extra.

El interés en el uso de harinas de cereales alternativos va en aumento debido a la novedad y creciente demanda. La industria de los productos sin gluten trata continuamente de mejorar las formulaciones para la elaboración de alimentos básicos para la población, tales como el pan, y parece que los pseudocereales son una buena opción debido a sus propiedades viscoelásticas y de esponjosidad a la masa y producto final.

### **3. Etiquetado**

La lectura correcta del etiquetado es un aspecto importante para realizar una compra segura y libre de gluten ya que algunos alimentos pueden parecer sin gluten, pero contener fuentes ocultas de gluten entre sus ingredientes.

#### ***a. Simbología***

Controlado por FACE:

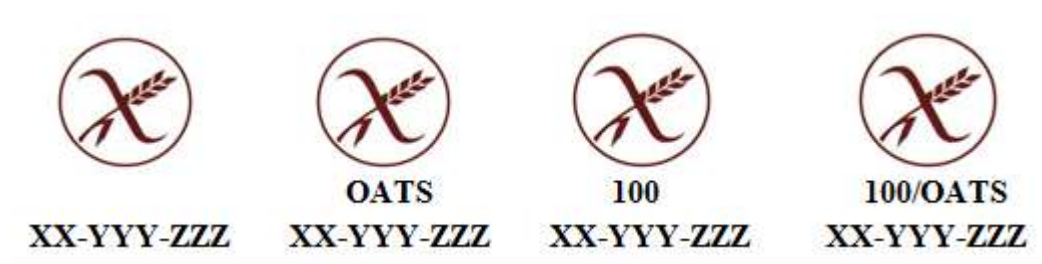


Es el Certificado de la Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE), y ha sido pionera en la creación de esta marca de garantía. Se crea para empresas que elaboran productos alimenticios aptos para celíacos y garantiza que el producto final tenga menos de 10 ppm de gluten, además de unas buenas prácticas de control y asegura la calidad de sus productos por medio de la certificación.

La tramitación de esta marca se lleva a cabo tras la verificación del sistema de calidad del fabricante, que debe incluir como PCC (Punto Crítico de Control) de su sistema APPCC (Análisis de peligros y Puntos Críticos de Control) el gluten en toda la cadena productiva, desde la recepción de la materia prima hasta el envasado del producto terminado. FACE facilitada a sus socios una lista anual actualizada donde pueden encontrar las marcas y productos para celíacos <sup>8</sup>.

A partir del 1 de enero de 2020 el símbolo utilizado por FACE para la certificación de productos sin gluten que aportará seguridad en Europa será el Sistema de Licencia Europeo “Espiga Barrada”.

Espiga Barrada:



Es el certificado internacional de declaración “Sin Gluten”: símbolo internacional “sin gluten” controlada por AOECs (Asociación de Asociaciones Europeas de Celíacos). Además esta espiga deberá venir acompañada de una leyenda y un número de registro concedido por la asociación que indique si el producto contiene menos de 20 ppm, menos de 100 ppm o si contiene avena <sup>8</sup>.

Leyenda “Sin Gluten” por los fabricantes y cadenas de supermercados:



Esta leyenda es utilizada por algunos fabricantes e industriales y cadenas de supermercados por iniciativa propia y voluntaria utilizando la leyenda “Sin gluten”, haciéndose responsable del contenido de gluten del producto, el cual debe estar por debajo de los 20 ppm (mg/Kg), nivel estándar tolerado por los celíacos y sin efectos adversos para la salud <sup>9</sup>.

Sin embargo, entre 5% - 10% de los alimentos declarados “sin gluten”, dan positivo en los análisis de la Administración o asociaciones, por lo que es un dato a tener en cuenta a la hora de adquirir este tipo de alimentos. Además, etiquetar “Sin gluten” a productos que de forma natural no contienen gluten (leche, huevos, carnes, frutas, etc.) puede inducir a error a los consumidores al pensar que productos iguales de otra marca pueden contenerlo, siendo utilizado este sello como estrategia de marketing. Gracias al Reglamento 828/2014 esto ya no puede ocurrir, y el sello debe limitarse a aquellos productos que puedan tener gluten, ya sea por su materia prima, aditivos o contaminación cruzada.

### ***b. Alérgenos como elemento de la etiqueta de alimentos.***

Actualmente el etiquetado de los alimentos está regulado por el Reglamento UE nº 1169/2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor, donde las novedades referentes a alérgenos entraron en vigor el 13 de diciembre de 2014. Desde ese momento todo producto envasado está obligado a realizar la declaración obligatoria de 14 alérgenos en el etiquetado. Entre ellos se encuentran los cereales que contienen gluten: incluye el trigo (también el trigo espelta y el trigo khorasan), el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas y productos derivados. En la información debe declararse el cereal, tal y como se menciona en el Reglamento, aunque es voluntario indicar la presencia de gluten junto al nombre del cereal.

En alimentos envasados la información debe aparecer en la lista de ingredientes, destacándose con una tipografía que permita diferenciarse del resto de ingredientes. Si no hay lista de ingredientes debe incluirse la mención “contiene”, seguida del alérgeno. En muchos productos encontramos la mención “puede contener gluten”, lo que significa que esos ingredientes no han sido incorporados de forma voluntaria pero el fabricante no puede asegurar que el producto no contenga pequeñas cantidades o trazas, porque haya sido elaborado con la misma maquinaria que elabora productos que contienen gluten. En éstos casos se debería rechazar.

Hay que tener en cuenta que esta mención se deberá utilizar cuando haya riesgo demostrable de contaminación cruzada y no como sustitución de buenas prácticas de fabricación <sup>8</sup>.

### ***c. Aditivos y fuentes ocultas de gluten.***

Es muy importante revisar la lista de alérgenos para determinar fuentes ocultas de gluten. Los aditivos son sustancias que se añaden de forma intencionada a los alimentos con propósito tecnológico convirtiéndose en ingredientes, así que forman parte del etiquetado del alimento. Los aditivos que tras la letra E llevan tres cifras no contiene gluten ya que no provienen de cereales prohibidos y la cantidad es despreciable.

Los únicos aditivos que pueden contener gluten son los almidones modificados (desde el E-1404 al 1451), según el cereal de procedencia y el fabricante tiene la obligación de declararlo si proviene del trigo, cebada, centeno o avena <sup>8</sup>. Otras fuentes de gluten ocultas de gluten que podemos encontrar en el etiquetado son las siguientes <sup>10</sup>.

**Tabla 4. Fuentes ocultas de gluten en el etiquetado**

<b>ALMIDONES MODIFICADOS:</b>	
-E1404 Almidón oxidado	• Almidón
-E1410 Fosfato de monoalmidón	• Almiláceos
-E1412 Fosfato de dialmidón	• Aromas
-E1413 Fosfato dialmidón fosfatado	• Fécula
-E1414 Fosfato dialmidón aceitado	• Fibra
-E1420 Almidón aceitado	• Gofio
-E1422 Adipato de dialmidónacetilado	• Harina
-E1440 Hidroxipropilamidón	• Hidrolizado de proteína
-E1442 Fosfato de dialmidón hidroxipropilado	• Hidrolizado de proteína vegetal
-E1450 Octenilsuccinatosodico de almidón	• Cereales
	• Condimentos
	• Espesantes
	• Extracto de levadura
	• Malta
	• Jarabe de malta
	• Extracto de malta
	• Proteína
	• Proteína vegetal
	• Sémola

En el caso de los almidones, no tienen por qué contener gluten, pero variará según su proceso de obtención. En muchas ocasiones se cita “almidón” sin especificar la procedencia del mismo, si es de patata, maíz o trigo generando incertidumbre en el celíaco <sup>11</sup>. Por otro lado, existen excepciones de derivados del trigo u otros cereales que no deben etiquetarse ya que durante su procesamiento se ha eliminado el gluten. La EFSA (Agencia Europea de Seguridad Alimentaria) propone la siguiente lista que considera seguros:

- a. jarabes de glucosa a base de trigo, incluida la dextrosa
- b. maltodextrinas a base de trigo
- c. jarabes de glucosa a base de cebada
- d. cereales utilizados para hacer destilados alcohólicos, incluido
- e. alcohol etílico de origen agrícola.<sup>1</sup>

#### 4. Comer fuera de casa

A pesar de las limitaciones que supone la DSG para los celíacos, una vez estabilizada la enfermedad los pacientes tienen que llevar una vida totalmente normal, y eso implica comer fuera del hogar, ya sea en el comedor escolar, en restaurantes, bares y cafeterías, en hoteles o campamentos. La DSG no tiene que suponer ningún inconveniente siempre que se lleven a cabo algunas precauciones por parte del paciente y su familia, así como el cumplimiento de las normas por parte de los establecimientos que sirven la comida.

Además, el interés por parte de los restauradores, colectividades y cadenas hoteleras en ofrecer dietas sin gluten con garantías va en aumento, facilitando así las posibilidades de las personas celíacas para disfrutar del ocio. En España, FACE está creando colaboraciones con establecimientos de hostelería y colectividades e incluso ha creado un logotipo de restauración para identificar aquellos que tienen convenio con las asociaciones comunitarias, ofreciendo formación para garantizar que los platos sin gluten son totalmente seguros <sup>1</sup>.

##### ***a. Cumplimiento de las normas por parte de los establecimientos.***

Desde el 13 de diciembre de 2014, la información sobre ingredientes alérgenos es también obligatoria en los establecimientos que suministran alimentos sin envasar, según el Real Decreto 126/2015. De acuerdo con las normas vigentes,

no se puede informar que desconocen los alérgenos presentes en los alimentos que se ofrecen, así como tampoco resulta admisible informar de forma genérica



que todos los alimentos que se suministran en el establecimiento pueden contener alérgenos. Por lo tanto, las empresas alimentarias deben informar con total seguridad, de la existencia de algún alérgeno en sus productos, así como de la posibilidad de contenerlo por contaminación cruzada.

Los medios utilizados para proporcionar esta información a los clientes pueden ser por escrito (por ejemplo: un menú o carta) o de forma oral, siempre que estén accesibles para el consumidor antes de que finalice el acto de compra y no supongan un coste adicional. Debe indicarse de forma fácilmente visible donde pueden obtener esta información o a quién deben dirigirse para solicitarla, en todas las zonas de clientes que tenga el establecimiento. En caso de hacerse de forma oral, siempre debe existir un registro por escrito de los ingredientes que es obligatorio declarar, el cual debe estar disponible en el establecimiento. Esto también es aplicable a los casos de venta a distancia, como por ejemplo los pedidos por teléfono o internet de comida para llevar. En el caso de los comedores escolares, hospitales u otro tipo de colectividades donde se suministran dietas específicamente adaptadas a las necesidades en función de alergias o intolerancias alimentarias, no es necesario que sea visible, pero debe estar disponible y facilitarse siempre que lo soliciten los consumidores.

### ***b. Precauciones por parte de las personas con celiaquía y su familia.***

A pesar de que los establecimientos deben cumplir las normas y poner de su parte a la hora de facilitar la información sobre la oferta disponible libre de gluten, sigue siendo responsabilidad del paciente y/o su familia preguntar por ella y declarar la existencia de una intolerancia. Por tanto, al acudir a un establecimiento deben seguirse las siguientes recomendaciones <sup>1</sup>:

- Indicar al encargado/a o camarero/a la presencia de una persona con EC que debe llevar una DSG y comentar con él/ella los platos que puede consumir sin problemas para que pueda transmitirlo a la cocina.
- Aunque existe la norma, en muchas ocasiones el personal no tiene suficiente formación acerca del tema, por lo que es favorable que se pregunte por los ingredientes y el proceso de elaboración de los platos para asegurar que todo se hace de forma correcta.
- La mayoría de platos que se encuentran en las cartas no contienen gluten. Sin embargo, conviene preguntar al personal por su forma de elaboración para evitar la contaminación cruzada. Por ejemplo, si utilizan una freidora exclusiva para freír patatas o una sartén limpia en vez de la plancha para la carne, pescado o salteados.
- Cada vez más establecimientos cuentan con pan o productos de panadería sin gluten envasados. Sin embargo, por si acaso se recomienda llevar alguno de casa por si no disponen de ellos y se van a necesitar.

## **5. Asociacionismo**

En España contamos con entidades relacionadas con la EC:

1. FACE y sus asociaciones miembros.
2. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid.
3. Associació de celiacs de Catalunya.
4. Celíacos en Acción.
5. Otras.

### **a. FACE**

Es la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), constituida el 25 de junio de 1994. Está formada por 17 asociaciones distribuidas por España, cuyo objetivo principal es coordinar el esfuerzo y la labor realizada por las asociaciones miembros, mejorar la calidad de vida de las personas celiacas y conseguir la integración social, a través del apoyo directo a las familias a través de sus asociaciones miembros, la realización de campañas de difusión, concienciación, la investigación y la seguridad alimentaria. Es una entidad sin ánimo de lucro que se financia prácticamente por las cuotas de sus asociados.

FACE confecciona la “Lista de alimentos aptos para celíacos” a través de la información facilitada por los fabricantes, los procesos de elaboración, análisis de puntos críticos y demás. La lista es financiada por todos los socios que pertenece a las asociaciones. En ella encontramos los productos convencionales certificados por Marca de Garantía “Controlado por FACE” y la Certificación Europea ELS.

También dispone de una aplicación móvil “FaceMovil” para sus socios, consultar tanto restaurantes como hoteles, en los que se disponga de menú sin gluten, o venta de productos sin gluten.

### **b. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid.**

Se fundó en 1981 como Asociación Celíaca Española, en 1994 formó parte de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE). En 2013, la Asociación de Celíacos de Madrid abandonó la Federación de Asociaciones de Celíacos de España y siguió trabajando de forma independiente y en 2014 cambió su nombre a Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de la

Comunidad de Madrid, para apoyar a un grupo cada vez más numeroso, poco definido y heterogéneo como “sensibilidad al gluten no celiaca”.

En la actualidad, cuenta con cerca de 9.000 socios afectados por alguna de las enfermedades relacionadas con el consumo de alimentos con gluten. Ofrecen también a sus socios, listado de productos sin gluten o app “Sin Glu 10” que ayuden a una mejora en la gestión de su compra y de productos sin gluten <sup>12</sup>.

### ***c. Associació de celiacs de Catalunya.***

No está englobada dentro de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE). Fue la primera organización creada en España en defensa de los intereses de las personas celíacas en 1977. Actualmente forman parte 7.000 familias y cerca de 10.000 celíacos y celíacas de Cataluña, cuyo objetivo es acompañar y apoyar al celíaco y su familia, fomentar la investigación médica contribuyendo a su normalización social e impulsando campañas de sensibilización a sectores involucrados como restauradores, productores y distribuidores <sup>13</sup>.

### ***d. Celíacos en Acción***

Una asociación de carácter nacional, sin ánimo de lucro y sin cuota de socio cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de las personas celíacas, comenzó en 2015, entre sus objetivos están el de facilitar la compra de los alimentos sin gluten, el listado de alimentos sin gluten gratuitos y de libre acceso, o un sello único y público que homologue a los alimentos sin gluten específicos para celíacos <sup>14</sup>.

### ***e. Otras.***

En algunas localidades o regiones existen asociaciones pequeñas que trabajan centrándose en la pequeña comunidad de socios y en ofrecer actividades.

## **6. Resumen final**

Los pacientes y los profesionales de la salud implicados en su seguimiento deben educarse con respecto a la dieta sin gluten, conociendo las fuentes principales de gluten y como evitar transgresiones dietéticas en su entorno con formación en contaminación cruzada y etiquetado alimentario.

Es fundamental conocer la diversidad de alimentos que ofrece más allá de los productos procesados etiquetados “sin gluten”, con el fin de llevar una dieta saludable. Así como la inclusión de otros cereales alternativos que mejoren el aporte de nutrientes, aceptabilidad y precio de esta dieta.

Es aconsejable que los pacientes acudan a un dietista-nutricionista especializado que pueda ofrecerle toda esta información, evaluar su estado nutricional y la calidad de su dieta durante el seguimiento. Además, también se recomienda acudir a las diversas asociaciones de celíacos disponibles para acceder a servicios que pueden mejorar notablemente su calidad de vida.

## Referencias:

- <sup>1</sup> Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE) Disponible en: <http://www.celiacos.org>
- <sup>2</sup> Laurikka P, Salmi T, Collin P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K et Kurppa K. Gastrointestinal symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet. *Nutrients*. 2016;8
- <sup>3</sup> Collins SC. Practice Paer of the Academy of Nutrition and Dietetics: Role of the Registered Dietitian Nutritionist in the Diagnosis and Management of Food Allergies. *J Acad Nutr Diet*. 2016; 116
- <sup>4</sup> Federación de asociaciones de celiacos de España. Enfermedad celíaca. Manual del celíaco. Madrid 2001
- <sup>5</sup> Comino I, Moreno Mde L, Real A, Rodríguez-Herrera A, Barro F, Sousa C. The gluten-free diet: testing alternative cereals tolerated by celiac patients. *Nutrients*. 2013;5:4250-68. doi: 10.3390/nu5104250.
- <sup>6</sup> Fric P, Gabrovska D, Nevorál J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev*. 2011; 69:107-15. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00368.x.
- <sup>7</sup> Alvarez-Jubete L, Arendt EK, Gallagher E. Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as gluten-free ingredients. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60 Suppl 4:240-57.
- <sup>8</sup> Panillo N, Ariño A. Etiquetado sin Gluten. Guía Práctica. Universidad de Zaragoza y Grupo de Investigación Consolidado A01 de la DGA. [Internet] febrero 2013. [Acceso 2017 sept, 8] Disponible en: <http://www.celiacosaragon.org/wp/pdf/ETIQUETADO%20SIN%20GLUTEN.pdf>
- <sup>9</sup> Celiac Disease Foundation. Label Reading and the RDA: [Acceso 2017 sept, 10] Disponible en: <https://celiac.org/live-gluten-free/glutenfreediet/label-reading/>
- <sup>10</sup> Carolini E, Regina M, Sabrina M. Evaluación del conocimiento sobre la ley celíaca y de la adecuación económica del subsidio otorgado. Trabajo final de Investigación. Instituto Universitario Fundación H.A Barceló Facultad de Medicina. [Internet] 2013. [Acceso 2017 sept, 6] Disponible en: <http://www.barcelo.edu.ar/greenstone/collect/tesis/index/assoc/HASH011b/24707cd3.dir/TFI%20Carolini%20Erica%252C%20Martinez%20Regina%252C%20Montero%20Sabrina.pdf>
- <sup>11</sup> Gluten Intolerance Group. GIG. Label Reading. [Internet] [Actualizado a septiembre de 2014. Acceso 2017 sept, 11]. Disponible en: <https://www.gluten.org/resources/getting-started/label-reading/>
- <sup>12</sup> Asociación de Celiacos y Sensibles al Gluten. Objetivos. [Internet] [Acceso 2017 sept, 6] Disponible en: <https://www.celiacosmadrid.org/la-asociacion/servicios/objetivos/>
- <sup>13</sup> Associació Celíacs de Catalunya. [Internet] 2014. [Acceso 2017 sept, 5] Disponible en: <http://www.celiacscatalunya.org/es/objetivos>
- <sup>14</sup> Celiacos en acción. Objetivos. Quienes somos. [Internet] 2017 [Acceso 2017 sept, 5]. Disponible en: <http://www.celiacosenaccion.org/objetivos/>

## **CAPÍTULO 8. OTRAS PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL GLUTEN**

*Autores: María Rodríguez Lazo*

Actualmente, predomina un creciente aumento de la población que refiere problemas tras la ingestión de cereales con gluten. Y existe una gran confusión entre los profesionales de la salud a la hora de diagnosticar y tratar a pacientes<sup>1</sup>.

Las enfermedades que derivan del consumo de gluten son infradiagnosticadas (aproximadamente el 85% de los afectados no está diagnosticado correctamente), debido al desconocimiento de la gran variedad de signos y síntomas con que puede presentarse.

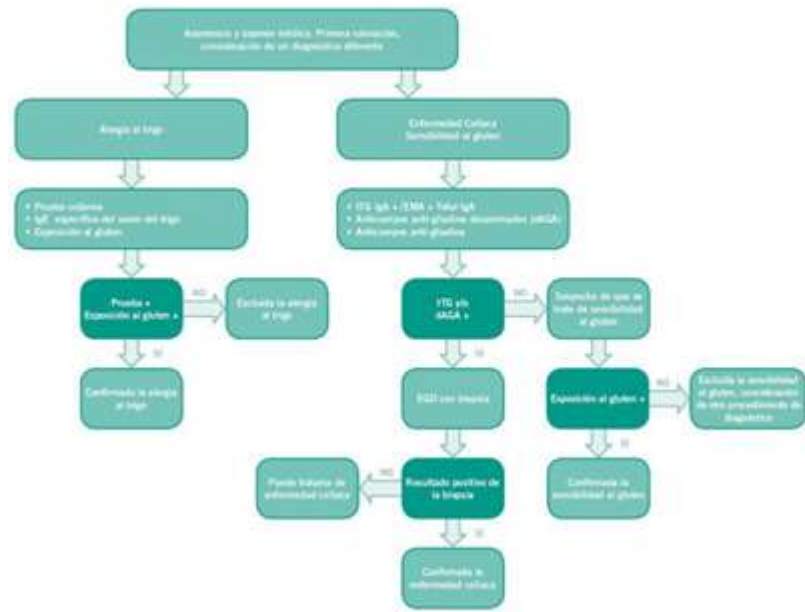
Los fragmentos de gluten no digeridos pueden producir problemas autoinmunitarios (enfermedad celíaca, EC), alérgicos (alergia alimentaria, respiratoria o de contacto) y de sensibilidad a esta proteína (sensibilidad al gluten no celíaca) (Figura 1).

### **1. Alergia al trigo** <sup>2</sup>

La alergia al gluten es una reacción alérgica adversa a las proteínas del trigo, en cuya patogénesis tienen un papel central los anticuerpos IgE. Afecta a una proporción muy baja de la población.

Tanto en la EC cómo en la alergia al gluten, la reacción al gluten está mediada por la activación de las células T en la mucosa gastrointestinal. Y ambas mejoran con la eliminación de gluten.

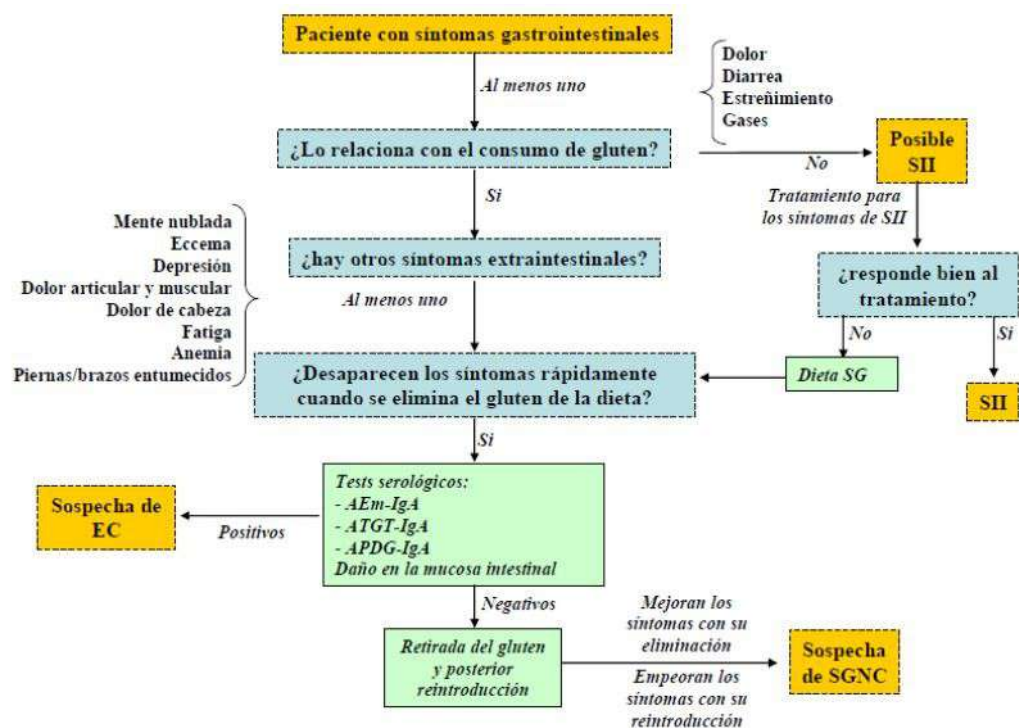
## ALGORITMO DE DIFERENCIACIÓN DE LOS TRASTORNOS FUNCIONALES RELACIONADOS CON EL GLUTEN



**Figura 1. Algoritmo de diferenciación de los trastornos funcionales relacionados con el gluten (Sapone et al. 1)**

## [2. Sensibilidad al gluten no celíaca \(SGNC\)](#) <sup>2, 3</sup>

En estos casos se realiza lo que se conoce como "diagnóstico por exclusión", donde se ha descartado tanto los mecanismos gastrointestinales autoinmunes como los alérgicos (diagnóstico por exclusión) (Figura 2).



**Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de la Sensibilidad al Gluten no Celiaca (Reig, 2015<sup>3</sup>)**

En España se estima que más de 10% de la población es sensible al gluten. Se postula que la prevalencia de la SGNC es mayor que la de la EC, con una relación aproximada de 6 o 7 pacientes con SGNC por cada celíaco.

