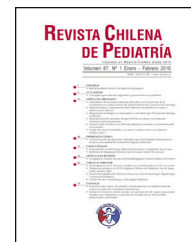




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ACTUALIDAD

Tratamiento de la enfermedad celíaca. ¿Cómo medir adherencia a la dieta libre de gluten?☆



Elisa A. Aranda^a y Magdalena Araya^{b,*}

^a Programa de Subespecialidad en Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 30 de octubre de 2015; aceptado el 18 de enero de 2016

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Dieta libre de gluten;
Adherencia;
Seguimiento;
Gluten

Resumen La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico inmune mediado por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por manifestaciones clínicas variables, auto anticuerpos anti-endomisio, anti-transglutaminasa (tTG) y/o anti-péptidos de gliadina deamidados (PGD) en sangre, más daño variable de la mucosa intestinal. En Chile el 0,76% de los mayores de 15 años tiene IgA-tTG positiva y la prevalencia de EC se estima en ~0,6%. En familiares de primer grado de celíacos se ha identificado ~17% de casos tTG positivos. Hasta hoy el único tratamiento es la dieta libre de gluten (DLG), que para ser efectiva debe ser estricta, permanente y durante toda la vida. La DLG no contiene cero gluten, sino que lo disminuye hasta un «punto de corte», que en Chile es 3 ppm (o mg/kg de producto). La mortalidad de la EC es mayor que la de la población general, y la falta de adherencia al tratamiento se asocia a complicaciones (procesos autoinmunes y cáncer principalmente). La DLG es difícil de mantener estrictamente, y las transgresiones son por lejos la principal causa de falta de respuesta al tratamiento. El seguimiento también es difícil, porque no existen marcadores objetivables que midan la adherencia. En la práctica clínica se utiliza la medición de auto anticuerpos anti-endomisio, tTG y/o PGD; más recientemente se están evaluando las entrevistas por una nutricionista especializada, cuestionarios validados y la medición de péptidos 33-mer en heces como alternativas o complementos de la evaluación de adherencia. En este artículo se revisan las herramientas de seguimiento actualmente utilizadas, poniendo énfasis en aquellas disponibles en Chile.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Coeliac disease;
Gluten-free-diet;
Adherence;

Treating coeliac disease. How do we measure adherence to the gluten-free diet?

Abstract Coeliac disease (CD) is a systemic autoimmune disorder triggered by gluten consumption in genetically susceptible individuals. It exhibits several clinical features, such as

☆ Esta actualidad forma parte de un ciclo de 5 actualidades consecutivas sobre el tema de Epigenética, a ser publicados en los números de 1 a 5 Vol. 87 de Revista Chilena de Pediatría 2016.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maraya@inta.uchile.cl (M. Araya).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.01.007>

0370-4106/© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Follow-up; Gluten

blood auto-antibodies (anti-endomysial antibodies EMA, anti-transglutaminase antibodies tTG, anti-deamidated gliadin peptides PGD), plus variable degrees of damage in the small intestinal mucosa. In Chile, tTG is positive in 0.76% in individuals >15 years, with the prevalence of CD being estimated at 0.6%. Approximately 17% of first-degree relatives of coeliac patients have been reported tTG positive. To date, the gluten free diet (GFD) is the only known treatment for CD. To be effective, this must be lifelong, permanent, and strict. Gluten content in the GFD is not zero, but is limited to a cut-off of 3 ppm (or mg/kg of product) in Chile. Mortality higher than that of the general population has been reported among coeliac patients, and poor adherence to GFD is associated with complications (mainly autoimmune processes and cancer). GFD is difficult to maintain strictly and poor adherence is by far the main cause of lack of response to treatment. Follow-up of adherence is also difficult because there are no objective measurements to assess it. In clinical practice determination of serum EMA, tTG and PGD is routinely used for these purposes, although more recently, the interview by an expert dietitian, validated questionnaires and measurement of faecal 33-mer peptide are being assessed as alternatives or complements to measure adherence to GFD. A review is presented with the current concepts on the available tools to follow up patients on GFD, emphasising those available in Chile.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico inmune mediado por la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas en individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una combinación muy variable de manifestaciones clínicas, la presencia de anticuerpos específicos en sangre, principalmente anti-endomisio (EMA), anti-transglutaminasa (tTG) y anti-péptidos de gliadina deamidados (PGD), y daño también variable de la mucosa intestinal¹. La disponibilidad de pruebas serológicas de alta precisión, sumadas a las biopsias de intestino delgado que confirman el diagnóstico, llevó a un aumento de la frecuencia global de los diagnósticos hechos, de cifras de 1:1.500 a 1:3.000 descritas hace algunas décadas, a 0,5% a 1% de la población². En Chile el 0,76% de la población tiene IgA-tTG positivo («población susceptible»), y la prevalencia de la enfermedad propiamente dicha se estima actualmente en ~0,6%³. Entre familiares de primer grado de celíacos se ha identificado un ~17% de casos tTG positivo⁴.

