



Artículo Original

Enfermedad celíaca, ¿qué hay de nuevo?.

Schmidt, Pablo A.; Pomares, Damián.; Sotelo, Horacio R.; Fleitas, Adriana I.; Esquivel Forlin, Gisela M.; Esquivel.; Schmidt, Mauricio A.

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune sensible al gluten, con base genética. La prevalencia de la enfermedad es elevada y conforme aumentan los conocimientos de la patología, aumenta la prevalencia. Es bien conocida la asociación entra la EC y otras enfermedades de origen autoinmunitario. Los síntomas clásicos aparecen secundariamente a la malabsorción intestinal y desaparecen al retirar el gluten de la dieta, si bien el espectro clínico es muy amplio, con síntomas extradigestivos muy variados, lo que da una idea de que es una enfermedad multisistémica. El diagnóstico se realiza mediante biopsia intestinal y los marcadores serológicos. Su único tratamiento consiste en una dieta estricta sin gluten mantenida indefinidamente, ya que sin respetarse la dieta, podría evolucionar una complicación potencial más grave, que es la malignización.

Palabras claves: intolerancia al gluten, diarrea crónica, síndrome de malabsorción, anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa

Abstract: Celiac disease is an autoimmune gluten-sensitive enteropathy, with a genetic basis. The prevalence of the disease is high and increases as the knowledge of the disease. It is well known the association enters the EC and other diseases of autoimmune origin. The classic symptoms occur secondary to intestinal malabsorption and disappear when removing gluten from the diet, although the clinical spectrum is very broad, with varied symptoms extradigestive, which gives an idea that is a multisystem disease. The diagnosis is made by intestinal biopsy and serological markers. The only treatment is a strict gluten-free diet, if there is no adherence to the diet could evolve a more serious potential complication, which is malignant.

Keywords: gluten intolerance, chronic diarrhea, malabsorption syndrome, endomysial and transglutaminase antibodies

INTRODUCCION

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica autoinmune producida por la intolerancia permanente a una secuencia determinada de aminoácidos que componen lo que se denomina Gluten, mediada por células T en individuos genéticamente predispuestos¹.

El gluten es un grupo complejo de proteínas compuesto por Gliadina y Glutenina, presentes en el trigo, centeno, cebada, avena y triticale. El gluten es el responsable de que la harina de trigo sea panificable y es una proteína que no es indispensable para el organismo humano, es decir, puede ser reemplazada por cualquier otra proteína ya sea de origen animal o vegetal¹.

Objetivos

Realizar una investigación bibliográfica exploratoria acerca del tema Enfermedad Celíaca. Centrar la búsqueda básicamente en: diagnóstico, manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento, ya que es una patología infradiagnosticada principalmente por las manifestaciones “no típicas” de esta entidad.



Material y método.

Para la realización del presente trabajo se utilizó la metodología de revisión bibliográfica, contando para ello con: literatura clásica de Clínica Médica y Gastroenterología, artículos originales y revisiones bibliográficas que se obtuvieron en la Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNNE. Consulta a ensayos clínicos controlados, randomizados, estudios multicéntricos y doble ciego; los mismos fueron extraídos de buscadores electrónicos como Google, Medmark, Medhunt y la base de datos Med-line de la Biblioteca Nacional de Medicina del Centro Nacional de Información Biotecnológica; utilizando sus buscadores Pubmed, clinicaltrials y MeSH Browser. También consultas a otros sitios electrónicos como Fisterra.com, Organización Mundial de la Salud (WHO), Organización Panamericana de la Salud (PAHO), Ministerio de Salud de la Nación y a sitios electrónicos de revistas como: The New England Journal of Medicine (NEJM), British Medical Journal (BMJ), Journal American Medical Association (JAMA), The Lancet, Blood; y textos especializados en el tema, utilizando las palabras claves: celiacía, intolerancia al gluten, manifestaciones extraintestinales de celiacía, gluten, diarrea crónica, que fue de gran utilidad a la hora de conseguir información actualizada. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período 1995-2015. El método empleado para la bibliografía fue el estilo de Vancouver 2000 para publicaciones de revisiones bibliográficas.