En la SGNC predominan las manifestaciones extradigestivas como las alteraciones de comportamiento, dolor óseo y articular, calambres, adormecimiento de las extremidades, pérdida de peso o fatiga crónica. Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (ATG-IgG) son negativos y la mucosa intestinal muestra, en algunos casos, lesiones Marsh 1, aunque puede no presentar ningún tipo de lesión. Desde el punto de vista genético, sólo el 50% de los afectados presentan las proteínas de riesgo de EC HLA-DQ2 ó HLA- DQ8.

Existen diferencias encontradas entre los marcadores para la diagnosis de la EC y los resultados obtenidos con pacientes con SGNC (Tablas 1 y 2). El único marcador serológico utilizado para la identificación de la EC que da positivo en sujetos con síntomas de la SGNC son los anticuerpos Anti-gliadina (AAG-IgG), pero sólo en el 50% de los casos analizados. El resto de marcadores, los anticuerpos antiendomiso (antiEmA-IgA), ATGA-IgG así cómo los anticuerpos antipéptido gliadina deaminada (DGP-IgA), son negativos. Además, la respuesta inmunológica a la



gliadina del gluten no se correlaciona con posibles marcadores genéticos de la EC, como HLA-DQ2/HLA-DQ8, ni existe un aumento del número elevado de linfocitos intraepiteliales.

**Tabla 1. Características diferenciales de la Enfermedad Celiaca y la Sensibilidad al Gluten no Celiaca relacionadas con biomarcadores (Reig, 2015<sup>3</sup>).**

Biomarcadores	Enfermedad celiaca	Sensibilidad al gluten no celiaca
Serología EC		
Transglutaminasa (tTGA)	Positivo	Negativo
Anticuerpos Antigliadina IgG	Positivo	Positivo (50% de los casos)
Anticuerpos IgA antiEMA	Positivo	Negativo
Anticuerpos IgG gliadina deaminada	Positivo	Negativo
Histología duodenal	Positiva	Negativa o con un nº moderado de linfocitos intraepiteliales
Haplotipos HLA (DQ2-DQ8)	Presente (95% - 5%)	Ausente/presente
Ensayos IgE y test cutáneos frente al trigo	Negativo	Negativo

Las características de los pacientes con SGNC son:

- Resultado negativo en la prueba de alergia al trigo y pruebas serológicas negativas para la EC (EMA y ATG).
- Exclusión de la posibilidad de sufrimiento de una carencia de IgA.
- La biopsia de intestino delgado no arroja datos nuevos y presenta un recuento ligeramente elevado de linfocitos intraepiteliales (Marsh de entre 0 y 1).
- Posible detección de biomarcadores que apunten a una reacción inmunitaria congénita al gluten.
- Manifestación de síntomas clínicos que pueden solaparse con los de la EC y la alergia al trigo.
- Mejora de la sintomatología tras adopción de una dieta sin gluten. (Lo ideal sería recurrir a dobles ciegos para descartar un posible efecto placebo).

**Tabla 2. Características diferenciales generales de la Enfermedad Celiaca y la Sensibilidad al Gluten no Celiaca (ww.drschaer-institute.com <sup>2</sup>).**

	ENFERMEDAD CELIACA	SENSIBILIDAD AL GLUTEN
Tiempo transcurrido entre la exposición al gluten y la aparición de los síntomas	Entre semanas y años	Entre horas y días
Patogénesis	Autoinmune (inmunidad adaptativa congénita*)	Reacción inmunológica no esclarecida hasta la fecha
HLA	HLA DQ2/8 (aprox. 95 % de los casos)	No esclarecido
Autoanticuerpos	Resultado positivo (alta sensibilidad y especificidad)	Resultado negativo*
Enteropatía	típica	Ausente; puede detectarse un incremento moderado de los linfocitos intraepiteliales (Marsh 0-1)
Síntomas	Intestinales y extraintestinales	Intestinales y extraintestinales
Complicaciones	Enfermedades acompañantes y complicaciones a largo plazo	No se conocen enfermedades acompañantes ni complicaciones a largo plazo

\* excluido. Anticuerpos anti-glúten (IgA y/o IgG) (AGA)

En función del trastorno relacionado con el gluten que padezca el individuo, los especialistas indicarán el tipo de tratamiento más conveniente. En el caso de la alergia y la EC, la dieta de evitación de alimentos con gluten es el tratamiento por excelencia. En el caso de la SGNC, y dado que no se ha identificado ningún marcador biológico específico de este trastorno, el tratamiento consiste en dietas de eliminación con posterior reintroducción, observándose los cambios clínicos ocurridos en ambos períodos.

Además de la DSG, se han estudiado otros tratamientos tanto nutricionales como farmacológicos para mejorar los síntomas de la EC que podrían ser trasladables a la SGNC. La tabla siguiente resume las diferentes vías estudiadas:

**Tabla 3. Tratamientos existentes y en fase de experimentación para la Enfermedad Celiaca y la Sensibilidad al Gluten no Celiaca relacionadas (Reig, 2015<sup>3</sup>).**

Estrategia	Objetivo	Mecanismos estudiados
Modificación de la dieta	Dieta sin gluten	Eliminación de la dieta del trigo, cebada, centeno y avena o sus variedades híbridas, o alimento que lo contenga
Modificación del trigo	Reducción de la inmunotoxicidad del gluten	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eliminación del gluten o sustitución del gluten</li> <li>2. Pretratamiento enzimática de la harina de trigo</li> <li>3. Suplementos enzimáticos orales</li> <li>4. Ligantes poliméricos</li> </ol>
Modulación de la permeabilidad intestinal	Restaurar la función de la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad y restableciendo la mucosa intestinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reducción de la concentración de la Zonulina</li> <li>2. Ingesta de nutrientes y probióticos con capacidad inmunomoduladora</li> </ol>
Modulación de la respuesta inmune	Inducción de la tolerancia inmunológica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vacunación de tres péptidos: gliadina, secalina y Hordeína.</li> <li>2. Tratamiento con lombrices del cerdo (<i>Trichuris suis</i>) o nematodo gastrointestinales (<i>Necator Americanus</i>)</li> <li>3. Inhibición de receptores citoquímicos específicos</li> </ol>

## **DIFERENCIAS ENTRE LA ENFERMEDAD CELÍACA, LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y LA ALERGIA AL TRIGO**

**Tabla 4. Tratamientos existentes y en fase de experimentación para la Enfermedad Celiaca y la Sensibilidad al Gluten no Celiaca relacionadas (Reig, 2015<sup>3</sup>).**

	<b>ENFERMEDAD CELIACA</b>	<b>NCGS</b>	<b>ALERGIA AL TRIGO</b>
<b>Lapso de tiempo entre exposición al gluten y aparición de síntomas</b>	Entre semanas y años	Entre horas y días	Reacción inmediata: pocas horas  Reacción tardía: Entre unas horas y 2 días
<b>Patogénesis</b>	Autoinmune (inmunidad innata y adaptativa)	Hasta la fecha, reacción inmunológica incierta.	Formación de IgE y liberación del mediador proporcionado por la IgE.
<b>HLA</b>	DQ2/DQ8 (>95% de los casos)	Incierto	-
<b>Autoanticuerpos</b>	Positivos (Alta sensibilidad y Especificidad)	Negativos (a excepción de Ac anti gliadina IgA y/o IgG)	Positivos (IgE)
<b>Enteropatía</b>	Típica	Ausente (ocasionalmente LIEs ligeramente elevados (Marsh 0-1))	Ausente
<b>Síntomas</b>	Intestinales y extraintestinales	Intestinales y extraintestinales	Intestinales y extraintestinales
<b>Complicaciones</b>	Comorbilidades. Complicaciones a largo plazo	Ninguna comorbilidad. No complicaciones a largo plazo.	Ninguna comorbilidad
<b>Terapia</b>	La alimentación sin gluten debe mantenerse indefinidamente.	La alimentación sin gluten puede limitarse temporalmente.  Los plazos de tiempo no deben ser inferiores a 1-2 años.  El nivel de tolerancia es variable entre pacientes, por lo que el suministro de gluten debe ajustarse individualmente.	Puede ser suficiente evitar de forma temporal los alimentos que contienen trigo.  Puede ser necesaria la administración de cortisone.

### **3. FODMAP**<sup>4, 5</sup>

FODMAP es el acrónimo en inglés para Oligosacaridos, Disacaridos, Monosacaridos y Polioles Fermentables. En definitiva, son ciertos tipos de azúcares y carbohidratos. Al estar presente los FODMAPs en muchos alimentos, es importante que una dieta baja en los mismos, esté bien planificada para asegurar un contenido suficiente de nutrientes. Generalmente, la dieta baja en FODMAPs se sigue estrictamente de dos a seis semanas. Después, se reintroducen algunos alimentos para determinar qué fuente de FODMAPs es problemática para cada individuo.

Es posible que algunas personas diagnosticadas de SGNC que experimentan una mejora de sus síntomas cuando siguen una dieta sin gluten, se estén beneficiando de consumo reducido de FODMAPs y no de la eliminación de gluten.

El nexo común entre la dieta sin gluten y la dieta baja en FODMAPs es que los cereales que contienen gluten también contienen altas cantidades de FODMAPs (sin embargo, los FODMAPs se encuentran en los carbohidratos de estos alimentos, no en la proteína).

Por ende, tendríamos que averiguar si la mejora de la sintomatología es debida a una dieta sin gluten o a una reducción de los FODMAPs.

### **4. Ataxia por gluten (o ataxia cerebelosa)**<sup>6</sup>

Se definen así los casos de ataxia esporádica de causa desconocida en los que se detectan anticuerpos específicos de gluten en sangre, especialmente antigliadina, con o sin afectación duodenal asociada. Además, los pacientes con ataxia por gluten tienen bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, inflamación en el cerebelo y anticuerpos anticélulas de Purkinje. La ataxia constituye el síntoma inicial de presentación en el 7% de la población celíaca joven. Los síntomas son ataxia en miembros superiores o inferiores, ataxia de la marcha y disartria. Su causa se relaciona con la existencia de una patología autoinmune. Algunos pacientes mejoran considerablemente con una dieta libre de gluten, especialmente si se administra en los seis primeros meses de su aparición.

## **5. Esclerosis múltiple (EM)**

La causa de los síntomas neurológicos no se conoce, pero, en 2015, Ismael San Mauro y Elena Garicano sugirieron que un proceso autoinmune resultado de un proceso de mimetismo molecular entre la gliadina y las proteínas del sistema nervioso podría tener un papel relevante. Algunos pacientes de EM experimentaron una reducción significativa de sus síntomas tras seguir una dieta libre de gluten. Se vio que hay una posible asociación entre la interrupción del flujo de información entre cerebro, cuerpo y gluten, aunque los estudios revisados tenían un grado bajo-medio de evidencia en conjunto<sup>7</sup>.

## **6. Trastorno del espectro autista (TEA)**

Se ha visto que los péptidos de gluten y la caseína pueden tener un papel en los orígenes del autismo y que la fisiología y la psicología del trastorno pueden ser explicadas por la excesiva actividad opioide vinculada a dichos péptidos<sup>8</sup>.

## **7. Esquizofrenia**

Existe controversia ya que se ha visto que pacientes con esquizofrenia tienen aumentados los anticuerpos a la gliadina, compartiendo algunas de las características inmunológicas de la enfermedad celíaca. Pero también se ha comprobado que, a diferencia de los pacientes con enfermedad celíaca, no se observaba en individuos en esquizofrenia una asociación entre la respuesta inmune anti-gliadina y anti-TG2 o marcadores HLA-DQ2 y DQ8, concluyendo que la respuesta inmune anti-gliadina en la esquizofrenia tiene una especificidad antigénica diferente a la de la enfermedad celíaca. Por todo ello, varios estudios sostienen que la retirada de gluten de la dieta de ciertos individuos puede acompañarse de una reducción drástica, e incluso de la remisión completa de los síntomas esquizofrénicos (aunque esto solo ocurre en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos)<sup>9</sup>.

## **8. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**

Se comprobó en el estudio de Jackson JR et al (2012), cómo una dieta sin gluten durante 6 meses mejoró los síntomas del TDAH. La mayoría de los pacientes

(74%), prefirió seguir una dieta sin gluten debido al alivio significativo de su sintomatología<sup>10</sup>.

## **9. Epilepsia**

La frecuencia e intensidad de las convulsiones mejora con la dieta sin gluten, principalmente si se inicia al comienzo de la epilepsia. Se ha revisado varios estudios donde los pacientes redujeron significativamente sus convulsiones tras el sometimiento a una dieta libre de gluten<sup>9</sup>.

## **10. Trastornos depresivos y cefaleas**

Los trastornos depresivos y de estado de ánimo se han asociado con la sensibilidad al gluten, describiendo mejoras en los síntomas depresivos después de una dieta sin gluten<sup>9</sup>.

En cuanto a las cefaleas, se encontró que tras la instauración de una dieta sin gluten, más de la mitad de los pacientes que las presentaban, mejoraron significativamente<sup>10</sup>.

## **11. Síndrome del intestino irritable (SII)**

Vázquez-Roque MI et al. (2013) manifestaron que el gluten altera las funciones de barrera intestinal en pacientes con SII con diarrea, particularmente en pacientes HLA-DQ2/8- positivos, desvelando que los pacientes con SII con predominio de diarrea se podrían beneficiar de una dieta sin gluten<sup>10</sup>.

## **12. Fibromialgia**

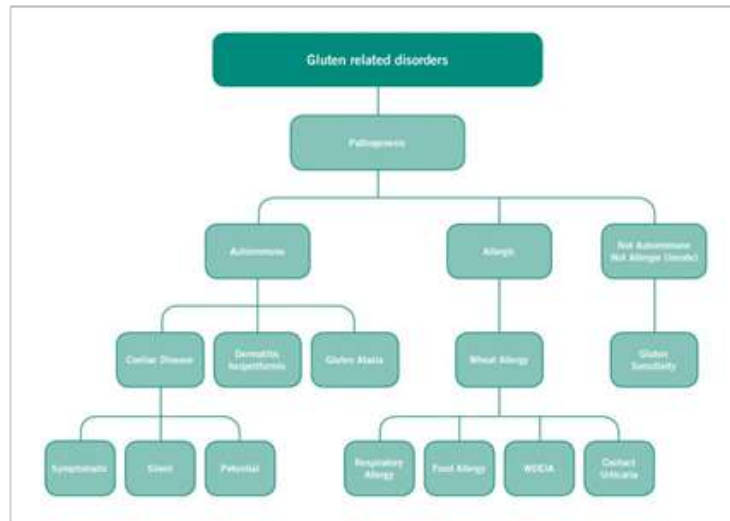
En el estudio de Isasi et al. se ha observado una notoria mejoría en una importante proporción de los más de 300 pacientes que contemplaron tras una DSG. También hallaron que varios pacientes con fibromialgia y sin enfermedad celíaca remitieron el dolor, volvieron al trabajo, volvieron a la vida normal o interrumpieron los

opioides tras la DSG, señalando por tanto que la sensibilidad al gluten no celíaca podría ser una causa subyacente de la fibromialgia <sup>10</sup>.

### 13. Dermatitis herpetiforme (DH)

Existe una lesión de la mucosa intestinal similar a la que presentan los pacientes celíacos en más de 90% de los casos de DH. Su curso clínico incluye remisiones y reagudizaciones, coincidiendo éstas con la exposición al gluten, por lo que se recomienda una dieta libre de gluten para controlar la DH.

En definitiva, existen gran número de patologías relacionadas con la ingesta de gluten (Figura 3) que debemos conocer para el abordaje adecuado de aquellos pacientes con signos y síntomas de las mismas. Asimismo, es importante saber diferenciar estas patologías de la enfermedad celíaca, de la alergia al trigo y de la sensibilidad al gluten.



**Figura 3. Espectro de enfermedades relacionadas con el gluten (ww.drschaer-institute.com <sup>2</sup>).**



## Referencias:

---

<sup>1</sup> Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10:13.

<sup>2</sup><http://www.drschaer-institute.com/es/sensibilidad-al-gluten-no-celiaca/definicion-1069.html>

<sup>3</sup> Reig Otero Y. Sensibilidad al gluten no-celiaca (SGNC): la patología silenciosa. Revisión actual y manejo nutricional de la enfermedad. Cataluña: Universidad Oberta de Catalunya; 2015.

<sup>4</sup> Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Re-duction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates. *J Gastro.* 2013; 145 -2.

<sup>5</sup> Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs re-duces symptoms of irritable bowel syndrome. *J Gastro.* 2014; 146:67-75.

<sup>6</sup> Ghazal FA, Singh S, Yaghi S, Keyrouz SG. Gluten ataxia: an important treatable etology of sporadic ataxia. *Int J Neurosci.* 2012; 122: 545-6.

<sup>7</sup> Ismael San Mauro Martín, Elena Garicano Vilar. Can gluten affect multiple sclerosis?. *Revista Española de Esclerosis Múltiple* N° 37 - Diciembre 2015.

<sup>8</sup> Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A et al. Non-celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients.* 2013; 5:3839-53.

<sup>9</sup> Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012; 83: 91–102.

---

<sup>10</sup> San Mauro I, Garicano E, Collado L, Ciudad MJ. ¿Es el gluten el gran agente etiopatogenico de enfermedad en el siglo XXI? *Nutr Hosp* 2014; 30:1203-1210.

## Conclusión

Llegados a este punto, agradecemos al lector haber dedicado su tiempo a navegar por estas páginas. Esperamos que le haya sido de utilidad, y que algunas de nuestras aportaciones le puedan servir para haber aprendido sobre el estado actual de la Enfermedad Celiaca.

Estaremos encantados si se ponen en contacto con nosotros para resolver cualquier duda o aportar nuevas informaciones.

Esperamos que con este libro, los pacientes, sus familiares, amigos y médicos, hayan adquirido nuevos detalles prácticos para su vida diaria, y que éstos les puedan ayudar a comprender, asimilar y tratar mejor a los pacientes con Enfermedad Celiaca.

¡Muchas gracias!



**CAPÍTULO 3.**  
**ANTECEDENTES DEL TEMA Y**  
**OBJETIVOS**



### CAPÍTULO 3. ANTECEDENTES DEL TEMA Y OBJETIVOS

La EC es un problema de salud pública, estimándose que afecta a alrededor del 1% de la población mundial (Makharia *et al*, 2022). Hasta la fecha, el único tratamiento válido y efectivo para la EC es la adherencia estricta a la DSG de por vida (Bascañán *et al*, 2017). El seguimiento de la DSG implica la eliminación de cualquier alimento en cuya elaboración se hayan utilizado cereales con gluten y sus derivados como materia prima principal, como aditivo o como traza. El seguimiento de una dieta absolutamente libre de gluten es muy complicado, debido a diferentes factores que dificultan e incluso en muchas ocasiones imposibilitan el seguimiento estricto de la DSG, como pueden ser el gluten oculto en productos como ciertos medicamentos o cosméticos o, simplemente por el propio desconocimiento del manejo del gluten en hostelería, e incluso por la falta de apoyo del entorno (Wieser *et al*, 2021; Segura *et al*, 2021), habiéndose descrito tasas de trasgresión que alcanzan hasta el 90% en algunas de las series (Veeraraghavan *et al*, 2021).

De esta forma, uno de los desafíos más importantes en el manejo de los pacientes con EC es establecer un seguimiento adecuado y fiable de la adherencia a la DSG por parte de estos pacientes. Hasta ahora, no existe un único método posible de evaluación de la misma, usándose una combinación de cuestionarios dietéticos, datos clínicos y serológicos (Silvester *et al*, 2016, 2020; Mahadev *et al*, 2017; Caio *et al*, 2019; Husby & Bai, 2019). El estudio de la biopsia duodenal, a pesar de ser el “gold standard” para el diagnóstico de la EC, su papel en el seguimiento de la DSG en pacientes celíacos es controvertido, debido, entre otros factores, a que es una prueba costosa e invasiva, y que la recuperación del daño vellositario duodenal es variable en la intensidad y en el tiempo entre los pacientes (Husby *et al*, 2019; Freeman, 2017). De hecho, la OMS no recomienda el seguimiento de la DSG en pacientes celíacos mediante biopsia duodenal de forma aislada (Bai & Ciacci, 2017).

Recientemente, se han desarrollado nuevas metodologías no invasivas para controlar la exposición al gluten en pacientes celíacos basada en la detección y cuantificación de GIP en muestras de heces y orina (Comino *et al*, 2012, 2016, 2019; Moreno *et al*, 2017). Estas técnicas inmunológicas basadas en los anticuerpos monoclonales G12 y A1 son capaces de detectar los fragmentos del gluten resistentes a la digestión gastrointestinal y, los responsables principales de la respuesta inmune de los pacientes celíacos (Morón *et al*, 2008, Comino *et al*, 2011, 2012, 2013; Real *et al*, 2014;

Moreno *et al*, 2016). Hasta la fecha, diferentes estudios han evaluado la eficacia de la medición de GIP en orina (Comino *et al*, 2016; Gerasimidis *et al*, 2018; Comino *et al*, 2019; Fernández Miaja *et al*, 2021; Porcelli *et al*, 2020; Roca *et al*, 2021; Laserna-Mendieta *et al*, 2020; Fernández-Bañares *et al*, 2021), en heces (Moreno *et al*, 2017; Ruiz-Carnicer *et al*, 2020) y en ambos (Costa *et al*, 2019; Silvester *et al*, 2020; Stefanolo *et al*, 2021) para evaluar la adherencia a la DSG en pacientes celíacos, con buena eficacia de los mismos frente a cuestionarios dietéticos, entrevistas clínicas, serología, anatomía patológica y combinaciones de ellos (Coto *et al*, 2021). De esta forma, se ha propuesto un nuevo algoritmo de seguimiento de los pacientes celíacos incluyendo la determinación de GIP (Ruiz-Carnicer *et al*, 2020).

Aunque relativamente poco frecuente, uno de los problemas que afectan a alrededor de un 2% de los pacientes con EC es la presencia de ECR (Rishi *et al*, 2019). La ECR se define como la presencia de síntomas de malabsorción y persistencia de atrofia vellositaria más allá de un año, a pesar de una estricta DSG (Hujoel & Murray, 2020), diferenciándose dos tipos en función de la subpoblación de LIE predominante en ellas, teniendo connotaciones importantes debido a su potencial evolución a linfoma intestinal, sobre todo la ECR tipo II. Aunque los mecanismos patogénicos son complejos, se ha propuesto que una de las causas más comunes de EC no respondedora a DSG es la propia ingesta de gluten (Woodward, 2016). Así, es muy importante establecer criterios diagnósticos claros y estrictos para catalogar a los pacientes, debido a las implicaciones evolutivas que puede tener la ECR. De esta forma, Al-Toma *et al* establecieron unas directrices para el diagnóstico de esta entidad (Al-Toma *et al*, 2019), en las que establece como obligatorios la revisión del diagnóstico inicial de EC, comprobando los datos serológicos y la presencia de mutaciones HLA-DQ2 / DQ8, la realización de endoscopia con toma de biopsias duodenales, ya que aunque los datos pueden ser similares a los de los pacientes con EC no refractaria, la presencia de ulceraciones o lesiones sospechosas pueden orientar al diagnóstico de ECR, e identificación de LIE aberrantes mediante estudios inmunohistoquímicos, así como otras pruebas complementarias como la realización de cápsula endoscópica de intestino delgado, enteroscopia de doble balón o pruebas radiológicas como la enteroRMN o PET. Del mismo modo, se ha sugerido el papel de los GIP en la catalogación correcta de pacientes con ECR (Chetcuti *et al*, 2020),



En los últimos años el estudio del impacto de la EC en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados ha adquirido gran interés. Es indudable el impacto negativo que la EC tiene en la calidad de vida de los pacientes que la padecen (Zingone *et al*, 2015). Sin embargo, la medición objetiva del impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes es difícil, debido a la heterogeneidad de definiciones de lo que se entiende por calidad de vida. No obstante, actualmente se acuña el término “calidad de vida relacionada con la salud” (HRQoL), el cual, sin ser totalmente preciso, unifica diferentes esferas vitales para establecer un criterio de afectación en la calidad de vida global (Karimi & Brazier, 2016).

La necesidad de la medición de la HRQoL mediante métodos objetivos hizo necesario que surgieran los cuestionarios para intentar establecer una puntuación objetiva. Los cuestionarios genéricos de medición de la HRQoL son herramientas absolutamente válidas para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con diferentes enfermedades. Sin embargo, la especificidad de tratamientos concretos en cada una de ellas, así como las diferentes connotaciones que, no solo para la salud, sino también para los diferentes aspectos de la vida diaria, tienen las diferentes enfermedades, hacen que cada vez sean más los cuestionarios específicos de medición de HRQoL de enfermedades concretas.

La EC es una enfermedad que, por sus connotaciones sociales, físicas, psicológicas y económicas, fundamentalmente relacionadas con la DSG, es una perfecta candidata para el desarrollo de cuestionarios de medición de HRQoL, habiéndose desarrollado diferentes cuestionarios específicos, tanto para adultos como para pacientes pediátricos. En adultos, los más usados son el CDQ (Häuser *et al*, 2007) y el CDQoL (Dorn *et al*, 2010). Uno de los problemas de estos cuestionarios es que deben ser adaptados a cada región y grupo cultural concreto al que se va a aplicar, debido a las diferentes connotaciones culturales, sociológicas, económicas e idiomáticas, entre otras.