La EC tiene tratamiento altamente efectivo, la dieta libre de gluten (DLG)⁵, que lleva a la resolución de la sintomatología y de las alteraciones histológicas propias de la enfermedad en la gran mayoría de los casos^{5,6}. Para ser efectiva la DLG debe ser estricta, permanente y mantenida durante toda la vida. Esta dieta excluye el consumo del gluten del trigo, centeno y cebada y algunos híbridos de estos cereales (kamut y el triticale)⁷. Sin embargo, «libre de gluten» no significa que el gluten se elimina en el 100% de la dieta, sino que debe estar en cantidades por debajo de lo que se conoce como «punto de corte», que en Chile actualmente es 3 ppm (o 3 mg/kg de producto). La falta de tratamiento se asocia a complicaciones como desarrollo de procesos autoinmunes y cáncer. También se ha reportado que los celíacos tienen mayor tasa de mortalidad que la esperada. El incumplimiento de la DLG es la principal y gran causa de la falta de respuesta al tratamiento^{7,8}, por lo que es crucial para el tratamiento hacer seguimiento de la

DLG. Esto es difícil porque no existen marcadores objetivos que la midan. Durante la última década ha aumentado la frecuencia de 2 cuadros cercanos, pero hasta ahora considerados distintos a la EC, la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo⁹, los que junto al síndrome de intestino irritable, efectos de *Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols* y otras intolerancias alimentarias han hecho más complejo, tanto el diagnóstico diferencial como el seguimiento de los pacientes, ya que los requerimientos de adherencia a la DLG varían según cada cuadro. Esto también ha hecho más notorio el dilema de cómo medir adherencia, poniendo en evidencia la gran frecuencia de aplicación de criterios errados. Por esto es que hemos considerado de interés revisar las herramientas de seguimiento disponibles para evaluar la adherencia a la DLG, enfocada a la EC, analizando el contexto en que se usan y poniendo especial énfasis en aquellos métodos que están disponibles en nuestro país.

Serología

Desde la década de los 80 está disponible la medición de los anticuerpos séricos tTG y EMA (tabla 1)^{10,11}. Aunque los resultados pueden diferir dependiendo del laboratorio, en general su sensibilidad y especificidad es alta, mayor al 90% (tabla 2). Más recientemente, los anticuerpos PGD han demostrado tener también alta sensibilidad y especificidad, pero aún existen resultados controversiales^{12,13}. En nuestro país, en la actividad clínica habitual la adherencia a la DLG se mide mediante tTG, con menor frecuencia EMA, y en general PGD no están libremente disponibles a la población.

Anticuerpos anti transglutaminasa 2

Este examen se basa en que los pacientes celíacos desarrollan anticuerpos contra la transglutaminasa tisular presente en la mucosa intestinal, detectables mediante una técnica de ELISA (tabla 1)¹. Son altamente sensibles y específicos,

Tabla 1 Características de los anticuerpos antiendomiso, anti-transglutaminasa y anti-péptidos de gliadina deamidada utilizados para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca

Examen	Tipo de análisis	Reactivo/antígeno	Fortaleza	Debilidad	Observaciones
EMA	Inmunofluorescencia indirecta	Esófago de mono, cordón umbilical	Alta precisión, alta especificidad	Menor disponibilidad de reactivos Puntos de corte variables Requiere personal entrenado	Puede producir resultados semicuantitativos si se usa titulación Su precisión disminuiría con la DLG
tTG	ELISA	Hígado de cuy, tTG humana, tTG humana recombinante	Alta precisión, alta sensibilidad IgG-tTG disponible Resultados cuantitativos	Los ensayos no están estandarizados	Constituye el método de elección actual para buscar EC Se requiere establecer puntos de corte si se pretende no hacer biopsia Su precisión disminuiría con la DLG
PGD	ELISA	Péptidos sintéticos	Útil en el menor de 2 años Podría detectarse antes que tTG Usada junto con IgA-tTG podría aumentar la precisión Resultados cuantitativos	La precisión podría ser menor que la de tTG y EMA, excepto en menores de 2 años y en los pacientes que requieren IgG-PGD	Tiene mejor precisión que los AGA (nativos) históricos Su precisión disminuiría con la DLG