Desarrollo

La celiacía es considerada la enfermedad intestinal crónica más frecuente. Estudios preliminares en nuestro país indican una prevalencia de aproximadamente 1: 200. Sin embargo, actualmente se calcula que 1 de cada 100 personas es celíaca¹.

Richard Logan en 1981, acuñó el término de témpano para realizar una descripción de la población celíaca: la presentación típica o clásica de la enfermedad correspondería a la porción que emerge por encima del nivel del agua (30-40% de los casos) y la masa del témpano que está sumergida u oculta (60-70% del total) estaría constituida por las otras formas de presentación clínica: a) subclínica o atípica con pacientes que tienen signos o síntomas extraintestinales, b) aquellos pacientes celíacos silentes o asintomáticos y c) celíacos potenciales².

Para que se produzca la enfermedad es importante que coincidan o que estén presentes distintos factores

Factores Genéticos: la influencia genética en la patogénesis de la EC está indicada por su ocurrencia familiar. La EC no se desarrolla a menos que una persona tenga alelos que codifican para las proteínas de HLA-DQ2 o HLA-DQ8, productos de dos de los genes HLA.

Sin embargo, muchas personas que en su mayoría no tienen celiacía, llevan estos alelos; por lo tanto, su presencia es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la patología. La ausencia de estos alelos es importante por su alto valor predictivo negativo³.

Factores ambientales: tienen un papel importante en el desarrollo de la EC y han sido sugeridos por estudios epidemiológicos. Estos incluyen un efecto protector de la lactancia y la introducción de gluten en relación con el destete. La administración de gluten antes de los 4 meses de edad se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, mientras que la inclusión del gluten luego de 7 meses se asocia con un menor riesgo.



Sin embargo, la superposición de la introducción del gluten con la lactancia puede ser el factor protector más importante para reducir al mínimo la posibilidad de desarrollar esta enfermedad⁴. También se ha relacionado la aparición de ciertas infecciones gastrointestinales, como la infección por rotavirus, que podría aumentar el riesgo de la EC en la infancia^{3,4}.

Clínica

No existe un patrón típico del celíaco. Las presentaciones oscilan desde individuos completamente asintomáticos a sujetos con uno o varios de estos síntomas y/o signos, de manera continuada o intermitente. Es preciso realizar una historia clínica completa desde la infancia del paciente, con búsqueda activa de la presencia de cualquier síntoma, signo y/o enfermedad asociada. Básicamente, podemos dividir para su mejor estudio en manifestaciones intestinales y extraintestinales

Síntomas Intestinales

Pueden aparecer a cualquier edad, desde el momento en que se incluye el gluten en la dieta. Lo más común es que lo haga en la infancia. Cuando no es detectado en el niño, el cuadro disminuye en intensidad o incluso desaparece en la adolescencia y reaparece en la cuarta o quinta década de la vida. Se caracteriza por diarrea y adelgazamiento. La diarrea se destaca por la eliminación de heces líquidas o pastosas, amarillento grisáceas y abundantes. Generalmente, flotan en el agua, de olor rancio y espumosas. No todas las personas celíacas presentan diarreas, incluso algunas tienen constipación, manifestándose sólo pérdida de peso. También, suelen presentar distensión abdominal y abundante eliminación de gases mal olientes.

En forma progresiva, se va deteriorando el estado nutricional del paciente, comprometiéndose inicialmente el peso y más tarde la estatura (en caso de ser pacientes pediátricos)

Síntomas extraintestinales

Hematológicos: las alteraciones en el hemograma son muy frecuentes, y entre ellas, la predominante es la anemia, que puede ser de cualquier tipo: ferropénica, por déficit de ácido fólico, por déficit de vitamina B12, todos causados por malabsorción ya sea del hierro o de los elementos necesarios para la hematopoyesis. Lo más frecuente es encontrarse frente a una anemia ferropénica crónica, generalmente moderada, pero refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral. Un hallazgo analítico muy habitual es la disminución del índice de saturación de transferrina y de los niveles séricos de ferritina, como consecuencia del descenso de los depósitos corporales de hierro. Otra alteración muy frecuente es la presencia de leucopenia, acompañada o no de trombopenia, ambas también tienen un origen malabsortivo de elementos necesarios para su fabricación y son totalmente reversibles al cabo de unos meses de seguimiento de una dieta sin gluten. Por mala absorción de vitamina K pueden producirse trastornos en la coagulación e incluso episodios de tromboembolias venosas probablemente producidos por valores elevados de homocisteína⁵.