Otro problema es que la medición de la HRQoL en el subgrupo de población adolescente no se suele realizar de forma independiente, sino que en los estudios estos pacientes aparecen habitualmente mezclados con los pacientes pediátricos. Recientemente el estudio de la HRQoL en adolescentes está presentando gran interés, comenzando a publicarse literatura en este sentido (Meyer & Lamash, 2021), pero se necesita una mayor especificidad y un mayor hincapié en este subgrupo de pacientes para conocer realmente el impacto del diagnóstico de EC, las preocupaciones psicológicas y

sociales de la adherencia a la DSG en una edad en la que estas esferas están en pleno desarrollo, y así descubrir las verdaderas necesidades que tienen los pacientes con EC en la época de la adolescencia.

En base a estos antecedentes, el OBJETIVO GENERAL de esta Tesis Doctoral ha consistido en el estudio de avances en el diagnóstico y control de la EC, por un lado mediante la caracterización de los GIP en pacientes con EC en seguimiento y, por otro lado, mediante la medición de la calidad de vida en pacientes con EC. Este objetivo ha sido desarrollado en los siguientes OBJETIVOS CONCRETOS:

1. Realización de un estudio prospectivo para la determinación de GIP en orina en pacientes diagnosticados de EC refractaria, para así conocer el impacto real de la ingesta de gluten en estos pacientes.
2. Análisis de los factores que afectan a la HRQoL en pacientes con EC, mediante el uso del cuestionario específico CDQ, analizando los siguientes parámetros:
  - a. Traducción, adaptación transcultural y validación del cuestionario CDQ a la población española.
  - b. Evaluar la HRQoL en pacientes celíacos en España.
  - c. Analizar los factores que afectan a la HRQoL en la subpoblación adolescente.

## REFERENCIAS

- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A.** (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 583–613.
- Bai, J. C., & Ciacci, C.** (2017). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(9), 755–768.
- Bascuñán, K. A., Vespa, M. C., & Araya, M.** (2017). Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 449–459.
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., de Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A.** (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1), 142.
- Zammit, S. C., Sanders, D. S., & Sidhu, R.** (2020). Refractory coeliac disease: what should we be doing different?. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(3), 215–222.
- Comino, I., Real, A., de Lorenzo, L., Cornell, H., López-Casado, M. Á., Barro, F., ... & Sousa, C.** (2011). Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*, 60(7), 915–922.
- Comino, I., Fernández-Bañares, F., Esteve, M., Ortigosa, L., Castillejo, G., Fambuena, B., Ribes-Koninckx, C., Sierra, C., Rodríguez-Herrera, A., Salazar, J. C., Caunedo, Á., Marugán-Miguelsanz, J. M., Garrote, J. A., Vivas, S., lo Iacono, O., Nuñez, A., Vaquero, L., Vegas, A. M., Crespo, L., ... Sousa, C.** (2016). Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *American Journal of Gastroenterology*, 111(10), 1456–1465.
- Comino, I., Real, A., de Lourdes Moreno, M., Montes, R., Cebolla, Á., & Sousa, C.** (2013). Immunological determination of gliadin 33-mer equivalent peptides in beers as a specific and practical analytical method to assess safety for celiac patients. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(4), 933–943.
- Comino, I., Real, A., Vivas, S., Síglez, M. Á., Caminero, A., Nistal, E., Casqueiro, J., Rodríguez-Herrera, A., Cebolla, Á., & Sousa, C.** (2012). Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(3), 670–677.
- Comino, I., Segura, V., Ortigosa, L., Espín, B., Castillejo, G., Garrote, J. A., Sierra, C., Millán, A., Ribes-Koninckx, C., Román, E., Rodríguez-Herrera, A., Díaz, J., Silvester, J. A., Cebolla, Á., & Sousa, C.** (2019). Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(12), 1484–1492.
- Costa, A. F., Sugai, E., Temprano, M. de la P., Niveloni, S. I., Vázquez, H., Moreno, M. L., Domínguez-Flores, M. R., Muñoz-Suano, A., Smecuol, E., Stefanolo, J. P., González, A. F., Cebolla-Ramírez, A., Mauriño, E., Verdú, E. F., & Bai, J. C.** (2019). Gluten immunogenic peptide excretion detects dietary transgressions in treated celiac disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 25(11), 1409–1420.
- Coto, L., Mendía, I., Sousa, C., Bai, J. C., & Cebolla, A.** (2021). Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 27(37), 6306–6321.
- de Lourdes Moreno, M., Muñoz-Suano, A., López-Casado, M. Á., Torres, M. I., Sousa, C., & Cebolla, Á.** (2016). Selective capture of most celiac immunogenic peptides from hydrolyzed gluten proteins. *Food Chemistry*, 205, 36–42.

- Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Leserman, J., Lewis, S., Lee, A., Bangdiwala, S. I., Green, P. H. R., & Drossman, D. A.** (2010). The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(6), 666–675.
- Fernández Miaja, M., Díaz Martín, J. J., Jiménez Treviño, S., Suárez González, M., & Bousoño García, C.** (2021). Estudio de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes celíacos. *Anales de Pediatría*, 94(6), 377–384.
- Fernández-Bañares, F., Beltrán, B., Salas, A., Comino, I., Ballester-Clau, R., Ferrer, C., Molina-Infante, J., Rosinach, M., Modolell, I., Rodríguez-Moranta, F., Arau, B., Segura, V., Fernández-Salazar, L., Santolaria, S., Esteve, M., & Sousa, C.** (2021). Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *American Journal of Gastroenterology*, 116(5), 1036–1043.
- Freeman HJ.** (2017). Mucosal recovery and mucosal healing in biopsy-defined adult celiac disease. *International Journal of Celiac Disease*, 5(1), 14–18.
- Gerasimidis, K., Zafeiropoulou, K., Mackinder, M., Ijaz, U. Z., Duncan, H., Buchanan, E., Cardigan, T., Edwards, C. A., McGrogan, P., & Russell, R. K.** (2018). Comparison of Clinical Methods With the Faecal Gluten Immunogenic Peptide to Assess Gluten Intake in Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 67(3), 356–360.
- Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W. F., & Stein, J.** (2007). Development and Validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a Disease-specific Health-related Quality of Life Measure for Adult Patients With Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(2), 157–166.
- Hujoel, I. A., & Murray, J. A.** (2020). Refractory Celiac Disease. *Current Gastroenterology Reports*, 22(4), 18.
- Husby, S., & Bai, J. C.** (2019). Follow-up of celiac disease. *Gastroenterology Clinics*, 48(1), 127-136.
- Husby, S., Murray, J. A., & Katzka, D. A.** (2019). AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*, 156(4), 885–889.
- Karimi, M., & Brazier, J.** (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *PharmacoEconomics*, 34(7), 645–649.
- Laserna-Mendieta, E. J., Casanova, M. J., Arias, Á., Arias-González, L., Majano, P., Mate, L. A., Gordillo-Vélez, C. H., Jiménez, M., Angueira, T., Tébar-Romero, E., Carrillo-Ramos, M. J., Tejero-Bustos, M. Á., Gisbert, J. P., Santander, C., & Lucendo, A. J.** (2020). Poor Sensitivity of Fecal Gluten Immunogenic Peptides and Serum Antibodies to Detect Duodenal Mucosal Damage in Celiac Disease Monitoring. *Nutrients*, 13(1), 98.
- Mahadev, S., Murray, J. A., Wu, T.-T., Chandan, V. S., Torbenson, M. S., Kelly, C. P., Maki, M., Green, P. H. R., Adelman, D., & Lebwohl, B.** (2017). Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(8), 1084–1093.
- Makharia, G. K., Chauhan, A., Singh, P., & Ahuja, V.** (2022). Epidemiology of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56, S3-S17.
- Meyer, S., & Lamash, L.** (2021). Illness Identity in Adolescents With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 72(2), e42–e47.
- Moreno, M. de L., Cebolla, A., Muñoz-Suano, A., Carrillo-Carrion, C., Comino, I., Pizarro, Á., León, F., Rodríguez-Herrera, A., & Sousa, C.** (2017). Detection of gluten

immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*, 66(2), 250–257.

- Morón, B., Bethune, M. T., Comino, I., Manyani, H., Ferragud, M., López, M. C., Cebolla, Á., Khosla, C., & Sousa, C.** (2008). Toward the Assessment of Food Toxicity for Celiac Patients: Characterization of Monoclonal Antibodies to a Main Immunogenic Gluten Peptide. *PLoS ONE*, 3(5), e2294.
- Porcelli, B., Ferretti, F., Cinci, F., Biviano, I., Santini, A., Grande, E., Quagliarella, F., Terzuoli, L., Bacarelli, M. R., Bizzaro, N., Vascotto, M., & Marini, M.** (2020). Fecal gluten immunogenic peptides as indicators of dietary compliance in celiac patients. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 66(3).
- Real, A., Comino, I., Moreno, M. D. L., López-Casado, M. Á., Lorite, P., Torres, M. I., ... & Sousa, C.** (2014). Identification and in vitro reactivity of celiac immunoactive peptides in an apparent gluten-free beer. *PloS one*, 9(6), e100917.
- Rishi, A. R., Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A.** (2016). Refractory celiac disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 10(4), 537-546.
- Roca, M., Donat, E., Masip, E., Crespo-Escobar, P., Cañada-Martínez, A. J., Polo, B., & Ribes-Koninckx, C.** (2021). Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *European Journal of Nutrition*, 60(4), 2131–2140.
- Rodrigo, L., Pérez-Martínez, I., Lauret-Braña, E., & Suárez-González, A.** (2018). Descriptive Study of the Different Tools Used to Evaluate the Adherence to a Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 10(11).
- Ruiz-Carnicer, Á., Garzón-Benavides, M., Fombuena, B., Segura, V., García-Fernández, F., Sobrino-Rodríguez, S., Gómez-Izquierdo, L., Montes-Cano, M. A., Rodríguez-Herrera, A., Millán, R., Rico, M. C., González-Naranjo, C., Bozada-García, J. M., Díaz, J., Coronel-Rodríguez, C., Espín, B., Romero-Gómez, M., Cebolla, Á., Sousa, C., ... Pizarro, Á.** (2020). Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(5), 1240–1251.
- Segura, V., Ruiz-Carnicer, Á., Sousa, C., & Moreno, M. de L.** (2021). New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients*, 13(7), 2146.
- Silvester, J. A., Comino, I., Rigaux, L. N., Segura, V., Green, K. H., Cebolla, A., Weiten, D., Dominguez, R., Leffler, D. A., Leon, F., Bernstein, C. N., Graff, L. A., Kelly, C. P., Sousa, C., & Duerksen, D. R.** (2020). Exposure sources, amounts and time course of gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 52(9), 1469–1479.
- Silvester, J. A., Graff, L. A., Rigaux, L., Walker, J. R., & Duerksen, D. R.** (2016). Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(6), 612–619.
- Stefanolo, J. P., Tálamo, M., Dodds, S., de la Paz Temprano, M., Costa, A. F., Moreno, M. L., Pinto-Sánchez, M. I., Smecuol, E., Vázquez, H., Gonzalez, A., Niveloni, S. I., Mauriño, E., Verdu, E. F., & Bai, J. C.** (2021). Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(3), 484-491.e1.
- Veeraraghavan, G., Therrien, A., Degroote, M., McKeown, A., Mitchell, P. D., Silvester, J. A., Leffler, D. A., Leichtner, A. M., Kelly, C. P., & Weir, D. C.** (2021). Non-

responsive celiac disease in children on a gluten free diet. *World Journal of Gastroenterology*, 27(13), 1311–1320.

**Wieser, H., Ruiz-Carnicer, Á., Segura, V., Comino, I., & Sousa, C.** (2021). Challenges of Monitoring the Gluten-Free Diet Adherence in the Management and Follow-Up of Patients with Celiac Disease. *Nutrients*, 13(7), 2274.

**Woodward J.** Improving outcomes of refractory celiac disease-current and emerging treatment strategies. *Clin Exp Gastroenterol.* (2016) 9:225–36.

**Zingone, F., Swift, G. L., Card, T. R., Sanders, D. S., Ludvigsson, J. F., & Bai, J. C.** (2015). Psychological morbidity of celiac disease: A review of the literature. *United European Gastroenterology Journal*, 3(2), 136-145.



## **CAPÍTULO 4 .**

### **Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker**

Front Med (Lausanne). 2021 Jan 18;7:601854. doi:  
10.3389/fmed.2020.601854







# Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker

María de Lourdes Moreno<sup>1</sup>, Diego Sánchez-Muñoz<sup>2</sup>, David Sanders<sup>3</sup>, Alfonso Rodríguez-Herrera<sup>4\*</sup> and Carolina Sousa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain, <sup>2</sup> Área de Digestivo y Endoscopias, Hospital Sagrado Corazón, Sevilla, Spain, <sup>3</sup> Gastroenterology and Liver Unit, Royal Hallamshire Hospital & University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom, <sup>4</sup> St. Luke's General Hospital Kilkenny & UCD School of Medicine, University College Dublin, Kilkenny, Ireland

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Fernando Gomollón,  
University of Zaragoza, Spain

### Reviewed by:

Edgardo Smecuol,  
Hospital Udaondo, Argentina  
Alfredo J. Lucendo,  
Hospital General de Tomelloso, Spain

### \*Correspondence:

Alfonso Rodríguez-Herrera  
a.rodruizehrrera@hse.ie

### Specialty section:

This article was submitted to  
Gastroenterology,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

**Received:** 01 September 2020

**Accepted:** 13 November 2020

**Published:** 18 January 2021

### Citation:

Moreno ML, Sánchez-Muñoz D, Sanders D, Rodríguez-Herrera A and Sousa C (2021) Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker. *Front. Med.* 7:601854. doi: 10.3389/fmed.2020.601854

Refractory celiac disease (RCD) involves T-lymphocyte activation despite supposed absence of gluten exposure. Assessing dietary adherence is the cornerstone of RCD diagnosis, but available diagnostic tools fail to monitor gluten-free diet (GFD). A recently acknowledged GFD biomarker is gluten immunogenic peptides (GIP) in urine. This study assessed urine GIP to verify whether RCD patients could be reclassified as “exposed to gluten.” Three out of four RCD patients had at least two positive-GIP urine samples in a follow-up of 3 months, demonstrating gluten exposure. Urine GIP may enable the accurate RCD verification and decrease overuse of immunosuppressants, increasing cost effectiveness.

**Keywords:** celiac disease, refractory celiac disease, gluten-free diet (GFD), gluten immunogenic peptides, urine test

## INTRODUCTION

Non-responsive celiac disease (NRCD) includes patients characterized by persistent clinical symptoms and histological damage after a supposed gluten-free diet (GFD) of at least 12 months. Although dietary factors such as fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs), lactose or fructose intolerance, and bacterial overgrowth have been proposed as etiologies of NRCD and may explain persistent symptoms (1), the most common cause is continued or occasional gluten ingestion, present in up to 50% of patients, which also determines histological damage (2). Once gluten ingestion and associated celiac disease (CD) conditions are excluded, a small proportion of cases (0.3–10% of all CD patients) exhibit persistent or recurrent small-intestinal villous atrophy, with malabsorption symptoms. This condition is called refractory celiac disease (RCD) (3), divided into type 1 and type 2 depending on the presence of clonal/aberrant intraepithelial lymphocytes. Accumulated mortality of RCD2 reaches 55%, even with the use of immunosuppressive therapy (4, 5).

Despite the clinical importance and economic significance of appropriate RCD diagnosis, the condition is overdiagnosed because ongoing gluten exposure is very likely (6). Existing diagnostic criteria for RCD have significant potential for variable interpretation. A potential method for differentiating between lack of adherence and “true” RCD patients is to check celiac serology, such as titers of anti-transglutaminase antibodies (anti-tTG Abs) (7). However, published data suggest that serology lacks sensitivity, while questionnaires have low clinical usefulness when assessing dietary adherence (8). Recent studies have shown that ~24% of the celiac patients

on a GFD exhibited Marsh II–III mucosal damage. Among this population, between 60 and 80% were asymptomatic and exhibited negative serology and appropriate GFD adherence based on the questionnaire (9, 10). The small bowel biopsy is considered the “gold standard” method for CD diagnosis. However, because of its invasiveness, relative risk, and cost (especially in asymptomatic patients), it is not a method recommended in practice guidelines for monitoring disease (8).

Misdiagnosing RCD in patients with poor GFD adherence significantly increases costs of care and duration of patient follow-up. However, no surrogate markers of ongoing gluten ingestion are available (9). Establishing gluten consumption is the cornerstone of RCD management. Recent studies reported that GFD adherence could be assessed through detecting gluten immunogenic peptides (GIP) in urine from patients with CD (9, 11). The European Society for the Study of Celiac Disease and the Spanish Health Ministry have included GIP detection as a method for determining GFD adherence in their guidelines (12, 13). Additionally, recent RCD reviews recommend GIP excretion tests to exclude gluten contamination in diagnoses (14, 15). This study aimed to assess how well urine GIP can act as a GFD biomarker to discriminate between “true” RCD and gluten exposure.

## METHOD

### Study Design and Approval

A prospective study including patients diagnosed with RCD was performed between January 2013 and December 2017 at Sagrado Corazón Hospital (Seville, Spain).

Inclusion criteria comprised the presence of villous abnormalities or malabsorption symptoms after at least 12 months with GFD, regardless of negative anti-endomysium or anti-tTG Abs in some cases. Associated CD conditions were ruled out with breath tests for *Helicobacter pylori*, hydrogen–methane breath tests for lactose/fructose intolerance and bacterial overgrowth, colon biopsies using colonoscopy, magnetic resonance enterography, as well as small-bowel capsule endoscopy.

Ethical approval was obtained from the Regional Ethical Review Board. All participants received debriefing in advance and provided written consent.

### Case Series

#### Patient n° 1

A 26-year-old healthy female patient with chronic diarrhea was diagnosed with CD in November 2016, with positive serology and Marsh II villous atrophy. Even though she had an initial good response to GFD, CD symptoms started later. Rechecked for villous atrophy in August 2018, duodenal biopsies revealed persistence of Marsh II villous atrophy. Azathioprine 100 mg daily was introduced but was withdrawn due to gastrointestinal intolerance.

#### Patient n° 2

A 31-year-old healthy female patient with dyspeptic symptoms was diagnosed with CD in December 2017, with positive anti-tTG Abs and Marsh IIIa in duodenal biopsy. GFD was started with clinical response but persistence of elevated antibodies. New duodenal biopsy was taken in June 2019 showing Marsh IIIa. Azathioprine 150 mg daily was introduced.

#### Patient n° 3

A 72-year-old female with hypertension and type II diabetes was diagnosed in January 2013 with CD (Marsh IIIa villous atrophy) due to chronic diarrhea and positive anti-tTG Abs. She did not respond to GFD, and prednisone 40 mg plus azathioprine 100 mg daily were started, with complete clinical and serological response. One year after response was achieved; the patient was admitted to the hospital due to diarrhea and weight loss. A new duodenal biopsy sample was taken in February 2014, showing Marsh IIIa villous atrophy. Azathioprine dosage was increased up to 150 mg daily and corticosteroids were reintroduced increasing up to 60 mg prednisone, achieving complete response. In November 2016, she was diagnosed with rheumatoid arthritis, starting prednisone 60 mg daily and adalimumab 40 mg.

#### Patient n° 4

A 76-year-old male with hypertension was diagnosed with CD in March 2017 showing positive anti-tTG Abs and Marsh IIIb villous atrophy. Weight loss and diarrhea were continuously present despite GFD, and prednisone 60 mg daily was introduced for 2 weeks with slow withdrawal afterward. Although symptoms disappeared initially, after corticosteroids treatment was finished, it came back again. A new upper gastrointestinal endoscopy with duodenal biopsies was performed in March 2018, showing Marsh IIIb villous atrophy. RCD diagnosis was established, starting therapy with prednisone 60 mg plus azathioprine 150 mg daily, withdrawing prednisone after 8 weeks.

### Duodenal Mucosa Evaluation

In this work, four to six endoscopic biopsies of the distal duodenum were processed. The study and quantification of intraepithelial lymphocytes (IEL) were performed by immunohistochemistry using automated platform Leica BOND-III. The proportion and distribution of the IEL along the glands were determined in all the biopsies. The mucosal specimens were graded independently according to the Marsh–Oberhuber’s classification. Biopsies were interpreted by expert gastrointestinal pathologists (blinded to the clinical data). We used the cutoff of  $\geq 40$  IEL/100 enterocytes for the Marsh classification.

### Urine Collection

Subjects were instructed to collect urine samples in a sealed container after recording their food intake for 4 days. Specimens were dropped off within 24 h of collection and were kept at  $-20^{\circ}\text{C}$  at all times until processing. First, urine sample collection was carried out just after the medical appointment without prior notice. The remaining urines were requested by phone the day before the appointment during 2 months.

## Gluten Peptide Concentration

Urine samples were centrifuged at  $4,500 \times g$  for 5 min and the supernatant mixed 50% with TFA and then centrifuged 10 min at  $2,500 \times g$ . The resultant supernatant was concentrated and cleaned up using SPE. SampliQ C18 cartridges (Agilent; Wilmington, DE, USA) were preconditioned following manufacturer's recommendations. The resultant supernatants from urine samples were applied to the cartridge, and the target compounds were eluted with 0.5–1 ml of phosphate-buffered saline for further use in G12 immunochromatographic assays (11).

## Lateral Flow Immunoassays for Detection of GIP

Lateral flow immunoassays in urines were performed for detection of GIP (Biomedal S.L., Spain) as described in Moreno et al. (11). A control antibody–antigen reaction is generated to confirm the correct flow and conditions for antibody binding, which generates a green line to indicate correct test performance. Visual positive results are revealed by two lines (red and green), and negative results are indicated by a single green line.

## Dietary Questionnaire

All patients were instructed to follow specific gluten dietary restrictions. A structured interview was performed to record all foods ingested on the 4 days prior to urine sampling. Patients were encouraged to be explicit about foods, brands consumed, management strategies and food processing. The degree of adherence was estimated by an expert nutritionist as follows: (1) patients non-adherent to the diet, which ensured the ingestion of at least a portion of pasta, bread, or whole grain of cereals like wheat, barley, and rye per day and (2) patients with no evidence of transgression.

## RESULTS AND DISCUSSION

We examined four adult patients diagnosed with RCD type 1 through current guidelines. These included a lack of response after strict GFD treatment for at least 12 months, along with the excluding other explanations of symptoms and intestinal injury mentioned above. Three out of four RCD patients exhibited negative anti-endomysium or anti-tTG Abs upon follow-up. Patients were given azathioprine or prednisone as immunosuppressants, with subsequent tapering off.

The time elapsed between diagnosis and reevaluation biopsies takes at least 12 months. All duodenal histologies exhibited abnormalities, Marsh II (crypt hyperplasia) and Marsh III (mucosal atrophy). An increase in CD8+ T lymphocytes in villi and increase in crypt mitotic activity were found in patient n°1. Biopsies of the rest of the patients showed elongation of the length of the crypts, expansion of the lamina propria, and infiltrated CD8+ IEL.

Urine from patients was tested for GIP using G12 immunochromatographic strips (11). Each subject provided one urine sample monthly for 3 months. They were asked to record a structured food questionnaire to note the consumption of

gluten-containing foods. A nutritionist in the management of CD and the GFD carefully reviewed each of the questionnaires.

Three patients presenting histologically abnormal duodenal biopsy and CD symptoms showed positive GIP urines demonstrating gluten ingestion. Two out of the three patients had two positive GIP urines out of three samples, and the other patient had all positive GIP urines. They were therefore reclassified as gluten exposed rather than “true” RCD, and immunosuppressant treatment was unnecessary. Patients were referred to a nutritional interview by a specialist and urged to self GIP determination for the total control of the GFD. After the nutritional intervention, no patient showed GIP in any of the samples collected in subsequent medical appointments.

The remaining patient, a 76-year-old man with a background of hypertension, showed progress differently. In March 2017, he was diagnosed with CD through positive anti-tTG Abs and Marsh IIIb villous atrophy. After initial diagnosis, he experienced continuous weight loss and diarrhea despite GFD. He was started on a daily dose of 60 mg prednisone for 2 weeks, with slow tapering afterward. Symptoms subsided, but relapsed after discontinuing the steroid. At 12 months after initial diagnosis, we performed upper gastrointestinal endoscopy and duodenal biopsies, revealing Marsh IIIb villous atrophy. All samples from the patient exhibited persistently negative GIP, fulfilling the criteria for classification as “true” RCD. He was started on a daily course of 60 mg of prednisone plus 150 mg of azathioprine, with prednisone discontinued after 8 weeks. The patient remained asymptomatic, and anti-tTG Abs were negative at 18 months after initial diagnosis.

GIP is the first tool to objectively quantify exposure to gluten. However, as patient knowledge of the test increases, it is possible for patients to adopt short periods of adherence prior to testing/clinic appointments in order to achieve a negative test. Further work is required to clarify the role of GIP in RCD.

## CONCLUSIONS

GIP detection allows us to accurately reclassify patients diagnosed with RCD as those exposed to gluten and those with an ongoing intestinal inflammation despite clear absence of gluten exposure (urine GIP persistently negative). This method is non-invasive and easy to perform, with potentially high convenience for patients, along with cost and time saving. Patients reclassified as not requiring drug treatment would also be spared iatrogenic damage from immunosuppression.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Celifluid. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MLM, DS-M, AR-H, and CS conceptualized the study. MLM and DS-M contributed to the methodology and contributed to the formal analysis. MLM and CS wrote and prepared the original draft. MLM, AR-H, and CS wrote, reviewed, and edited the manuscript. DS, AR-H, and CS supervised the study. CS acquired

the funding. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## FUNDING

This research was funded by the Ministry of Economy and Competitiveness, grant number SAF2017-83700-R.