EC: enfermedad celíaca; EMA: anticuerpos antiendomiso; PGD: anticuerpos anti-péptidos deamidados de gliadina; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa; AGA: anticuerpos antigliadina; DGL: dieta libre de gluten.

Tabla 2 Sensibilidad y especificidad de los anticuerpos EMA, tTG y PGD

Anticuerpo	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)	Observaciones
IgA-EMA	> 90% (78-100)	> 98% (90-100)	Usado para confirmar a los pacientes IgA-tTG positivos
IgA-tTG	> 95% (67-100)	> 95% (92-100)	El más usado para iniciar la búsqueda de enfermedad celíaca
IgG-tTG	> 70% (55-100)	> 90% (80-100)	Útil en pacientes con deficiencia de IgA
IgA-PGD	> 90% (81-98)	> 90% (86-99)	Útil en niños
IgG-PGD	> 90% (80-99)	> 90% (90-100)	Útil en niños y pacientes con deficiencia de IgA

EMA: anticuerpos antiendomiso; IgA: inmunoglobulina A; PGD: anticuerpos antipéptidos deamidados de gliadina; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa.

y en la actualidad se usan para iniciar la búsqueda de la EC (tabla 2)^{1,10}. Los resultados de tTG deben ser informados como valores numéricos, junto con la especificación de la clase de inmunoglobulina (Ig) medida, el fabricante, el valor de corte definido para el kit específico y los niveles considerados altos, limítrofes y bajos^{1,10}. Los informes que expresan los resultados como «mayor de» impiden evaluar la evolución de pacientes que al diagnóstico tienen valores muy altos, por ejemplo sobre 160 U, y que pueden demorar meses o años en lograr valores por debajo del punto de corte. Para

la interpretación de los resultados se debe tener en cuenta el nivel de IgA sérica, la edad del paciente, el patrón de consumo de gluten y la ingesta de fármacos inmunosupresores. Si la exposición al gluten fue por un corto período, o si el paciente ya había retirado el gluten de la dieta por un período de tiempo mayor de 2 semanas antes de realizar la determinación, el resultado negativo no es fiable¹, y el paciente debe someterse a un período de consumo de gluten previo a la realización de la tTG. Los kits recientemente desarrollados usan anticuerpos dirigidos a nuevos

epítopes, distintos a los originalmente usados, buscando ser más sensibles que las versiones iniciales.

Habitualmente los valores de tTG están elevados en el momento del diagnóstico y luego bajan hasta quedar por debajo del punto de corte en el plazo de 6 a 24 meses de DLG¹, en la gran mayoría de los pacientes, aunque entre los pacientes adultos hay mayor porcentaje de casos en que tTG permanece alto⁵. Se utilizan primero para hacer el rastreo (*screening*) previo a la biopsia y luego para el seguimiento del paciente y su dieta. Actualmente, y a menos que se especifique lo contrario, los laboratorios clínicos miden las versiones IgA-tTG. Esto explica la necesidad de, además, medir inicialmente la IgA total sérica para evitar falsos negativos. En sujetos con deficiencia de IgA sérica se debe repetir el examen determinando la versión IgG-tTG^{1,5,14}. Varios estudios sugieren que altas concentraciones de tTG en el suero pueden predecir atrofia vellositaria mejor que valores bajos o límite^{1,10,15}. Estos estudios sugieren que niveles altos de tTG pueden ser definidos como aquellos que exceden 10 veces el límite que define la normalidad para ese laboratorio.