Musculoesqueléticos

Osteoporosis: se estima que en el momento del diagnóstico de la EC infantil, un tercio de los niños presentarían osteoporosis, un tercio osteopenia y un tercio tendrían conservado la densidad mineral ósea. Una vez instaurada la dieta libre de gluten, la mayoría de los niños celíacos recuperan su curva de crecimiento pondo-estatural y aceleran el ritmo de mineralización ósea, de modo que al finalizar el crecimiento óseo la mayoría ha alcanzado un pico de masa ósea normal.



El problema principal se plantea en el caso de que el diagnóstico se realice en la edad adulta, una vez finalizado el crecimiento óseo y alcanzado un pico de masa ósea. En estos pacientes la prevalencia de osteoporosis es de al menos el doble a la población no afecta del mismo rango etario. Por lo tanto es importante recalcar la importancia de la realización de densitometría ósea en los pacientes diagnosticados de celiaquía. Estos pacientes presentan un elevado riesgo de fractura estimado entre 3.5 a 7 veces superior al de la población de mismo sexo y edad que no presenta celiaquía⁶. Muchos años se ha sospechado que la etiopatogenia de osteoporosis en estos pacientes se debía al déficit de vitaminas liposolubles (A, E, K) e incluso hidrosolubles (B12, ácido fólico y B6) o déficit de minerales tales como hierro, fósforo, magnesio, flúor, todos ellos de importancia para la mineralización ósea y su deficiencia se debería obviamente al trastorno malabsortivo, incluso también se ha postulado la teoría del hiperparatiroidismo. Pese a todo lo anteriormente expuesto la teoría malabsortiva por sí misma no se ha podido corroborar en todos los estudios llevados a cabo, por lo cual empezaron a plantearse nuevas hipótesis, haciendo hincapié en la importancia de RANK y osteoprotegerina (OPG). La inflamación crónica en estos pacientes determina alteraciones en el metabolismo óseo a través de la liberación de distintas citoquinas proinflamatorias como el TNF α , IL 1 beta, IL 6, etc. RANK y OPG son citoquinas relacionadas con el TNF α , que regulan el metabolismo óseo y se encuentran elevadas en los enfermos celíacos, planteándose actualmente como probables factores fisiopatológicos de osteoporosis en dichos pacientes⁶.

Artritis: la existencia de una poliartritis en el curso de ciertas enfermedades intestinales es un hecho bien establecido, las más frecuentes son la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple y artritis reactivas asociadas a infección gastrointestinal. La asociación de una poliartritis subaguda o crónica con celiaquía es una rara manifestación, encontrándose en la literatura sólo algunos reportes de casos de pacientes con EC y poliartralgias que cedían con dieta exenta de gluten.

Miopatía: es posible que, al menos en parte, algunas de las miopatías inflamatorias sean expresión clínica de esta intolerancia al gluten, si bien son necesarios más estudios que confirmen o apoyen estos hallazgos. Ello adquiere especial importancia en el caso de la miositis por cuerpos de inclusión, entidad que carece de un tratamiento efectivo, generándose la hipótesis de una posible mejoría tras la instauración de una dieta sin gluten⁷.

Neurológicas y psiquiátricas: hay factores inmunológicos que han sido implicados en la génesis del compromiso neurológico dentro de la EC. Los anticuerpos y células T que reaccionan contra el gluten podrían presentar una reacción cruzada contra el tejido sano extraintestinal. Se ha observado que los epítopes de las células de Purkinje son similares a la gliadina, por lo que no es de sorprender que se observe una reacción cruzada *in vitro*⁸.