## REFERENCES

1. Testa A, Imperatore N, Rispo A, Rea M, Tortora R, Nardone OM, et al. Beyond irritable bowel syndrome: the efficacy of the low fodmap diet for improving symptoms in inflammatory bowel diseases and celiac disease. *Dig Dis*. (2018) 36:271–80. doi: 10.1159/000489487
2. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. (2010) 59:547–57. doi: 10.1136/gut.2009.195131
3. Penny HA, Baggus EMR, Rej A, Snowden JA, Sanders DS. Non-responsive coeliac disease: a comprehensive review from the NHS England National centre for refractory coeliac disease. *Nutrients*. (2020) 12:216. doi: 10.3390/nu12010216
4. Al-Bawardy B, Barlow JM, Vasconcelos RN, Kim ST, Bruining DH, Hansel SL, et al. Cross-sectional imaging in refractory celiac disease. *Abdom Radiol*. (2017) 42:389–95. doi: 10.1007/s00261-016-1032-0
5. Zhu J, Mulder CJJ, Dieleman LA. Celiac disease: against the grain in gastroenterology. *J Can Assoc Gastroenterol*. (2019) 2:161–9. doi: 10.1093/jcag/gwy042
6. Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease-current and emerging treatment strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. (2016) 9:225–36. doi: 10.2147/CEG.S87200
7. Volta U, Caio G, De Giorgio R. Mistakes in refractory coeliac disease and how to avoid them. *UEG Education*. (2019) 19:15–8.
8. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology*. (2017) 153:689–701. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.015
9. Ruiz-Carnicer A, Garzón-Benavides M, Fombuena B, Segura V, García-Fernández F, Sobrino-Rodríguez S, et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. (2020) 112:1240–51. doi: 10.1093/ajcn/nqaa188
10. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, Sousa C, Duerksen DR. Most patients with celiac disease on gluten-free diets consume measurable amounts of gluten. *Gastroenterology*. (2020) 158:1497–9. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.016
11. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. (2017) 66:250–7. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148
12. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. (2019) 7:583–613. doi: 10.1177/2050640619844125
13. Protocol for the early diagnosis of celiac disease. Ministry of Health, Social Services and Equality. Canary Health Service Evaluation Service (SESCS) (2018). Available online at: <https://www.msccs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
14. Hujuel IA, Murray JA. Refractory celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. (2020) 22:18. doi: 10.1007/s11894-020-0756-8
15. Chetcuti S, Sanders DS, Sidhu, R. Refractory coeliac disease: what should we be doing different? *Curr Opin Gastroenterol*. (2020) 36:215–22. doi: 10.1097/MOG.0000000000000628

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Moreno, Sánchez-Muñoz, Sanders, Rodríguez-Herrera and Sousa. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



## **CAPÍTULO 5 .**

### **Quality of Life in Teenagers and Adults With Coeliac Disease: From Newly Spanish Coeliac Disease Questionnaire Validation to Assessment in a Population-Based Study**

Front Nutr. 2022 May 31;9:887573. doi:  
10.3389/fnut.2022.887573.







# Quality of Life in Teenagers and Adults With Coeliac Disease: From Newly Spanish Coeliac Disease Questionnaire Validation to Assessment in a Population-Based Study

María de Lourdes Moreno<sup>1</sup>, Diego Sánchez-Muñoz<sup>2</sup> and Carolina Sousa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Seville, Spain, <sup>2</sup> Instituto Digestivo, Hospital Sagrado Corazón, Seville, Spain

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Renata Puppini Zandonadi,  
University of Brasilia, Brazil

### Reviewed by:

Priscila Farage,  
Universidade Federal de Goiás, Brazil  
Ana Luisa Falcomer,  
University of Brasilia, Brazil

### \*Correspondence:

Carolina Sousa  
csoumar@us.es

### Specialty section:

This article was submitted to  
Clinical Nutrition,  
a section of the journal  
Frontiers in Nutrition

Received: 02 March 2022

Accepted: 27 April 2022

Published: 31 May 2022

### Citation:

Moreno ML, Sánchez-Muñoz D  
and Sousa C (2022) Quality of Life  
in Teenagers and Adults With Coeliac  
Disease: From Newly Spanish Coeliac  
Disease Questionnaire Validation  
to Assessment in a Population-Based  
Study. *Front. Nutr.* 9:887573.  
doi: 10.3389/fnut.2022.887573

**Background:** Coeliac disease (CD) is an immune-mediated systemic disorder elicited by the ingestion of gluten in genetically predisposed individuals. Gluten restriction in CD sufferers leads to numerous limitations in various aspects of daily life and can significantly impact the quality-of-life (QoL). The specific and widely used Coeliac Disease Questionnaire (CDQ) is an excellent tool to evaluate QoL in patients with CD, assessing physical, psychological, and social domains. This questionnaire is unavailable in Spain. Therefore, our study is the first to translate, culturally adapt, validate, and apply the Spanish version of CDQ to a representative sample of Spanish teenagers and adults with CD.

**Methods:** A total of 153 CD participants with biopsy-proven and self-reported gluten-free adherence were included in the cross-sectional study, which included four stages: (1) translation and retranslation of the French CDQ version into Spanish; (2) cultural adaptation and semantic evaluation; (3) CDQ validation through the internal consistency determination and reproducibility of the QoL; and (4) application of the questionnaire to Spanish teenagers and adults with CD and estimation of QoL using EQ-5D.

**Results:** The internal consistency and test–retest reliability of the Spanish CDQ were satisfactory and no ceiling or floor effects were detected. Significant correlations were identified between the CDQ scales, and the instrument for validation covering similar dimensions of the QoL was identified. The mean CDQ total score was  $131.03 \pm 24.1$ , and the social domain had the highest rating. There was no correlation between the time spent on a gluten-free diet and QoL. A significantly higher QoL score was reported among males and adolescents in the 15–17 age groups.

**Conclusion:** The newly Spanish CDQ is an appropriate tool to assess the QoL of the teenager and adult patients with CD. This study highlights the importance of identifying the affected scales to address actions to reduce the impact of the gluten-free diet burden of the coeliac patients and maintain public health regulations that support patients with chronic diseases such as CD.

**Keywords:** coeliac disease, gluten-free diet, quality of life, questionnaire, validation, EQ-5D

## INTRODUCTION

Coeliac disease (CD) is an immune-mediated systemic disorder elicited by the ingestion of gluten that affects 1% of the world's population and can develop throughout life (1, 2). CD is triggered by the dietary gluten in genetically predisposed individuals, causing damage to the small intestinal villi, leading to decreased functionality of the intestinal surface and malabsorption of nutrients (3). The cornerstone of treatment for CD is a strict, lifelong, gluten-free diet (GFD). However, it is difficult to maintain a strict oral diet for life because the ubiquitous nature of gluten and the cross-contamination of gluten can occur at many stages of food production, from the factories, and also handcraft enterprises, restaurants, and even in households (4). Therefore, the challenge of GFD leads to numerous limitations in patients with CD in various aspects of daily life, including traveling, shopping, and eating out, which can significantly affect the patient's quality-of-life (QoL) (5–7). Previous studies have reported a significant psychological impact, anxiety, and depression as ongoing issues in CD (8).

The analysis of patient-reported outcomes in chronic diseases has been proposed as a multidimensional measure of physical and mental health (9). In particular, the analysis of health-related quality-of-life (HRQoL) has attracted growing interest to help clinicians and public health officials understand the holistic burden of diseases, such as CD (10). Moreover, the perception of HRQoL is essential for the evaluation and implementation of measures that can reduce the burden on affected patients. There are two main types, generic and specific questionnaires. Generic questionnaires measure the daily life aspects of HRQoL in patients who have several conditions, whereas specific questionnaires focus on specific aspects related to the disease and its treatment (11). Generic self-administered questionnaires are mostly used as indicators for HRQoL, including the EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) and Short Form-36 Health Survey (SF-36) (12, 13). The EQ-5D is the preferred preference-based instrument to measure HRQoL in several countries as provides a simple and easy-to-use alongside and is readily valued by the general population (14). The EQ-5D describes health status in five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression, and converted raw ratings of QoL (15).

The CD-specific QoL questionnaires take into consideration the situational circumstances of adhering to GFD and, for adult patients with CD include the Coeliac Disease Questionnaire (CDQ) (16) and the Coeliac Disease Quality-of-Life (CD-QoL) surveys (17). The CDQ differs from the CD-QoL in that it incorporates a specific domain of gastrointestinal symptoms and

focuses on psychological wellbeing (emotions and worries) and social functioning, while the CD-QoL employs a need-based model. However, a questionnaire adaptation to the cultural, socioeconomic, and language environment of the area to be implemented is mandatory to produce semantically equivalent versions and maintain measurement properties across language versions and thereby allow data from different language groups to be compared and/or pooled. To date, in Spain, only CD-QoL has been adapted and validated by comparison with EQ-5D (18). The CDQ original version is from Germany, since then has been adapted and validated in France, Turkey, Italy, Iran, and more recently in Argentina with good psychometric properties (19–23). The CDQ also has been adapted and validated in Brazil and Poland (24, 25). However, all the published studies have used SF-36 as an assessment of HRQoL despite the preferred EQ-5D and did not include an interesting group of adolescents and youth population without close parental supervision, unlike children. Therefore, our study aimed for the first time to translate, culturally adapt, validate, and apply the Spanish CDQ version and estimate the HRQoL using EQ-5D in a representative sample of the Spanish teenagers and adults with CD. We work on the French version of CDQ to Spanish due to its excellent validation value and lifestyle proximity.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design and Population

The cross-sectional study involved four defined steps schematized in **Figure 1** as follows: (1) translation and retranslation of the French version of CDQ into Spanish; (2) cultural adaptation and semantic evaluation; (3) validation of CDQ through the internal consistency determination and reproducibility of the QoL; and (4) application of the questionnaire to Spanish adult and adolescent patients with CD and statistical analysis. A study that included patients with CD was conducted between October 2020 and September 2021 by the Gastroenterology Unit in two hospitals in southern Spain (Sevilla and Algeciras).

The inclusion criteria were as follows: age > 15 years, biopsy-proven CD diagnosis, and self-reported adherence to a GFD. Demographic characteristics were collected: sex, time on the GFD (< 2, 2–5, and > 2 years), level of education, and professional status (**Table 1**).

The exclusion criteria included the inability to complete all the items questioned and refusing to sign the informed consent form. A total of 153 participants with CD (95 females and 58 males, age

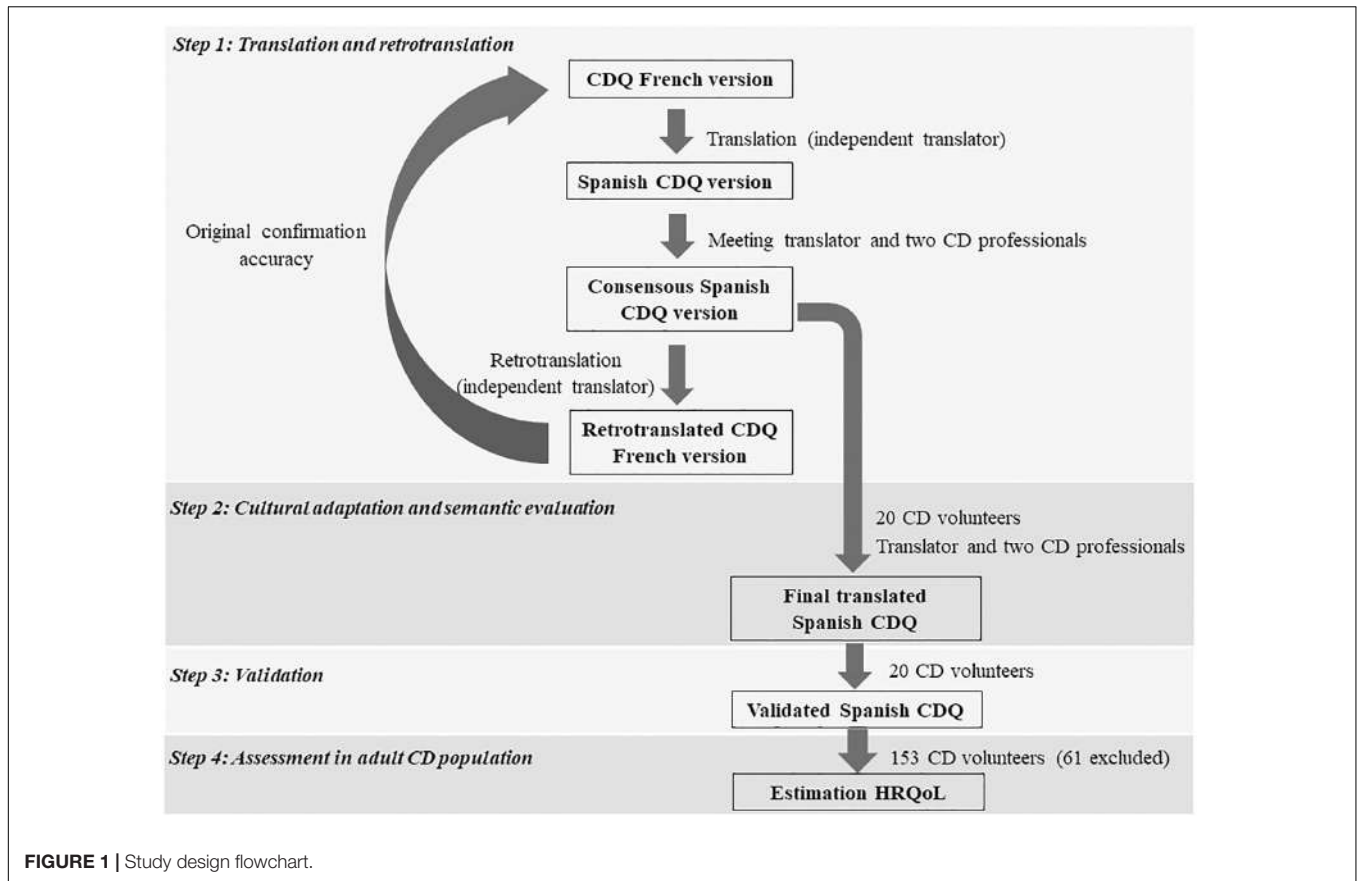


FIGURE 1 | Study design flowchart.

TABLE 1 | Sociodemographic and medical data of patients.

Variable		n (%)
Age (mean ± SD) in years	29.83 ± 14.64	
Age	15–17 years	20 (21.7)
	18–25 years	24 (26.1)
	26–59 years	42 (45.7)
	<60 years	6 (6.5)
Sex	Male	37 (40.2)
	Female	55 (59.8)
Time on GFD	<2 years	55 (59.8)
	2–5 years	37 (40.2)
	>5 years	27 (29.3)
Level of educational attainment	Primary	5 (5.4)
	Secondary	36 (39.1)
	University	51 (55.4)
Occupational status	Employee	35 (38.0)
	Retired	6 (6.8)
	Household	1 (1.1)
	Student	40 (43.5)
	Unemployed	10 (10.9)

GFD, gluten-free diet.

range 15–78 years) were randomly enrolled. Ethical approval was obtained from the Regional Ethics Review Board (0504-N-19). All the participants received a debriefing in advance and written

consent was obtained from all the adult patients and parents or legal guardians in the case of adolescents.

### Translation and Retranslation

The CDQ was translated from French to Spanish by an external independent translator unrelated to medical staff. After translation, two health professionals specializing in CD met with the translator and integrated views and discrepancies. Subsequently, a retrotranslation of the Spanish questionnaire into French was carried out to confirm its accuracy.

### Cultural Adaptation, Semantic Evaluation, and Validation

The widely used Delphi method was used for cultural adaptation and semantic evaluation. To assess whether the translated questionnaire was interpreted in our geographical, cultural, and social contexts, 20 CD volunteers were recruited in the Digestive Specialties Institute of Algeciras (Spain). The sample size calculation for the pilot study was performed after review of the populations in the previous studies and the minimum proportion in the reference groups were assumed to be 0.04. Accepting an expected difference of 0.06, with an alpha risk of 5%, a beta risk of 20% (80% of statistical power), and a loss rate of 10%, the sample size needed was 20 subjects. The calculation was made using the tool GRANMO v7.12 April 2012 (Institut Municipal d’Investigació Mèdica, Barcelona, Spain). Although

these initial questionnaires were not included in the analysis, these patients were also asked to fill out a new questionnaire afterward in the validation phase. The Spanish-translated CDQ version was administered to answer the following questions on each CDQ item: (1) Is the question well understood? (2) Do the questions have a single meaning? and (3) Would you change any words or group of words to provide a better understanding of the question? in which the possible answer was “yes” or “no,” providing a free text to explain if the answer was “no.” Finally, a subheading with suggestions is available. Subsequently, the two doctors met again together with the translator to provide the final translated CDQ.

To validate Spanish version of the CDQ, test–retest reliability, internal consistency, and ceiling/floor effects were calculated. The Spearman’s rank correlation coefficient was used to analyze test–retest reliability and the Cronbach’s coefficient alpha was used as an adequate measure of internal consistency. Alpha values between 0.70 and 0.95 were considered acceptable (26). The identification of floor and ceiling effects indicates the ability of the questionnaire to distinguish between respondents at the extreme ends of the scale. Floor and ceiling effects were assessed by dimension and considered as significant ( $\geq 15\%$ ), moderate (10 to  $< 15\%$ ), minor (5 to  $< 10\%$ ), and negligible ( $< 5\%$ ) (27) in relation to the participants scored the highest or lowest possible score.

The Spanish version of the CDQ was held as shown in **Figure 1**. Although the original version was the German, we chose the French version due to its excellent validation value, as well as its proximity to the Spanish since Mediterranean culture and lifestyle are the opposite of the German’ culture and lifestyle. After various stages, the translator and health professionals provided the final translated CDQ (**Supplementary Material**).

## Spanish Coeliac Disease Questionnaire Application

The Spanish CDQ version comprising 28 questions was classified into four subscales as follows: gastrointestinal area, emotional, social, and worries. Each of the 28 questions presented a Likert-type answer model with seven possible answers, where score 1 considers “the worst possible state,” while score 7 is “the best possible state.” The maximum overall score was established at 196 points, with a maximum score on each subscale of 49 points (16). The CDQ was sent through Google Forms application.

## The EuroQol 5-Dimensions Survey

The EQ–5D survey comprised five questions on mobility, self-care, ability to perform daily activities, presence of pain or discomfort, and presence of anxiety and depression symptoms with three possible answers for each item (1, no problems; 2, moderate problems; and 3, severe problems). A summary index with a maximum score of 1 can be derived from these five dimensions by conversion to a table of scores. In addition, a visual analog scale (VAS) indicated the general health status, with 100 points indicating the best health status. By scoring on the VAS, patients can be classified as having good QoL ( $\geq 70$ ), regular

(between 50 and 69), and poor ( $< 50$ ). The EQ–5D survey was sent through Google Forms application.

## Statistical Analysis

All the results are expressed as the mean SD. Cronbach’s alpha and Spearman’s correlation coefficients were used to assess the internal consistency and test–retest reliability, respectively. Pearson’s chi-square test was used to assess the agreement between the CDQ score and the EQ–5D survey. For intraindividual comparisons, differences of  $\geq 12$  within the total score and  $\geq 3$  within each subscore can be regarded as a minimum important clinical difference. For comparison of groups in all statistical tests, a *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS 25.0 version (IBM Corporation, Armonk, NY, United States).

## RESULTS

### Acceptance and General Characteristics of the Subjects

Of the 153 participants with CD who were initially enrolled in the study and signed informed consent, 61 were excluded due to not meeting the eligibility criteria or partially completing both questionnaires CDQ and EQ–5D (46 lack one question, nine participants lack two questions, and six incomplete questionnaires concurred with patients with three or more unfilled questions). None of the questionnaires was rejected due to multiple responses. The profiles of the excluded respondents more frequently were females, aged 26–59 years, and on GFD for  $< 2$  years.

We included a total of 92 participants (55 [59.8%] females and 37 [40.2%] males), with an average age of  $29.8 \pm 14.6$  years (range, 15–78 years) in the analysis. As shown in **Table 1**, homogeneous groups for the study CD cohorts were attempted in relation to the distribution of the volunteers by sex, time of CD diagnosis, and time on GFD.

### Spanish Coeliac Disease Questionnaire Validation

The Spanish version of the CDQ followed the flowchart held in **Figure 1**. The descriptive statistical analysis was presented using subscales and the sum and mean of the scores were examined. The 20 patients did not mention any possible change to the initial Spanish translation. Test–retest reliability for each subscale of the questionnaire for the first 20 patients with CD who responded to the questionnaire was calculated and obtained a score of 0.99 on each of the subscales (**Table 2**). According to the international agreement, the reliability value is indicated as excellent (1–0.8), good ( $> 0.6$ ), moderate ( $> 0.4$ ), and poor ( $< 0.4$ ) (28), therefore, our results indicate excellent reliability. The internal consistency of all the subscales was verified by the Cronbach’s alpha, yielding a score of 0.83–0.92 (**Table 2**), indicating a good internal consistency as internal consistency is indicated as  $1 < \alpha \geq 0.9$ , excellent;  $0.7 \leq \alpha < 0.9$ , good;

**TABLE 2** | Reliability and precision of the subscales of the Spanish CDQ validation.

Subscale	Sum	Mean (standard deviation)	Ceiling effect (%)	Floor effect (%)	Internal consistency (Cronbach's alpha)	Test-retest reliability (Spearman's correlation)
<b>Gastrointestinal</b>	32.53 ± 7.76	4.64 ± 1.11	1.41	0.53	0.830	0.99
<b>Emotional</b>	27.48 ± 4.78	3.92 ± 0.68	0.51	0.23	0.852	0.99
<b>Social</b>	40.23 ± 5.84	5.74 ± 0.83	3.11	0.13	0.850	0.99
<b>Worries</b>	30.79 ± 5.72	4.39 ± 0.71	1.96	1.06	0.923	0.99

CDQ, Coeliac Disease Questionnaire.

$0.6 \leq \alpha < 0.7$ , acceptable;  $0.5 \leq \alpha < 0.6$ , poor; and  $\alpha < 0.5$ , unacceptable (29). A comparison of the internal consistency of this study was attempted with all translated and validated CDQs according to the domains. The Cronbach's alpha was the highest in the Spanish CDQ in the worries domain and remained among the best in the social and gastrointestinal domains, except for the emotion. Similarly, the ceiling and floor effects of the subscales were established, ranging from 0.51 to 3.11% and 0.13 to 1.06%, respectively, and were therefore considered negligible (Table 2).

The comparison between the EQ-5D visual scale and the Spanish CDQ was also performed. Mobility, personal self-care, ability to accomplish daily activities, pain, and anxiety/depression symptoms scores were worse in the coeliac patients with the worst scores on the CDQ, and these results were consistent across all the four subscales (Table 3). Furthermore, higher consistency was added by the Pearson's coefficient correlation between the total score of the study questionnaire and the total score of the validated Spanish version of the EQ-5D QoL questionnaire ( $r = -0.592$ ;  $p < 0.01$ ) and the score obtained on the visual scale of this questionnaire ( $r = 0.514$ ;  $p < 0.01$ ) (Figures 2A,B).

## Application and Analysis of the New Coeliac Disease Questionnaire in the Spanish Adult and Adolescent Coeliac Population

A total of 153 participants with CD received the specific CDQ and general EQ-5D through Google Forms application and signed an informed consent form. The common factor of all the patients with CD included in the study was the maintenance of a GFD. However, previous studies have observed differences in the adherence to GFD in different age groups; therefore, in this study, the respondents were divided into age groups: adolescent (15–17 years), young (18–25 years), adults (26–59 years), and older (> 60 years). Similarly, the time from diagnosis (< 2 and > 2 years) and the level of education (primary, secondary, and university) have been found to be associated with compliance and, therefore, with the influence of subsequent complications. All these data were compared based on the CDQ score in each subscale. Similarly, data on mobility, daily activities, personal care, presence of pain or discomfort, presence of symptoms of anxiety and/or depression, smoking, level of education, and current work activity were compared. Finally, the score data on the EQ-5D visual QoL scale were examined by comparison

with the scores on the different subscales of the Spanish CDQ (Table 3).

Males showed higher scores than females in all domains; however, they were only statistically significant in the emotional and social domains ( $p = 0.003$  and  $p = 0.036$ , respectively). The results related to age are noteworthy, as on the four subscales, a lower score was obtained in the older group than in the teens ( $p < 0.01$ ). Despite newly diagnosed coeliacs displaying a short period of GFD, a lower score was obtained on all the scales, and no statistically significant results were obtained except for emotional ( $p = 0.012$ ), with low scores obtained in patients who had been on GFD for < 2 years compared with those of 2–5 and > 5 years on GFD.