Anticuerpos antiendomiso (EMA)

La base para esta medición es que los celíacos expuestos a gliadina producen anticuerpos contra el endomiso de las fibras musculares. Estas se pueden detectar en las capas musculares de esófago de mono, donde genera un patrón de tinción específico de las fibras que circundan los paquetes de células de músculo liso, visualizables por inmunofluorescencia indirecta (*tabla 1*)^{10,16}. En general, la determinación es cualitativa (presencia/ausencia) y mide versiones IgA-EMA. Los resultados deben incluir la especificación de la clase de Ig utilizada, la dilución de corte, interpretación (positivo o negativo), dilución más alta usada para definir positividad y el tejido sustrato cuando no se usa esófago de mono. La prueba se evalúa por medio de un microscopio de inmunofluorescencia indirecta, y por lo tanto depende del observador. Esto se considera su principal limitación, pero aun así la sensibilidad descrita para IgA-EMA es entre el 86-90% y la especificidad del 97% o más (*tabla 2*). Cuando se realizan EMA y tTG2 concomitantemente, la sensibilidad y especificidad conjuntas son cercanas al 100%^{1,10}. Se ha descrito que en pacientes con aplanamiento vellositario total la sensibilidad de EMA es mayor que en aquellos con atrofia parcial¹⁶. Cuando se usa la medición de este u otro anticuerpo para seguir al paciente en tratamiento, se debe tomar el cuidado de medir el anticuerpo inicialmente positivo y usando los mismos métodos de laboratorio que se utilizaron anteriormente.

Anticuerpos antipéptidos deamidados de gliadina

Estos anticuerpos son los últimos que se han desarrollado^{13,17}, y la experiencia con ellos es aún insuficiente. Después de pasar el epitelio, la deamidación selectiva de la gliadina por medio de la transglutaminasa tisular lleva a la sustitución de glutamina por ácido glutámico¹⁸, lo que cambia la carga eléctrica de la molécula y aumenta la afinidad del complejo por los bolsillos HLA de las células presentadoras de antígenos¹⁹. El examen

está construido para medir la presencia del complejo formado por los péptidos deamidados y la transglutaminasa, mediante técnica de ELISA (*tabla 1*). Al igual que con tTG, el resultado del examen debe comunicarse como valor numérico, especificando la clase de Ig usada, el fabricante, el valor de corte definido por ese kit específico. No es suficiente expresarlo en positivo/negativo¹. La sensibilidad y especificidad de PGD es alta (*tabla 2*), pero todavía no está claro cómo se compara con los tTG; algunos autores proponen usarlos principalmente en niños menores de 2 años de edad, mientras que otros postulan que serían de precisión diagnóstica comparable o ligeramente inferior a IgA-tTG¹⁸; sin embargo, estudios recientes sugieren que las tTG podrían ser significativamente más sensibles y específicas¹³. Existe también alguna evidencia que sugiere que PGD sería útil para hacer seguimiento. Monzani et al.²⁰ encontraron en niños que tanto IgA-PGD como la medición concomitante de IgA/IgG-PGD tuvieron una sensibilidad más alta que la IgA-tTG para detectar el cumplimiento estricto de DLG, aunque la especificidad de IgA-PGD fue significativamente más baja que IgA-tTG²⁰. Al igual que con tTG, la medición de IgG-PGD permite la identificación de los casos con déficit de IgA, con mayor sensibilidad en niños pequeños²¹. Se requieren más estudios para establecer hasta qué punto la medición de anticuerpos sanguíneos es eficiente para medir adherencia a largo plazo.

Inmunoglobulina A total

La deficiencia selectiva de IgA es más frecuente entre los pacientes celíacos que en población general¹. Dado que la medición habitual de tTG y PGD es en sus versiones IgA-, es fundamental que en el momento de la pesquisa inicial se mida la IgA total sérica. En aquellos pacientes identificados deficientes en IgA se debe medir IgG-tTG e IgG-PGD^{1,18}. Se ha reportado que hay enfermedades en las que puede detectarse IgA-tTG positiva en ausencia de EC, como la giardiasis^{22,23}, pero estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores. Los falsos positivos también se han descrito, por ejemplo en pacientes con gammapatía monoclonal IgA, enfermedad hepática crónica, linfoma y enfermedad reumatológica¹⁸.