Ataxia cerebelosa: pueden presentarse síntomas cerebelosos, como ataxia de miembros inferiores, superiores, nistagmus espontáneo o provocado con la mirada, disartria en algunos casos. En estudios sistemáticos de pacientes con ataxia idiopática hasta un 32-41% presentan títulos altos de anticuerpos antigliadina, los que también se encuentran en alto porcentaje en enfermedades neurodegenerativas genéticas como la ataxia espinocerebelosa y la enfermedad de Huntington. Aún no está aclarado si dichos anticuerpos solo representan un epifenómeno o contribuyen a la patogenia.



Estudios realizados en material de necropsia demuestran pérdida sectorial de las células de Purkinje en la corteza cerebelosa con gliosis, astrocitosis e infiltración linfocitaria cerebelosa, lo que refeleja la presencia de un fenómeno inflamatorio local.

Neuropatía periférica asociada al gluten: Se encuentra aproximadamente en un 49 % de los enfermos celíacos. El cuadro clínico más característico está constituido por una neuropatía crónica simétrica distal de predominio sensitivo, aunque también hay reportes de mononeuritis múltiple, neuropatías motoras puras, síndrome de Guillan Barré y neuropatía autonómica^{8,9}.

Epilepsia y enfermedad celíaca: existe mayor prevalencia de epilepsia en la población celíaca en comparación con una población control (3,5-7,2% vs 0,5%, respectivamente). Al analizar la población epiléptica se describe en ellos una mayor tasa de enfermedad celíaca que en la población normal (0,8-2,5 vs 0,4%, respectivamente). Sin embargo, un estudio en población pediátrica no demostró una asociación.

No se recomienda realizar estudio serológico a todo paciente epiléptico, ya que no resulta costo-efectivo. En pacientes con epilepsias refractarias a tratamiento o con síntomas gastrointestinales, en los que se ha demostrado EC, la dieta sin gluten los beneficia en cuanto a control de epilepsia y a reducción de los fármacos anticonvulsivantes, por lo que este subgrupo si se beneficiaría de una pesquisa serológica¹⁰.

Cefalea: es el síntoma neurológico que con mayor frecuencia reportan pacientes celíacos. Los pacientes migrañosos tienen una mayor prevalencia de EC que la población sana (4,4% versus 0,4%, respectivamente). En pacientes celíacos se reportan tasas más altas de cefalea que en una población control (46% versus 29%, respectivamente). Los estudios con tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) identifican en pacientes con migraña una hipoperfusión regional, la que se corrige en pacientes tratados con dieta libre de gluten.

Depresión: los pacientes celíacos tienen tasas más altas de depresión que la de la población control (14% vs 4%). Otros reportes describen prevalencias de hasta un 30% de depresión en celíacos. Los síntomas comúnmente descritos son disforia, anhedonia, irritabilidad y ansiedad excesiva. El mecanismo fisiopatológico no está del todo aclarado, atribuyéndose a malabsorción, con déficit de vitamina B6 y triptófano, o a comorbilidad con patología tiroidea autoinmune⁸.

Manifestaciones dermatológicas

Dermatitis herpetiforme: se caracteriza por una erupción papulovesicular crónica, intensamente pruriginosa que se extiende simétricamente sobre las superficies extensoras. Las lesiones son placas urticariformes, vesículas y más raramente ampollas, predominando rodillas, codos, es-palda y glúteos. El tratamiento se basa en la administración de dapsona en dosis de 50 mg incrementando según respuesta hasta un máximo de 300 mg y obviamente lo más importante es la suspensión del gluten en la dieta. Primeramente se administra dapsona para un alivio sintomático, ya que la dieta libre de gluten puede tardar hasta un año en hacer desaparecer los síntomas cutáneos.

Problemas reproductivos

Si bien su efecto no es directo, la celiacía impacta en la fertilidad, tanto de los hombres como de las mujeres.



La infertilidad, los abortos repetidos y los nacimientos de niños con bajo peso pueden ser el disparador para que, al realizar los estudios necesarios para establecer las causas de infertilidad, se advierta la presencia de esta enfermedad¹¹.