The effect of employment status was analyzed in four domains, with the highest scores in students and the worst scores in retired people ( $p < 0.01$ ); however, similar scores were obtained for the different items among employed and unemployed participants. We analyzed participants according to their level of education, as the level of education could influence education on the disease, available gluten-free products, or proper food labeling, and therefore, could improve compliance and QoL. Statistically significant results were obtained only in the social domain ( $p = 0.034$ ), with the highest score for those with secondary education and the lowest for those with primary education.

Patients with CD who are active smokers showed the worst results on all the subscales compared with those without a history of smoking. However, the gap between these subgroups of patients' analysis was less demonstrative in the gastrointestinal symptom subscale than in the other domains ( $33.40 \pm 7.71$  vs.  $30.20 \pm 7.53$ ;  $p = 0.078$ ).

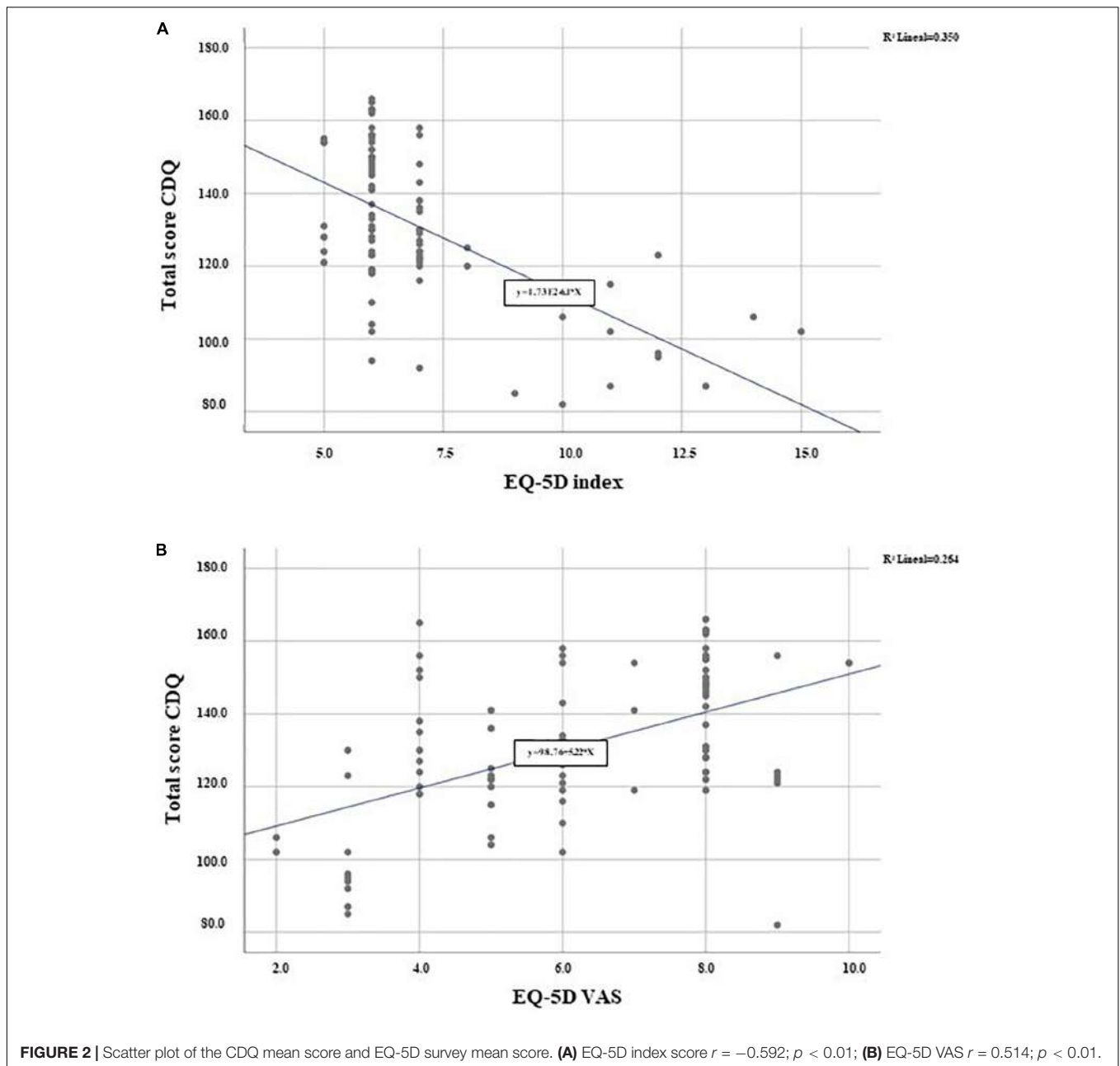
In addition, the interesting results obtained in all domains in the teenager group led to a more in-depth study to examine their HRQoL, and even the onset, sex, and time on GFD affected the health self-valuation. Females had worse scores on all the subscales, reaching statistically significant differences in the emotional and social subscales. Patients with scores: < 50 on the EQ-5D visual scale had a significantly lower score on the gastrointestinal symptom's subscale than those with scores of > 50 ( $41.33 \pm 2.51$  vs.  $34.00 \pm 7.07$ ;  $p < 0.01$ ). However, there were no significant differences in scores on the different subscales depending on the time they had been on the GFD (Table 4).

Of the validated CDQs, the acceptance of the Spanish CDQ was like that of the French and Italian CDQs, although the number of patients included in this study was lower, with the Turkish and Iranian questionnaires having the lowest number of patients included and the German and French questionnaires

**TABLE 3** | Subscores of the Spanish CDQ are subcategorized by the characteristics of the participants.

Variable	Character	n	Gastrointestinal			Emotional			Social			Worries		
			Sum	Media	p	Sum	Media	P	Sum	Media	p	Sum	Media	P
<b>Sex</b>	Men	37	34.21 ± 0.77	4.88 ± 0.96	<b>0.088</b>	29.27 ± 4.18	4.18 ± 0.59	<b>0.003</b>	41.78 ± 5.62	5.96 ± 0.80	<b>0.036</b>	31.51 ± 4.74	4.50 ± 0.67	<b>0.262</b>
	Women	55	31.40 ± 8.22	4.48 ± 1.17		26.27 ± 4.82	3.75 ± 0.68		39.18 ± 5.80	5.59 ± 0.83		30.31 ± 5.19	4.32 ± 0.74	
<b>Age</b>	Teenager	20	40.40 ± 3.33	5.77 ± 0.47	<b>&lt;0.01</b>	31.95 ± 2.41	4.56 ± 0.34	<b>&lt;0.01</b>	46.55 ± 2.18	6.65 ± 0.31	<b>&lt;0.01</b>	35.05 ± 2.45	5.01 ± 0.35	<b>&lt;0.01</b>
	Joung	24	36.83 ± 5.33	5.26 ± 0.76		30.04 ± 2.98	4.29 ± 0.42		42.75 ± 3.47	6.10 ± 0.49		33.45 ± 4.45	4.78 ± 0.63	
	Adult	42	28.35 ± 4.69	4.05 ± 0.67		25.07 ± 3.57	3.58 ± 0.51		37.52 ± 3.71	5.36 ± 0.53		27.47 ± 3.58	3.92 ± 0.51	
	Older	6	18.33 ± 4.13	2.61 ± 0.59		19.16 ± 2.48	2.73 ± 0.35		28.01 ± 1.78	4.00 ± 0.25		29.16 ± 6.14	4.16 ± 0.87	
<b>+Time on GFD</b>	<2 years	55	31.40 ± 8.22	4.48 ± 1.17	<b>0.229</b>	26.27 ± 4.82	3.75 ± 0.68	<b>0.012</b>	39.18 ± 5.81	5.59 ± 0.82	<b>0.082</b>	30.31 ± 5.19	4.33 ± 0.74	<b>0.533</b>
	2–5 years	10	34.70 ± 4.87	4.95 ± 0.69		29.40 ± 3.41	4.20 ± 0.48		43.00 ± 4.64	6.14 ± 0.66		31.40 ± 3.43	4.48 ± 0.49	
	>5 years	27	34.03 ± 7.43	4.86 ± 1.06		29.22 ± 4.49	4.17 ± 0.64		41.33 ± 5.96	5.90 ± 0.85		31.55 ± 5.19	4.50 ± 0.74	
<b>Mobility</b>	No problems	80	34.38 ± 6.32	4.91 ± 0.90	<b>&lt;0.01</b>	28.66 ± 3.81	4.09 ± 0.54	<b>&lt;0.01</b>	41.62 ± 4.64	5.94 ± 0.66	<b>&lt;0.01</b>	31.18 ± 4.94	4.45 ± 0.71	<b>&lt;0.01</b>
	Some problems	12	28.66 ± 3.61	2.88 ± 0.62		19.58 ± 2.64	2.79 ± 0.37		30.91 ± 4.91	4.41 ± 0.61		28.16 ± 4.96	4.02 ± 0.71	
<b>Personal care</b>	No problems	82	33.96 ± 6.81	4.85 ± 0.97	<b>&lt;0.01</b>	28.36 ± 4.22	4.05 ± 0.60	<b>&lt;0.01</b>	41.30 ± 5.02	5.90 ± 0.71	<b>&lt;0.01</b>	31.01 ± 5.01	4.43 ± 0.71	<b>0.142</b>
	Some problems	8	20.12 ± 4.48	2.87 ± 0.54		20.00 ± 2.39	2.85 ± 0.34		35.75 ± 3.81	4.39 ± 0.54		27.75 ± 4.83	3.96 ± 0.69	
	Unable	2	23.50 ± 4.95	3.35 ± 0.70		21.00 ± 2.82	3.00 ± 0.40		34.00 ± 8.48	4.85 ± 1.21		34.00 ± 1.41	4.85 ± 0.20	
<b>Daily activity</b>	No problems	66	34.86 ± 6.27	4.98 ± 0.89	<b>&lt;0.01</b>	28.97 ± 3.64	4.13 ± 0.52	<b>&lt;0.01</b>	42.15 ± 4.42	6.02 ± 0.63	<b>&lt;0.01</b>	31.54 ± 4.93	4.50 ± 0.70	<b>0.071</b>
	Some problems	23	27.47 ± 8.22	3.92 ± 1.17		24.17 ± 5.45	3.45 ± 0.78		36.17 ± 6.14	5.16 ± 0.87		28.82 ± 4.51	4.11 ± 0.64	
	Unable	3	20.00 ± 3.00	2.85 ± 0.42		20.00 ± 1.00	2.85 ± 0.14		29.00 ± 1.00	4.14 ± 0.14		29.33 ± 8.14	4.19 ± 1.16	
<b>Pain discomfort</b>	None	55	36.87 ± 5.37	5.26 ± 0.76	<b>&lt;0.01</b>	29.98 ± 3.13	4.28 ± 0.44	<b>&lt;0.01</b>	43.09 ± 4.33	6.15 ± 0.61	<b>&lt;0.01</b>	32.81 ± 4.35	4.68 ± 0.62	<b>&lt;0.01</b>
	Moderate	35	26.34 ± 6.17	3.76 ± 0.88		23.97 ± 4.42	3.42 ± 0.63		36.40 ± 5.01	5.20 ± 0.71		27.42 ± 4.30	3.91 ± 0.61	
	High	2	21.50 ± 2.12	3.07 ± 0.30		20.00 ± 1.41	2.85 ± 0.20		28.50 ± 0.71	4.07 ± 0.10		34.00 ± 1.41	4.85 ± 0.20	
<b>Anxiety/depression</b>	None	64	35.34 ± 5.86	5.04 ± 0.83	<b>&lt;0.01</b>	29.03 ± 3.50	4.14 ± 0.50	<b>&lt;0.01</b>	42.09 ± 4.18	6.01 ± 0.59	<b>&lt;0.01</b>	32.01 ± 4.69	4.57 ± 0.67	<b>&lt;0.01</b>
	Moderate	22	27.81 ± 7.93	3.97 ± 1.13		25.36 ± 5.26	3.62 ± 0.75		37.59 ± 6.83	5.37 ± 0.97		28.27 ± 4.39	4.03 ± 0.62	
	High	6	19.83 ± 2.31	2.83 ± 0.33		18.66 ± 1.63	2.66 ± 0.23		30.00 ± 2.09	4.28 ± 0.29		27.00 ± 6.03	3.85 ± 0.86	
<b>Occupational status</b>	Employee	35	28.71 ± 4.84	4.10 ± 0.69	<b>&lt;0.01</b>	25.37 ± 3.71	3.59 ± 0.53	<b>&lt;0.01</b>	35.40 ± 7.19	5.05 ± 1.02	<b>&lt;0.01</b>	26.20 ± 3.49	3.74 ± 0.49	<b>&lt;0.01</b>
	Retired	6	18.33 ± 4.13	2.69 ± 0.59		19.16 ± 2.48	2.73 ± 0.35		41.80 ± 6.18	5.97 ± 0.88		31.50 ± 5.30	4.50 ± 0.75	
	Household	1	30	4.28		28	4		39.58 ± 5.16	5.65 ± 0.73		30.74 ± 4.77	4.39 ± 0.68	
	Student	40	39.00 ± 4.67	5.57 ± 0.66		31.05 ± 2.86	4.43 ± 0.41		42.58 ± 4.87	6.08 ± 0.69		32.82 ± 4.61	4.69 ± 0.66	
	Unemployed	10	28.80 ± 4.80	4.11 ± 0.68		26.20 ± 3.96	3.74 ± 0.56		39.74 ± 4.78	5.67 ± 0.68		29.25 ± 4.64	4.18 ± 0.66	
<b>Level of education</b>	Middle school graduate	5	25.60 ± 10.99	3.65 ± 1.57	<b>0.05</b>	23.40 ± 5.59	3.34 ± 0.79	<b>0.074</b>	36.75 ± 6.71	5.25 ± 0.96	<b>0.034</b>	29.04 ± 5.01	4.14 ± 0.71	<b>0.085</b>
	High school graduate	36	34.22 ± 7.83	4.88 ± 1.11		28.41 ± 5.39	4.06 ± 0.77		38.24 ± 5.15	5.46 ± 0.73		29.08 ± 4.15	4.15 ± 0.59	
	College graduate	51	32.01 ± 7.06	4.57 ± 1.01		27.21 ± 4.06	3.88 ± 0.58		40.97 ± 5.94	5.85 ± 0.85		31.43 ± 5.19	4.49 ± 0.74	
<b>Visual scale</b>	Good	41	36.17 ± 6.61	5.16 ± 0.94	<b>&lt;0.01</b>	29.82 ± 3.59	4.26 ± 0.51	<b>&lt;0.01</b>	35.40 ± 7.19	5.05 ± 1.02	<b>&lt;0.01</b>	26.20 ± 3.49	3.74 ± 0.49	<b>0.002</b>
	Fair	27	31.25 ± 5.48	4.46 ± 0.78		26.59 ± 3.51	3.79 ± 0.50		41.80 ± 6.18	5.97 ± 0.88		31.50 ± 5.30	4.50 ± 0.75	
	Bad	24	27.75 ± 8.89	3.96 ± 1.27		24.45 ± 5.83	3.49 ± 0.83		39.58 ± 5.16	5.65 ± 0.73		30.74 ± 4.77	4.39 ± 0.68	
<b>Tobacco</b>	Smoker	25	30.20 ± 7.53	4.31 ± 1.07	<b>0.078</b>	25.56 ± 4.91	3.65 ± 0.70	<b>0.018</b>	42.58 ± 4.87	6.08 ± 0.69	<b>0.046</b>	32.82 ± 4.61	4.69 ± 0.66	<b>0.045</b>
	Non-smoker	67	33.40 ± 7.71	4.77 ± 1.10		28.19 ± 4.57	4.02 ± 0.65		39.74 ± 4.78	5.67 ± 0.68		29.25 ± 4.64	4.18 ± 0.66	

CDQ, Coeliac Disease Questionnaire; GFD, gluten-free diet. The bold type is the result of the statistical probability to make it quicker to visualize for the reader.



having the highest number. However, this study was the most homogeneous in terms of sex and remarkable for its teenager inclusion.

## DISCUSSION

The ubiquitous nature of gluten constitutes a global problem for coeliacs because the GFD restricts the choice of many foods, with a significant impact on the behavioral, emotional, and psychosocial domains of coeliacs (7, 30). Assessing the HRQoL has been increasingly acknowledged in research and clinical studies in CD, thus, contributing to improved interventions and

measures that can reduce the burden on the affected patients. The benefit of using CD-specific questionnaires compared with the generic QoL is that the questions included are specific to the disease, the GFD, and their limitations. Although specific QoL questionnaires for adult coeliacs have been used successfully (16, 17), the adaptation of the questionnaire to the cultural, socioeconomic, and language environment of the area in which it will be implemented is a key issue. The CDQ questionnaire, which mainly focuses on symptoms and decreased daily function, has been translated and validated in different languages. However, no cultural Spanish version has been available to date. In this study, we developed for the first time a new valid and specific CDQ for patients with CD in

**TABLE 4** | Subscores of the coeliac teenagers in the Spanish CDQ.

		n	Gastrointestinal			Emotional			Social			Worries		
			Suma	Media	P	Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	P
<b>Sex</b>	Men	11	41.00 ± 1.89	5.85 ± 0.27	0.388	33.00 ± 2.04	4.71 ± 0.29	0.027	47.54 ± 1.50	6.79 ± 0.21	0.02	35.63 ± 1.68	5.09 ± 0.24	0.249
	Women	9	39.66 ± 4.55	5.66 ± 0.65		30.66 ± 2.29	4.38 ± 0.32		45.33 ± 2.34	6.47 ± 0.33		34.33 ± 3.12	4.90 ± 0.44	
<b>Time on GFD</b>	<2 years	9	39.66 ± 4.65	5.66 ± 0.65	0.532	30.66 ± 2.29	4.38 ± 0.32	0.08	45.33 ± 2.34	6.47 ± 0.33	0.061	34.33 ± 3.12	4.90 ± 0.44	0.35
	2–5 years	4	40.00 ± 0.81	5.71 ± 0.11		32.50 ± 1.73	4.64 ± 0.24		48.00 ± 0.01	6.85 ± 0.01		34.75 ± 0.50	4.96 ± 0.07	
	>5 years	7	41.57 ± 2.14	5.93 ± 0.30		33.28 ± 2.28	4.75 ± 0.32		47.28 ± 1.88	6.75 ± 0.28		36.14 ± 1.95	5.16 ± 0.27	
<b>Visual scale</b>	Good	15	41.06 ± 2.01	5.88 ± 0.28	<0.01	32.20 ± 2.14	4.60 ± 0.31	0.655	46.40 ± 2.22	6.62 ± 0.31	0.419	35.33 ± 2.71	5.04 ± 0.38	0.476
	Fair	3	41.33 ± 2.51	5.90 ± 0.35		31.66 ± 0.57	4.52 ± 0.08		48.00 ± 0.01	6.85 ± 0.01		35.00 ± 0.01	5.00 ± 0.01	
	Bad	2	34.00 ± 7.07	4.85 ± 1.01		30.50 ± 6.36	4.35 ± 0.91		45.50 ± 3.53	6.50 ± 0.49		33.00 ± 1.41	4.71 ± 0.20	

CDQ, Coeliac Disease Questionnaire; GFD, gluten-free diet.

Spanish and estimated the HRQoL, including a representative sample of teenagers and adults with CD by comparison with EQ-5D.

The CDQ was translated with a rigorous methodology, providing safeguards against subjectivity, and ensuring equivalence between the original French language questionnaire and the Spanish translation. The internal consistency and test–retest reliability of the Spanish CDQ were satisfactory, and no ceiling or floor effects were detected from the inputs in 20 participants, as recommended by Devellis (31). The comparison of internal consistency between all the available translated CDQs showed that Cronbach's alpha was the highest in the Spanish CDQ in the worries domain and remained among the top in other domains except for the emotional. All the four domains of the CDQ indicated good internal consistency (Cronbach's alpha > 0.7). Furthermore, a significant and strong correlation was identified between the Spanish CDQ and EQ-5D visual scale; therefore, it is a valid and reliable instrument with good acceptability and feasibility to assess the QoL of CD populations in clinical and research settings.

Although there was a female predominance in CD, we made every effort to achieve male recruitment in the study groups to reach the most homogeneous percentage of females (59.8%) and males (40.2%) of all CDQ validation studies published, in which men did not exceed 30% representation. All the studies on HRQoL of adults with CDQ have included adults (15, 18–22), but no studies included teenagers. In this study, we have examined how adolescents with CD valued their present HRQoL.

Our results indicate that males had higher scores for the CDQ on all the subscales than females; according to previous studies, which showed that females with CD experience a lower level of QoL than males, reporting more distress caused by daily life restrictions and perceiving a higher burden of CD than males (32–35). Regarding age, evidence from the general population across countries shows that QoL decreases with age (36), which may be due to other related concerns and physical conditions of older people, and that the adult coeliacs adhering to GFD have a negative impact on HRQoL, especially in the social domain (5, 37). Our findings indicate that the extent of gluten restriction affects multiple aspects of daily life in the older group. According

to Lee et al. (38), length of time on a GFD was associated with higher social and emotional measures compared to those on a GFD for < 2 years.

A more detailed study of the teenager population determined that sex-influenced QoL since adolescent females showed a lower score than males on the emotional and social subscales. No relationship was found between time on the GFD and QoL. Unlike the rest of the population, it is striking how the scores are very high on the social subscale regardless of the time they have been doing GFD, which can indicate that coeliac teenagers are not greatly affected from the social point of view to perform strict GFD. Currently, the absence of symptoms after consuming a small amount of gluten is the most common cause of diet failure in teenagers (39). Although adherence to GFD was not evaluated in our study because it was not within the objectives, it could be interesting to extend studies with a greater number of coeliacs to evaluate the adherence to GFD and QoL relationship in this interesting group. Data obtained in teens showed that QoL measurements should be differentiated according to age, and therefore, teens should not be included in the same group as other adults when asked about the implications of CD in their lives. This may lead to new studies that focus specifically on assessing teenagers' QoL with specific instruments that also provide valuable insight into the potential adverse of impacts parental QoL.

Finally, to strengthen the reliability of the study, we compared the specific Spanish CD questionnaire with the global EQ-5D widely used in several diseases and even in CD (32). Particularly, EQ-5D has been used to assess the validation and transcultural adaptation of other CD-specific questionnaires, such as the CD-QoL survey (16) although most have compared the generic QoL questionnaire SF-36 (18–20, 25). We decided to use the EQ-5D due to its simplicity and easy understanding, and because the VAS provides a very close to reality approach to the general status of the patient. The total score and the VAS were significant according to the Pearson's chi-square test, showing that the responses of the Spanish patients in the CDQ were accordingly associated with their QoL.

Therefore, the results of this study can help to design and implement effective and sustainable interventions to support



coeliacs with excessive burden and stress to prevent poor QoL outcomes and arrange psychological support if required.