Biopsia intestinal

Constituye el elemento clave para el diagnóstico, y en ocasiones también es necesaria para el seguimiento. La biopsia intestinal debe incluir muestras de las distintas partes del duodeno (al menos 4) y de bulbo (al menos una). Las alteraciones características de EC incluyen que el epitelio se hace cúbico pseudo estratificado y con el ribete estriado poco visible o ausente, hay aumento del número de linfocitos interepiteliales (> 25/100 enterocitos), elongación de las criptas y aplanamiento de las vellosidades con disminución de relación altura V:C, índice mitótico aumentado, e infiltración de la lámina propia (principalmente por células plasmáticas y linfocitos). Estas modificaciones han sido clasificadas por Marsh en una graduación de 1 a 3²⁴; actualmente el criterio vigente es que para hacer diagnóstico es necesario que el daño histológico sea grado Marsh 2 o más, y que los grados 0 y 1 no son diagnósticos de EC^{1,5}. Algunos autores, sin embargo,

plantean que la infiltración epitelial por leucocitos podría representar un estado inicial de EC. Será necesario esperar nuevas evidencias que permitan confirmar o descartar esta posibilidad. En las situaciones límites es importante tomar en cuenta el resto de los datos disponibles, tanto clínicos como serológicos para decidir el diagnóstico.

El grado de los cambios histológicos de enteropatía celíaca es variable al diagnóstico, habitualmente es intenso, y en algunos casos puede ser detectable solo en el bulbo duodenal. El informe histológico debe incluir la descripción de la orientación, presencia o no de elongación de las criptas, relación altura de V:C, número de linfocitos interepiteliales por cada 100 enterocitos y la clasificación de los cambios observados según Marsh-Oberhuber. Aunque típicos de EC, estos cambios no son patognomónicos de ella, y tanto al diagnóstico como durante el seguimiento se pueden encontrar también en otras entidades, como hipersensibilidad a proteína de leche de vaca o soja, diarrea intratable de la infancia, infestación masiva por *Giardia lamblia*, inmunodeficiencias, esprúe tropical o sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Aunque la clasificación de Marsh-Oberhuber es ampliamente utilizada, actualmente hay autores que cuestionan esta clasificación y se están proponiendo nuevas ideas de cómo evaluar las alteraciones histológicas^{25,26}.

Hoy en día se acepta que un paciente ya diagnosticado y en DLG no es necesario que se someta a una nueva biopsia para reevaluación histológica. El curso habitual después del diagnóstico es que disminuyen los síntomas, los anticuerpos bajan hasta quedar por debajo del punto de corte y la histología mejora, ya sea total o parcialmente. La caída de los anticuerpos puede tomar de pocos meses a un año o algo más. Cuando la respuesta a la DLG es pobre la causa más común de ello es el incumplimiento a la dieta, ya sea por exposición voluntaria o inadvertida a alimentos que contienen gluten «oculto», o porque están contaminados con gluten⁹. Si se descarta la mala adherencia a la dieta se debe evaluar la posibilidad de una EC refractaria, en la cual la evaluación histológica toma nuevamente importancia. Durante el primer año de seguimiento importa más la tendencia serológica a la baja que los valores absolutos; por otro lado, considerando las variaciones de un laboratorio a otro, es aconsejable que las mediciones se realicen en un mismo lugar.

Entrevista y cuestionario de adherencia a la dieta

Luego del diagnóstico el paciente y su familia deben recibir asesoría dietética profesional para aprender qué es y cómo se logra una dieta sin gluten, hecha por un nutricionista entrenado y experto en EC. Los anticuerpos tTG, EMA y PGD no son infalibles, y la evidencia indica que pueden demorarse en bajar; Nasr encontró que el 65% de los pacientes en DLG mejoraba a los 2 años, el 85,3% a los 5 años y el 89,9% luego de 5 años de seguimiento²⁷. Dado que solo excepcionalmente se utilizan las biopsias intestinales para controlar la evolución de la enfermedad, y no hay otras herramientas capaces de medir objetivamente la adherencia a la dieta, hoy se plantea internacionalmente la posibilidad de desarrollar otros métodos capaces de medir adherencia a la DLG; en muchos países el seguimiento es

responsabilidad de nutricionistas pertenecientes al equipo de salud a cargo del paciente y tienen amplia experiencia. Publicaciones recientes comparan el rendimiento de la entrevista con el médico, el nutricionista, la serología y la biopsia de duodeno, revelando la importancia de la evaluación de la dieta por un profesional experto; autores como Hall y otros postulan que «[...] la evaluación por experto, basada generalmente en una entrevista o diario de alimentación, se considera el método más objetivo y no invasivo para medir adherencia»²⁸⁻³¹. Estas propuestas tienen la desventaja de no estar aún estandarizadas, lo que limita la precisión, reproducibilidad y comparabilidad; por otro lado, la disponibilidad de los profesionales capaces de evaluar la adherencia de manera competente es escasa.