La tasa de EC sin diagnosticar en mujeres con problemas de fertilidad, cuyas causas son desconocidas, es mayor que el número de mujeres celíacas sin problemas para concebir, según demuestra un estudio realizado en el "Center for Women's Reproductive Care", de la Universidad de Columbia (en Estados Unidos) y publicado en la revista "Journal of Reproductive Medicine". Es más, se comprobó que algunas de estas mujeres a las que se les detectó celiacía quedaron embarazadas un año después de comenzar dieta sin gluten. Por lo tanto, aunque se ha estudiado una muestra pequeña, los resultados pueden sugerirnos que, al menos algunas mujeres con problemas de fertilidad, tendrían más facilidad para conseguir el embarazo, llevando a cabo algunos ajustes en su dieta¹².

Manifestaciones endocrinas:

En términos epidemiológicos la tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) son los procesos endócrinos más frecuentemente asociados con la EC. Es tan frecuente en la DBT1 está indicado la realización de un screening para celiacía en estos pacientes¹³. La dieta libre de gluten mejora el control de la diabetes y se reducen ligeramente las necesidades de insulina^{14, 15}.

La evidencia reciente sugiere que la asociación entre las enfermedades autoinmunes de la tiroides y la enfermedad celíaca es bastante similar a la que existe entre DBT1 y la enfermedad celíaca. Los síntomas de la enfermedad celíaca y mal funcionamiento de la tiroides son muy similares. Por lo tanto, los fallos de tratamiento pueden ser debido a un manejo inadecuado, ya sea de la enfermedad celíaca o de enfermedad de la tiroides, o ambos¹³.

Diagnóstico

ENDOSCOPIA

La endoscopia juega un papel fundamental en el diagnóstico de la EC puesto que posibilita la toma de biopsias intestinales en las que pueden demostrarse las alteraciones histológicas que aparecen en la enfermedad¹. Los patrones endoscópicos son variados y van desde los más típicos, imagen en mosaico de la mucosa duodenal, desaparición o disminución de los pliegues duodenales más frecuentes en niños, hasta otros cambios macroscópicos como pueden ser, nodularidad en el bulbo y erosiones múltiples en la segunda porción del duodeno o la configuración dentada o fisuras de los pliegues de Kerckring. Debido a que estas anomalías no son marcadores sensibles de enfermedad celíaca, la biopsia se debe ser realizada aún en su ausencia¹⁶.

SEROLOGÍA:

Los análisis de anticuerpos más sensibles para el diagnóstico de EC son los de la clase IgA: anticuerpos antigliadina, anti antiendomio y antitransglutaminasa tisular1. Los anticuerpos antigliadina ya no son considerados lo suficientemente sensibles o específicos para la detección de la enfermedad celíaca, excepto en los niños menores de 18 meses^{2, 3}. Si los anticuerpos son negativos y hay alta sospecha de enfermedad se deberá dosar IG A total, ya que si existe un déficit se deberán solicitar los anticuerpos de clase IgG2, 3, 4.



ESTUDIO GENÉTICO:

El alelo HLA-DQ2 se identifica en el 90 a 95% de los pacientes con EC; HLA-DQ8 se identifica en la mayoría de los pacientes restantes. Debido a que esos alelos se hallan en el 30 a 40% de la población general (siendo el más común el HLA-DQ2), la ausencia de esos alelos es importante por su valor predictivo negativo. Por lo tanto, la presencia o ausencia de HLA-DQ2 y HL A-DQ8 es importante para determinar cuáles son los miembros de la familia que deben ser estudiados serológicamente siendo útil para descartar la enfermedad en pacientes que ya están con una dieta libre de gluten o para los pacientes en quienes el diagnóstico no es claro³.

BIOPSIA E HISTOLOGÍA: la biopsia del intestino delgado es el estándar diagnóstico de la EC, y debe realizarse cuando la sospecha clínica es elevada, independientemente de los resultados de las pruebas complementarias¹⁶. No existen estudios sobre el número de biopsias requeridas para el diagnóstico, los autores consideran que se necesitan al menos 4 a 6 muestras del duodeno tomadas mediante endoscopia, ya que la enfermedad se dispone en parches. Los hallazgos histológicos son característicos pero no específicos.

La biopsia duodenal debe ser examinada con detalle por un patólogo experto. La clasificación de Marsh modificada incluye todo el espectro de lesiones histológicas que pueden presentar estos pacientes y distingue los siguientes grados: Marsh I o enteritis linfocítica, caracterizada por un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (> 25%); Marsh II, cuando además se asocia una hiperplasia de las criptas; Marsh III, cuando a las lesiones anteriores se asocia atrofia vellositaria que puede ser parcial (Marsh IIIa), subtotal o moderada (Marsh IIIb) o total (Marsh IIIc o también nombrada en algunas literaturas como tipo IV)³.

Complicaciones de la enfermedad celíaca

Aunque la mayoría de los pacientes que tienen síntomas recurrentes o nuevos estando supuestamente bajo una dieta libre de gluten en realidad están ingiriendo gluten en forma voluntaria o involuntaria, una proporción importante de ellos puede estar sufriendo complicaciones graves: adenocarcinoma de intestino, enteropatía asociada a linfoma de células T o, sprue refractario.

Adenocarcinoma de intestino delgado: el riesgo de adenocarcinoma del intestino delgado, que en general es un cáncer poco frecuente, está muchas veces aumentado comparado con el riesgo de la población general; aún así, el riesgo general es muy bajo, dada la rareza de su presentación. Estos carcinomas se localizan mayormente en el yeyuno y se desarrollan más siguiendo la secuencia de un adenocarcinoma que como una displasia en la mucosa plana^{2,3}.

Enteropatía asociada al linfoma de células T: esta enteropatía ocurre en los adultos, con mayor incidencia en la sexta década de la vida y el diagnóstico suele hacerse cuando ya el estadio es avanzado. Los síntomas son anorexia, adelgazamiento, diarrea, dolor abdominal y fiebre sin causa conocida. El desarrollo de linfoma se expresa por la recaída clínica de los síntomas de enfermedad celíaca luego de un período de buena respuesta a la suspensión del gluten. La enteropatía asociada al linfoma de células T suele desarrollarse en el yeyuno pero también se puede hallar en el íleon o en sitios extraintestinales (hígado, cerebro, tórax y hueso) y suele ser multifocal. El pronóstico es malo ya que menos del 20% de los pacientes sobrevive a los 30 meses. El fenotipo de la enteropatía asociada al linfoma de células T coincide con un tumor que deriva de la proliferación clonal de los linfocitos intraepiteliales.



La fenotipificación inmunohistoquímica indica que esta lesión es más comúnmente de CD3+, CD4-, CD8-, CD30+ y, CD103+. El tratamiento es la quimioterapia, aunque la cirugía puede estar indicada para el tratamiento de lesiones localizadas^{2,3}.

Enfermedad celíaca refractaria: aproximadamente el 5% de los pacientes puede tener una EC refractaria, caracterizada por la persistencia de los síntomas y la atrofia de las vellosidades a pesar de una dieta estricta sin gluten. Los síntomas más comunes en estos pacientes son diarrea, pérdida de peso, recurrencia de la malabsorción, dolor abdominal, sangrado, anemia y yeyunitis ulcerosa. Este síndrome también es conocido como sprue refractario. El desarrollo de nuevos síntomas (adelgazamiento, dolor abdominal o fiebre) o la recurrencia de la diarrea en pacientes que siguen una dieta estricta sin gluten obliga a hacer una investigación más profunda, incluyendo la enteroclisia de contraste radiológico con imágenes radiográficas o de tomografía computarizada (las imágenes se realizan después de la infusión de un gran volumen de material de contraste, a menudo 2 litros, en el intestino delgado), endoscopia con video cápsula, tomografía por emisión de positrones, endoscopia alta extendida y laparoscopia^{2,3}.

Tratamiento

En el tratamiento nutricional, -el único aceptado para la EC-, se deberá excluir de la dieta trigo, cebada, avena, triticale, centeno y todos sus derivados incluidos los almidones. El régimen debe seguirse toda la vida y de manera totalmente estricta^{1,3}. Una vez iniciada la dieta sin gluten, se observa a la segunda semana mejoría de los síntomas, de 6 – 12 meses la normalización serológica y en dos años recuperación de vellosidades intestinales. Es importante siempre el manejo interdisciplinario con el equipo de salud mental y nutricionista para educar y adaptar al paciente a sus nuevos hábitos alimentarios^{1,3}.

Avances

El estudio más avanzado es el AT 1001, la cual nos permitiría ingerir gluten y su efecto solo duraría como máximo 3 horas, habría que ingerirla en cada comida y efectos secundarios no se conocen¹⁷. En el año 2014 se anunció finalización con éxito la Fase IIb e inicio de las pruebas específicas de la Fase III, para evaluación definitiva de eficacia y seguridad del péptido oral. El principio activo del medicamento es el larazotide acetato, una molécula que disminuiría la permeabilidad intestinal al gluten, impidiendo su absorción¹⁸. Otro medicamento, ALV003, el cual se basa en la degradación del gluten por enzimas de origen bacteriano (cysteine endoprotease B-isoform 2 y prolyl endopeptidase) en el 2014 completaron la Fase IIa, tendrán que empezar la fase IIb, lo que significa que aún quedan unos cuantos años por delante de investigación^{19,20,21}.

Por último, la vacuna terapéutica que consiste en una mezcla de péptidos de gliadina cuyo objetivo es el de reprogramar nuestras células para que el gluten dejara de ser tóxico. Se encuentra en fase IIa, restan también muchos años, para saber si va a ser eficaz y viable²².

Bibliografía

1. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en el primer nivel de atención, Ministerio de Salud de La República Argentina
2. Peter H R Green, Bana Jabri ,Celiac Disease ,THE LANCET ,Vol 362 , August 2, 2003
3. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D. Celiac Disease, NEJM 2007, 357:1731-1743
4. K. Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA 2005;293:2343-51



5. Thorvardur R. Halfdanarson, Mark R. Litzow, and Joseph A. Murray, Hematologic manifestations of celiac disease, *BLOOD* 2007 109: 412-421
6. E M Scott, I Gaywood, B B Scott for the British Society of Gastroenterology, Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease, *Gut* 2000;46:1-8
7. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:723-41
8. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological Abnormalities associated with celiac disease. *J. Neurol.* 2004;251:1393-97
9. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarrat JA, Sanders DS, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 1262-6
10. Canales P, Mery VP, Larrondo FJ, Bravo FL, Godoy J. Epilepsy and celiac Disease: favorable outcome with a gluten free diet in a patient refractory to antiepileptic drugs. *The Neurologist* 2006; 12: 318-21
11. J. M. Choi, M.D., B. Lebowitz, M.D., M.S., J. Wang, M.D., S. K. Lee, M.D., J. A. Murray, M.D., M. V. Sauer, M.D., and P. H. R. Green, M.D. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Unexplained Infertility in the United States, *J Reprod Med.* 2011 56:199-203
12. Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med.* 2010;55:3-8
13. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews.* 2002;23:464-483.
14. Bao F, Yu L, Babu S, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun.* 1999;13:143-148.
15. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, 8:678-685
16. Lee SK, Green PH. Endoscopy in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:589-94
17. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, et al. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in celiac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:757-66.
18. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1554-62.
19. Watson P., Ding A., McMillan SA, et al. Implications of enzymatic detoxifications of food gluten in celiac disease. *Gastroenterology* 2008;134:A213.
20. Tennyson CA, Simpson S, Lebowitz B, et al. Interest in medical therapy for celiac disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2013;6:358-64
21. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *THE LANCET* 2000; 355: 1518-19.
22. Rossi M. Vaccination and other antigen-specific immunomodulatory strategies in celiac disease. *Dig Dis.* 2015;33(2):282-9

Datos de autor

Carátula

Enfermedad celíaca, ¿qué hay de nuevo?

Autores

Schmidt, Pablo A.;

Pomares, Damián.;

Sotelo, Horacio R.;

Fleitas, Adriana I.;

Esquivel Forlin, Gisela M.;

Esquivel.;

Schmidt, Mauricio A.