## CONCLUSION

This study is the first time to provide a validated Spanish CDQ for assessing QoL in adults and teenagers with CD. It is a valuable tool in the follow-up of patients in the hospitals to identify and address the most deteriorated areas, opening a wide range of actions to reduce the impact of the GFD on patients with CD.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of Sevilla Sur, Spain (0504-N-19). Written informed consent to participate in this

study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MLM and DS-M conceptualized the study, wrote, and prepared the original draft. MLM, DS-M, and CS contributed to the methodology and formal analysis, reviewed, and edited the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## FUNDING

This work was supported by the Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) and the Corporación Tecnológica de Andalucía (CTA) (20/0112).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.887573/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2018) 16:823.e–36.e. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* (2021) 160:63–75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.008
- Posner EB, Haseeb M. Celiac disease. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing (2021).
- Wieser H, Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Comino I. Food safety and cross-contamination of gluten-free products: a narrative review. *Nutrients.* (2021) 13:2244. doi: 10.3390/nu13072244
- Lee AR, Ng DL, Diamond B, Ciaccio EJ, Green PHR. Living with coeliac disease: survey results from the USA. *J Hum Nutr Diet.* (2012) 25:233–8. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01236.x
- Silvester JA, Graff LA, Rigaux L, Walker JR, Duerksen DR. Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* (2016) 44:612–9. doi: 10.1111/apt.13725
- Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, et al. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease. *Dig Dis Sci.* (2018) 63:1438–48. doi: 10.1007/s10620-018-4936-4
- Zingone F, Swift GL, Card TR, Sanders DS, Ludvigsson JF, Bai JC. Psychological morbidity of celiac disease: a review of the literature. *United Eur Gastroenterol J.* (2015) 3:136–45. doi: 10.1177/2050640614560786
- Crocker H, Jenkinson C, Peters M. Quality of life in coeliac disease: qualitative interviews to develop candidate items for the Coeliac Disease Assessment Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas.* (2018) 9:211–20. doi: 10.2147/PROM.S149238
- Spiegel BM. Patient-reported outcomes in gastroenterology: clinical and research applications. *J Neurogastroenterol Motil.* (2013) 19:137–48. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.137
- Barrio J, Cilleruelo ML, Román E, Fernández C. Health-related quality of life using specific and generic questionnaires in Spanish coeliac children. *Health Qual Life Outcomes.* (2020) 18:250. doi: 10.1186/s12955-020-01494-x
- EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* (1990) 16:199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
- Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* (1992) 30:473–83.
- Zhou T, Guan H, Wang L, Zhang Y, Rui M, Ma A. Health-related quality of life in patients with different diseases measured with the EQ-5D-5L: a systematic review. *Front Public Health.* (2021) 9:675523. doi: 10.3389/fpubh.2021.675523
- Gudex C. The descriptive system of the EuroQol instrument. In: Kind P, Brooks R, Rabin R editors. *EQ-5D Concepts and Methods: A Developmental History.* Dordrecht: Springer (2005). p. 19–27.
- Hauser W, Gold J, Stallmach A, Caspary WF, Stein J. Development and validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a disease-specific health-related quality of life measure for adult patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* (2007) 41:157–66. doi: 10.1097/01.mcg.0000225516.05666.4e
- Dorn SD, Hernandez L, Minaya MT, Morris CB, Hu Y, Leserman J, et al. The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Aliment Pharmacol Ther.* (2010) 31:666–75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x
- Casellas F, Rodrigo L, Molina-Infante J, Vivas S, Lucendo AJ, Rosinach M, et al. Transcultural adaptation, and validation of the Celiac Disease Quality of Life (CD-QOL) Survey, a specific questionnaire to measure quality of life in patients with celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* (2013) 105:585–93. doi: 10.4321/s1130-01082013001000003
- Marchese A, Klersy C, Biagi F, Balduzzi D, Bianchi PI, Trotta L, et al. Quality of life in coeliac patients: italian validation of a coeliac questionnaire. *Eur J Intern Med.* (2013) 24:87–91. doi: 10.1016/j.ejim.2012.09.015
- Pouchot J, Despujol C, Malamut G, Ecosse E, Coste J, Cellier C. Validation of a French version of the quality of life “celiac disease questionnaire”. *PLoS One.* (2014) 9:e96346. doi: 10.1371/journal.pone.0096346

21. Aksan A, Mercanlilgil SM, Häuser W, Karaismailođlu E. Validation of the Turkish version of the Celiac Disease Questionnaire. *Health Qual Life Out.* (2015) 13:82. doi: 10.1186/s12955-015-0272-y
22. Barzegar F, Pourhoseingholi MA, Rostami-Nejad M, Gholizadeh S, Malekpour MR, Sadeghi A, et al. Transcultural adaptation and validation of persian version of celiac disease questionnaire (cdq); a specific questionnaire to measure quality of life of iranian patients. *Galen Med.* (2018) 7:e1106. doi: 10.22086/gmj.v0i0.1106
23. Selleski N, Zandonadi RP, Milde LB, Gandolfi L, Pratesi R, Häuser W, et al. Evaluation of quality of life of adult patients with celiac disease in argentina: from questionnaire validation to assessment. *Int J Environ Res Public Health.* (2020) 17:7051. doi: 10.3390/ijerph17197051
24. Pratesi CP, Häuser W, Uenishi RH, et al. Quality of life of celiac patients in Brazil: questionnaire translation, cultural adaptation and validation. *Nutrients.* (2018) 10:1167. doi: 10.3390/nu10091167
25. Zysk W, Głabaska D, Guzek D. Social and emotional fears and worries influencing the quality of life of female celiac disease patients following a gluten-free diet. *Nutrients.* (2018) 10:1414. doi: 10.3390/nu10101414
26. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol.* (2007) 60:34–42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
27. Gulledge CM, Smith DG, Ziedas A, Muh SJ, Moutzouros V, Makhni EC. Floor and ceiling effects, time to completion, and question burden of PROMIS CAT domains among shoulder and knee patients undergoing nonoperative and operative treatment. *JB JS Open Access.* (2019) 4:1–7. doi: 10.2106/JBJS.OA.19.000
28. Prieto L, Lamarca R, Casado A. Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient. *Med Clin.* (1998) 110:142–5.
29. Cronbach LJ, Shavelson RJ. My current thoughts on coefficient alpha and successor procedures. *Educ Psychol Meas.* (2004) 64:391–418. doi: 10.1177/0013164404266386
30. Chellan D, Muktesh G, Vaiphei K, Berry N, Dhaka N, Sinha SK, et al. Effect of gluten-free diet and compliance on quality of life in pediatric celiac disease patients. *JGH Open.* (2019) 3:388–93. doi: 10.1002/jgh3.12172
31. DeVellis RF. *Scale Development: Theory and Applications.* Newbury Park: Sage Publications Inc (1991).
32. Hallert C, Sandlund O, Broqvist M. Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease. *Scand J Caring Sci.* (2003) 17:301–7. doi: 10.1046/j.1471-6712.2003.00228.x
33. Sverker A, Hensing G, Hallert C. Controlled by food' lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* (2005) 18:171–80. doi: 10.1111/j.1365-277X.2005.00591.x
34. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* (2006) 19:41–9. doi: 10.1111/j.1365-277X.2006.00659.x
35. Casellas F, Rodrigo L, Vivancos JL, Riestra S, Pantiga C, Baudet JS, et al. Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study. *World J Gastroenterol.* (2008) 14:46–52. doi: 10.3748/wjg.14.46
36. Turk E, Mièetiaè-Turk D, Šikiaè-Pogaèar M, Tapajner A, Vlaisavljeviaè V, Provolnik-Rupel V. Health related QoL in celiac disease patients in Slovenia. *Health Qual Life Out.* (2020) 18:356. doi: 10.1186/s12955-020-01612-9
37. Black JL, Orfilia C. Impact of celiac disease on dietary habits and quality of life. *J Hum Nutr Diet.* (2011) 24:582–7. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01170.x
38. Lee AR, Lebowhl B, Lebovits J, Wolf RL, Ciaccio EJ, Green PHR. Factors associated with maladaptive eating behaviors, social anxiety, and quality of life in adults with celiac disease. *Nutrients.* (2021) 13:4494. doi: 10.3390/nu13124494
39. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. Adherence to gluten-free diet in children with celiac disease. *Nutrients.* (2018) 10:1424. doi: 10.3390/nu10101424

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Moreno, Sánchez-Muñoz and Sousa. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



**CAPÍTULO 6.**  
**RESUMEN GLOBAL DE LOS  
RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## CAPÍTULO 6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Determinación de GIP en pacientes con Enfermedad Celiaca Refractaria

La definición de ECR comprende a aquellos pacientes diagnosticados de EC que, a pesar del cumplimiento estricto de DSG, presentan síntomas de malabsorción y datos de atrofia vellositaria duodenal más allá de 12 meses tras el diagnóstico. En función de los distintos fenotipos en poblaciones de linfocitos intraepiteliales, se diferencian 2 subtipos de ECR, a saber, la ECR tipo I, que presenta una subpoblación linfocitaria prácticamente normal, lo que la hace a veces difícil de diferenciar de la EC no complicada, y la ECR tipo II, que muestra una población clonal de linfocitos aberrantes (Soderquist *et al*, 2021). Aunque difícil de estimar de forma exacta, la incidencia de esta entidad es relativamente baja, postulándose entre el 0,04 y el 1,5% de los pacientes con EC (Al toma *et al*, 2019). A pesar de esta baja incidencia, no deja de ser un problema serio de salud, ya que debido a dicha población linfocitaria aberrante, existe una posibilidad elevada de evolución a linfoma de células T asociado a enteropatía, fundamentalmente de la ECR tipo II (Demiroken *et al*, 2022), aunque también se han descrito aparición de otros tipos de neoplasia en pacientes con EC, como adenocarcinoma intestinal (Eigner *et al*, 2017) u otro tipo de linfomas intestinales, así como neoplasias a otros niveles del tubo digestivo, como cáncer de células escamosas esofágico (van Gils *et al*, 2018).

Debido a estas connotaciones y a los factores pronósticos, es muy importante aclarar si los pacientes padecen realmente ECR o si pertenecen a un grupo de pacientes catalogados como Enfermedad Celiaca no Respondedora (ECNR). Estos son pacientes que pueden presentar síntomas persistentes por padecer enfermedades asociadas, como intolerancia a azúcares complejos (lactosa, fructosa), sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática, colitis microscópica, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome de intestino irritable u otros trastornos funcionales, entre otras entidades (Penny *et al*, 2020), aunque también pueden ser pacientes en los que el diagnóstico inicial de EC no fuera correcto, ya que hasta el 8% de pacientes con ECNR realmente no tenían una EC clara al diagnóstico según algunas series (Dewar *et al*, 2012). Además, hay que tener en cuenta que solamente un 30% de pacientes con EC potencial o seronegativa, es decir, con atrofia vellositaria pero con serología negativa, son realmente pacientes con EC, mientras

que el 70% restante presentan atrofia vellositaria duodenal debido a otras causas, como infecciones, farmacológicas o autoinmunes, entre otras (Aziz *et al*, 2017).

No hay que olvidar que la causa más frecuente de ECNR es la propia ingesta de gluten (Leffler *et al*, 2007; Rubio-Tapia *et al*, 2011; Woodward *et al*, 2016), habiéndose descrito que hasta el 45% de los pacientes catalogados como ECNR consumían gluten en su dieta (Abdulkarim *et al*, 2002; Dewar *et al*, 2012). Este consumo de gluten no es raro, ya que el cumplimiento de una DSG estricta no es sencillo de mantener a largo plazo debido a factores sociales, psicológicos, e incluso de palatibilidad de muchos productos sin gluten que los hacen menos atractivos (Lindfors *et al*, 2019). De esta forma, se han estudiado diferentes factores que se pueden asociar a una peor adherencia a la DSG, entre los que se incluyen el diagnóstico durante la adolescencia, un peor estatus socioeconómico, factores de cultura gastronómica locales y viajar frecuentemente, entre otros (Villafuerte-Gálvez *et al*, 2015). Alrededor del 50% de los pacientes en DSG confiesan trasgresiones e incumplimiento de la misma (Silvester *et al*, 2016), aunque se han descrito tasas de hasta más del 90% (Muhammad *et al*, 2019). No hay que olvidar además el consumo inadvertido de gluten por parte de los pacientes con EC, ya que no es infrecuente que pacientes que realizan una DSG puedan ingerir de forma inadvertida cantidades no desdeñables de gluten que puedan hacer que se mantengan síntomas a largo plazo y persistir atrofia vellositaria duodenal. De hecho, en un reciente estudio, se ha demostrado que puede existir gluten en hasta un 32% de las comidas catalogadas como “sin gluten” de restaurantes (Lerner *et al*, 2019).

Por tanto, es importante diferenciar entre pacientes con ECNR y con verdadera ECR. Esta diferenciación es difícil, debido a que fenotípicamente, la ECR tipo I puede ser indistinguible de la EC no complicada. Otro factor es la gran variabilidad interobservador existente entre patólogos a la hora de evaluar la intensidad de la atrofia vellositaria y el conteo de LIE (Villanacci *et al*, 2018; Cooper *et al* 2020). También nos encontramos con el hándicap que, en la práctica clínica rutinaria, no son muchos los centros que disponen de citometría de flujo para el análisis de las subpoblaciones de LIE, con lo que, debido además a la baja frecuencia de estos pacientes, no suele ser un estudio disponible de forma rutinaria (Van Gils *et al*, 2015). Probablemente en los próximos años el estudio, no solo del conteo, sino del análisis de las diferentes subpoblaciones de LIE

mediante citometría de flujo se generalizará, ya que puede ser un arma más precisa en el diagnóstico cierto de la EC (Valle *et al*, 2017; Saborido *et al*, 2018; Basu *et al*, 2021).

En nuestro estudio, todos los pacientes tenían realizadas pruebas para descartar entidades que pudieran confundir con ECNR. De esta forma, todos los pacientes tenían realizada colonoscopia con toma de biopsias para descartar colitis microscópica, ya que ambas entidades pueden coincidir hasta en un 6% de los pacientes con diagnóstico de una u otra (Nimri *et al*, 2022), test de aliento con urea C<sup>14</sup> para descartar infección por *Helicobacter pylori*, Test de Hidrógeno espirado para descartar malabsorción de lactosa, fructosa y sobrecrecimiento bacteriano, así como Cápsula Endoscópica de intestino delgado. Para ser incluidos en el estudio, todas estas pruebas complementarias debían ser negativas. Además, todos los pacientes tenían realizada una segunda biopsia duodenal más allá de 12 meses tras la primera para comprobar persistencia de atrofia vellositaria (Moscoso *et al*, 2016; Freeman, 2017) (**Tabla 1**). Uno de los datos llamativos es que 2 de los pacientes eran muy jóvenes al diagnóstico de ERC, ya que la edad media de diagnóstico suele ser mayor de 60 años (Eigner *et al*, 2017).

**Tabla 1.** Características y fecha de biopsias seriadas en pacientes incluidos en el estudio

Paciente n°	Edad	Sexo	Fecha de diagnóstico	Marsh	Fecha segunda biopsia
1	76	Hombre	Marzo 2017	IIIb	Marzo 2018
2	72	Mujer	Enero 2013	IIIa	Febrero 2014
3	31	Mujer	Diciembre 2017	IIIa	Junio 2019
4	26	Mujer	Noviembre 2016	II	Agosto 2018

No existe un método unificado para la monitorización de la DSG en pacientes con EC, sino que esta monitorización se realiza con una combinación de datos clínicos, entrevistas y cuestionarios dietéticos, medición de test serológicos y seguimiento seriado de anatomía patológica. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos por separado no alcanza un valor suficiente como para ser utilizados de forma aislada. Por eso, se han establecido protocolos de seguimiento para la monitorización del paciente tras el diagnóstico de EC que incluyen un seguimiento de forma combinada ((Rodrigo *et al*, 2018; Tye-Din, 2022)). En los últimos años, la monitorización de GIP ha adquirido gran



interés, debido a su papel no invasivo en la monitorización de la DSG (Comino et al, 2012, 2016, 2019; Moreno et al, 2017). Recientemente, la detección de excreción de GIP se ha incluido en las guías clínicas de la Sociedad Europea para el estudio de la Enfermedad Celiaca dentro del algoritmo de seguimiento y monitorización de la DSG en los pacientes celíacos (Al Toma et al, 2019). Viendo esto, y como una de las causas principales del “sobrediagnóstico” de ECR puede ser la ingesta de gluten, nos propusimos evaluar la detección de GIP en orina en pacientes diagnosticados de ECR, realizando además un seguimiento con entrevistas dietéticas estructuradas, seguimiento serológico y biopsias seriadas. Para la determinación de GIP en orina usamos un kit comercial (Glutendetect®. Biomedal S.L., Spain), realizando 3 determinaciones seriadas con 1 mes de separación aproximada entre ellas, avisando a los pacientes que acudieran a la consulta en las siguientes 24 horas para obtener in situ las muestras de orina, insistiéndoles también en que aportaran una lista con todas las comidas ingeridas en ese periodo de tiempo. De esta forma, se aseguraba que los pacientes aportaban la muestra de orina mientras realizaban su dieta habitual. Se decidió usar determinación de GIP en orina debido a la facilidad de la obtención de la muestra y por comodidad, ya que no existen estudios que demuestren la superioridad de la determinación de GIP en heces frente a orina y viceversa.

De esta forma, en nuestro estudio, el 75% de los pacientes que estaban diagnosticados de ECR presentaron GIP en orina positivos en al menos una de las 3 determinaciones (**Tabla 2**). Esto demuestra que las trasgresiones dietéticas en los pacientes en DSG pueden ser una de las principales causas de persistencia de atrofia vellositaria duodenal y, por tanto, de clasificación errónea de estos pacientes como ECR. Esto tiene una importancia vital, ya que por un lado, estos pacientes pueden estar en tratamiento agresivo como esteroides u otros inmunosupresores, y por otro lado, puede cambiar el pronóstico y la predicción de la evolución de la enfermedad, debido a la evolución de la ECR a enfermedades muy graves como el linfoma intestinal.

**Tabla 2.** Resultados de las determinaciones de GIP en orina en pacientes con ECR

Paciente nº	Edad	1º GIP	2º GIP	3º GIP
1	76	Negativo	Negativo	Negativo
2	72	Positivo	Positivo	Positivo
3	31	Positivo	Negativo	Positivo
4	26	Positivo	Positivo	Negativo

Evidentemente, una de las limitaciones en este estudio es el número bajo de pacientes incluidos, lo que hace que las conclusiones deban ser tomadas con cautela. Esto es debido a la relativa baja incidencia de la ECR dentro de los pacientes celíacos. Pero este estudio sí puede ser tomado como punto de partida para desarrollar estudios con más pacientes para establecer el verdadero papel de los GIP en pacientes con ECR. De este modo, recientemente un estudio realizado en Reino Unido por Penny et al incluye a 285 adultos con ECNR, de los cuales 65 fueron catalogados como ECR (54 ECR tipo I y 11 ECR tipo II). De estos 65, el 47,1% presentaron al menos una determinación de GIP en orina positiva, lo cual corrobora que la ingesta de gluten es muy frecuente en estos pacientes, y que la determinación de GIP puede entrar dentro de la evaluación de los pacientes con ECR para su mejor catalogación. No obstante, hacen falta estudios prospectivos para evaluar estos datos (Penny *et al*, 2022).

## 6.2. Traducción y adaptación transcultural de un cuestionario específico para la medición de la calidad de vida en pacientes celíacos (CDQ)

En los últimos años el estudio del impacto de la EC en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados ha adquirido gran interés. Sin embargo, existen diferentes términos para hacer referencia a este concepto como son “calidad de vida” (QoL, Quality of Life) o más recientemente, “calidad de vida relacionada con la salud” (HRQoL – Health-related Quality of Life), que es mucho más específico. Estos términos son muy difíciles de definir de forma precisa, debido a la globalidad del ser humano y su relación con el bienestar general, la salud y la enfermedad, pero en general, la HRQoL se define como de bien una persona funciona en su vida y en su percepción de bienestar físico, mental, y social (Karimi & Brazier, 2016).

Como es lógico, medir de forma objetiva la HRQoL en una persona no es un asunto fácil. Para ello, se han descrito diferentes cuestionarios genéricos de medición de la HRQoL muy usados en las intervenciones en salud y muy conocidos por la comunidad científica, como son el SF-36, el PGWB y el EQ-5D. No obstante, la especificidad de tratamientos concretos en cada enfermedad, así como las diferentes connotaciones que, no solo para la salud, sino también para los diferentes aspectos de la vida diaria, tienen las diferentes enfermedades, hacen que cada vez sean más los cuestionarios específicos de medición de HRQoL. La EC es una enfermedad que, por sus connotaciones sociales, psicológicas y económicas, fundamentalmente relacionadas con la DSG, es una perfecta candidata para el desarrollo de cuestionarios de medición de HRQoL específicos. De esta forma, para la población adulta, destacan dos cuestionarios, el CDQoL (Dorn *et al*, 2010) y el CDQ (Häuser *et al*, 2007).

El CDQ es un cuestionario que consta de 28 preguntas, subdivididas en 4 subescalas (emocional, síntomas gastrointestinales, preocupaciones, problemas sociales) con 7 preguntas cada una de ellas. Cada una de las 28 preguntas presenta un modelo de respuesta tipo Likert con 7 posibles respuestas, donde “1” considera al “peor estado posible”, mientras que “7” es “el mejor estado posible”. De esta forma, se genera una puntuación global máxima de 196 puntos, con una puntuación máxima en cada subescala de 49 puntos.

Las herramientas disponibles para evaluar la HRQoL de los pacientes con EC deben ser validadas en el entorno en el que se van a usar. En las últimas dos décadas ha adquirido gran interés la validación y adaptación transcultural de estos cuestionarios a cada medio concreto, ya que tanto la barrera idiomática como la cultural, así como aspectos geográficos respecto al comportamiento de la población y a la asunción propia de enfermedades, hacen necesaria estas adaptaciones. De esta forma, nos propusimos adaptar el CDQ a la población española, igual que anteriormente se había realizado en Italia (Marchese *et al*, 2013), Francia (Pouchot *et al*, 2014), Turquía (Aksan *et al*, 2015), Irán (Barzegar *et al*, 2018) y Argentina (Selleski *et al*, 2020). Para ello, se siguieron las directrices y la metodología recomendadas para la traducción y adaptación cultural de cuestionarios de HRQoL previamente publicadas (Guillermin *et al*, 1993; Beaton *et al*, 2000) (Figura 1). A pesar de que el CDQ ya estaba traducido al español y adaptado a la población argentina (Selleski *et al*, 2020), las connotaciones culturales, sociales,

demográficas, incluso económicas, son muy diferentes a las distintas regiones españolas, por lo que decidimos realizar este estudio a pesar que ya existía una traducción al español. De hecho, la redacción del cuestionario es diferente y los resultados de dicho estudio no son exactamente iguales a los de nuestra versión española, lo que sugiere que cada país, incluso cada área geográfica dentro de un mismo país, presenta unas connotaciones diferentes a las que deben ser adaptadas cada cuestionario.

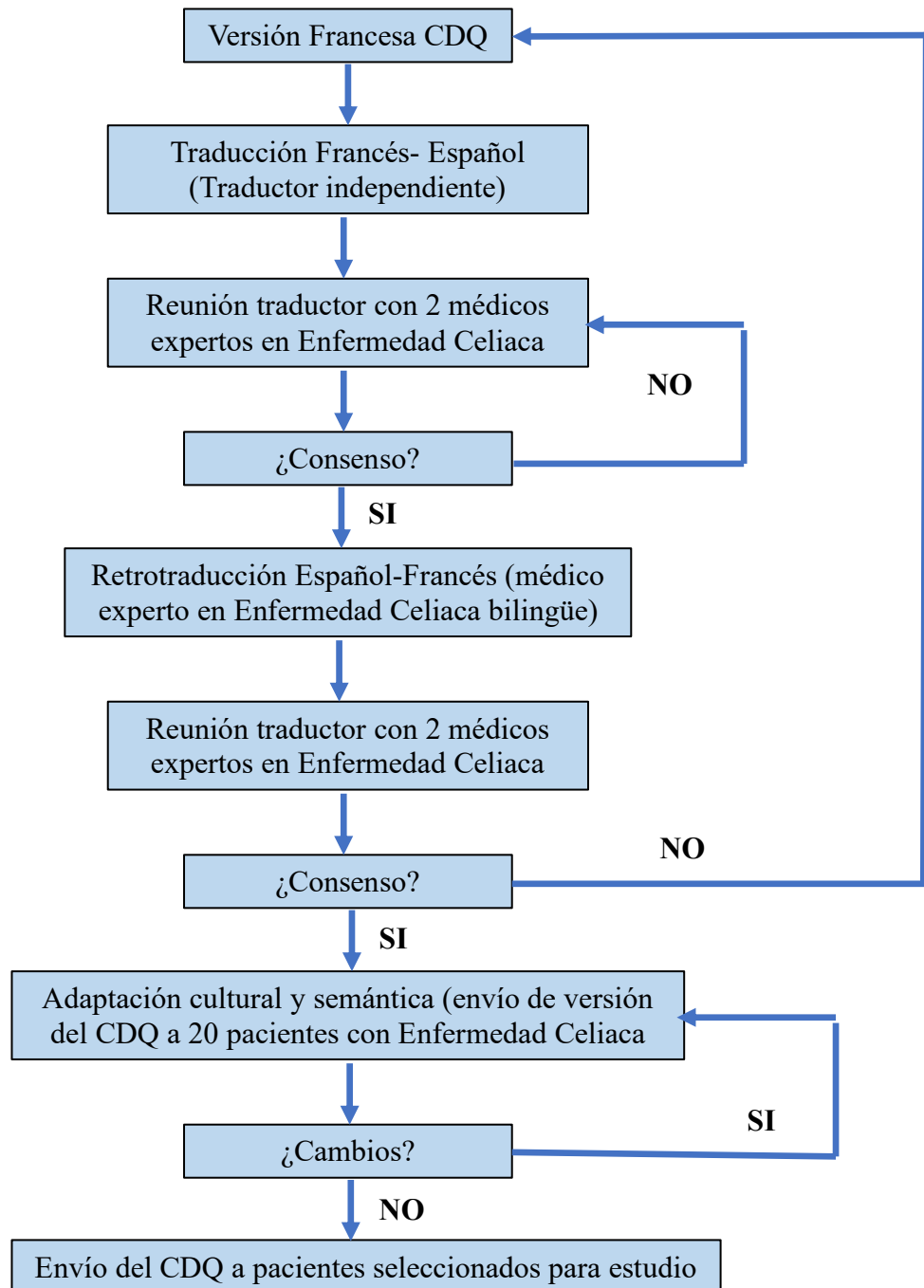


Figura 1. Metodología de traducción y adaptación transcultural del CDQ

Así, tras la traducción y retrotraducción consensuada con médicos expertos en EC de nuestro departamento, se realizó una adaptación cultural y semántica de la versión española del CDQ. Para ello, se envió esta versión a 20 pacientes con EC, instándoles a responder a las siguientes cuestiones:

- ¿Se entiende bien la pregunta?
- ¿Tienen un solo significado las preguntas?
- ¿Cambiaría alguna palabra o grupo de palabras para ofrecer mejor comprensión a la pregunta?
- Sugerencias.

Con esta retroalimentación, se volvieron a reunir los dos médicos junto con el traductor, proporcionando de esta forma el CDQ traducido definitivo (*Anexo I*).

Cuando analizamos la metodología seguida por el resto de adaptaciones culturales e idiomáticas del CDQ en otros países, vemos como, a pesar de seguir todos los pasos recomendados por Guillermin y Beaton (Guillermin *et al*, 1993; Beaton *et al*, 2000), la forma de realizar la traducción y retrotraducción es heterogénea en todos los estudios, usando una combinación de traductores independientes, especialistas en EC e incluso implicando a pacientes en el proceso. Del mismo modo, el número de pacientes usado para el análisis de la fiabilidad test-retest respecto a la N total del estudio también es variable (*Tabla 3*).