Leffler et al. desarrollaron un cuestionario con estos propósitos, utilizando técnicas psicométricas estándar³⁰. En estudios recientes este instrumento fue comparado con métodos que incluían la evaluación dietética y títulos de IgA-tTG; fue sensible y específico para medir adherencia a DLG, mostrando una buena correlación con mediciones de tTG-IgA y con la entrevista por experto. Los componentes del cuestionario son potencialmente válidos para cualquier población, ya que se basan en preguntas generales de síntomas, autoeficacia y hábitos de evasión del gluten. Sin embargo, los mismos autores señalan que es necesario confirmar que sea aplicable a otras poblaciones, con otras culturas e idiomas. Por otro lado, si se confirma que la puntuación de este cuestionario se correlaciona con el grado de daño intestinal, podría ser utilizado como marcador biológico para evaluar la actividad de la enfermedad.

Medición de péptido 33-mer

Se denomina gluten a las proteínas de almacenamiento del trigo, centeno, cebada. En individuos sanos alrededor del 98% de las proteínas de la dieta son digeridas por proteasas gastrointestinales hasta aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos; sin embargo, las proteínas del gluten no son digeridas eficientemente por el sistema digestivo humano, y algunos péptidos, producto de digestión incompleta, permanecen en la luz digestiva. La α -gliadina 33-mer es uno de estos péptidos, altamente afín a células T. Se le considera uno de los principales responsables de la cadena de reacciones que lleva a desarrollar la enfermedad en los pacientes genéticamente susceptibles¹⁹. Recientemente, y buscando detectar péptidos tóxicos en muestras de alimentos, se desarrollaron 2 anticuerpos monoclonales (MoAbs), G12 y A1^{32,33}; luego se desarrolló una técnica de ELISA sándwich altamente sensible utilizando estos 2 MoAbs, capaz de reconocer el péptido 33-mer originado a partir de gliadinas, hordeínas y secalinas. El límite de detección fue de 0,6 ng/gliadina/ml, lo que corresponde a 0,6 ppm de gliadina o 1/3 de la concentración obtenida por otros métodos descritos hasta la fecha. Utilizando hidrólisis en un modelo de digestión *in vitro* los inmunoensayos basados en el MoAb G12 33-mer permitieron establecer que sobre el 30% de péptidos de gliadina reactivos se mantienen intactos después de la digestión enzimática fisiológica. En función de estos resultados se planteó que la detección de gluten digerido en las heces mediante estos anticuerpos sería útil en la vigilancia de DLG y ayudaría a definir los casos de EC refractaria.

El mismo grupo de investigadores, en un estudio de sujetos celíacos³⁴, pacientes con otras enfermedades digestivas y controles sanos encontraron que la medición de 33-mer fecal fue capaz de detectar gluten en sujetos sanos (controles) después de consumir dieta habitual con gluten, dieta libre de gluten y dieta con gluten agregado en cantidades conocidas (100 mg gluten/día). En los pacientes celíacos recién diagnosticados y puestos en DLG se detectaron cambios en los valores medidos antes y después del inicio de la DLG, y también se pudieron detectar diferencias cuando —estando en DLG— se les desafió con pequeñas cantidades conocidas de gluten oral³⁴.

A menudo los pacientes celíacos consideran que el consumo de hasta 50 mg gluten/día no sería dañino para ellos³⁵. En el estudio realizado por Comino et al. (2012) la ingesta de 50 mg (en pan procesado) pudo ser detectada en las heces³⁴. Aunque el método parece interesante y prometedor, para aceptarlo como método alternativo de medición de adherencia es crucial evaluar cómo influye la enorme variabilidad interindividual que presentan los celíacos, y también el rol de la microbiota intestinal, que al menos conceptualmente, a partir de su propio metabolismo, podría aportar péptidos que produzcan reacción positiva con los MoAbs propuestos, o utilizar como sustrato parte de los péptidos 33-mer, disminuyendo o anulando la positividad del examen.

Desafío con gluten o contraprueba

En general, hoy en día el desafío con gluten no es necesario para confirmar el diagnóstico o seguir la evolución de la enfermedad¹. Sin embargo, es útil: a) cuando hay mala aceptación del paciente a seguir la DLG y existe duda sobre el diagnóstico inicial o este no incluyó la biopsia intestinal, cualquiera sea la edad del paciente; y b) en adolescentes que son reticentes a seguir la DLG por no desarrollar sintomatología intensa cuando ingieren gluten. Resultados preliminares (no publicados) que la contraprueba resulta útil como herramienta de seguimiento de la enfermedad para mejorar el manejo de la DLG a lo largo del tiempo y demostrar la necesidad de tratamiento. De acuerdo a las últimas Guías ESPGHAN 2012, «se considera que un paciente ha recaído (y por lo tanto el diagnóstico de EC es confirmado) si los anticuerpos se positivizan y/o si aparece sintomatología clínica y/o histología concordante»¹. Por otro lado, «en ausencia de serología (+) o de síntomas y de alteraciones histológicas detectables, para efectos prácticos el desafío es considerado completo después de 2 años, aunque hay que tener presente que el seguimiento del paciente debe continuar porque la recaída puede ocurrir posteriormente»¹. Si se decide realizar una prueba de desafío debe evitarse los períodos de alta velocidad de crecimiento; siempre debe ser realizado bajo estricta supervisión, preferiblemente por un gastroenterólogo pediatra; debe ir precedido por la tipificación HLA, si es que no se ha realizado previamente y de una evaluación histológica de la mucosa duodenal. Mientras se realiza el desafío, se debe asegurar que el paciente ingiera una cantidad habitual de gluten en la dieta (15 g/día). Durante el desafío se debe seguir al paciente con las versiones que correspondan de anticuerpos (IgA- o IgG-).

En resumen, aunque en la práctica clínica actual el seguimiento se basa largamente en la medición de

autoanticuerpos sanguíneos (principalmente tTG), la evidencia sugiere que la serología no debiera aceptarse como *gold standard*, y debieran investigarse otras posibilidades que mejoren o complementen las metodologías existentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
- Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:226–45.
- Ministerio de Salud y Gobierno de Chile, Segunda Encuesta Nacional de Salud (National Health Survey) [último acceso 15 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.minsal.cl/>. 2009.
- Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N, Perez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 distribution and clinical manifestations in celiac cases and their first-degree relatives. *Nutrients.* 2015;7:4955–65.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656–76.
- Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953;42:34–42.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636–51.
- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol.* 2011;30:219–31.
- Araya M, Bascunan K. [Catching up on celiac disease]. *Rev Chil Pediatr (Spanish).* 2014;85:658–65.
- Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128 4 Suppl 1:S38–46.
- Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, et al. Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:308–13.
- Vecsei E, Steinwendner S, Kogler H, et al. Follow-up of pediatric celiac disease: Value of antibodies in predicting mucosal healing, a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:28.
- De Chaisemartin L, Meatchi T, Malamut G, et al. Application of deamidated gliadin antibodies in the follow-up of treated celiac disease. *PLoS One.* 2015;10:e0136745.
- Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child.* 2013;98:806–11.
- Bruins MJ. The clinical response to gluten challenge: A review of the literature. *Nutrients.* 2013;5:4614–41.
- Barakauskas VE, Lam GY, Estey MP. Digesting all the options: Laboratory testing for celiac disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014;51:358–78.
- Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:150–1.
- Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem.* 2015;68:1–55.

19. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:639–60.
20. Monzani A, Rapa A, Fonio P, Tognato E, Panigati L, Oderda G. Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:55–60.
21. Adriaanse M, Leffler DA. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis.* 2015;33:236–43.
22. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Paparo F, Troncone R, Iacono G. Treatment of giardiasis reverses active coeliac disease to latent coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1101–5.
23. Dehghani SM, Asadi-Pooya AA. Celiac disease in children with short stature. *Indian J Pediatr.* 2008;75:131–3.
24. Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIII. Immunopathology of the evolving celiac sprue lesion. *Pathol Res Pract.* 1989;185:774–7.
25. Pena AS. What is the best histopathological classification for celiac disease? Does it matter? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8:239–43.
26. Elli L, Zini E, Tomba C, et al. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:133.
27. Nasr I, Leffler DA, Ciclitira PJ. Management of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:695–704.
28. Simpson S, Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22:797–809.
29. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1573–81.
30. Leffler DA, Dennis M, Edwards George J, et al. A validated disease-specific symptom index for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1328–34.
31. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:315–30.
32. Moron B, Bethune MT, Comino I, et al. Toward the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide. *PLoS One.* 2008;3:e2294.
33. Moron B, Cebolla A, Manyani H, et al. Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:405–14.
34. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:670–7.
35. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:160–6.