**Tabla 3.** Diferencias en la metodología usada en los distintos estudios de adaptación cultural y semántica del CDQ.

Autor	Traducción	Reunión	Retrotraducción	Test-Retest (N)	N total
Marchese (Italia)	2 traductores (1 médico y 1 paciente)	3 médicos y 2 pacientes	1 traductor bilingüe	10	171
Pouchot (Francia)	3 traductores	Traductores, Médicos especialistas en Aparato Digestivo, estadísticos y pacientes	2 traductores independientes	No especificado	211
Aksan (Turquía)	2 traductores y 2 médicos bilingües	Los 2 médicos bilingües de la fase anterior	1 de los 2 médicos bilingües de la fase anterior	81	205
Barzeghar (Irán)	1 médico y 2 expertos en EC	5 expertos en EC	No especificado	No especificado	81
Selleski (Argentina)	2 sanitarios bilingües	Los 2 traductores y otros 2 sanitarios	2 traductores independientes	No especificado	167

### 6.3. Validación de la versión española del CDQ en pacientes con Enfermedad Celiaca

Una vez alcanzado consenso mediante la traducción y retrotraducción del cuestionario y elaborada una versión definitiva del CDQ, el siguiente paso es evaluar su fiabilidad mediante el análisis de un grupo de pacientes con EC a los que se les envió el CDQ. En nuestro estudio se envió el cuestionario a 153 pacientes con EC. Sin embargo, de cara a evitar sesgos, se rechazaron todos aquellos cuestionarios en los que no estuvieran respondidas la totalidad de las preguntas. Este criterio fue bastante más estricto

que el usado en otros estudios similares, que suelen aceptar un porcentaje variable de respuestas incompletas.

El primer paso es analizar la validez interna del cuestionario realizado. Para ello, se analizó la fiabilidad test-retest, que analiza la consistencia entre las respuestas dadas por el primer subgrupo de pacientes a los que se envió el cuestionario y las posteriores ofrecidas por el resto de los pacientes. Esta fiabilidad se mide mediante el indicador Cronbach-alpha, sugiriéndose que para que un test sea válido, este indicador debe ser mayor de 0,7 (Juniper *et al*, 1996). Además, en estos estudios es importante aclarar los efectos techo y suelo, que indican el número de respuestas ofrecidas en los extremos del rango. En la **tabla 4** podemos ver los resultados de fiabilidad obtenidos en nuestro estudio, comprobando que la fiabilidad, consistencia y validez interna del cuestionario CDQ español cumplen los requisitos para ser validados. Del mismo modo, en la **tabla 5**, se pueden observar estos mismos resultados en otros estudios que adaptan el CDQ a su medio.

**Tabla 4.** Resultados de Consistencia interna y fiabilidad test-retest del CDQ español

Subescala	Efecto techo	Efecto suelo	(Consistencia interna) Cronbach Alpha	Fiabilidad Test-retest (Spearman)
Gastrointestinal	1,41%	0,53%	0.830	0,99
Emocional	0,51%	0,23%	0,852	0,99
Social	3,11%	0,13%	0,850	0,99
Preocupaciones	1,96%	1,06%	0,923	0,99

**Tabla 5.** Resultados de Consistencia interna y fiabilidad test-retest de las diferentes adaptaciones culturales e idiomáticas del CDQ

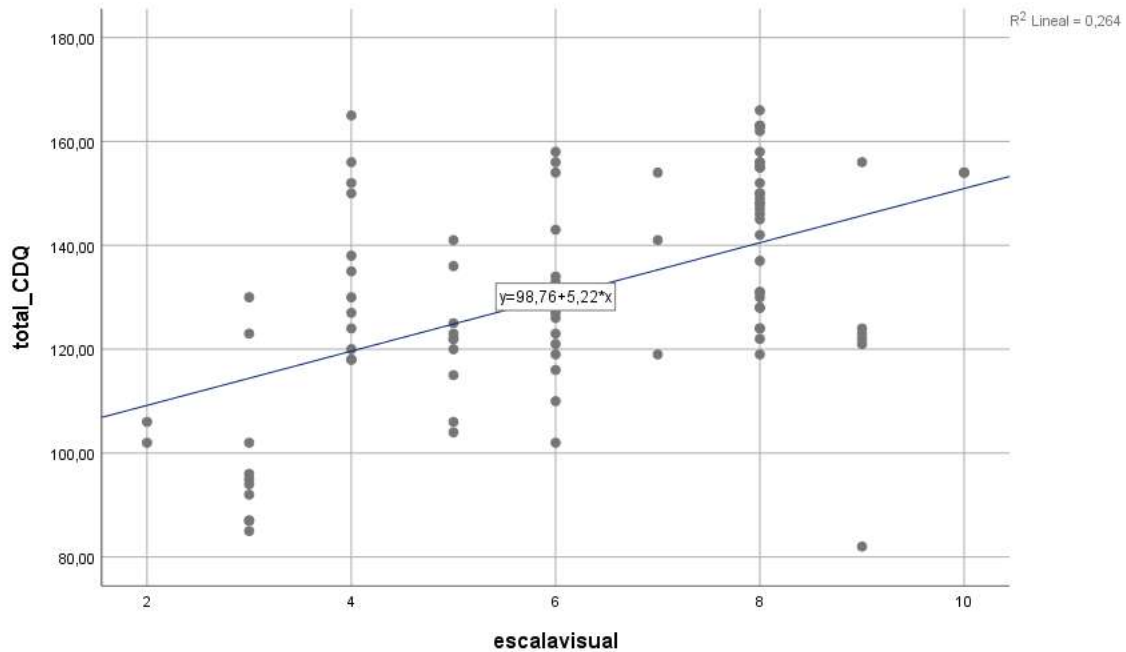
Subescala	Versión CDQ	Ceiling (%)	Floor (%)	Cronbach Alpha	Test retest Reliability (Spearman)
Gastrointestinal	Italia	12	0	0,79	0,86
	Francia	4,3	0	0,81	0,89
	Turquía	x	x	0,86	0,99
	Irán	X	X	0,78	X
	Argentina	3	0	0,849	X
	<b>España</b>	<b>1,41</b>	<b>0,53</b>	<b>0.830</b>	<b>0,99</b>
Emocional	Italia	1	0	0,89	0,72
	Francia	0,5	0	0,92	0,9
	Turquía	x	x	0,93	0,99
	Irán	X	X	0,92	X
	Argentina	1	0	0,922	X
	<b>España</b>	<b>0,51</b>	<b>0,23</b>	<b>0,852</b>	<b>0,99</b>
Social	Italia	32	0	0,83	0,77
	Francia	15,7	0,5	0,87	0,94
	Turquía	x	x	0,75	0,99
	Irán	X	X	0,89	X
	Argentina	6	0	0,832	X



	<b>España</b>	<b>3,11</b>	<b>0,13</b>	<b>0,850</b>	<b>0,99</b>
<b>Preocupaciones</b>	Italia	11	0	0,75	0,73
	Francia	4,8	0,5	0,79	0,88
	Turquía	x	x	0,73	0,99
	Irán	X	X	0,73	X
	Argentina	1	0	0,771	X
	<b>España</b>	<b>1,96</b>	<b>1,06</b>	<b>0,923</b>	<b>0,99</b>

Además de la validación interna, se realizó un análisis de la validación convergente, esto es, cuantificar si el CDQ español mide realmente lo que tiene que medir. Dado que no existe una medida que sea “gold-standard” de calidad de vida para el celíaco, se correlacionó la versión española del CDQ con otro instrumento que mide conceptos similares, es decir, calidad de vida. Este instrumento fue el Euroqol-5D (EQ-5D). El EQ-5D es un cuestionario genérico de calidad de vida creado a finales del siglo XX para establecer un método relativamente sencillo de medición del estado de salud de las personas (Badia *et al*, 1999). Este instrumento consta de 5 preguntas sobre movilidad, cuidado personal, capacidad de realizar actividades diarias, presencia de dolor o malestar, y presencia de ansiedad y depresión. Cada una de estas preguntas tiene 3 posibles respuestas. Además, se evalúa también mediante una escala visual que va del 0 (peor estado de salud posible) al 100 (mejor estado de salud posible). Mediante la puntuación en esta escala visual se pueden clasificar a los pacientes como calidad de vida buena (>70), regular (entre 50 y 69) y mala (por debajo de 50). Algunos estudios de adaptación y validación del CDQ comparan el cuestionario con otro instrumento genérico de medición de calidad de vida, como es el SF-36, mientras que otros estudios no realizan este análisis de validez convergente. En nuestro estudio elegimos el EQ-5D por la simplicidad del mismo, su facilidad de comprensión, y porque el instrumento de escala visual aporta una aproximación muy cercana a la realidad del estado general del paciente. Además, el EQ-5D ha sido usado como elemento de evaluación de la calidad de vida en pacientes con EC (Hallert *et al*, 2003), además de haber sido usado para evaluar la validez convergente de la adaptación al español de otro cuestionario específico de calidad de vida

en pacientes celíacos, como es el CD-Qol (Casellas *et al*, 2013). De esta forma, los resultados de la versión adaptada al español del CDQ fueron concordantes con la escala visual del EQ-5D (*Figura 2*).



**Figura 2.** Correlación entre puntuación total del CDQ y la puntuación en la escala visual del Euroqol 5D ( $r = 0,514$ ;  $p < 0,01$ )

#### 6.4. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con Enfermedad Celíaca mediante el uso de la versión española del CDQ.

Una vez analizada la validez de la versión española del CDQ, propusimos el análisis de la calidad de vida de los pacientes con EC. Para ello, se envió el CDQ, así como el EQ-5D a 153 pacientes celíacos de nuestra base de datos, siendo excluidos 61 de ellos debido a deficiente cumplimentación del cuestionario (falta de respuesta en al menos una de las preguntas). De esta forma, se analizaron los datos de 92 pacientes que rellenaron de forma completa tanto el CDQ como el EQ-5D. Los datos demográficos de los pacientes se pueden observar en la *tabla 6*.

**Tabla 6.** Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio

Edad	29,83 ( $\pm$ 14,64) años (15-78)	
Grupos de edad	< 17 años (adolescentes)	20 (21,7%)
	18-25 años (jóvenes)	24 (26,1%)
	26-59 años (adultos)	42 (45,7%)
	>60 años (ancianos)	6 (6,5%)
Sexo	Hombres	37 (40,2%)
	Mujeres	55 (59,8%)
Fecha diagnóstico	<2 años	55 (59,8%)
	>2 años	37 (40,2%)
Tiempo en dieta sin gluten	<2 años	55(59,8%)
	2-5 años	10 (10,9%)
	>5 años	27 (29,3%)
Estudios	Primarios	5 (5,4%)
	Secundarios	36 (39,1%)
	Universitarios	51(55,4 %)
Actividad laboral	Empleado o autónomo	35 (38%)
	Retirado o jubilado	6 (6,8%)
	Tareas domésticas	1 (1,1%)
	Estudiante	40 (43,5%)
	En busca de empleo	10 (10,9%)

Al analizar los resultados (**Tabla 7**), uno de los más llamativos fue como las mujeres aportaron peores puntuaciones en todas las escalas, aunque de forma más significativa en las esferas emocional y social. Esto puede ser debido a una peor calidad de vida debido a un mayor estrés percibido por parte de mujeres celiacas, como ha sido demostrado en diversos estudios previos que ya habían mostrado que las mujeres con EC presentan peor calidad de vida que los hombres (Hallert *et al*, 2003; Casellas *et al*, 2008; Arigo *et al*, 2012).

En cuanto a la edad, llama la atención como las puntuaciones en el CDQ son peores a mayor edad del individuo, no solo las físicas, sino también las emocionales y sociales. Uno de esos factores podría ser la dificultad que encuentran los pacientes en la adherencia a la dieta sin gluten, lo cual provoca un aumento del estrés percibido (Barratt *et al*, 2011), además de la preocupación por la evolución de la enfermedad incluyendo el miedo al potencial desarrollo de cáncer (Lebwohl *et al*, 2021). Curiosamente, en este sentido, las puntuaciones fueron además peores cuanto menos tiempo llevara el paciente diagnosticado de Enfermedad Celiaca. Wagner *et al* demostraron que los pacientes con un diagnóstico más tardío y, por tanto, con una evolución temporal más corta, mostraban mayores problemas emocionales y sociales que los pacientes con un diagnóstico de mayor tiempo de evolución (Wagner *et al*, 2008), probablemente en relación con el tiempo en DSG. En nuestro estudio, efectivamente, los pacientes con diagnóstico reciente, y por tanto, con un menor tiempo realizando DSG, presentan peores puntuaciones en las esferas emocional y social, estabilizándose estas puntuaciones a partir de los 2 años (por tanto, al existir una mayor adaptación a la DSG). No obstante, en nuestro estudio no se ha valorado, al no ser el objeto primario del mismo, las diferentes puntuaciones en función de la adherencia a la DSG.

Tabla 7. Resultados del CDQ español.

			Gastrointestinal			Emocional			Social			Preocupaciones		
			Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	p
<b>Sexo</b>	Hombre	37	34,21 ± 0,77	4,88 ± 0,96	0,088	29,27 ± 4,18	4,18 ± 0,59	<b>0,003</b>	41,78 ± 5,62	5,96 ± 0,80	<b>0,036</b>	31,51 ± 4,74	4,50 ± 0,67	0,262
	Mujer	55	31,40 ± 8,22	4,48 ± 1,17		26,27 ± 4,82	3,75 ± 0,68		39,18 ± 5,80	5,59 ± 0,83		30,31 ± 5,19	4,32 ± 0,74	
<b>Edad</b>	Adolescente	20	40,40 ± 3,33	5,77 ± 0,47	<b>&lt;0,01</b>	31,95 ± 2,41	4,56 ± 0,34	<b>&lt;0,01</b>	46,55 ± 2,18	6,65 ± 0,31	<b>&lt;0,01</b>	35,05 ± 2,45	5,01 ± 0,35	<b>&lt;0,01</b>
	Joven	24	36,83 ± 5,33	5,26 ± 0,76		30,04 ± 2,98	4,29 ± 0,42		42,75 ± 3,47	6,10 ± 0,49		33,45 ± 4,45	4,78 ± 0,63	
	Adulto	42	28,35 ± 4,69	4,05 ± 0,67		25,07 ± 3,57	3,58 ± 0,51		37,52 ± 3,71	5,36 ± 0,53		27,47 ± 3,58	3,92 ± 0,51	
	Mayor	6	18,33 ± 4,13	2,61 ± 0,59		19,16 ± 2,48	2,73 ± 0,35		28,01 ± 1,78	4,00 ± 0,25		29,16 ± 6,14	4,16 ± 0,87	
<b>Tiempo en DSG</b>	<2 años	55	31,40 ± 8,22	4,48 ± 1,17	0,229	26,27 ± 4,82	3,75 ± 0,68	<b>0,012</b>	39,18 ± 5,81	5,59 ± 0,82	0,082	30,31 ± 5,19	4,33 ± 0,74	0,533
	2-5 años	10	34,70 ± 4,87	4,95 ± 0,69		29,40 ± 3,41	4,20 ± 0,48		43,00 ± 4,64	6,14 ± 0,66		31,40 ± 3,43	4,48 ± 0,49	
	>5 años	27	34,03 ± 7,43	4,86 ± 1,06		29,22 ± 4,49	4,17 ± 0,64		41,33 ± 5,96	5,90 ± 0,85		31,55 ± 5,19	4,50 ± 0,74	
<b>Movilidad</b>	Sin problemas	80	34,38 ± 6,32	4,91 ± 0,90	<b>&lt;0,01</b>	28,66 ± 3,81	4,09 ± 0,54	<b>&lt;0,01</b>	41,62 ± 4,64	5,94 ± 0,66	<b>&lt;0,01</b>	31,18 ± 4,94	4,45 ± 0,71	<b>&lt;0,01</b>
	Algún problema	12	28,66 ± 3,61	2,88 ± 0,62		19,58 ± 2,64	2,79 ± 0,37		30,91 ± 4,91	4,41 ± 0,61		28,16 ± 4,96	4,02 ± 0,71	
	Encamado	0												
<b>Cuidado personal</b>	Sin problemas	82	33,96 ± 6,81	4,85 ± 0,97	<b>&lt;0,01</b>	28,36 ± 4,22	4,05 ± 0,60	<b>&lt;0,01</b>	41,30 ± 5,02	5,90 ± 0,71	<b>&lt;0,01</b>	31,01 ± 5,01	4,43 ± 0,71	0,142
	Algunos problemas	8	20,12 ± 4,48	2,87 ± 0,54		20,00 ± 2,39	2,85 ± 0,34		35,75 ± 3,81	4,39 ± 0,54		27,75 ± 4,83	3,96 ± 0,69	
	Incapaz solo	2	23,50 ± 4,95	3,35 ± 0,70		21,00 ± 2,82	3,00 ± 0,40		34,00 ± 8,48	4,85 ± 1,21		34,00 ± 1,41	4,85 ± 0,20	

**Tabla 7.** Resultados del CDQ español (continuación)

		n	Gastrointestinal			Emocional			Social			Preocupaciones		
			Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	p
Actividad diaria	Sin problemas	66	34,86 ± 6,27	4,98 ± 0,89	<0,01	28,97 ± 3,64	4,13 ± 0,52	<0,01	42,15 ± 4,42	6,02 ± 0,63	<0,01	31,54 ± 4,93	4,50 ± 0,70	0,071
	Algunos problemas	23	27,47 ± 8,22	3,92 ± 1,17		24,17 ± 5,45	3,45 ± 0,78		36,17 ± 6,14	5,16 ± 0,87		28,82 ± 4,51	4,11 ± 0,64	
	Incapaz solo	3	20,00 ± 3,00	2,85 ± 0,42		20,00 ± 1,00	2,85 ± 0,14		29,00 ± 1,00	4,14 ± 0,14		29,33 ± 8,14	4,19 ± 1,16	
Dolor /malestar	Ninguno	55	36,87 ± 5,37	5,26 ± 0,76	<0,01	29,98 ± 3,13	4,28 ± 0,44	<0,01	43,09 ± 4,33	6,15 ± 0,61	<0,01	32,81 ± 4,35	4,68 ± 0,62	<0,01
	Moderado	35	26,34 ± 6,17	3,76 ± 0,88		23,97 ± 4,42	3,42 ± 0,63		36,40 ± 5,01	5,20 ± 0,71		27,42 ± 4,30	3,91 ± 0,61	
	Mucho	2	21,50 ± 2,12	3,07 ± 0,30		20,00 ± 1,41	2,85 ± 0,20		28,50 ± 0,71	4,07 ± 0,10		34,00 ± 1,41	4,85 ± 0,20	
Ansiedad /depresión	Ninguno	64	35,34 ± 5,86	5,04 ± 0,83	<0,01	29,03 ± 3,50	4,14 ± 0,50	<0,01	42,09 ± 4,18	6,01 ± 0,59	<0,01	32,01 ± 4,69	4,57 ± 0,67	<0,01
	Moderado	22	27,81 ± 7,93	3,97 ± 1,13		25,36 ± 5,26	3,62 ± 0,75		37,59 ± 6,83	5,37 ± 0,97		28,27 ± 4,39	4,03 ± 0,62	
	Mucho	6	19,83 ± 2,31	2,83 ± 0,33		18,66 ± 1,63	2,66 ± 0,23		30,00 ± 2,09	4,28 ± 0,29		27,00 ± 6,03	3,85 ± 0,86	
Escala visual	Buena	41	36,17 ± 6,61	5,16 ± 0,94	<0,01	29,82 ± 3,59	4,26 ± 0,51	<0,01	42,58 ± 4,87	6,08 ± 0,69	<0,01	32,82 ± 4,61	4,69 ± 0,66	0,002
	Regular	27	31,25 ± 5,48	4,46 ± 0,78		26,59 ± 3,51	3,79 ± 0,50		39,74 ± 4,78	5,67 ± 0,68		29,25 ± 4,64	4,18 ± 0,66	
	Mala	24	27,75 ± 8,89	3,96 ± 1,27		24,45 ± 5,83	3,49 ± 0,83		36,75 ± 6,71	5,25 ± 0,96		29,04 ± 5,01	4,14 ± 0,71	

**Tabla 7.** Resultados del CDQ español (continuación)

		n	Gastrointestinal			Emocional			Social			Preocupaciones		
			Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	p	Suma	Media	p
Trabajo	Empleado	35	28,71 ± 4,84	4,10 ± 0,69	<b>&lt;0,01</b>	25,37 ± 3,71	3,59 ± 0,53	<b>&lt;0,01</b>	37,54 ± 6,69	5,36 ± 0,52	<b>&lt;0,01</b>	27,74 ± 3,55	3,96 ± 0,51	<b>&lt;0,01</b>
	Jubilado	6	18,33 ± 4,13	2,69 ± 0,59		19,16 ± 2,48	2,73 ± 0,35		27,00 ± 1,78	4,00 ± 0,25		29,16 ± 6,14	4,16 ± 0,87	
	Tareas domésticas	1	30	4,28		28	4		43	6,14		37	5,28	
	Estudiante	40	39,00 ± 4,67	5,57 ± 0,66		31,05 ± 2,86	4,43 ± 0,41		44,92 ± 3,23	6,41 ± 0,46		34,40 ± 3,79	4,91 ± 0,54	
	Busco empleo	10	28,80 ± 4,8	4,11 ± 0,68		26,20 ± 3,96	3,74 ± 0,56		37,90 ± 3,72	5,41 ± 0,53		27,40 ± 3,37	3,91 ± 0,48	
Nivel de estudios	Básicos	0			<b>0,05</b>			0,074			<b>0,034</b>			0,085
	Primarios	5	25,6 ± 10,99	3,65 ± 1,57		23,40 ± 5,59	3,34 ± 0,79		35,40 ± 7,19	5,05 ± 1,02		26,20 ± 3,49	3,74 ± 0,49	
	Secundarios	36	34,22 ± 7,83	4,88 ± 1,11		28,41 ± 5,39	4,06 ± 0,77		41,80 ± 6,18	5,97 ± 0,88		31,50 ± 5,30	4,50 ± 0,75	
	Universitario	51	32,01 ± 7,06	4,57 ± 1,01		27,21 ± 4,06	3,88 ± 0,58		39,58 ± 5,16	5,65 ± 0,73		30,74 ± 4,77	4,39 ± 0,68	
Tabaco	Si	25	30,20 ± 7,53	4,31 ± 1,07	0,078	25,56 ± 4,91	3,65 ± 0,70	<b>0,018</b>	38,24 ± 5,15	5,46 ± 0,73	<b>0,046</b>	29,08 ± 4,15	4,15 ± 0,59	<b>0,045</b>
	No	67	33,40 ± 7,71	4,77 ± 1,10		28,19 ± 4,57	4,02 ± 0,65		40,97 ± 5,94	5,85 ± 0,85		31,43 ± 5,19	4,49 ± 0,74	

### 6.5. Evaluación de la calidad de vida en adolescentes con Enfermedad Celiaca

Posteriormente hicimos un subanálisis del grupo de 20 pacientes en edad adolescente (15-17 años) que respondieron al cuestionario. Existen cuestionarios enfocados a la edad pediátrica, como el CDDUX o el CDPQoL, pero no existe un cuestionario específico a pesar que las connotaciones de este grupo de edad son totalmente diferentes a la edad infantil. De hecho, en este grupo de pacientes la calidad de vida se ve afectada en otras enfermedades digestivas crónicas (Klages *et al*, 2021). Además, los adolescentes tienen un mayor riesgo de no cumplimiento de la dieta sin gluten (Myléus *et al*, 2020). Al mismo tiempo, a la hora de intentar evaluar la HRQoL en pacientes celíacos se han usado métodos heterogéneos, en unos casos aplicado cuestionarios orientados a pacientes adultos, como es el CD-QoL a niños con EC (al Nofaie *et al*, 2020), o incluso intentado construir un cuestionario válido para todos los grupos de población (Skjerning *et al*, 2017). La unificación de todos estos datos no es tarea sencilla ya que los problemas físicos, psicológicos y sociales no son homogéneos en todos los subgrupos de población. Además, el subgrupo de población adolescente tiene unas connotaciones propias y se carece de estudios concretos en número suficiente para ese tramo etario, ya que, en la mayoría de las publicaciones, los adolescentes aparecen mezclados habitualmente con los pacientes pediátricos. Recientemente el estudio de la HRQoL en adolescentes está presentando gran interés, comenzando a publicarse literatura en este sentido (Meyer & Lamash, 2021), pero se necesita una mayor especificidad y un mayor hincapié en este subgrupo de pacientes para conocer realmente el impacto del diagnóstico de EC, las preocupaciones psicológicas y sociales de la adherencia a la DSG en una edad en la que estas esferas están en pleno desarrollo, y descubrir las verdaderas necesidades que tienen los pacientes con EC en la época de la adolescencia.

Entre los adolescentes, las mujeres presentaron peor puntuación en todas las subescalas, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en las subescalas emocional y social. Los pacientes que mostraron una puntuación < 50 en la escala visual del Euroqol 5D presentaban una puntuación significativamente más baja en la subescala de síntomas gastrointestinales que los pacientes que habían puntuado > 50 en dicha escala visual ( $41,33 \pm 2,51$  vs  $34,00 \pm 7,07$ ;  $p < 0,01$ ). Sin embargo, no existieron diferencias significativas en la puntuación en las diferentes subescalas en función del tiempo que llevaban con dieta sin gluten (tabla 8).



**Tabla 8.** Resultados del CDQ español aplicado a adolescentes

		Gastrointestinal			Emocional			Social			Preocupaciones			
		n	suma	media	p	suma	media	p	suma	media	p	suma	media	p
Sexo	Hombre	11	41,00 ± 1,89	5,85 ± 0,27	0,388	33,00 ± 2,04	4,71 ± 0,29	0,027	47,54 ± 1,50	6,79 ± 0,21	0,02	35,63 ± 1,68	5,09 ± 0,24	0,249
	Mujer	9	39,66 ± 4,55	5,66 ± 0,65		30,66 ± 2,29	4,38 ± 0,32		45,33 ± 2,34	6,47 ± 0,33		34,33 ± 3,12	4,90 ± 0,44	
Tiempo en DSG	<2 años	9	39,66 ± 4,65	5,66 ± 0,65	0,532	30,66 ± 2,29	4,38 ± 0,32	0,08	45,33 ± 2,34	6,47 ± 0,33	0,061	34,33 ± 3,12	4,90 ± 0,44	0,35
	2-5 Años	4	40,00 ± 0,81	5,71 ± 0,11		32,50 ± 1,73	4,64 ± 0,24		48,00 ± 0,01	6,85 ± 0,01		34,75 ± 0,50	4,96 ± 0,07	
	>5 Años	7	41,57 ± 2,14	5,93 ± 0,30		33,28 ± 2,28	4,75 ± 0,32		47,28 ± 1,88	6,75 ± 0,28		36,14 ± 1,95	5,16 ± 0,27	
Escala visual	Buena	15	41,06 ± 2,01	5,88 ± 0,28	<0,01	32,20 ± 2,14	4,60 ± 0,31	0,655	46,40 ± 2,22	6,62 ± 0,31	0,419	35,33 ± 2,71	5,04 ± 0,38	0,476
	Regular	3	41,33 ± 2,51	5,90 ± 0,35		31,66 ± 0,57	4,52 ± 0,08		48,00 ± 0,01	6,85 ± 0,01		35,00 ± 0,01	5,00 ± 0,01	
	Mala	2	34,00 ± 7,07	4,85 ± 1,01		30,50 ± 6,36	4,35 ± 0,91		45,50 ± 3,53	6,50 ± 0,49		33,00 ± 1,41	4,71 ± 0,20	

Como podemos ver, las mujeres adolescentes muestran peores puntuaciones, sobre todo en las esferas emocional y social, dato transponible a lo que ocurre en el resto de población adulta. Sin embargo, no hay diferencias en calidad de vida percibida en cuanto a la duración en DSG. Otro dato muy llamativo que diferencia esta subpoblación de la adulta es que las puntuaciones obtenidas en la escala social son bastante elevadas, independientemente del tiempo en DSG, lo que podría sugerir que los adolescentes no están muy preocupados desde el punto de vista social por el cumplimiento estricto de DSG. Esto debería ser motivo de preocupación, ya que la persistencia de sintomatología y de avance de la EC desde la infancia en la transición hacia la edad adulta está muy relacionado con el incumplimiento de la DSG (Chang *et al*, 2022; Vuolle *et al*, 2022), por lo que se deberían estudiar tácticas para recomendar encarecidamente el cumplimiento y la adherencia a la DSG a este grupo de población adolescente, ayudando a esto probablemente el fortalecimiento de la transición desde la edad pediátrica a la edad adulta (Mearin *et al*, 2022).

**REFERENCIAS:**

- Abdulkarim, A. S., Burgart, L. J., See, J., & Murray, J. A.** (2002). Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *The American journal of gastroenterology*, 97(8), 2016-2021.
- Aksan, A., Mercanligil, S. M., Häuser, W., & Karaismailoğlu, E.** (2015). Validation of the Turkish version of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). *Health and Quality of Life Outcomes*, 13(1), 82.
- al Nofaie, N., al Ahmadi, J., & Saadah, O.** (2020). Health related quality of life among Saudi children and adolescents with celiac disease. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 26(1), 26.
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., ... & Lundin, K. E.** (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583-613.
- Arigo, D., Anskis, A. M., & Smyth, J. M.** (2012). Psychiatric comorbidities in women with celiac disease. *Chronic illness*, 8(1), 45-55.
- Aziz, I., Peerally, M. F., Barnes, J. H., Kandasamy, V., Whiteley, J. C., Partridge, D., ... & Sanders, D. S.** (2017). The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000–2015). *Gut*, 66(9), 1563-1572.
- Badia, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M., & Segura, A.** (1999). The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Medicina clinica*, 112, 79-85.
- Barratt, S. M., Leeds, J. S., & Sanders, D. S.** (2011). Quality of life in coeliac disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J Gastrointest Liver Dis*, 20(3), 241-245.
- Barzegar, F., Pourhoseingholi, M. A., Rostami-Nejad, M., Gholizadeh, S., Malekpour, M. R., Sadeghi, A., Rostami, K., Maleki, I., Shahbazi, S., Emami, M. H., Asadzadeh-Aghdaei, H., & Zali, M. R.** (2018). Transcultural Adaptation and Validation of Persian Version of Celiac Disease Questionnaire (CDQ); A Specific Questionnaire to Measure Quality of Life of Iranian Patients. *Galen Medical Journal*, 7, e1106.
- Basu, K., Creasey, H., Bruggemann, N., Stevens, J., Bloxham, D., & Woodward, J. M.** (2022). Diagnosis of coeliac disease by flow cytometry of intraepithelial lymphocytes: a new 'gold' standard?. *Frontline Gastroenterology*, 13(2), 119-125.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB** (2000) Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 25: 3186– 3191.
- Casellas, F., Rodrigo, L., Vivancos, J. L., Riestra, S., Pantiga, C., Baudet, J. S., ... & Malagelada, J. R.** (2008). Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: a multicenter study. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(1), 46.
- Casellas, F., Rodrigo, L., Molina-Infante, J., Vivas, S., Lucendo, A. J., Rosinach, M., Dueñas, C., Fernández-Bañares, F., & López-Vivancos, J.** (2013). Transcultural adaptation and validation of the Celiac Disease Quality of Life (CD-QOL) survey, a specific questionnaire to measure quality of life in patients with celiac disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(10), 585–593.
- Chang, D., O'Shea, D., Therrien, A., & Silvester, J. A.** (2022). Becoming and being coeliac—special considerations for childhood, adolescence and beyond. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56, S73-S85.
- Comino, I., Fernández-Bañares, F., Esteve, M., Ortigosa, L., Castillejo, G., Fambuena, B., Ribes-Koninckx, C., Sierra, C., Rodríguez-Herrera, A., Salazar, J. C., Caunedo,**

- Á., Marugán-Miguelsanz, J. M., Garrote, J. A., Vivas, S., lo Iacono, O., Nuñez, A., Vaquero, L., Vegas, A. M., Crespo, L., ... Sousa, C. (2016). Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *American Journal of Gastroenterology*, 111(10), 1456–1465.
- Comino, I., Real, A., Vivas, S., Siglez, M. Á., Caminero, A., Nistal, E., Casqueiro, J., Rodríguez-Herrera, A., Cebolla, Á., & Sousa, C. (2012). Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(3), 670–677.
- Comino, I., Segura, V., Ortigosa, L., Espín, B., Castillejo, G., Garrote, J. A., Sierra, C., Millán, A., Ribes-Koninckx, C., Román, E., Rodríguez-Herrera, A., Díaz, J., Silvester, J. A., Cebolla, Á., & Sousa, C. (2019). Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(12), 1484–1492.
- Cooper, R., Papworth, N. J., Harris, C., Horne, J., Lai, J., Lai, J., ... & Carr, N. J. (2020). Counting intraepithelial lymphocytes: a comparison between routine staining and CD3 immunohistochemistry. *International journal of surgical pathology*, 28(4), 367-370.
- Demiroren, K. (2022). Possible relationship between refractory celiac disease and malignancies. *World Journal of Clinical Oncology*, 13(3), 200.
- Dewar, D. H., Donnelly, S. C., McLaughlin, S. D., Johnson, M. W., Ellis, H. J., & Ciclitira, P. J. (2012). Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(12), 1348.
- Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Leserman, J., Lewis, S., Lee, A., Bangdiwala, S. I., Green, P. H. R., & Drossman, D. A. (2010). The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31(6), 666–675.
- Eigner, W., Bashir, K., Primas, C., Kazemi-Shirazi, L., Wrba, F., Trauner, M., & Vogelsang, H. (2017). Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(2), 364-372.
- Freeman HJ. (2017). Mucosal recovery and mucosal healing in biopsy- defined adult celiac disease. *International Journal of Celiac Disease*, 5(1), 14–18.
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D (1993) Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 46: 1417–1432.
- Hallert, C., Sandlund, O., & Broqvist, M. (2003). Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease. *Scandinavian journal of caring sciences*, 17(3), 301-307.
- Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W. F., & Stein, J. (2007). Development and Validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a Disease-specific Health-related Quality of Life Measure for Adult Patients With Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(2), 157–166.
- Juniper ER, Guyatt GH, Jaeschke R (1996). How to develop and validate a new health-related quality of life instrument. In: Spiker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven;
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *PharmacoEconomics*, 34(7), 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>

- Klages, K. L., Berlin, K. S., Cook, J. L., Keenan, M. E., Semenkovich, K., Banks, G. G., ... & Corkins, M. R.** (2021). Examining Risk Factors of Health-Related Quality of Life Impairments Among Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Behavioral Medicine*, 47(2), 140-150.
- Lebwohl, B., Green, P. H., Emilsson, L., Mårild, K., Söderling, J., Roelstraete, B., & Ludvigsson, J. F.** (2022). Cancer risk in 47,241 individuals with celiac disease: a nationwide cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(2), e111-e131.
- Leffler, D. A., Dennis, M., Hyett, B., Kelly, E., Schuppan, D., & Kelly, C. P.** (2007). Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(4), 445-450.
- Lerner, B. A., Vo, L. P., Yates, S., Rundle, A. G., Green, P. H., & Lebwohl, B.** (2019). Detection of gluten in gluten-free labeled restaurant food: analysis of crowd-sourced data. *The American journal of gastroenterology*, 114(5), 792.
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., & Kaukinen, K.** (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 3.
- Marchese, A., Klersy, C., Biagi, F., Balduzzi, D., Bianchi, P. I., Trotta, L., Vattiato, C., Zilli, A., Rademacher, J., Andrealli, A., Astegiano, M., Micheli, I., Häuser, W., & Corazza, G. R.** (2013). Quality of life in coeliac patients: Italian validation of a coeliac questionnaire. *European Journal of Internal Medicine*, 24(1), 87-91.
- Mearin, M. L., Agardh, D., Antunes, H., Al-Toma, A., Auricchio, R., Castillejo, G., ... & Whiting, P.** (2022). ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 75(3), 369-386.
- Meyer, S., & Lamash, L.** (2021). Illness Identity in Adolescents With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 72(2), e42-e47.
- Moreno, M. de L., Cebolla, A., Muñoz-Suano, A., Carrillo-Carrion, C., Comino, I., Pizarro, Á., León, F., Rodríguez-Herrera, A., & Sousa, C.** (2017). Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*, 66(2), 250-257.
- Moscato, F., & Quera, R.** (2016). Update on celiac disease Enfermedad celíaca. revisión.
- Muhammad, H., Reeves, S., & Jeanes, Y. M.** (2019). Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 418-425.
- Myléus, A., Reilly, N. R., & Green, P. H.** (2020). Rate, risk factors, and outcomes of nonadherence in pediatric patients with celiac disease: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(3), 562-573.
- Nimri, F. M., Muhanna, A., Almomani, Z., Khazaaleh, S., Alomari, M., Almomani, L., & Likhitsup, A.** (2022). The association between microscopic colitis and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*, 35(3), 281.
- Penny, H. A., Baggus, E. M., Rej, A., Snowden, J. A., & Sanders, D. S.** (2020). Non-responsive coeliac disease: A comprehensive review from the NHS England National Centre for refractory coeliac disease. *Nutrients*, 12(1), 216.
- Penny, H. A., Rej, A., Baggus, E. M., Coleman, S. H., Ward, R., Wild, G., ... & Sanders, D. S.** (2022). Non-Responsive and Refractory Coeliac Disease: Experience from the NHS England National Centre. *Nutrients*, 14(13), 2776.
- Pouchot, J., Despujol, C., Malamut, G., Ecosse, E., Coste, J., & Cellier, C.** (2014). Validation of a French Version of the Quality of Life “Celiac Disease Questionnaire.” *PLoS ONE*, 9(5), e96346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096346>

- Rodrigo, L., Pérez-Martínez, I., Lauret-Braña, E., & Suárez-González, A.** (2018). Descriptive Study of the Different Tools Used to Evaluate the Adherence to a Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111777>
- Rubio-Tapia, A., Barton, S. H., & Murray, J. A.** (2011). Celiac disease and persistent symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(1), 13.
- Saborido, R., Martín, N., Regueiro, A., Crujeiras, V., Eiras, P., & Leis, R.** (2018). Intraepithelial lymphocyte immunophenotype: a useful tool in the diagnosis of celiac disease. *Journal of physiology and biochemistry*, 74(1), 153-158.
- Selleski, N., Zandonadi, R. P., Milde, L. B., Gandolfi, L., Pratesi, R., Häuser, W., Uenishi, R. H., Nakano, E. Y., & Pratesi, C. B.** (2020). Evaluation of Quality of Life of Adult Patients with Celiac Disease in Argentina: From Questionnaire Validation to Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(19), 7051.
- Silvester, J. A., Graff, L. A., Rigaux, L., Walker, J. R., & Duerksen, D. R.** (2016). Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(6), 612–619.
- Skjerning, H., Hourihane, J., Husby, S., & DunnGalvin, A.** (2017). A comprehensive questionnaire for the assessment of health-related quality of life in coeliac disease (CDQL). *Quality of Life Research*, 26(10), 2831–2850.
- Soderquist, C. R., & Bhagat, G.** (2021). Cellular and molecular bases of refractory celiac disease. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 358, 207-240.
- Tye-Din, J. A.** (2022). Follow-up of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56, S49-S63.
- Valle, J., Morgado, J. M. T., Ruiz-Martín, J., Guardiola, A., Lopes-Nogueras, M., García-Vela, A., ... & Sánchez-Muñoz, L.** (2017). Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. *United European Gastroenterology Journal*, 5(6), 819-826.
- van Gils, T., Nijeboer, P., Overbeek, L. I., Hauptmann, M., Castelijns, D. A., Bouma, G., ... & de Jong, D.** (2018). Risks for lymphoma and gastrointestinal carcinoma in patients with newly diagnosed adult-onset celiac disease: Consequences for follow-up: Celiac disease, lymphoma and GI carcinoma. *United European gastroenterology journal*, 6(10), 1485-1495.
- Van Gils, T., Nijeboer, P., Van Wanrooij, R. L., Bouma, G., & Mulder, C. J.** (2015). Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(10), 572-579.
- Villafuerte-Galvez, J., Vanga, R. R., Dennis, M., Hansen, J., Leffler, D. A., Kelly, C. P., & Mukherjee, R.** (2015). Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(6), 753–760. <https://doi.org/10.1111/apt.13319>
- Villanacci, V., Lorenzi, L., Donato, F., Auricchio, R., Dziechciarz, P., Gyimesi, J., ... & Mearin, M. L.** (2018). Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the PreventCD project. An observational interobserver agreement study. *Apmis*, 126(3), 208-214.
- Vuolle, S., Laurikka, P., Repo, M., Huhtala, H., Kaukinen, K., Kurppa, K., & Kivelä, L.** (2022). Persistent symptoms are diverse and associated with health concerns and impaired quality of life in patients with paediatric coeliac disease diagnosis after transition to adulthood. *BMJ open gastroenterology*, 9(1), e000914.
- Wagner, G., Berger, G., Sinnreich, U., Grylli, V., Schober, E., Huber, W. D., & Karwautz, A.** (2008). Quality of life in adolescents with treated coeliac disease:

influence of compliance and age at diagnosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 47(5), 555-561.

**Woodward, J.** (2016). Improving outcomes of refractory celiac disease—current and emerging treatment strategies. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 225.





# **CAPÍTULO 7.**

## **CONCLUSIONES**



## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

1. La determinación de GIP en orina es un método no invasivo, específico, sensible, y fácil de realizar para el diagnóstico con precisión de los pacientes con ECR ya que permite diferenciar los pacientes expuestos al gluten, y por ello no adherentes a la DSG (presencia de GIP en orina), de los verdaderos refractarios con una clara ausencia de exposición al gluten (GIP en orina persistentemente negativo).
2. La detección de GIP en orina en los pacientes diagnosticados con ECR permitiría el ahorro de costes y tiempo en su diagnóstico, y evitaría, además, la iatrogenia por inmunosupresión al no requerir tratamiento farmacológico.
3. Las implicaciones en las esferas sociales, psicológicas y económicas de la adherencia a la DSG de por vida de los pacientes con EC justifica la evaluación de la CV de estos pacientes mediante cuestionarios específicos. Además, la barrera idiomática y cultural, así como los aspectos geográficos respecto al comportamiento de la población y a la asunción propia de enfermedades, hacen necesario la traducción y adaptación transcultural de los cuestionarios específicos.
4. La versión española del CDQ desarrollada con una metodología rigurosa ha demostrado tener una fiabilidad y consistencia interna adecuada para convertirse en una herramienta muy útil para evaluar la CV de las poblaciones con EC, en entornos clínicos y de investigación, en relación con las áreas físicas, psicológicas y sociales.
5. El estudio transversal de la CV de los adultos y adolescentes con EC mediante el uso de la versión española del CDQ desarrollado ha mostrado que:
  - a. Las mujeres con EC sufren un mayor deterioro de CV en todas las esferas vitales, aunque con más representatividad en las esferas relacionadas con los factores emocionales y con las relaciones sociales. Del mismo modo, los pacientes con EC muestran peor CV a mayor edad, también en las escalas relacionados con la sintomatología física además de las emocionales, probablemente por miedo a la evolución de la enfermedad.

- b.** En los adolescentes al configurar un subgrupo etario con connotaciones diferentes a la población pediátrica y para los que no existían, hasta la fecha, cuestionarios específicos de evaluación de la CV podría aplicarse la versión española del CDQ. Se ha demostrado que las mujeres adolescentes con EC presentan, al igual que ocurre en el grupo de población adulta, peores datos de CV en las esferas emocional y social. Sin embargo, la mayor diferencia en cuanto a percepción de CV de los adolescentes celíacos respecto a los adultos es que no parecen tener excesiva preocupación en la vertiente social de la afectación por EC, lo cual puede suponer una barrera para la adherencia a la DSG de estos pacientes.



# **ANEXOS**



ANEXO 1. VERSION ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO CDQ

Nos gustaría saber cómo se ha sentido en las dos últimas semanas. Este cuestionario trata sobre los síntomas de la celiaquía, sobre cómo se siente en general y sobre su estado de ánimo.

Lea atentamente cada pregunta y escoja la respuesta (solo una) que mejor describa su situación en las dos últimas semanas.



1. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido molesto por una necesidad urgente de evacuar?
2. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido físicamente cansado/a?
3. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido nervioso/a o irritable?
4. En estas dos últimas semanas, ¿ha evitado o rechazado una invitación para comer en casa de unos amigos o de la familia por causa de la celiaquía?
5. En estas dos últimas semanas, ¿sus heces han sido blandas o incluso líquidas?
6. En estas dos últimas semanas, en general, ha tenido:
7. En estas dos últimas semanas, ¿ha estado preocupado/a por la idea de haber transmitido o de poder transmitir la celiaquía a sus hijos?
8. En estas dos últimas semanas, ¿ha tenido dolor o calambres en el vientre?
9. En estas dos últimas semanas, ¿ha tenido problemas o dificultad para realizar actividades de ocio o deportes debido a la celiaquía?
10. En estas dos últimas semanas, en general, ¿se ha sentido desmotivado o deprimido?
11. En estas dos últimas semanas, ¿ha tenido hinchazón de vientre o gases?
12. Las personas celíacas tienen, a veces, inquietudes relacionadas con la enfermedad. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido nervioso/a o angustiado/a con la idea de desarrollar un cáncer a causa de la celiaquía?
13. En estas dos últimas semanas, ¿ha tenido la impresión de que no ha evacuado lo suficiente?
14. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido tranquilo/a y relajado/a?
15. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido diferente a los demás o excluido/a a causa de la celiaquía?



## Anexo 1. Versión española del Cuestionario CDQ

16. En estas dos últimas semanas, en general, ¿se ha sentido desestabilizado o a punto de llorar?
17. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido molesto/a por ganas de eructar?
18. En estas dos últimas semanas, ¿ha sentido molestias en su actividad sexual a causa de la celiaquía?
19. En estas dos últimas semanas, ¿ha tenido náuseas o ganas de vomitar?
20. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido incomprendido por su familia o amigos cercanos en relación con la celiaquía?
21. En estas dos últimas semanas, se ha sentido:
22. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido incomprendido por sus compañeros de trabajo o por sus superiores en relación con la celiaquía?
23. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido penalizado en los estudios o en la carrera profesional por la enfermedad celíaca?
24. En estas dos últimas semanas, ¿se ha sentido molesto por el gasto extra o el tiempo empleado de la dieta sin gluten?
25. En estas dos últimas semanas, ¿ha tenido inconvenientes por problemas reembolso de gastos por alimentos sin gluten u otros tratamientos para la enfermedad celíaca (seguridad social o seguro)?
26. En estas dos últimas semanas, ¿ha sentido una falta de conocimiento de la enfermedad celíaca por parte de los médicos que le han atendido?
27. En estas dos últimas semanas, ¿ha estado preocupado/a por la idea de que la celiaquía le haya sido diagnosticada demasiado tarde?
28. En estas dos últimas semanas, ¿ha estado nervioso/a por los exámenes médicos necesarios por la enfermedad celíaca (análisis de sangre o endoscopia digestiva)?

.....

*Modalidad de respuesta:*

**Preguntas 1-5,7,8,10-17,19,20,22-28:** (1) Todo el tiempo, (2) la mayor parte del tiempo, (3) a menudo, (4) de vez en cuando, (5) pocas veces, (6) casi nunca, (7) nunca

**Pregunta 6:** (1) nada de energía, (2) muy poca energía, (3) poca energía, (4) la energía de siempre, (5) bastante energía, (6) con mucha energía, (7) lleno/a de energía.

## Anexo 1. Versión española del Cuestionario CDQ

**Pregunta 9:** (1) imposibilidad de realizar actividades, (2) gran dificultad, (3) bastante dificultad, (4) alguna dificultad, (5) poca dificultad, (6) casi nada de dificultad, (7) ninguna dificultad, la enfermedad celíaca no ha restringido mis actividades de ocio o deportivas.

**Pregunta 18:** (1) no he tenido actividad sexual a causa de la celiaquía, (2) muy fuertes molestias (3) muchas molestias (4) molestias (5) pocas molestias (6) casi nada de molestia (7) ninguna molestia/ no aplica

**Pregunta 21:** (1) insatisfecho/a o infeliz la mayor parte del tiempo (2) generalmente insatisfecho/a o infeliz (3) bastante a menudo insatisfecho/a o infeliz (4) ni satisfecho/a ni insatisfecho/a (5) bastante a menudo satisfecho/a y feliz (6) generalmente satisfecho/a y feliz (7) la mayor parte del tiempo muy satisfecho/a y feliz.

### Distribución de las preguntas en esferas

Gastrointestinal	Emocional	Social	Preocupaciones
Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 4	Pregunta 7
Pregunta 5	Pregunta 3	Pregunta 9	Pregunta 12
Pregunta 8	Pregunta 6	Pregunta 15	Pregunta 24
Pregunta 11	Pregunta 10	Pregunta 18	Pregunta 25
Pregunta 13	Pregunta 14	Pregunta 20	Pregunta 26
Pregunta 17	Pregunta 16	Pregunta 22	Pregunta 27
Pregunta 19	Pregunta 21	Pregunta 23	Pregunta 28



**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN**  
**SEVILLA SUR**

**D. RAMON MORILLO VERDUGO**

Secretario del Comité de Ética de la Investigación Sevilla Sur del Hospital  
Universitario de Valme de Sevilla

CERTIFICA:

Que este Comité da el Vº Bº a los aspectos éticos sobre el proyecto titulado:

**“Monitorización del cumplimiento de la dieta sin gluten CELIFLUID”.**

Cuyos investigadores principales son:

**Dr. Alfonso Rodríguez Herrera y Dra. Carolina Sousa Martín.**  
**(Instituto Hispalense de Pediatría)**

Lo que firmo en Sevilla a 26 de febrero de 2013.

  
• 1  
Fdo. < Ramprto Motilo Verdugo  
Secretario del Comité de Ética de la  
Investigación Sevilla Sur



29 de septiembre de 2020

**CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme**

RAMON MORILLO VERDUGO  
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 29/09/2020. acta REUNIÓN 8/20 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Validación del cuestionario de calidad de vida CDQ en pacientes celíacos

**Código Promotor:** QOLCEL **Código Interno:** 0504-N-19

**Promotor:** Investigador

**Fecha Entrada:** 15/03/2019

con el factor de estudio .

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

Lo que firmo en Sevilla, a 29 de septiembre de 2020

Fdo:

RAMON MORILLO VERDUGO  
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme