



Trabajo Fin de Grado

Enfermedad celíaca: formas de presentación atípicas. A propósito de una observación.

Celiac disease: atypical ways this disease appears.
Regarding an observation.

Autor/es

Clara Azón Antón

Director/es

José Ignacio Labarta Aizpún

Facultad de Medicina Unizar
Curso 2020-2021

ÍNDICE

Resumen y Palabras clave	1
Abstract and Keywords	2
Abreviaturas	3
Material y métodos	4
Introducción	4-6
Epidemiología	6-7
Etiopatogenia	7-14
1. Factores genéticos	7
2. Factores dietéticos y ambientales	7-10
2.1 Prácticas de alimentación temprana	8
2.2 Exposición perinatal	9
2.3 Microbiota intestinal	9
2.4 Infecciones	10
3. Factores inmunológicos	10-14
3.1 Tráfico de gluten desde la luz intestinal hasta la lámina propia (vías paracelular y transcelular)	11
3.2 Papel de la inmunidad innata en la EC	11-12
3.3 Papel de la TG2 en la lámina propia	12
3.4 Papel de la inmunidad adaptativa en la EC	12-14
Genética	14-16
Sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA)	14-16
Clínica	16-28
1. Formas clínicas de la EC	16-18
2. Formas de presentación en la infancia	19-24
2.1 Manifestaciones clínicas extraintestinales en el niño	19-22
2.1.1 Talla baja	19-20
2.1.2 Pubertad retrasada, amenorrea	20
2.1.3 Anemia	20
2.1.4 Anomalías hepáticas	20
2.1.5 Enfermedad ósea	20-21
2.1.6 Trastornos articulares y musculoesqueléticos	21
2.1.7 Manifestaciones neurológicas	21
2.1.8 Desórdenes psiquiátricos	21-22
2.1.9 Defectos en el esmalte	22
2.1.10 Estomatitis aftosa	22
2.1.11 Alopecia Areata	22
2.2 Enfermedades asociadas a la EC en el niño	22-24
2.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1	23
2.2.2 Enfermedad tiroidea autoinmune	24

2.2.3 Déficit selectivo de IgA.....	24
2.2.4 Desórdenes genéticos.....	24
3 Formas de presentación clínica en el adulto.....	24-28
3.1 Síntomas gastrointestinales.....	25
3.2 Manifestaciones extraintestinales en el adulto.....	25-28
3.2.1 Anemia.....	25-26
3.2.2 Enfermedad metabólica ósea: osteopenia y osteoporosis.....	26
3.2.3 Síntomas neurológicos y psiquiátricos.....	26
3.2.4 Infertilidad.....	27
3.2.5 Dermatitis herpetiforme.....	26
3.3 Enfermedades asociadas en el adulto.....	27-28
Diagnóstico.....	28-35
1. ¿A quién estudiar?.....	28-29
2. ¿Qué herramientas se emplean en el diagnóstico de la EC?.....	29-33
2.1 Estudio serológico.....	29-30
2.1.1 Autoanticuerpos disponibles para el estudio.....	29-30
2.1.2 Declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN 2020.....	30
2.2 Estudio genético.....	30-31
2.2.1 Declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN 2020.....	31
2.3 Biopsia del intestino delgado.....	31-33
2.3.1 Declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN 2020.....	33
3 Qué es nuevo en comparación a la Guía 2012 de la ESPGHAN. Algoritmo diagnóstico para la EC en niños.....	33-34
4 Diagnóstico diferencial.....	34-35
4.1 Alergia al trigo (AT) y sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC).....	35
Tratamiento.....	36-41
1. Desafíos de una dieta sin gluten.....	37-38
2. Suplementos.....	38
3. Causas comunes del fracaso de la DLG.....	39
4. Nuevas terapias no dietéticas para la EC.....	39
5. Seguimiento.....	39-41
5.1 seguimiento de la respuesta a una dieta sin gluten.....	40-41
Pronóstico.....	41-43
1. Complicaciones a largo plazo de la EC.....	42-43
Caso clínico: Talla baja como primera manifestación de la EC.....	43-45
Discusión del caso.....	45-47
Revisiones bibliográficas.....	48-51
Anexos.....	52-57
Anexo I: Figuras 8 y 11. Algoritmo diagnóstico y seguimiento.....	42-54
Anexo II: Tablas 2, 3, 4, 5, 8 y 9.....	54-57

RESUMEN

“Los niños no son pequeños adultos”. Este hecho es indubitablemente cierto para la enfermedad celíaca, ya que se han descrito abundantes particularidades atendiendo a su epidemiología, presentación clínica, enfermedades asociadas, diagnóstico y respuesta al tratamiento entre la población infantil si se compara con la adulta. El avance en su conocimiento ha permitido abandonar la antigua concepción de que la celiaquía se trataba de un trastorno que afectaba mayoritariamente a los niños y se limitaba a un síndrome malabsortivo. Actualmente, se reconoce que también afecta a adultos y ancianos con una sorprendente variedad de presentaciones clínicas. Además, las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca son las más relevantes tanto en adultos como en niños. Su diagnóstico comienza por un cribado serológico específico de los sujetos sospechosos, bien por su clínica o bien por incluirse en uno de los grupos de riesgo definidos para la enfermedad. La reciente actualización de las guías clínicas para el diagnóstico en niños contempla la omisión de las biopsias duodenales en casos seleccionados, permitiendo una confirmación diagnóstica precisa. El seguimiento de por vida de una dieta libre de gluten, es, a día de hoy, la única opción terapéutica de la que disponen los celíacos, siendo la mala adherencia la principal causa de fracaso terapéutico y, por tanto, de recurrencia clínica e histológica. Con objeto de ilustrar el tema abordado en este trabajo, se presenta el caso clínico de un niño que finalmente fue diagnosticado de enfermedad celíaca a raíz del estudio de su talla baja como única manifestación.

Palabras clave: Diagnóstico; Enfermedad celíaca; Enfermedades asociadas; extraintestinal; infancia; presentación clínica.

ABSTRACT

“Children are not small adults”. This fact, which is undoubtedly true for celiac disease, where lots of characteristics have been described attending to its epidemiology, clinical presentation, associated illnesses, diagnose and answer to the treatment among the childhood, compared to the adult one. Advance in the knowledge of the above mentioned disease, has allowed investigators to abandon the old fashioned idea that the celiac disease was a disorder which affected mainly children, and it was limited to a malabsorptive syndrome. It is currently known that it also affects adults and elderly people with a surprising variety of clinic presentations. Moreover, extraintestinal manifestations of the celiac disease, are the most relevant, either in adults or in children. Its diagnose starts with a specific serological screening to the people who are suspicious to have the illness, either for its clinic curriculum or for being included in one of the risk groups defined for the illness. The recent updating of the clinical guides for children’s diagnose reflects the omission of duodenal biopsies in some selected cases, allowing the precise diagnose. Nowadays, a long-term gluten free diet, is the only therapeutical option that celiac people have, being a bad adherence the main cause of therapeutic failure, and therefore of clinical and histological recurrence. For the purpose of strengthening the topic studied in this work, I am going to introduce a clinical case of a boy, who was finally diagnosed of celiac disease, based on the study of his low height as the only proof to have the illness.

Keywords: *Diagnosis; Celiac disease; Coeliac disease; Associated diseases; extraintestinal; Childhood; Clinical presentation.*

ABREVIATURAS

AOECS: Sociedad de Asociaciones de celíacos de Europa	IBP: Inhibidores de la bomba de protones
AF: Antecedentes familiares	Ig: Inmunoglobulina
AP: Antecedentes personales	IGF-I: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
AR: Artritis reumatoide	IL: Interleuquina
AT: Alergia al trigo	IMC: Índice de masa corporal
DE: Desviación estándar de la media	INF: interferón
DLG: Dieta libre de gluten	LDL: Lipoproteínas de baja densidad
DM1: Diabetes mellitus tipo 1	LIE: Linfocitos intraepiteliales
DPG: Gliadina desaminada péptido	LM: Lactancia materna
EALT: Linfoma T asociado a enteropatía	LSN: Límite superior de la normalidad
EC: Enfermedad celíaca	MCH: Complejo mayor de histocompatibilidad humano
ECR: Enfermedad celíaca refractaria	NK: Natural Killer
EGF: Factor de crecimiento epitelial	P: Percentil
ELISA: Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas	PTH: Parathormona
EMA: Anticuerpo anti-endomisio	RMN: Resonancia magnética nuclear
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	RN: Recién nacido
ESPGHAN: Sociedad Europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas	SEG: Semanas de edad gestacional
FACE: Federación de Asociaciones de celíacos de España	SG: Sin gluten
GH: Hormona de crecimiento	SGNC: Sensibilidad al gluten no celíaca
GIP: Péptidos inmunogénicos	TC: Tomografía computarizada
Hb: Hemoglobina	TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
HLA: Antígeno leucocitario humano	TG2: Transglutaminasa tisular 2
Hto: Hematócrito	TGA: Anticuerpos anti-transglutaminasa
	UE: Unión Europea

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión narrativa de la enfermedad celíaca realizada mayoritariamente a partir de artículos consultados en la base de datos de **Pubmed**. Los artículos incluidos han sido escritos en inglés y/o castellano, publicados en la franja temporal de los últimos ocho años (**2010-2021**), seleccionando aquellos disponibles en texto completo. Algunos de los artículos que no estaban disponibles en texto completo en Pubmed fueron obtenidos a través de la plataforma **Alcorze**, de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza. En cuanto a los tipos de estudios revisados, se restringieron a revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis de la literatura. Como términos de búsqueda se utilizaron los incluidos entre las palabras clave y en inglés debido a su mayor número de resultados asociados.

También se revisaron artículos disponibles en la página web de la **ESPGHAN** y un protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca sacado de la biblioteca de la página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

INTRODUCCIÓN

La **enfermedad celiaca (EC)** puede definirse como un trastorno enteropático de afectación sistémica, secundario a una **reacción inmunomedida** desencadenada por la ingesta de alimentos que contienen **gluten**, en individuos **genéticamente predispuestos**. Los haplotipos relacionados con un mayor riesgo de EC son el **HLA DQ2** y el **DQ8**⁽¹⁾.

La EC resulta de la **interacción** entre factores genéticos, inmunológicos, dietéticos y ambientales, dando lugar a una respuesta específica de autoanticuerpos séricos frente a la mucosa del intestino delgado, pudiendo generar distintos grados de daño sobre sus vellosidades. Si no se trata, el resultado es un **trastorno enteropático crónico** que puede llegar a reducir notablemente la calidad de vida de los aquejados. El principal problema diagnóstico que plantea la EC es su **curso clínico multifacético**. Las manifestaciones más características se relacionan con la clínica gastrointestinal, pudiendo variar entre cuadros leves o graves, o incluso hallar pacientes asintomáticos pese a la existencia de daño histológico. Algunos permanecen silentes clínicamente durante años o décadas, mientras que otros debutan con **complicaciones extraintestinales** como osteoporosis, anemia, lesiones mucocutáneas, alteraciones del sistema nervioso central y periférico, etc.; siendo estas más prevalentes a medida que aumenta la edad de los pacientes^(1,2). La EC también se ha correlacionado con diferentes **enfermedades autoinmunes**, principalmente diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tiroiditis⁽³⁾.

La enfermedad entra en remisión cuando los pacientes siguen una **dieta libre de gluten** (DLG), siendo actualmente el único tratamiento eficaz. Sin embargo, en un importante porcentaje de individuos siguen presentes signos de inflamación en la mucosa intestinal, hecho que se relaciona generalmente con la dificultad de seguir una dieta totalmente exenta de gluten^(1,2). El término **gluten** engloba a un conjunto de proteínas solubles en alcohol – las **prolaminas y glutelinas** – que se encuentran presentes en cereales tan comúnmente consumidos como son el trigo, la cebada o el centeno, siendo empleadas en el procesamiento de múltiples alimentos, con el fin de dar a la masa las propiedades de cocción, sabor y textura deseadas. Estos cereales han supuesto un ingrediente clave en la **dieta de los países occidentales**, aunque su consumo se ha visto también incrementado en los países orientales resultado de una progresiva adopción de los estilos de vida de los primeros⁽¹⁻⁷⁾. En las últimas décadas, el gluten se ha relacionado con otros trastornos asociados con su consumo y distintos a la EC, como son la **alergia al trigo** (AT) y la **sensibilidad al gluten no celiaca** (SGNC). Estos tres trastornos comparten manifestaciones clínicas similares dificultando su diagnóstico diferencial. Sin embargo, difieren en otros aspectos como son la patogenia y los procedimientos diagnósticos empleados para su identificación. Así como la EC y la AT son patologías ampliamente estudiadas y relativamente bien conocidas, la SGNC es una entidad recientemente descrita, a la cual se llega por un diagnóstico de exclusión a falta de unos criterios diagnósticos precisos^(5,6).

La EC ha percibido en los últimos años importantes cambios en cuanto al diagnóstico y conocimiento de su historia natural debido principalmente a dos factores: por un lado, la mayor disponibilidad de técnicas y pruebas de detección más sensibles y específicas, destacando el uso generalizado de anticuerpos anti-transglutaminasa (TGA) y anti-endomisio (EMA); y por otro, al mejor conocimiento de la enfermedad y de su amplio espectro clínico. Esto ha permitido ampliar y facilitar la identificación de pacientes de riesgo, incluido aquellos asintomáticos, incrementando significativamente el número de diagnósticos en todo el mundo e, indirectamente, la prevalencia. Además, distintos estudios han sugerido que la creciente globalización de dietas ricas en gluten, como la dieta mediterránea, y el mayor consumo de productos ultraprocesados, han favorecido un **aumento de la prevalencia e incidencia de la EC globalmente**, sobre todo en las últimas tres décadas⁽⁴⁻¹¹⁾. En este marco, se ha observado como los trastornos relacionados con el gluten han incrementado su prevalencia mundial, situándose en torno al 5%⁽⁵⁾.

Sin embargo, incluso en los países desarrollados, la EC sigue estando infradiagnosticada. De acuerdo con el modelo epidemiológico del “**iceberg celiaco**”, el iceberg representaría la prevalencia real de la enfermedad, la punta se correspondería con la minoría de casos clínicamente evidentes que son los diagnosticados, mientras que la parte no visible situada debajo del agua (la mayoría), representaría a las formas atípicas

y silentes que continúan pasando desapercibidas, subestimando el número real de casos y/o retrasando significativamente su diagnóstico. Las diferentes estrategias de detección han permitido diagnosticar hasta ahora a aquellos pacientes que contaban con algún factor de riesgo clínico y/o familiar, sin embargo, el número de casos detectados dista de la prevalencia real. De hecho, la mayoría de celíacos no cuentan con ninguno de estos factores de riesgo específicos⁽¹⁰⁻¹³⁾.

La EC se caracteriza por mostrar aspectos peculiares en cuanto a epidemiología, formas de presentación clínica, enfermedades asociadas, diagnóstico y respuesta al tratamiento si se comparan la población pediátrica y la adulta, de manera que ambas merecen una descripción por separado. Este trabajo se centrará en la descripción de la EC en el niño.

EPIDEMIOLOGÍA

La EC es uno de los trastornos autoinmunitarios más frecuentes. Se estima que afecta aproximadamente entre al **1% y 3% de la población general**, incluyendo tanto a niños como adultos, ^(1,7,9,11) predominando en el **sexo femenino** (proporción 2:1) ⁽¹⁰⁾, a excepción de aquellas regiones que muestran una baja carga genética predisponente a la EC y un bajo consumo de gluten, como por ejemplo el sudeste asiático y África subsahariana ⁽⁷⁾. Dentro de Europa, países como Finlandia o Suecia han demostrado tener una prevalencia mucho mayor en comparación a otros como Alemania, con la prevalencia más baja de Europa (10,11). En España, según los datos aportados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la prevalencia estimada de EC oscila entre 1/71 (1,40%) en la población infantil y 1/357 (0,28%) en la población adulta ⁽¹⁴⁾ ([Figura 1](#)).

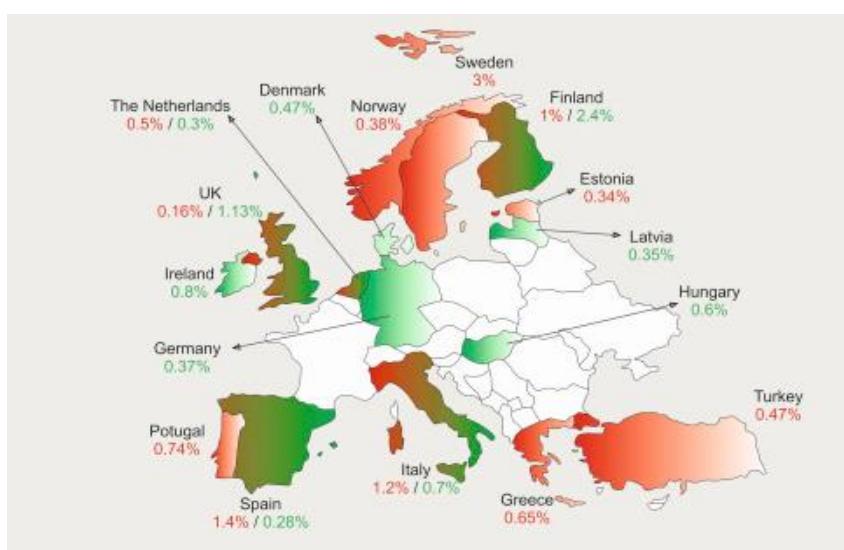


Figura 1. Prevalencia de la EC en diferentes países europeos⁽¹⁰⁾. Estudios realizados en: **rojo niños**, **verde adultos**.

La prevalencia de EC es mayor en determinados **grupos de riesgo**: familiares de EC de primer grado (10-15%), pacientes con síndrome de Down (9,8%)⁽¹⁵⁾, en presencia de alguna otra enfermedad autoinmune como diabetes tipo 1 (7,7%)⁽³⁾, enfermedad tiroidea autoinmune, déficit selectivo de IgA (1,3-2,6%) o dermatitis herpetiforme (100%), entre otras⁽⁷⁾.

ETIOPATOGENIA

En el paciente celíaco **interactúan 4 componentes** bien definidos: el gluten, la transglutaminasa tisular (TG2), el/los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 y los linfocitos T⁽¹⁶⁾. La interacción de estos componentes justifica la definición de EC: enfermedad inflamatoria que afecta de manera crónica a la mucosa del intestino delgado y que es precipitada por el consumo del gluten presente en los cereales en sujetos con susceptibilidad genética⁽¹⁴⁾.

1. Factores genéticos

La EC comparte características reseñables con otras enfermedades autoinmunes como la DM1 y la artritis reumatoide (AR), ya que es crónica, multifactorial y predomina en mujeres. Estas enfermedades presentan una **fuerte asociación HLA**, caracterizándose por la participación del sistema inmunitario adaptativo y la presencia de autoanticuerpos. En el caso de la EC la asociación HLA es extraordinariamente sólida. Un **95%** de los pacientes expresa **HLA-DQ2**; el resto es en su mayoría HLA-DQ8. Sin embargo, pese a que alrededor de un 30-40% de la población europea y norte americana presentan uno o ambos alelos de riesgo para HLA-DQ, solamente una minoría ($\approx 3\%$) acaba desarrollando la enfermedad^(13,17,18). De ello se deduce que la presencia de **HLA-DQ positivo es un requisito previo necesario, pero no suficiente** para el desarrollo de esta patología. Son precisos una serie de factores predisponentes y/o agresiones adicionales para que un individuo predispuesto acabe desarrollando la EC como tal^(14,16) (*Véase el apartado de Genética*).

2. Factores dietéticos y ambientales

La ingesta de gluten es el **principal desencadenante ambiental** responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, sin embargo, la exposición al gluten no explica completamente su desarrollo. Por ello, se deduce que tanto la predisposición genética como la exposición ambiental al gluten son factores necesarios, pero no suficientes por sí mismos para el desarrollo completo de la EC. Este hecho ha llevado a la comunidad científica a investigar el papel de otros factores ambientales en el devenir de la enfermedad, aunque los datos disponibles hasta la fecha no son del todo concluyentes. Entre los factores relacionados con la génesis de la EC destacan la posible participación

de las infecciones, las alteraciones de la composición de la microbiota intestinal, el tipo de parto y las prácticas de alimentación temprana.

2.1 Prácticas de alimentación temprana

El riesgo de EC asociado a la ingesta de gluten a través de la dieta compete exclusivamente a los pacientes portadores de al menos uno de los alelos de riesgo celiaco. Esto incumbe al 30-40% de la población general en Europa y en torno al 75-80% de las personas que poseen un familiar de primer grado afecto por EC. Sin embargo, al inicio de la toma de alimentos sólidos en la dieta del lactante, no se conoce la presencia o no de alelos de riesgo de EC en el genotipo del niño. Por ello, la ESPGHAN propone una serie de recomendaciones a la hora de introducir el gluten en la dieta del bebé ⁽¹⁹⁾.

- **Lactancia en comparación con la no lactancia.** La ESPGHAN, declara que **no se ha demostrado** que la lactancia materna (LM) en comparación con la no lactancia reduzca el riesgo de desarrollar EC durante la infancia. Sin embargo, las recomendaciones actuales sobre LM no deben modificarse ante esta consideración, debiendo promoverla por sus muchos otros beneficios bien establecidos para la salud niño ^(19,20).
- **Lactancia materna en el momento de la introducción del gluten.** La ESPGHAN declara que **no se ha demostrado** que la continuación con LM en el momento de la introducción del gluten, en comparación con su introducción después del destete, reduzca el riesgo de desarrollar EC durante la niñez. Por tanto, no se puede recomendar la introducción del gluten mientras el niño esté siendo alimentado con LM como método para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad ⁽¹⁹⁾.
- **Momento y forma de introducción del gluten.** Los resultados de estudios de cohortes prospectivos en niños con un alto riesgo de EC han demostrado que el momento de introducción del gluten en la dieta **no tiene efectos significativos sobre el riesgo absoluto** de desarrollar la enfermedad durante la infancia. Sí se ha comprobado que la introducción de gluten más temprana (4 frente a 6 meses o 6 frente a 12 meses) se asocia con el desarrollo más prematuro de autoinmunidad a la EC (serología positiva) y enfermedad celiaca como tal, sin embargo, la incidencia acumulada no se ve reducida para ninguno de estos momentos. Por ello, la ESPGHAN recomienda **introducir el gluten en la dieta del lactante entre los 4 y 12 meses completos**, evitando el consumo de grandes cantidades durante los primeros meses después de su introducción ^(14,19). En cuanto a la introducción del gluten en la dieta de niños de familias con un familiar de primer grado con EC, no se estableció ninguna recomendación específica para ello ⁽¹⁹⁾.

2.2 Exposición perinatal

En cuanto al tipo de parto, por vía vaginal o por cesárea, tradicionalmente se ha considerado que el parto vaginal ejercía un efecto protector frente al desarrollo de la EC, ya que la cesárea presenta efectos deletéreos sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal en el recién nacido (RN). Sin embargo, este efecto protector **no ha sido confirmado**, requiriendo nuevos estudios que apoyen esta asociación ⁽¹²⁾.

2.3 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal influye en la fisiología, el metabolismo y la inmunidad del huésped y, en consecuencia, en los mecanismos de la enfermedad. La mayoría de los estudios coinciden en que existen cambios en la composición de la flora intestinal (**disbiosis**) en pacientes con EC, tanto no tratados como tratados con DLG. Sin embargo, falta evidencia suficiente que confirme si estas diferencias son causa o efecto de la enfermedad. Los ensayos en modelos animales han demostrado que los microorganismos entéricos son capaces de modificar la respuesta inmune reguladora frente a los antígenos de la dieta hacia una **respuesta proinflamatoria** y, en consecuencia, provocar una **pérdida de tolerancia** a través de distintos mecanismos. Cuando esto ocurre en el contexto de una genética permisiva, se podrían desencadenar sensibilidades alimentarias con un componente inflamatorio subyacente, lo que sugiere que algunos casos de EC podrían tener un componente post-infeccioso ⁽²¹⁾. Además, se ha demostrado que el genotipo HLA-DQ2 de los RN con riesgo de EC influye en la composición temprana de la microbiota ^(14,21,22), observándose un incremento de bacterias patógenas en el intestino de estos niños. Algunas de las alteraciones observadas en comparación a controles sanos son: la existencia de un desequilibrio entre las especies *Bacteroides* (aumentadas) y de *Bifidobacterium* (disminuidas) o una mayor incidencia de bacterias Gram-negativas potencialmente proinflamatorias, entre otras. En adultos, se han hallado concentraciones significativamente más elevadas de *Bifidobacterium bifidum*. Estos cambios podrían influir en la forma de presentación de la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

La LM, las infecciones víricas repetidas en etapas tempranas, la ingesta de antibióticos a edades tempranas, el uso de IBP o el parto por cesárea son algunos de los factores que indirectamente pueden modificar la microbiota ^(14,21,22) y que por lo tanto se han relacionado con la EC, sin embargo, diferentes estudios de cohorte en niños de riesgo no han podido corroborar todas estas asociaciones ⁽²¹⁾. Por tanto, parece importante comprender la influencia de los cambios de la microbiota intestinal sobre su patogénesis, ya que esto **permitiría desarrollar estrategias óptimas** de modulación de la flora que contribuyeran a prevenir afecciones como la EC. Para ello, son precisos más estudios prospectivos en RN sanos con riesgo familiar de EC ^(21,22).

2.4 Infecciones

La aparición de diversas enfermedades autoinmunes como la AR, la DM1 y la hepatitis autoinmune, se ha asociado con una amplia variedad de infecciones ⁽²¹⁾. Se conocen cuatro mecanismos por los que la infección por patógenos oportunistas puede conducir a la autoinmunidad: mimetismo molecular, activación por espectadores, diseminación de epítopos y antígenos críticos ⁽²³⁾.

Las infecciones intestinales producidas por patógenos oportunistas, tanto virales como bacterianas, pueden provocar **disfunción intestinal y aumento de su permeabilidad**, lo que podría conducir a un aumento de paso de péptidos de gluten hacia la lámina propia, favoreciendo la sensibilización al gluten en sujetos genéticamente predispuestos, ya que la respuesta inmune adaptativa se produce en este lugar ⁽²¹⁾. Estudios de cohorte a gran escala demostraron que las infecciones en la vida temprana pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la EC. Entre los agentes responsables se incluyen virus como el reovirus, el adenovirus y el rotavirus ^(21,23). Los efectos de las infecciones víricas repetidas a una edad temprana podrían afectar a la maduración del sistema inmune de las mucosas, predisponer a sobreinfecciones bacterianas y producir cambios a largo plazo en la flora intestinal. La vacunación contra el rotavirus parece que otorgaría un efecto protector ⁽²⁴⁾. Entre los agentes bacterianos que pueden favorecer una activación de la respuesta inmune para la EC, se ha descrito la participación de patógenos específicos como *Pseudomonas*, *Campylobacter jejuni* (sobre todo en adultos) y *Giardia lamblia*, entre otros ⁽²¹⁾.

Estas agresiones pueden producirse a cualquier edad y asociarse con comorbilidades u otros eventos psicosociales que también influirían en el inicio de la enfermedad. Esto explicaría como la **pérdida de la tolerancia al gluten puede ocurrir en cualquier momento de la vida**, lo que conlleva que se diagnostiquen casos de EC incluso a edades ya muy avanzadas ⁽²¹⁾.

3. Factores inmuológicos

La susceptibilidad genética y la exposición al gluten, la pérdida de la función de barrera intestinal, una respuesta inmune innata proinflamatoria desencadenada por el gluten, una respuesta inmune adaptativa inapropiada y un microbioma intestinal alterado, parecen ser todos los componentes clave para el desarrollo de la autoinmunidad responsable la EC.

Tras su ingestión, el gluten a nivel del estómago se rompe en fragmentos relativamente grandes por acción de la pepsina gástrica. Una vez en el intestino delgado, las peptidasas pancreáticas y del borde en cepillo intestinal degradan aún más estos fragmentos. Sin embargo, la naturaleza rica en prolinas del gluten le confiere cierta

resistencia a las proteasas digestivas, permitiendo que péptidos de gran tamaño puedan atravesar el epitelio intestinal por vías transcelular o paracelular, llegando hasta la lámina propia y activando una respuesta inmune adaptativa dependiente de la desaminación de los péptidos por la TG2^(10,14,16).

3.1 Tráfico de gluten desde la luz intestinal hasta la lámina propia (vías paracelular y transcelular)

La **gliadina** del trigo, perteneciente a la familia de las prolaminas, puede generar un **aumento inmediato y transitorio de la permeabilidad** de la unión estrecha intercelular de las células epiteliales intestinales. Este efecto se consigue mediante la liberación de **zonulina** generada por la interacción de la gliadina con la porción apical del epitelio. La zonulina interactúa con el epitelio intestinal y provoca un **aumento de la permeabilidad paracelular por desacople de la unión estrecha**. Así mismo, las proteínas del gluten pueden atravesar la barrera intestinal por vía transcelular una vez que se ha perdido la tolerancia al gluten. Durante la fase aguda de la enfermedad en pacientes con EC, el receptor de transferrina CD71, expresado normalmente en el lado basolateral del enterocito, se sobreexpresa sobre la superficie luminal de los enterocitos dañados, favoreciendo una retrotranscitosis apical-basal de complejos formados por péptidos de gliadina con péptidos secretores IgA, protegiéndolos de la degradación lisosomal y promoviendo su entrada en la lámina propia, perpetuando con ello la inflamación intestinal iniciada por su paso paracelular⁽⁷⁾. Esto permite que los péptidos inmunogénicos del gluten atraviesen el revestimiento epitelial defectuoso y **alcancen el torrente sanguíneo**, extendiendo el proceso inflamatorio de forma sistémica y excretándose finalmente por la **orina**, donde pueden ser detectados⁽²⁵⁾.

3.2 El papel de la inmunidad innata en la EC

La inmunidad innata tiene un papel muy importante en la patogénesis de la EC. Citoquinas como la IL-15 y el interferón α pueden estimular la respuesta inmune innata polarizando las células presentadoras de antígenos y la función de los linfocitos intraepiteliales^(7,26). Frente a los péptidos de gliadina específicos, **el principal mediador del estrés y de la respuesta innata es la IL-15**. Esta citoquina ejerce una actividad pleiotrópica que, en definitiva, da como resultado una intercomunicación inmunorreguladora entre las células de las ramas innata y adaptativa de la respuesta inmune⁽²⁷⁾. Además, se ha descrito el papel de factor de crecimiento epitelial (EGF) como mediador de la proliferación de enterocitos y de la respuesta inmune innata. La cooperación de EGF e IL-15 da lugar a una serie de modificaciones estructurales y alteraciones en el tráfico vesicular, señalización, proliferación y activación de la respuesta innata^(26,27). Los péptidos de gliadina también desencadenan la liberación de IL-8, con el consiguiente reclutamiento de neutrófilos en la lámina propia⁽⁷⁾. Simultáneamente, los

inhibidores de la alfa-amilasa/tripsina, moléculas que confieren resistencia a las plagas en el trigo, activan el complejo del receptor Toll 4 – MD2 – CD14 con el consiguiente feedback positivo de los marcadores de maduración y liberación de citocinas proinflamatorias ⁽⁷⁾. Todos estos mecanismos, contribuyen a que finalmente se produzca la **apoptosis inmune innata** de los enterocitos, con la posterior liberación de TG2 intracelular.

3.3 Papel de la TG2 en la lámina propia

La TG2, **principal autoantígeno de la EC**, es una enzima ubicua con una función probablemente distinta dependiendo de su ubicación. En la lámina propia, existe un **aumento de su expresión tras una lesión tisular**. La gliadina del gluten tiene un efecto directo sobre el epitelio intestinal, ya que incrementa la permeabilidad intestinal e inducen un aumento de IL-15, provocando daño tisular que origina un aumento de la liberación de TG2. La presencia de **autoanticuerpos** contra TG2 (**TGA**) en el suero de los pacientes se considera una **característica distintiva** de la EC ⁽¹⁰⁾.

La TG2 tiene un papel fundamental a la hora de **incrementar las propiedades inmunogénicas del gluten**, que se basan en su alto contenido en glutamina y prolina. La prolina favorece que los péptidos del gluten adopten una conformación deseada para unirse a las moléculas del complejo de histocompatibilidad humano (MCH) de clase II. Los residuos de glutamina constituyen el objetivo de **desaminación** por la TG2. Esta desaminación implica la conversión del aminoácido glutamina en ácido glutámico cargado negativamente, lo que confiere una **mayor afinidad** a HLA-DQ2 o DQ8 de la membrana de las células presentadoras de antígeno, favoreciendo su presentación a los linfocitos T CD4+ (linfocitos colaboradores) específicos de gluten en el intestino delgado ^(10,14,16).

3.4 Papel de la inmunidad adaptativa en la EC

La incorrecta activación de la respuesta inmune adaptativa juega un papel primordial en la patogénesis de la EC. Esta activación ocurre como consecuencia de la interacción específica entre **los péptidos desaminados del gluten que se presentan unidos a HLA-DQ2 / 8 del MCH II y, los linfocitos T**. A su vez, esta interacción está influenciada por la participación del sistema inmune innato a través de la regulación positiva de IL-15 que fomenta la respuesta inmune adaptativa de las células **T CD4+** ^(7,16). Los linfocitos T colaboradores (Th2) desatan la activación y maduración de los **linfocitos B**, que producen anticuerpos IgM, IgG e IgA dirigidos contra la transglutaminasa tisular (TG2) ^(7,14). La interacción de los linfocitos T colaboradores con el gluten a nivel de la lámina propia induce su activación y proliferación, provocando un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (destacando INF-γ e IL-21), metaloproteasas y factor de crecimiento de queratinocitos por parte de las células estromales, induciendo la hiperplasia criptal y el

embotamiento de las vellosidades secundarias a la muerte de las células epiteliales intestinales inducida por los linfocitos intraepiteliales (LIE) ⁽⁷⁾.

Sin embargo, la respuesta adaptativa al gluten y el papel de la TG2 no explican por sí solas la lesión intestinal caracterizada por la destrucción del epitelio y la remodelación tisular. En el epitelio, acontece una activación aberrante de un subtipo de linfocitos T CD8+ (citotóxicos) intraepiteliales mediada por un aumento de IL-15 y secundario a la pérdida de expresión de receptores inhibidores NKG2A y al aumento de los activadores NKG2D y NKG2C en su superficie. Paralelamente, las células epiteliales expresan en su superficie de forma incrementada unas moléculas de estrés, MIC-A y MIC-E, convirtiendo a estas células en la diana de la citotoxicidad mediada por los LIE. Por lo tanto, en los pacientes con EC, los **LIE adquieren características de células Natural Killer (NK)** y esto contribuye significativamente a la patogénesis de la enfermedad (7,14,16). El gluten y otras proteínas del trigo, podrían ser responsables del aumento de estas moléculas de estrés sobre los enterocitos, aunque se ha sugerido que las infecciones virales tendrían un papel primordial en el inicio de estas respuestas, al favorecer la expresión aberrante de IL-15 y de interferones tipo I ⁽¹⁴⁾. ([Figura 2](#))

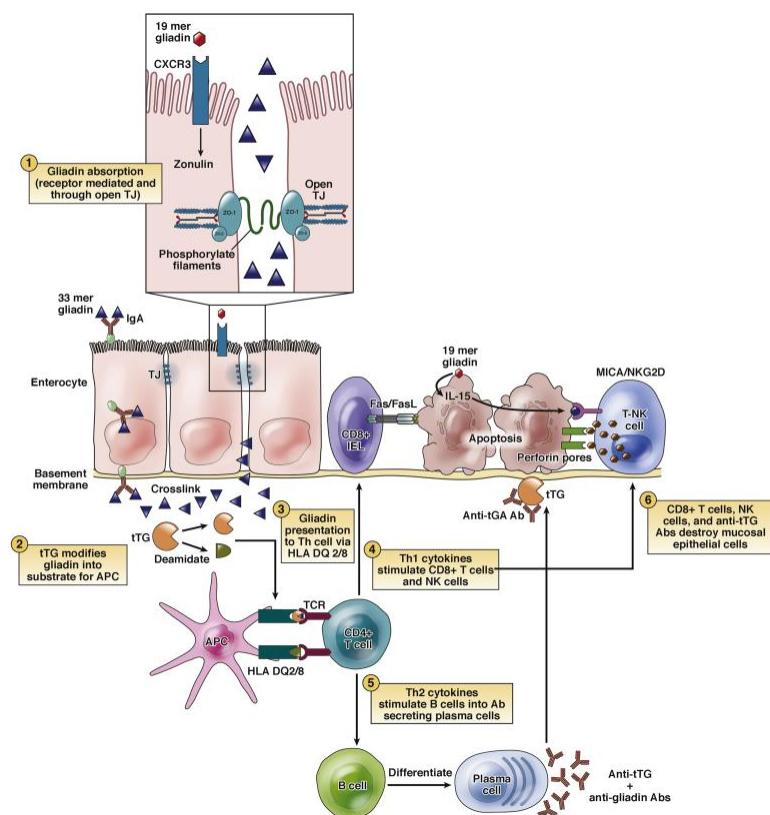


Figura 2. Papel de la TG2 y de la inmunidad adaptativa e innata en la EC.

Recientemente se ha planteado la hipótesis de que la hiperplasia de las criptas es consecuencia de un desequilibrio entre el daño tisular continuo por la agresión autoinmune

sobre la mucosa y la **incapacidad de las células madre para compensarla**. La cripta hiperplásica celíaca se caracteriza por un aumento del número de células progenitoras inmaduras y una regulación a la baja de la cascada de señalización de Hedgehog, la cual tiene un papel clave en la proliferación y crecimiento celulares. Por tanto, parece que el defecto intrínseco del comportamiento de las células madre en sujetos con riesgo de EC es un elemento importante en la patogenia de la enteropatía por EC ⁽⁷⁾.

GENÉTICA

La EC tiene un fuerte componente genético hereditario demostrado por su alta recurrencia familiar (10-15%) y su elevada concordancia entre gemelos monocigóticos (75-80%), mientras que entre gemelos dicigóticos es menos del 20% ^(7,10). La EC es una **enfermedad poligénica**, con un modelo de herencia no mendeliano complejo, que implica genes HLA y no HLA que en conjunto conceden el riesgo genético de desarrollarla ⁽¹⁰⁾.

Sistema de Antígeno Leucocitario Humano (HLA)

Los alelos del sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) están implicados de forma crucial en la patogenicidad de la EC. El superlocus HLA es una región genómica, CELIAC 1, localizada en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21). El HLA se puede dividir en cinco regiones: clase I, clase I extendida, clase II, clase II extendida y clase III. El sistema HLA contiene cientos de genes con implicaciones inmunológicas y es responsable de las señales de asociación más importantes observadas en la mayoría de las enfermedades autoinmunes. Se caracteriza por una elevada densidad y variabilidad genéticas y un amplio desequilibrio de ligamiento, provocando que determinadas combinaciones de alelos se transmitan a la descendencia con más frecuencia de lo que se esperaría normalmente.

El concepto “haplotipo” se emplea para referirse al conjunto de alelos que se heredan juntos en un solo cromosoma ⁽¹⁸⁾. Las regiones HLA de clase I y II contienen genes que codifican proteínas que desempeñan importantes funciones en la regulación del sistema inmunológico, destacando el papel de las glicoproteínas en la presentación de antígenos a las células inmunitarias. Las glicoproteínas codificadas por HLA clase II son heterodímeros formados por una cadena alfa (α) pesada y una cadena pequeña de microglobulina beta 2 ($\beta 2$)^(10,18) cuyos genes se mapean en la región HLA-D que comprende a los genes HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Estas glicoproteínas están involucradas en la presentación de antígenos exógenos a los linfocitos CD4+, encargados de activar la respuesta humoral. Por otro lado, las glicoproteínas codificadas por HLA clase I (A, B y C) participan en la presentación de antígenos endógenos a los linfocitos CD8+, desencadenando una respuesta citotóxica inmunitaria.

Las subunidades α y $\beta 2$ de las moléculas HLA-DQ, son codificadas por los genes **HLA-DQA1** y **HLA-DQB1** respectivamente, principales responsables de la susceptibilidad genética en los individuos con EC. Estos genes codifican para los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, presentes en prácticamente todos los pacientes que desarrollan la enfermedad ^(10,18). **Cerca de un 95% de los pacientes con EC son portadores del haplotipo HLA-DQ2**. Los heterodímeros HLA-DQ2 están codificados por los alelos DQ1*05 y DQB1*02, que pueden heredarse en una de las dos configuraciones existentes:

- 1) **DQ2.5 cis**, los alelos que lo codifican (DQA1*05 y DQB1*02), se transmiten en el **mismo cromosoma** ⁽¹⁸⁾. Esta asociación es más frecuente en el centro y norte de Europa (14). El cis DQ2.5 aparece frecuentemente en desequilibrio de ligamiento con el alelo DRB1*03:01 (DR17), que se ha relacionado con patologías como DM1, hepatitis autoinmune, esclerosis múltiple o déficit selectivo de IgA ^(10,18).
- 2) **DQ2.5 trans**, donde cada alelo está codificado en uno de los dos cromosomas homólogos, **un cromosoma procedente de cada progenitor** ⁽¹⁸⁾. La configuración trans surge como resultado de la combinación de los heterodímeros DQ7.5 (alelos DQA1*05 y DQB1*03:01) y DQ2.2 (alelos DQA1*02 y DQB1*02), y es más frecuente en la **cuenca mediterránea** ^(10,14).

La mayoría de los sujetos restantes que no expresan HLA-DQ2.5, son portadores de los alelos DQA1 * 03 y DQB1 * 03: 02, que codifican para la molécula HLA-DQ8 (haplotipo DR4/DQ8 con herencia ligada a DR4). En los celiacos que no portan ni HLA-DQ2.5 ni HLA-DQ8, suele estar presente uno de los dos alelos que codifican HLA-DQ2.5: mayoritariamente DQB1 * 02 (HLA-DQ2.2) y, mucho menos frecuente, DQA1 * 05 (HLA-DQ7.5), aunque pueden ser suficiente para una presentación eficaz del antígeno ^(10,12,17,18) ([Tabla 1](#)).

Genética HLA			Proteína DQ
Alelos HLA-DQA1	Alelos HLA-DQB1	Haplótipo HLA-DQ	
05	02	DQ2.5	DQ2.5
03	03.02	DQ8	DQ8
02	02	DQ2.2	DQ2.2
05	03:01	DQ7.5	DQ7.5

En **negrita** se resaltan los alelos de riesgo de EC. Los alelos no resaltados se incluyen porque conforman un haplotipo con el alelo de riesgo al que acompañan.

Tabla 1. Alelos y haplotipos HLA-DQ que confieren riesgo a la EC, incluidas las proteínas que codifican.

La influencia del HLA sobre la predisposición a desarrollar la EC tiene un **efecto de dosis**. El riesgo de EC se puede clasificar en función del número de copias del alelo DQB1 * 02 que porta el sujeto. La homocigosis para DQ2.5 cis y la heterocigosis para DQ2.5 cis con un cromosoma que presenta un segundo alelo DQB1*02 (DQ2.2) otorgan el riesgo

máximo de desarrollar la enfermedad. En función del genotipo HLA-DQ presente, se puede indicar el grado de riesgo que presentará el paciente atendiendo a la siguiente clasificación (13–15,17,18,28) ([Tabla 2, Anexo](#)):

- **Riesgo muy alto:** presencia de HLA-DQ2 (refiriéndose a DQ2.5) con dos copias del alelo DQB1*02: DQ2.5/DQ2.5, DQ2.5/DQ2.2.
- **Riesgo alto:** presencia de HLA-DQ2 (refiriéndose a DQ2.5) con una sola copia del alelo DQB1*02 o ser homocigoto para HLA-DQ8: DQ2.2/DQ7.5 (DQ2.5 trans), DQ2.5/DQ8, DQ2.5/DQ7.5, DQ2.5/otro, DQ8/DQ8.
- **Riesgo moderado:** presencia de HLA-DQ8 y/o del alelo DQB1*02: DQ8/DQ2.2, DQ2.2/DQ2.2, DQ8/DQ7.5, DQ8/otro, DQ2.2/otro.
- **Riesgo bajo:** presencia del alelo DQA1*05: DQ7.5/DQ7.5, DQ7.5/otro.

“Otro” indica cualquier DQ distinto de DQ2.5, DQ8, DQ2.2 y DQ7.5.

Los datos experimentales apoyan que los **homocigotos HLA-DQ2.5** (dos cadenas β_2) pueden presentar péptidos del gluten en la superficie de las células presentadoras de antígeno **de manera más eficaz** que los heterocigotos, lo que les confiere un riesgo cinco veces mayor de desarrollar la EC. Parece que cuantas más moléculas DQ2.5 expresen en su superficie las células presentadoras de antígenos, más intensa será la activación inmunitaria. Recientes estudios han sugerido un efecto significativo de la dosis del alelo con respecto a la forma de presentación clínica, ya que demostraron que la **EC clásica y la atrofia de las vellosidades son más frecuentes en pacientes con una dosis doble de DQB1*02** en comparación con aquellos que presentan una o ninguna. Este efecto es más acentuado en la población infantil, lo que explicaría la mayor prevalencia de casos con EC clásica en niños ⁽¹⁷⁾.

Los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 explican casi el 40% de la heredabilidad de la EC, sin embargo, se estima que el 60% sobrante se distribuye entre un número desconocido de genes no HLA. Recientemente, los estudios de asociación de genoma completo identificaron genes no HLA que podrían estar involucrados en el riesgo de desarrollarla y que se relacionarían con funciones de control de la respuesta inmune ^(10,18).

CLÍNICA

1. Formas clínicas de la EC

En la última década, se ha intentado conseguir un consenso acerca de la terminología de las distintas formas clínicas de la EC ⁽²⁴⁾, resultando complicado encontrar una clasificación rigurosa para ello. Tras la revisión de diferentes fuentes, la enfermedad

celíaca podría clasificarse de la siguiente manera, atendiendo principalmente a la clasificación propuesta por *Ludvigsson et al, 2013*:

- La **EC clásica** se caracteriza por la presencia de signos y síntomas de **malabsorción**, como **diarrea**, desnutrición o un síndrome de malabsorción (definido por pérdida de peso, esteatorrea y/o edema secundario a hipoalbuminemia). En niños puede acompañarse de retraso en el crecimiento, atrofia muscular, anorexia, irritabilidad y **distensión abdominal**. Los anticuerpos séricos son positivos y existe atrofia importante de las vellosidades intestinales en la biopsia. La EC clásica guarda relación con la **longitud de intestino delgado afecto**, ya que este órgano tiene una gran capacidad de reserva funcional, de manera que, si el tramo afectado no es muy extenso, el resto de intestino sano puede compensar la función deteriorada de la zona lesionada. Esto justificaría porqué esta forma es más frecuente en niños pequeños, ya que proporcionalmente la extensión de intestino afectado es mayor, siendo prácticamente excepcional en adultos ^(24,29,30). Frecuentemente, las manifestaciones surgen de novo después de situaciones de estrés, como infecciones gastrointestinales (gastroenteritis) o extraintestinales, intervenciones quirúrgicas o situaciones emocionales amargas ⁽³¹⁾.
- La **EC no clásica o atípica** es la más frecuente en cualquier grupo de edad. Se caracteriza por cursar **sin** signos y síntomas de malabsorción, aunque puede presentar clínica digestiva (p. Ej. Estreñimiento y dolor abdominal sin malabsorción). Se caracteriza por un predominio de las manifestaciones extraintestinales (incluso de forma monosintomática), incluyendo cambios como anemia ferropénica, fatiga, osteoporosis/osteopenia, infertilidad, pruebas de función hepática anormales, dermatitis herpetiforme, síndromes psiquiátricos y diversas afecciones neurológicas (neuropatía periférica, ataxia, migrañas...), entre otras. Los niños con EC no clásica pueden presentar talla baja inexplicable, síntomas neurológicos y pubertad tardía. El espectro histológico de la mucosa intestinal y la positividad de los anticuerpos en un estudio posterior son variables ^(24,29-32).
- La **EC potencial** es aquella que acontece en individuos que, presentando una **mucosa intestinal normal** sin alteraciones vellositarias (Marsh 0-1), tienen un **mayor riesgo de desarrollar EC** ante la presencia de serología positiva y HLA compatible. Parte de estos individuos acabarán desarrollando en algún momento atrofia de las vellosidades si persiste la ingesta de gluten; otros puede que permanezcan en este estado o que las pruebas serológicas acaben negativizándose. El término de EC potencial se ha empleado indistintamente junto al de EC latente, de manera que la literatura revela hasta cinco definiciones de EC latente, incluyendo la ya descrita. Otras definiciones obedecerían a (2) una mucosa normal en sujetos que siguen una dieta rica en gluten y que antes han tenido o posteriormente llegarán a tener una mucosa alterada, (3) EC sin diagnosticar, (4) EC precedida por otra enfermedad autoinmune (p. Ej. DM tipo 1) o (5) mucosa normal y serología negativa,

con una mayor permeabilidad de la mucosa. Este uso indiscriminado de ambos términos genera confusión, por lo que se desaconseja el empleo del término de EC latente, limitándose a la definición descrita para EC potencial (29,32,33)

- La **EC silente o asintomática** acontece en aquellos pacientes que no refieren **ningún signo o síntoma** relacionado pese a una entrevista exhaustiva en el diagnóstico inicial, pero que, sin embargo, muestran **alteraciones histológicas compatibles** con esta patología en la biopsia intestinal. Los resultados serológicos son variables (24,29).
- La **EC subclínica** hace referencia a la enfermedad que se encuentra por debajo del umbral de detección clínica sin existir signos o síntomas suficientes que motiven su estudio (29).
- La **EC refractaria** (ECR) indica la permanencia o recurrencia de signos y síntomas de malabsorción asociados a la persistencia de atrofia de las vellosidades **a pesar del seguimiento de una dieta rigurosa sin gluten durante un periodo de tiempo mayor a 12 meses**, en ausencia de otras causas de atrofia vellositaria o complicaciones malignas y tras la confirmación inicial del diagnóstico de EC. Por lo general, la mayoría de los individuos presentan TGA-IgA y EMA negativos al diagnóstico de la ECR, aunque la persistencia de títulos altos no la descarta, sin embargo, estos resultados deberán motivar la realización de una entrevista dietética para excluir el incumplimiento de la dieta o la exposición al gluten (29,30,32).

La percepción que se tiene de la enfermedad celiaca se ha visto modificada en los últimos años, ya que, al revés de lo que en el pasado se creía, donde era concebida como un síndrome de malabsorción que afectaba predominantemente a los niños, hoy en día se sabe que también afecta a adultos y ancianos con una impresionante variabilidad de expresión clínica. Los síntomas no clásicos se han hecho con el papel protagonista en la clínica predominante de la enfermedad, encontrándolos tanto en la infancia como en la vida adulta, desplazando la idea de EC clásica como concepto definitorio de esta patología por el de **EC no clásica o atípica** (9,24).

En este sentido, se ha descrito una correlación positiva entre los niveles séricos de TGA y la histopatología de la biopsia duodenal (grados de Marsh) en poblaciones tanto pediátricas como adultas. En niños, sobre todo **por debajo de los 3 años**, la detección de un mayor porcentaje de lesiones Marsh de alto grado hace que el título alto de anticuerpos sea especialmente interesante para la predicción de EC. Además, esta correlación positiva justificaría porqué en **niños más pequeños es más prevalente la forma de EC clásica** frente a niños más mayores y adultos en los que predomina la no clásica. Los títulos de TGA y el grado de lesión histológica muestran una correlación inversa con la edad, siendo común encontrar adultos sin atrofia vellositaria, mostrando únicamente un patrón inflamatorio en las biopsias duodenales (9,34).

2. Formas de presentación en la infancia

Las características clínicas de la EC en el niño difieren considerablemente en función de la edad de presentación. En este sentido, se sabe que los **signos y síntomas clásicos** de malabsorción y deterioro nutricional, los síntomas digestivos como dolor abdominal crónico, distensión abdominal, vómitos, estreñimiento crónico, etc.; y otros extraintestinales como el retraso del crecimiento y el fallo de medro, son más frecuentes en aquellos niños diagnosticados dentro de los primeros años de vida, principalmente entre los **8 meses y 2-3 años**. La **diarrea** constituye el síntoma inicial más frecuente y suele comenzar de forma insidiosa, con emisión de 2-3 deposiciones pastosas diarias, malolientes, pálidas y voluminosas que pueden alternarse con la expulsión de heces líquidas, fuertemente ácidas y que causan dermatitis en el pañal. Por el contrario, a medida que el niño crece, el desarrollo de la enfermedad viene marcado por el predominio de manifestaciones extraintestinales^(9,14,34,35) ([Tabla 3, ver anexos](#)).

Cabe aclarar la divergencia entre las manifestaciones clínicas extraintestinales y las enfermedades asociadas a la EC, ya que existe cierto grado de confusión entre estos conceptos. Las **manifestaciones extraintestinales** son, en gran medida, resultado de la malabsorción de micronutrientes y/o de condiciones autoinmunes relacionadas o no con la enfermedad y se caracterizan por su **clara mejoría y/o cese** cuando se introduce una **dieta sin gluten**, sobre todo si esta se inicia temprano. Sin embargo, esto no ocurre con las enfermedades asociadas a la EC, ya que estas por lo general no se correlacionan con la ingesta de gluten, a pesar de ser más prevalentes en los individuos con EC⁽³⁶⁾.

2.1 Manifestaciones clínicas extraintestinales en el niño

Entre los signos y síntomas extradigestivos que podemos encontrar en el paciente pediátrico destacan el estancamiento en el crecimiento, talla baja, retraso puberal, amenorrea, anemia ferropénica, fatiga crónica, aftas bucales recurrentes, fracturas banales por osteopenia, defectos en el esmalte dental, manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, alopecia y, raramente, dermatitis herpetiforme, entre otras.

2.1.1 Talla baja

Afecta alrededor del 10-40% de los pacientes pediátricos en el momento del diagnóstico, siendo la **manifestación extraintestinal más común de la EC en la infancia** y, en ocasiones, el único signo clínico aparente. Hasta el 8% de los pacientes estudiados por baja talla son diagnosticados finalmente de EC, representando entre el 19 y 59% de todas las causas no endocrinológicas de talla baja. Se diagnostica con más frecuencia en niños de corta edad y un inicio de la enfermedad más grave. El diagnóstico precoz y el seguimiento de una DLG son las claves para minimizar el riesgo de una talla final comprometida. La introducción temprana de la DLG conduce a la recuperación del

crecimiento, principalmente dentro de los primeros 6 meses, siendo la recuperación del peso más rápida que la de la altura. La ausencia de un crecimiento recuperador requiere de una **valoración del cumplimiento dietético y de una evaluación endocrina** que descarte otros trastornos subyacentes. Uno de estos trastornos es el déficit de GH que podría aparecer hasta en un 35% de los celiacos diagnosticados por talla baja ^(36,37).

2.1.2 Pubertad retrasada, amenorrea

La prevalencia de pubertad retrasada en la EC no tratada es del 11 al 20% aproximadamente. El pronóstico es favorable, continuando el desarrollo puberal normal dentro de los 6 a 8 meses posteriores a la introducción de una DLG ⁽³⁶⁾.

2.1.3 Anemia

Está presente en el 15% de los pacientes pediátricos con EC. La anemia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, debiéndose **principalmente al déficit de hierro** cuya absorción se ve alterada por el daño a nivel de la mucosa duodenal. Sin embargo, el hecho de que la anemia también puede observarse en niños con EC potencial sugiere una probable patogénesis multifactorial⁽³⁶⁾. Otras posibles causas de anemia son el déficit de B12 y folato, aunque de esta última se tiene escasa información en niños⁽³⁸⁾. La mayor parte de los niños con EC y anemia leve que se adhieren estrictamente a una DLG y reciben suplementos de hierro muestran una recuperación completa de sus depósitos a los 12-24 meses ^(36,38).

2.1.4 Anomalías hepáticas

La **hipertransaminasemia** es la manifestación hepática más frecuente en pacientes con EC ⁽³⁶⁾, con una prevalencia de alrededor del 9-14% según estudios⁽³⁹⁾. Lo más frecuente es que el daño hepático no sea grave ni irreversible, aunque en casos raros puede dar lugar a insuficiencia hepática. El nivel de hipertransaminasemia se correlaciona con el grado de daño histológico sobre la mucosa, la malabsorción y los niveles en suero de EMA y TGA ^(36,39). La adherencia a una DLG resulta en la normalización o reducción de los niveles de las enzimas hepáticas con una tasa del 75% al 95% tras 12-24 meses.

2.1.5 Enfermedad ósea

Las manifestaciones óseas en los celíacos son principalmente **osteopenia**, entendida como una baja densidad mineral ósea, y **osteoporosis**, definida como una densidad ósea baja que origina fragilidad de los huesos. Aproximadamente el 75% de los niños con EC tienen osteopenia, y entre el 10 y el 30%, osteoporosis. El déficit de vitamina D y calcio condiciona el consiguiente aumento de la secreción de la hormona paratiroides (hiperparatiroidismo presente en torno al 12-54% de los niños celiacos), y con ello un aumento del recambio óseo, asimismo favorecido por el medio proinflamatorio que acompaña a la EC. Sin embargo, no hay evidencia de que exista un mayor riesgo de

fracturas durante la infancia y la juventud en los pacientes con EC. Los valores de vitamina D, calcio y PTH volvieron a la normalidad en el primer año de DLG, complementándose con alimentos fortificados con calcio y metabolitos de vitamina D ⁽³⁶⁾.

2.1.6 Trastornos articulares y musculoesqueléticos

Incluyen **miopatía, artralgias y artritis no erosiva**, pudiendo ser silentes en las primeras etapas de la enfermedad. El hallazgo más común en los niños con EC es una sinovitis subclínica, mientras que las artralgias se hacen evidentes generalmente por encima de los 12 años. La incidencia de estos trastornos es de alrededor del 5 al 10%, afectando principalmente a la **rodilla**, la cadera y el tobillo. La mejoría de la clínica muscular y articular relacionada con el seguimiento de una DLG se produce en una menor proporción de pacientes en comparación con otras manifestaciones extraintestinales, concretamente, en alrededor de un 30% de los sujetos ⁽³⁶⁾.

2.1.7 Manifestaciones neurológicas

La manifestación neurológica más frecuentes en niños con EC es **el dolor de cabeza** encontrándose hasta en una quinta parte de los casos. En niños con cefalea idiopática, la prevalencia de EC osciló entre el 1,5 al 3,7%. Condiciones más raras son la ataxia y la neuropatía, que oscilan entre el 0,1 y el 7,4%. La asociación de la EC y la epilepsia es aún incierta, ya que los resultados de los estudios disponibles son dispares y no esclarecen si la prevalencia es igual o mayor a la de la población general. Los patrones convulsivos más comunes son los parciales complejos y las convulsiones tónicos-clónicas. Existe un tipo singular de epilepsia asociada a la EC que se caracteriza por la presencia de calcificaciones a nivel occipital en la imagen de TC ⁽³⁶⁾ ([Figura 3](#)). Dichas calcificaciones también se observaron en niños con cefalea idiopática y no siempre asociadas a epilepsia. Sin embargo, lo más frecuente es que la imagen de TC no demuestre hallazgos patológicos en pacientes con EC y cefalea ⁽⁴⁰⁾. El cumplimiento de una DLG conduce a la recuperación completa del dolor de cabeza en el 76% de los niños con EC. La exclusión precoz del gluten se cree que guarda relación con la baja prevalencia de ataxia y neuropatía en niños ⁽³⁶⁾.

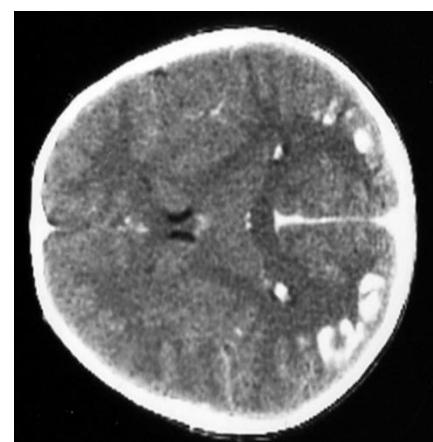


Figura 3. Calcificaciones occitales bilaterales en la EC ⁽³⁶⁾.

2.1.8 Desórdenes psiquiátricos

La EC se ha relacionado con distintos trastornos psiquiátricos entre los que se incluyen el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), los trastornos del espectro autista, los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, los trastornos de la conducta alimentaria y la depresión. Existe suficiente evidencia que **respalda la**

asociación entre la EC y la depresión y, en menor medida, con los **trastornos de la conducta alimentarias**. Esto guarda relación con la percepción de los pacientes acerca de su enfermedad, ya que el carácter crónico de la misma y la necesidad de un cumplimiento riguroso y de por vida de la DLG, afectan notoriamente a su calidad de vida. La evidencia disponible en cuanto a la asociación entre la EC y los trastornos de pánico, ansiedad, autismo y TDHA es limitada, por lo que son necesarios más estudios que la esclarezcan^(36,41).

2.1.9 Defectos del esmalte

Se caracterizan por picaduras y, en ocasiones, por una pérdida completa del esmalte, incluyendo decoloración y cambios estructurales del diente. Es muy específica de la EC la **afectación simétrica** de los dientes deciduos, principalmente de los incisivos y los molares. Por lo general, los defectos en el esmalte dental en los niños tienen lugar antes de los 7 años. Si el defecto ocurre cuando los dientes ya son permanentes, no se produce mejoría con la adherencia a la DLG⁽³⁶⁾ ([Figura 4](#)).



Figura 4. Defectos en el esmalte de distribución simétrica en el paciente pediátrico⁽³⁶⁾.

2.1.10 Estomatitis aftosa

La estomatitis aftosa es una enfermedad ulcerativa inflamatoria que se caracteriza por múltiples úlceras recurrentes y dolorosas de pequeño tamaño, redondas y con márgenes bien delimitados que se originan en la mucosa oral no queratinizada, afectando hasta un 46% de los celíacos. Por lo general, existe una remisión completa una vez se inicia la DLG^(36,37,42).

2.1.11 Alopecia areata

Afecta a alrededor del 1% de los niños recién diagnosticados de EC, y, aunque su prevalencia es similar a la de la población general, se ha visto que hasta en el 50% de los individuos la incorporación de una DLG provoca el crecimiento del cabello entre los 12 y 24 meses^(36,42).

2.2 Enfermedades asociadas a la EC en niños

Con respecto a las enfermedades asociadas a la EC, las de carácter autoinmune han demostrado ser de 3 a 10 veces más frecuentes en la población celíaca con respecto a la población general, existiendo una clara asociación entre ambas. El número de enfermedades que pueden asociarse a la celiaquía es lo bastante amplio como para justificar un cribado activo en la mayoría de ellas, ya que la prevalencia estimada es del

30,1% y del 20,7% en adultos y en niños respectivamente. Los más frecuentes son los trastornos autoinmunes, tanto sistémicos como órganos específicos, cuya expresión tiende a ocurrir con mayor frecuencia según va aumentando la edad de los pacientes al diagnóstico, lo que podría tener relación con un tiempo de exposición al gluten más prolongado. La condición exacta de esta asociación aún no se conoce con exactitud, sin embargo, se aceptan una serie de hipótesis que incluyen (1) la existencia de un desequilibrio del ligamiento de genes que generalmente predisponen a enfermedades autoinmunes, (2) la pérdida de la integridad de la barrera intestinal, (3) alteraciones del microbioma y (4) modificaciones postraduccionales de péptidos inmunogénicos, donde la genética juega un papel primordial en la infancia, mientras que en la edad adulta es la inmunidad la que desempeña el papel más importante^(9,36). ([Tabla 4, anexos](#))

En un número importante de casos, la única manifestación de la EC son las enfermedades asociadas, condenando al paciente a una migración entre especialidades distintas a la gastroenterología (reumatología, endocrinología, traumatología, etc.), que deben ser conscientes de esta asociación para descartar una EC subyacente. Entre los niños celiacos, la enfermedad asociada más frecuente es la **DM tipo 1**⁽³⁶⁾.

2.2.1 Diabetes mellitus tipo 1

La prevalencia con la que la DM tipo 1 se asocia a la EC es mayor en niños (6,2%) que en adultos (2,7%). El riesgo de tener ambas enfermedades en el niño es hasta tres veces mayor si el diagnóstico de diabetes tiene lugar por debajo de los 4 años con respecto a aquellos diagnosticados por encima de los 9 años. La DM tipo 1 se detecta raras veces en personas que ya fueron diagnosticadas de EC, principalmente dentro de los 5 años posteriores y antes de los 20 años de edad. Por el contrario, en la mayor parte de los casos en los que ambas enfermedades coinciden, la EC se diagnostica en el mismo momento del diagnóstico de DM tipo 1 o a posteriori mediante la detección de anticuerpos.

En estos pacientes pueden desarrollarse posteriormente otras enfermedades autoinmunes, particularmente la enfermedad tiroidea autoinmune. Además, existe un riesgo incrementado de complicaciones como enfermedad ósea, retinopatía o nefropatía, sobre todo si hay EC concomitante, siendo también más complicado resolver los síntomas de la EC en presencia de diabetes. Finalmente, el cribado de EC en sujetos recién diagnosticados de DM tipo 1 está justificado ya que, la introducción de una DLG en caso de cribado positivo puede conducir a una mejoría clínica, de la constitución corporal y del control glucémico, y proteger a los pacientes del desarrollo de complicaciones vasculares relacionadas con la diabetes.

Con respecto a los mecanismos patogénicos, ambas enfermedades comparten el genotipo HLA DR3-DQ2 y la implicación del gluten en su patogénesis, ya que se ha visto que los niños diabéticos muestran una respuesta inmune alterada a la gliadina y pueden presentar depósitos de TGA en la mucosa del intestino delgado^(4,8).

2.2.2 Enfermedad tiroidea autoinmune

La prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes, principalmente enfermedades de Hashimoto y Graves-Basedow, se ha descrito en adultos y en mayor medida en niños con EC. Se sabe que la EC parece ser más común en niños con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune previo, sin embargo, lo contrario no es necesariamente cierto. En consecuencia, los autores recomiendan que la detección de los trastornos tiroideos autoinmunitarios en niños celiacos se realice solo en aquellos que presenten signos o síntomas compatibles con esta afección. Además, se ha visto que, en pacientes con ambas enfermedades, la instauración de una DLG no previene la progresión de la enfermedad tiroidea ya establecida ni la aparición de anticuerpos antitiroideos. En cuanto a la patogénesis, se ha demostrado que comparten haplotipos de riesgo como HLA DQA1 * 0301 (vinculado a DR4), DQB1 * 0301 (vinculado a DR5) y DQB1 * 0201 (vinculado a DR3) ^(3,9).

2.2.3 Deficiencia selectiva de IgA

Es uno de los trastornos inmunológicos más frecuentemente asociado con la EC, con una frecuencia conocida de 1:39 entre los celiacos, tanto adultos como niños, en confrontación con la población general cuya frecuencia estimada es de 1:600. Además, también se observa una mayor prevalencia de EC en niños con déficit de IgA. Esta íntima asociación podría deberse en gran parte a que ambas afecciones comparten el haplotipo HLA-DQ2. Aunque el déficit de IgA no parece influir en la forma de presentación de la EC, sí que tiene un impacto importante en cuanto al proceso diagnóstico, ya que los anticuerpos empleados en el cribado serológico de la EC son principalmente IgA ⁽⁹⁾.

2.2.4 Desórdenes genéticos

La asociación establecida de la EC con el **síndrome de Down, Turner y Williams**, hace recomendable la detección de EC ante la presencia de estos trastornos. Según estudios, la prevalencia de EC en pacientes con síndromes de Down oscila entre 4 y 18%, entre 4,5% y 8,1% en el síndrome de Turner y del 9,3% en el síndrome de Williams. La patogénesis involucrada en esta asociación parece obedecer a una predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes asociadas, incluida la EC, y no tanto a un mayor porcentaje de portadores de los haplotipos de riesgo como ocurre en otras enfermedades ya descritas ^(9,15).

3. Formas de presentación clínica en el adulto

La EC en el adulto se detecta generalmente entre la cuarta y sexta década de la vida, a una edad media de presentación de entorno a los 40-45 años. En algunos casos, este hecho se explica porque la enfermedad cursa de forma subclínica durante años, de manera que la sintomatología ya presente en la infancia no se consideró lo suficientemente

relevante como para motivar un estudio orientado hacia este diagnóstico. El resultado son personas adultas de estatura baja, con astenia o fatiga debidos a ferropenia insospechada o infravalorada que no fueron correctamente estudiadas. También existen casos de personas con EC potencial, donde sin razón alguna o tras un factor ambiental precipitante (cambios en el patrón alimentario, infecciones gastrointestinales, disbiosis, estrés...), aparecen los primeros síntomas^(9,14).

3.1 Síntomas gastrointestinales

La presentación clínica de la EC en el adulto es **heterogénea**. La diarrea con esteatorrea y la pérdida de peso son más probables en sujetos con extensas áreas de afectación intestinal, aunque esta forma de presentación es prácticamente excepcional en este grupo. A decir verdad, hasta un 21% de los casos diagnosticados en la vida adulta llegan a tener sobrepeso y un 12% obesidad. Lo más frecuente, es que la EC en el adulto curse en forma de un **patrón no clásico**, donde convergen una serie de síntomas gastrointestinales inespecíficos que incluyen: pirosis que alivia con la DLG más que con la toma de IBP, dispepsia que se manifiesta tanto en forma de plenitud posprandial como de dolor epigástrico, malestar abdominal mal definido, flatulencias, meteorismo, distensión abdominal y cambios frecuentes del ritmo intestinal^(1,14). Estos últimos simulan las características propias de un trastorno funcional digestivo, explicando porqué es frecuente el retraso diagnóstico de muchos pacientes, especialmente en aquellos con serologías negativas en los que se asume la ausencia de EC sin proceder a realizar otras investigaciones. Además, la retirada del gluten de la dieta por decisión propia del paciente y la consecuente mejoría de los síntomas no asegura que este padezca EC, ya que es un fenómeno común de la SGNC, desaconsejándose formalmente esta práctica, ya que dificulta y enlentece el proceso diagnóstico⁽¹⁴⁾.

3.2 Manifestaciones extraintestinales en el adulto

Las manifestaciones extradigestivas en el adulto son diversas y muchas de ellas coinciden con las descritas en la población infantil, aunque en mayor o menor proporción de ocurrencia. En el adulto destacan la anemia, la fatiga y el dolor de cabeza y/o otros síntomas neuropsiquiátricos (ataxia cerebelosa, neuropatía axonal) como principales manifestaciones extraintestinales a tener en cuenta^(36,37).

3.2.1 Anemia

Es la manifestación extradigestiva **más común** entre los adultos con EC, hallándose en el 48% de los casos según estudios⁽³⁷⁾. Su patogénesis puede ser multifactorial, incluyendo la malabsorción de hierro y folato en el intestino proximal y de cobalamina (B12) por afectación ileal⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la más frecuente sin duda alguna es la **anemia ferropénica**. Entre los pacientes remitidos para estudio de anemia ferropénica a través de una endoscopia digestiva alta, del 6 al 10% tendrán EC diagnosticada por biopsia duodenal

en ausencia de otros signos y síntomas. **La EC debe considerarse** en mujeres que menstrúan y en personas por debajo de los 50 años con déficit de hierro no explicado, sobre todo si son resistentes a los suplementos orales de hierro. Los mayores de 50 años con anemia ferropénica no filiada deben ser remitidos para estudio mediante endoscopia digestiva alta más biopsia duodenal y colonoscopia ⁽¹⁾. La ferropenia sin anemia también puede hallarse en los sujetos con EC, pudiendo producir por sí misma síntomas como debilidad, fatiga, escasa tolerancia al ejercicio y falta de concentración. Además, se debe prestar especial atención a los pacientes diagnosticados de EC en los que la ferropenia no se corrige pese a un tratamiento adecuado y a una DLG estricta. En ellos un estudio mediante cápsula endoscópica puede descubrir lesiones intestinales insospechadas ⁽¹⁴⁾.

3.2.2 Enfermedad metabólica ósea: osteopenia y osteoporosis

Los pacientes con enfermedad metabólica ósea inexplicable u osteoporosis grave deben ser evaluados para la EC, especialmente aquellos con osteomalacia o densidad ósea reducida a una edad temprana u hombres que desarrollan osteoporosis. Estos sujetos suelen acudir al reumatólogo por dolores óseos, especialmente en la columna lumbar, la caja torácica y la pelvis, pudiendo hallar en las pruebas de imagen colapsos o acuñamientos vertebrales que habían pasado desapercibidos. Sin embargo, no existe un riesgo claro de aumento de fracturas en los pacientes celíacos en comparación a la población general ^(1,14,36). El primer tratamiento que se instaura es una DLG. **El grado de recuperación es mayor entre los pacientes jóvenes que entre los adultos**, lo que en parte se explica porque el 97% de la masa ósea se gana en las dos primeras décadas de la vida y, tras ese tiempo, es difícil una recuperación plena. **El tratamiento farmacológico** debe iniciarse en aquellos celíacos que no consigan los objetivos de recuperación de masa ósea, lo que generalmente ocurre en sujetos con **diagnóstico tardío de EC**.

3.2.3 Síntomas neurológicos y psiquiátricos

El adulto comparte varias de las manifestaciones neuropsiquiátricas descritas en el niño, aunque el riesgo de aparición parece aumentar con la edad. Además, existen determinados trastornos neurológicos que son hallados con más frecuencia en adultos con EC, formando parte del espectro clínico de su presentación. Entre ellos destacan la **ataxia cerebelosa no hereditaria** (gluten-ataxia) y diversas formas de **neuropatía periférica** que cursan con parestesias, debilidad muscular y pérdida de sensibilidad, asociada a desmielinización focal y parcheada de la médula espinal. Estas manifestaciones presentan una prevalencia en la población general muy reducida, sin embargo, su riesgo aumenta en pacientes con EC, de manera que es recomendable descartarla en pacientes con ataxia y neuropatía de origen incierto ^(9,14,43).

3.2.4 Infertilidad

Entre las mujeres con EC no tratada son más frecuentes la aparición de menarquía tardía, abortos recurrentes, menopausia precoz y dificultades para la fecundación; en cuanto a los hombres, se ha descrito una mayor incidencia de impotencia y anomalías en el recuento espermático (14). Ante estos datos, se debe considerar un estudio de la EC, empezando con pruebas serológicas, en mujeres y hombres con infertilidad no explicada y mujeres con aborto espontáneo recurrente. El embarazo en mujeres celiacas no tratadas puede resultar en recién nacidos pequeños para su edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino ⁽¹⁾. La DLG parece mejorar la fertilidad en ambos sexos y los resultados del embarazo.

3.2.5 Dermatitis herpetiforme (DH)

La DH es la **única forma de presentación clínica específica** asociada a la EC. Se caracteriza por la presencia de pápulas muy pruriginosas y pequeñas ampollas, a menudo en fase de costra por el consecuente rascado, localizadas preferentemente en superficies extensoras de codos y rodillas, y también en nalgas. La parte superior de la espalda, el abdomen, el cuero cabelludo y la cara también pueden verse afectados. Los síntomas gastrointestinales en pacientes con DH son raros, sin embargo, hasta un 72% de los sujetos tienen una enteropatía silente ⁽³⁶⁾.

Los trastornos cutáneos que cursan con picor como la urticaria, la dermatitis atópica y la infestación por sara deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial. Los hallazgos histopatológicos típicos consisten en vesículas subepidérmicas con neutrófilos en las puntas papilares, aunque no son diagnósticas por sí mismas debido a que otras enfermedades ampollosas pueden mostrar hallazgos similares. El método diagnóstico final es la **biopsia e inmunofluorescencia directa** de la piel no afectada cerca de una lesión activa, revelando depósitos granulares patognomónicos de IgA en la unión dermoepidérmica ([Figura 5](#)).

La DH es más frecuente en **adultos**, donde la edad media se sitúa alrededor de los 40 a 50 años, siendo más prevalente en **hombres**

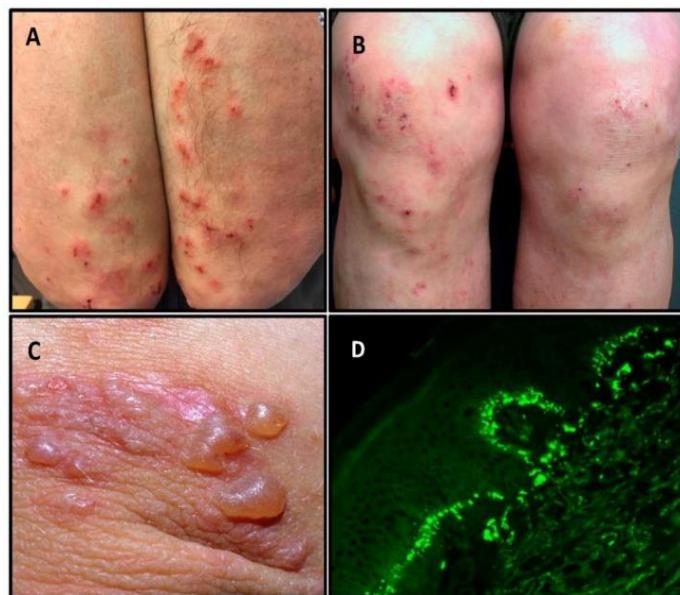


Figura 5. Dermatitis herpetiforme. Pápulas, máculas y excoriaciones típicas en codos (A) y en rodillas (B). Ampollas frescas en el codo (C). Inmunofluorescencia directa que muestra depósitos de IgA granular en la unión dermoepidérmica ⁽³⁶⁾.

con una proporción 2:1, a diferencia de la EC, que es más prevalente en mujeres y se diagnostica más en la infancia ([Tabla 5, ver anexos](#)). Una DLG estricta es el tratamiento de elección para todos los pacientes con DH, tengan o no atrofia de la mucosa intestinal, confiriéndoles un pronóstico excelente. En algunos puede llegar a ser necesario añadir dapsona para el control de las lesiones ⁽⁴⁴⁾. En niños es extremadamente rara la DH, pero en caso de darse, la tasa de resolución tras el inicio de una DLG es de casi el 100%, lo que, a largo plazo, le confiere un pronóstico excelente.

3.3 Enfermedades asociadas

Las enfermedades asociadas a la EC en el adulto son distintas a las descritas en el niño, y la inmunidad parece jugar el papel más importante en esta asociación. Debido a esto, no es de extrañar que los **trastornos reumáticos y del tejido conectivo** encabecen la lista de enfermedades asociadas a la EC en adultos. Entre estos se incluyen, en orden de frecuencia, el síndrome de Sjögren, el síndrome antifosfolípido y la artritis crónica ⁽⁹⁾ ([Tabla 4, ver anexos](#)).

DIAGNÓSTICO

1. ¿A quién estudiar?

El diagnóstico de la EC exige de un alto índice de sospecha clínica por parte del médico. La presentación heterogénea de los signos y síntomas clínicos de la EC hacen que siga siendo una enfermedad infradiagnosticada pese a la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas disponibles para su detección. Los retrasos en el diagnóstico de la EC pueden llegar a ser muy largos, sobre todo en los adultos, donde su diagnóstico puede llegar a retrasarse hasta 10 años. En niños, los retrasos diagnósticos son más breves y significativamente menores que los informados para adultos (alrededor de 5-6 meses vs un año o más, según estudios)⁽⁴⁵⁾. Este hecho puede traducirse en la existencia de una mayor conciencia sobre la EC entre los pediatras. Con el fin de facilitar la decisión sobre cuándo investigar el diagnóstico de la EC, la ESPGHAN propone una lista de síntomas y signos de etiología no filiada que deberían motivar su estudio en niños y adolescentes. Así mismo, el diagnóstico de EC debería considerarse igualmente en pacientes asintomáticos, pero con riesgo genético de padecerla (familiares de primer grado afectos) o que pertenezcan a alguno de los grupos de riesgo identificados para la EC ([Tabla 6](#))^(14,46,47).

Signos o síntomas de etiología no filiada que sugieren EC	
Gastrointestinal	Extradigestivo
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica o intermitente • Estreñimiento crónico que responde al tratamiento general • Náuseas o vómitos • Dolor abdominal crónico • Distensión abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso, fallo de medro, estancamiento en el crecimiento, talla baja • Pubertad retrasada, amenorrea • Fatiga crónica, irritabilidad • Neuropatía • Artritis/artralgia • Anemia ferropénica crónica • Alteraciones en la mineralización ósea: osteopenia / osteoporosis / fracturas por traumatismos banales • Estomatitis aftosa recurrente • Dermatitis herpetiforme • Defectos en el esmalte dental • Bioquímica hepática anormal
Niños y adolescentes que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos de riesgo	
<ul style="list-style-type: none"> • Familiares de primer grado de individuos con EC (padres, hermanos o hijos) • DM tipo I • Síndrome de Down • Enfermedad tiroidea autoinmune 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit selectivo de IgA • Enfermedad hepática autoinmune • Síndrome de Turner • Síndrome de Williams

Tabla 6. Cuándo investigar el diagnóstico de enfermedad celiaca ⁽¹⁴⁾

2. ¿Qué herramientas se emplean en el diagnóstico de la EC?

Para el diagnóstico de la EC se aplican diferentes herramientas, comenzando por una completa historia clínica que enfoque la orientación diagnóstica, seguida de una serie de pruebas entre las que se incluyen serologías de anticuerpos celíacos, prueba de antígeno leucocitario humano (HLA) y/o histopatología a partir de una biopsia de la mucosa duodenal. Sin embargo, ninguna de ellas se ha considerado suficiente por sí sola para concluir en un diagnóstico fiable.

2.1 Estudio serológico

2.1.1 Autoanticuerpos disponibles para el estudio

- **Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TGA) isotipo inmunoglobulina A (IgA):** su detección se considera la prueba primaria más adecuada para la EC en su estudio diagnóstico, tanto en niños como adultos con valores normales de IgA, debido a su elevada sensibilidad (>95%). Sin embargo, su especificidad (90%) es menor, debido a que pueden aparecer elevados a títulos bajos en otras patologías autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones. Estos anticuerpos se miden mediante una técnica objetiva y cuantitativa denominada ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).

- **Anticuerpos anti-endomisio (EMA) isotipo IgA:** su sensibilidad es menor que la de los TGA-IgA (80-90%), pero su especificidad es próxima al 100% ya que solo reconocen epítopos de TG2 relacionados con EC. Se detectan mediante inmunofluorescencia, una técnica subjetiva y semicuantitativa, por lo que de normal se reservan para confirmar los resultados de TGA-IgA positivos, especialmente si sus títulos no son muy altos. Al igual que ocurre con los, TGA-IgA, estos anticuerpos pueden no detectarse en niños menores de 2 años.
- **Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desaminada (anti-DPG) isotipos IgG e IgA:** son anticuerpos dirigidos frente a péptidos inmunodominantes que surgen durante la digestión de gliadina y son desaminados en la submucosa intestinal por TG2. Se miden mediante la técnica de ELISA. Ambos (IgG e IgA) presentan una sensibilidad diagnóstica del 80-95% y una especificidad del 80-90%. En pacientes menores de 2 años pueden ser el primer marcador en positivizarse⁽¹⁴⁾.

2.1.2 Declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN 2020

- La ESPGHAN recomienda que independientemente de la edad, en sujetos con valores normales de IgA sérica para la edad, se utilice **TGA-IgA como prueba de detección inicial** si se sospecha de EC. En pacientes con concentraciones bajas de IgA total se deberá realizar una prueba basada en IgG (DPG, EMA o TG2). No se recomiendan en la práctica clínica las pruebas de anticuerpos EMA o DPG (IgG o IgA) para el cribado inicial.
- La ESPGHAN declara que los **niveles séricos elevados de TGA-IgA ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN)** se relacionan con un mayor grado de enteropatía (Marsh 2/3), debiéndose utilizar **como criterio diagnóstico de EC sin biopsia**. En este sentido, recomienda que para el diagnóstico de EC sin biopsias en niños sea obligatoria una concentración sérica de TGA-IgA de al menos $10 \times \text{LSN}$ ⁽⁴⁸⁾. Así mismo, recomiendan **no omitir el uso de biopsias** en casos de **déficit de IgA** con pruebas serológicas basadas en IgG positivas.
- La ESPGHAN recomienda que, aunque los resultados por encima del punto de corte de TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{LSN}$) son raros en niños con histopatología normal, el diagnóstico **se confirme mediante un resultado positivo de EMA-IgA** en una segunda prueba, en aquellos casos en los que se haya acordado con los padres/paciente un enfoque diagnóstico sin biopsia⁽⁴³⁾.

2.2 Estudio genético

La EC está fuertemente influenciada por factores genéticos, fundamentalmente por los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8. El estudio genético puede realizarse mediante el genotipado de los loci HLA-DQA1 y HLA-DQB1, o mediante la determinación de los alelos DQA1*05 y DQB1*02 (DQ2.5) y DQB1*03 y DQB1*03:02 (DQ8), teniendo mucho interés la carga genética, es decir, la presencia de una o dos copias, de los alelos DQB1*02 y

DQB1*03:02 (efecto de dosis) lo que permite estimar el riesgo de EC. Esta prueba se puede llegar a emplear como apoyo diagnóstico de la EC, destacando principalmente por su **alto valor predictivo negativo**, de manera que, si no hay presencia de los heterodímeros HLA-DQ2 (DQ2.5) y/o HLA-DQ8 ni de ambos alelos de riesgo de DQ2.5 (DQA1*05 y DQB1*02), se puede excluir con casi un 99% de seguridad la EC^(14,28). ([Tabla 2, ver anexos](#)).

La Guía de 2012 de la ESPGHAN para el diagnóstico de EC en niños, recomendaba que, para seguir un enfoque sin biopsia, se incluyera el estudio genético en individuos con títulos muy elevados de TGA-IgA y positividad para EMA-IgA (prueba tripe)⁽⁴⁷⁾. Esta recomendación suponía que la tipificación HLA-DQ otorgaba una mayor precisión diagnóstica, ya que la EC es poco probable en sujetos con HLA-DQ2/DQ8 negativos. Sin embargo, esta prueba no está disponible universalmente y en algunos países resulta bastante cara, de manera que, si no mejora el diagnóstico sin biopsia, debería omitirse⁽⁴⁶⁾.

2.2.1 Declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN 2020

En su Guía de 2020, la ESPGHAN se plantea la siguiente cuestión: ¿Qué agregará la determinación de HLA-DQ2 y DQ8 a la certeza diagnóstica en el diagnóstico de la EC? Tras el análisis de una serie de estudios prospectivos y retrospectivos que atendían esta cuestión, la ESPGHAN concluye que la tipificación de HLA **no aumenta la certeza del diagnóstico cuando se cumplen los demás criterios** para diagnóstico de la EC, pudiendo ser útil en otras circunstancias. Se recomienda no realizar dicha prueba en pacientes TGA-IgA positivos y confirmación de la EC por biopsia o ante títulos de TGA-IgA muy elevados ($\geq 10 \times \text{LSN}$) y EMA-IgA positivos. Además, se debe tener en cuenta que si un sujeto da negativo para HLA-DQ2 y DQ8, la probabilidad de EC es muy baja, mientras que un **resultado positivo no confirma el diagnóstico**⁽⁴⁶⁾.

2.3 Biopsia del intestino delgado

La toma de biopsias para el diagnóstico de la EC debe realizarse mientras el paciente **continúa ingiriendo una dieta con gluten**. En caso de que se hubiera iniciado una DLG, deberá reintroducirse el gluten antes de llevar a cabo la biopsia intestinal. La **esófago-gastro-duodenoscopia** permite la observación directa de las alteraciones macroscópicas de la mucosa duodenal, incluyendo el patrón festoneado (muescas en los pliegues), la reducción de pliegues y la nodularidad, lo que ayuda a dirigir la toma de biopsias, ya que por



Figura 6. Aspecto endoscópico de la EC. Se pueden observar muescas en los pliegues mucosos⁽¹⁾.

sí solos estos cambios no son lo suficientemente sensibles ni específicos para el diagnóstico, requiriéndose el estudio histopatológico de la muestra obtenida⁽¹⁴⁾. ([Figura 6](#)).

Los cambios histológicos asociados a la EC aparecen de forma parcheada sobre la mucosa duodenal, por ello se recomienda la toma de biopsias duodenales múltiples. Además, se debe tener en cuenta que los cambios histológicos en el bulbo también pueden encontrarse en otras afecciones que, aunque no parecen dificultar la filiación de EC en manos de un patólogo experto, sí que pueden confundir a uno no experimentado⁽¹⁴⁾. En cuanto al estudio histopatológico de la EC, clásicamente se ha empleado la **clasificación de Marsh-Oberhuber** para este fin, estableciéndose los siguientes grados: Marsh 0 (mucosa normal, preinfiltrativa); Marsh 1 (vellosidades normales con incremento en el número de LIE); Marsh 2 (hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total) ([Figura 7](#)). El uso de procedimientos operativos estándar (POE) validados con la orientación y el corte correctos de la muestra duodenal se considera fundamental para una interpretación precisa de los cambios en la mucosa⁽⁴⁶⁾.

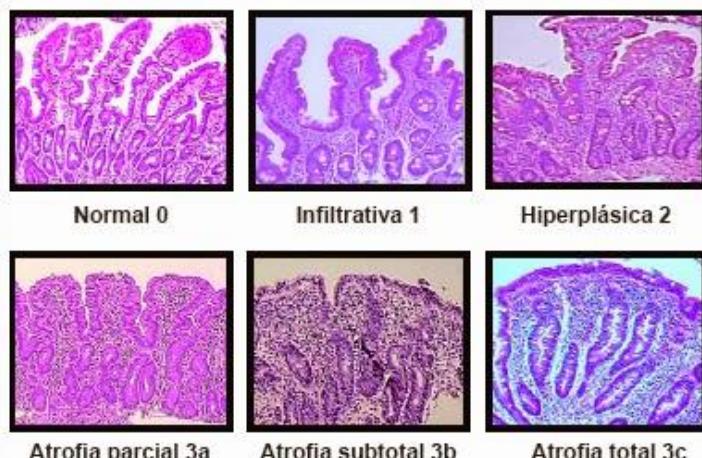


Figura 7. Clasificación de Marsh-Oberhuber.

La biopsia de confirmación, en el contexto de una clínica y serologías sugestivas de EC, garantiza un diagnóstico correcto de EC antes de empezar una DLG de por vida. Sin embargo, mientras que en el **adulto** la biopsia de la mucosa duodenal para la confirmación de la EC es **obligatoria** en todos los casos, en el niño esto no es así. En este sentido, las guías de 2012 de la ESPGHAN permitieron el diagnóstico basado en la serología, omitiendo la necesidad de biopsia y estudio histopatológico en casos seleccionados de pacientes pediátricos ya que la enteropatía celiaca con cambios Marsh 2 o 3 estaba casi siempre presente en pacientes con niveles muy elevados de TGA-IgA en suero, rasgo diferencial entre niños y adultos. Para proceder a un diagnóstico sin biopsia, se debían cumplir todos los siguientes criterios: (1) Síntomas sugestivos de EC (en particular malabsorción); (2) niveles séricos de $\geq 10 \times$ LSN de anticuerpos TGA-IgA; (3) EMA-IgA positivos en una segunda muestra de suero; (4) HLA-DQ2 y/o DQ8 positivos; (5) la supresión de las biopsias duodenales solo debe contemplarse en pacientes/padres que

entienden el diagnóstico y se comprometen a una DLG; el diagnóstico y seguimiento de la EC deberá ser realizado por un gastroenterólogo pediátrico o un pediatra con amplios conocimientos sobre la EC (47).

2.3.1 Declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN 2020

- La ESPGHAN informa de que la variabilidad interobservador de la clasificación de las lesiones histopatológicas duodenales es alta, lo que sugiere que la histopatología no puede servir como el único estándar de referencia.
- La tasa de detección de EC puede ser mayor si se toman un mayor número de muestras duodenales, incluida por lo menos 1 del bulbo. Ante esto, recomienda que se deben tomar al menos **4 biopsias del duodeno distal y al menos 1 del bulbo duodenal** para la evaluación histológica mientras el niño sigue con una dieta que contenga gluten. La relación entre la altura de las vellosidades-profundidad de la cripta de menos de 2 puntos en algunas partes de al menos una muestra de la biopsia duodenal es compatible con la EC.
- Ante el caso de resultados discrepantes entre los resultados de TGA-IgA y la histopatología, se deberá solicitar la **repetición** de las biopsias y/o una segunda opinión de un patólogo experto.
- El término **EC potencial** hace referencia a individuos con TGA-IgA y EMA positivos y Marsh 0-1. Sin embargo, entre las razones de este hallazgo, puede estar incluida una baja ingesta de gluten antes de las biopsias, un error en el muestreo o una orientación incorrecta de la biopsia durante la lectura, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de EC potencial en vez de verdadero. Por ello, la ESPGHAN recomienda que antes de diagnosticar una posible EC se debe **comprobar previamente** que el sujeto sigue una **dieta** que contenga gluten y la correcta orientación de las biopsias.
- Un grado Marsh 1 no es suficiente para el diagnóstico de EC, pero algunos estudios sugieren que los casos de EC potencial con lesiones tipo **Marsh 1 tienen un mayor riesgo** de evolucionar a una atrofia verdadera de la mucosa en comparación con Marsh 0. Por ello, una vez confirmada, los pacientes con **EC potencial deben ser sometidos a una vigilancia clínica y de laboratorio** (serología, biopsias adicionales), para monitorizar la posible evolución a atrofia mucosa (46).

3. Qué es nuevo en comparación a la Guía 2012 de la ESPGHAN. Algoritmo diagnóstico para la EC en niños.

En base a las declaraciones y recomendaciones de la ESPGHAN en su guía de 2020 para el diagnóstico de la EC, surgen una serie de cambios/novedades en el proceso diagnóstico con respecto a la guía de 2012, entre los que se encuentran:

- a) Para el cribado inicial, la combinación de TGA-IgA e IgA totales es más precisa que otras combinaciones de pruebas. En caso de pacientes con **IgA total baja**, deberá realizarse una serología basada en **detección de IgG** (EMA, DGP o TGA) en un segundo tiempo. No se recomienda en el cribado inicial el estudio de anticuerpos EMA o DPG IgG e IgA.
- b) El **enfoque práctico sin biopsia** para el diagnóstico de la EC es seguro en niños con concentraciones elevadas de **TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{LSN}$)** con pruebas apropiadas y **EMA-IgA positivos** en una segunda muestra de suero. La ESPGHAN recomienda que la deliberación de llevar a cabo o no un enfoque sin biopsia en el diagnóstico de la EC debe ser abordado mediante una toma de **decisiones compartidas** con los padres y, en la medida de lo posible, con el niño.
- c) Los niños con TGA-IgA positivos a títulos bajos ($< 10 \times \text{LSN}$) deben someterse a **biopsias** para reducir el riesgo de diagnóstico falso positivo.
- d) La tipificación de HLA y la presencia de síntomas **no son criterios obligatorios** para un diagnóstico basado en serologías sin biopsia.

En base a la evidencia, la ESPGHAN ha modificado los algoritmos de la guía de 2012 proponiendo un nuevo algoritmo común para el diagnóstico de la EC en niños con IgA normal (A), con IgA disminuida o ausente (B) y con las instrucciones sobre cuando realizar y como valorar las biopsias duodenales (C) ([Figura 8, ver anexos](#)) ⁽⁴⁶⁾.

4. Diagnóstico diferencial

Diferentes patologías pueden confundirse con la EC. Por ello, ante un estudio completo con resultado negativo para la EC, se deberá pensar en otros diagnósticos compatibles con la clínica del paciente. Algunas de estas patologías pueden coincidir en el paciente celiaco, contribuyendo a explicar la persistencia de los síntomas tras introducir una DLG, por lo que habrá que descartarlas ante dicho supuesto.

Además, es sabido que, aunque los grados Marsh 1,2 y 3 de daño de la mucosa intestinal son compatibles con el diagnóstico de EC, no son patognomónicos, de manera que si no se realiza un adecuado diagnóstico diferencial se puede cometer un error diagnóstico a favor de la EC. Esto es particularmente importante para las lesiones clasificadas como Marsh 1 (**enteritis linfocítica**), que también pueden encontrarse en otras patologías como infección por *Helicobacter Pylori*, lesión por consumo de AINEs, o enfermedad de Crohn, entre otras ([Tabla 7](#)). Sin embargo, en pacientes sintomáticos y biopsia compatible con Marsh 1, en los que se demuestre la presencia de depósitos subepiteliales de TG2, habrá que mantener un alto índice de sospecha de EC. La respuesta clínica y serológica tras el inicio de una DLG apoyará el diagnóstico ^(1,14).

Tabla 7. Enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la EC.

• Síndrome de intestino irritable
• Sensibilidad al gluten no celiaco (NCSG)
• Enfermedades inflamatorias del intestino (Enfermedad de Crohn)
• Colitis microscópica
• Intolerancia a la lactosa
• Otras intolerancias a carbohidratos
• Gastroenteritis eosinofílica
• Enteropatías inducidas por proteínas alimentarias
• Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
• Infección por <i>Giardia lamblia</i>
• Infección por helicobacter pylori
• Insuficiencia pancreática
• Linfoma intestinal
• Deficiencia de IgA
• Enteropatía autoinmune
• Enfermedad de Whipple
• Esprúe tropical

En rojo, enfermedades que pueden producir lesiones en la mucosa intestinal semejantes a las de la EC (clasificación de Marsh).

4.1 Alergia al trigo (AT) y sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)

Por un lado, la **AT**, a diferencia de la EC, resulta de una **reacción mediada por IgE** a las gliadinas insolubles de este cereal. Muestra una mayor prevalencia en niños, que comúnmente **acaban superándola en la edad escolar**, al igual que ocurre con otras alergias como la alergia al huevo o a la leche. La dermatitis atópica es una característica común de la mayoría de niños AT y su ingestión puede provocar reacciones clásicas mediadas por IgE como urticaria, angioedema, obstrucción bronquial, náuseas y dolor abdominal o, incluso, anafilaxia sistémica. En adultos es mucho menos frecuente y su variante más común es la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo. El diagnóstico de la AT se basa principalmente en pruebas de punción cutánea, ensayos de IgE específica *in vitro* (sIgE) y ensayos funcionales.

Por otro lado, la **SGNC**, a menudo descrita como “intolerancia al gluten”, se define como aquella afección en la que los síntomas gastrointestinales y extraintestinales se desencadenan por la ingesta de gluten, en ausencia de anticuerpos específicos para la EC y daño sobre la mucosa intestinal, así como cualquier proceso relacionado con la alergia. La SGNC se caracteriza por una serie de síntomas inespecíficos como dolor abdominal, hinchazón, alteraciones en el hábito intestinal, fatiga, cefalea, etc; que suelen aparecer tras el consumo de gluten y desaparecen ante la abstinenza al mismo. Hasta la fecha, el SGNC es ante todo **un diagnóstico de exclusión** ^(5,6).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EC consiste en una **dieta libre de gluten de por vida**. La mejoría clínica suele ocurrir al poco tiempo del inicio de una DLG y, generalmente, precede a la normalización de las pruebas serológicas y de la atrofia de la mucosa duodenal. Dentro del tratamiento con una DLG no se incluyen los sujetos que se acogen al término de EC potencial, ya que en ellos, aunque existe un riesgo incrementado de EC manifiesta en el futuro (33-100%), no se evidencian lesiones histológicas que justifiquen su implementación en ese momento^(33,46).

Seguir una dieta sin gluten (SG) requiere **excluir** todos los alimentos, bebidas o medicamentos que **empleen gluten** en su elaboración, procedente del trigo, el centeno o la cebada, o de sus variedades híbridas y productos derivados. Los productos hechos a base de avena pueden ser consumidos por los pacientes celíacos, sin embargo, existe riesgo de contaminación por gluten durante su procesamiento, posibilidad que debe tenerse en cuenta. Entre los **alimentos genéricos que no contienen gluten de forma natural** se encuentran una amplia variedad de productos en los que debe basarse la dieta de estos pacientes, destacando frutas, vegetales y hortalizas, carnes, pescados, lácteos y derivados, arroz, etc. ([Tabla 8, ver anexos](#))^(14,49). Una dieta completamente libre de gluten sería lo ideal, pero a día de hoy, es **imposible**. Los alimentos naturalmente exentos de gluten, así como aquellos productos manufacturados que se elaboran a partir de ellos, pueden contener cantidades significativas de gluten por contaminación accidental durante su fabricación. Sin embargo, unos límites muy rigurosos podrían acarrear una disponibilidad muy limitada de productos SG, dificultando aún más el cumplimiento de la dieta. Además, hay que tener en cuenta que la sensibilidad al gluten de cada celíaco es variable, complicando la elección de unos límites tolerables de trazas de gluten en los productos SG⁽³¹⁾.

En este sentido, la Comunidad Europea, a través del **Reglamento (UE) nº 828/2014** establece que la mención “**sin gluten**” solo podrá utilizarse cuando los alimentos contengan **menos de 20 ppm (mg/kg)**. La mención de “muy bajo en gluten” incluye productos que contienen hasta 100 ppm (mg/kg) de gluten, suficiente como para causar daño a las personas celíacas, convirtiéndose la **mención sin gluten en la única válida** para los celíacos^(31,49). Para facilitar la identificación de productos SG se emplea un símbolo internacional que así lo acredita: la “**espiga barrada**” ([Figura 9](#)). Este símbolo está regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS). En España, La Federación de Asociaciones



Figura 9. Certificación Europea (ELS): Espiga Barrada

de celíacos de España (FACE) es una de las encargadas de otorgar el número de licencia para el uso de la espiga barrada a aquellos fabricantes que garanticen la ausencia de contaminación de sus productos por gluten⁽⁴⁹⁾.

1. Desafíos de una dieta sin gluten

Históricamente, el tratamiento de la EC se ha centrado en evitar los alimentos que contienen gluten y se ha dado menos importancia a la calidad nutricional de la DLG. La exclusión de cereales ricos en gluten puede conllevar una **alimentación desequilibrada** si no se compensa con otros carbohidratos de semejante composición nutricional.

Los productos elaborados SG suelen ser de **menor calidad y menor valor nutricional** que sus equivalentes que sí lo contienen. En general, los productos SG contienen más grasas, azúcares simples y sodio para hacerlos más atractivos en cuanto a su sabor y textura, y son fuentes inferiores de proteínas y fibra dietética, en comparación con los productos normales. Los patrones dietéticos alterados de macronutrientes pueden tener consecuencias negativas en los pacientes: la escasez de fibra en la dieta puede comportar una alteración en el ritmo intestinal tanto de adultos como de niños, con tendencia al estreñimiento; además, se ha documentado un **aumento de masa corporal** (IMC) y una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con EC tras el inicio de una DLG, sobre todo en sujetos con sobrepeso u obesos al diagnóstico. En aquellos pacientes con bajo peso en el momento del diagnóstico, el aumento de peso con la dieta es generalmente **más acusado y favorable**⁽⁵⁰⁾.

Dado que los productos SG no suelen estar fortificados o enriquecidos de la forma que sí lo están otros de consumo habitual, suelen contener **cantidades inferiores de vitaminas y minerales** como ácido fólico, vitamina B12, hierro, magnesio, zinc, niacina, tiamina y riboflavina^(2,50).

A pesar de que el cumplimiento de la DLG garantiza la recuperación clínica y del daño intestinal en casi todos los casos, **la calidad de vida de los pacientes se ve gravemente afectada**, ya que su rigidez y duración de por vida generan en los pacientes malestar y una especie de “apartheid social”, a lo que se le suma el elevado precio de los alimentos SG y la dificultad de evitar la ingesta de alimentos contaminados cuando “se come fuera de casa”. Estas razones hacen que el cumplimiento de la dieta a menudo sea subóptimo, con tasas de **incumplimiento dietético** que oscilan entre el 50 y 80%. Especial atención merecen los niños y adolescentes, en quienes las limitaciones que implica la dieta pueden ser vividas como una pérdida. Según estudios, hasta el 23% de los niños reconocen sentirse tristes la mayoría del tiempo por este hecho⁽³¹⁾.

En general, los factores que **favorecen el cumplimiento** son el diagnóstico a una edad temprana, una buena concienciación familiar acerca de la EC, la aparición de síntomas tras la ingesta de gluten y un seguimiento frecuente por parte del médico y un dietista especializado⁽⁹⁾.

2. Suplementos

Debe tenerse en cuenta que antes del inicio de la DLG los pacientes pueden tener **carencias nutricionales** como consecuencia de la malabsorción y de una ingesta insuficiente. Para corregir estas deficiencias pueden ser necesarios suplementos de vitaminas y minerales que deberán mantenerse por un tiempo hasta la completa recuperación de la mucosa intestinal, momento en el que pueden suspenderse. El **seguimiento analítico** de los pacientes es imprescindible, ya que a pesar de que estos déficits son más comunes al inicio de la dieta, pueden perpetuarse tras años de DLG, principalmente debido a la baja fortificación de los alimentos específicos SG^(2,14,31).

Puede ser necesario limitar el consumo de lactosa el primer mes tras el inicio de la DLG en un celíaco debido a la deficiencia relativa de lactasa (30-60%), sobre todo en los casos de importante malabsorción, en los que deberá aportarse el calcio y la vitamina D necesarios a partir de alimentos que no contengan lactosa. Remarcando la **importancia del calcio y la vitamina D para la correcta mineralización ósea en niños durante la época de crecimiento**, suplementándolas si fuera necesario. Los pacientes con anemia deberán recibir preparados de hierro, folato y vitamina B12 en función de las necesidades. Algunos sujetos pueden requerir complejos multivitamínicos que incluyan otros micronutrientes como vitamina A, complejo B, vitamina C y E. Los casos más graves podrían precisar ser hospitalizados para su correcto manejo, como es el caso de pacientes con intensa diarrea y deshidratación que precisan reposición hidroelectrolítica endovenosa o en casos de tetania, con necesidad de reponer gluconato cálcico 1-2g intravenoso y magnesio^(2,14,31,51).

Tras 2 semanas de DLG la gran mayoría de los pacientes manifiestan una evidente mejoría clínica. Los **objetivos de la dieta** son la desaparición de los síntomas, la normalización de la función de absorción y la recuperación de la arquitectura normal de las vellosidades intestinales. En el lactante y en el niño los objetivos son un **crecimiento, desarrollo y actividad óptimos**. Aproximadamente a los 6-12 meses del inicio de la dieta se normalizan los resultados serológicos, recuperándose la lesión intestinal de forma más o menos paralela, aunque la completa resolución histológica puede no conseguirse hasta 2 años de DLG.

3. Causas comunes del fracaso de la dieta ⁽³¹⁾

- Incumplimiento por la mala adaptación de los pacientes a la enfermedad, que ven suprimidos alimentos de la gastronomía diaria (pan, pasta, repostería).
- Toma accidental o inadvertida de gluten en productos poco imaginables.
- Diagnóstico erróneo (descartar otras causas de atrofia vellositaria).
- Intolerancia a la lactosa o a la fructosa. Otras intolerancias.
- Colitis microscópica.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Giardiasis.
- Síndrome de Intestino irritable.
- Complicaciones de la EC.
- Yeyunitis ulcerativa.
- Linfoma T asociado a enteropatía.
- Enfermedad celíaca refractaria.

4. Nuevas terapias no dietéticas para la EC

Aunque la mayoría de los pacientes responden a la DLG, un porcentaje significativo continúa teniendo síntomas y/o anomalías de laboratorio compatibles con la EC. La naturaleza ubicua del gluten entorpece la adherencia a la DLG, dificultando el tratamiento. Por ello, existe una necesidad insatisfecha de posibles terapias no dietéticas que actúen como agentes coadyuvantes de la dieta. El conocimiento de los **mecanismos moleculares patológicos** de la EC ha llevado al estudio y ensayo de diferentes fármacos. Los mecanismos de acción empleados incluyen ^(31,52):

- a) La suplementación con enzimas (*Latiglutenase*) diseñadas para acelerar la degradación enzimática del gluten reduciendo su potencial inmunogénico o mediante polímeros secuestradores del gluten (*BL-7010*),
- b) Estrategias contra la activación de linfocitos T específicos (*Infección por anquilostom: Necator americanus*),
- c) Modulando la permeabilidad de la unión estrecha (*Acetato de larazotida*),
- d) Inhibición de la actividad de la TG2 intestinal (*Zed 1227*), mediante el bloqueo de la unión del gluten a las moléculas HLA-DQ2 o DQ8,
- e) Mediante terapia con citoquinas (*anti-IL-15*) o,
- f) Protección de las células epiteliales ante el daño producido por la gliadina (*probióticos*).

5. Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con EC comienza en el momento del diagnóstico. El manejo del celíaco se puede resumir en una serie de elementos clave⁽³¹⁾:

- **Consulta con un dietista experto.** Es esencial realizar un adecuado asesoramiento dietético que proporcione información útil y completa a los pacientes y sus familias. La dieta del paciente celíaco debe ser equilibrada y cubrir las necesidades nutricionales (ingesta adecuada de micro y macronutrientes). El asesoramiento dietético y la proporción de información por escrito suelen mejorar el cumplimiento.
- **Educación sobre la enfermedad.**
- **Cumplimiento de por vida de una dieta SG.** Los pacientes deben entender que incluso pequeñas cantidades de gluten pueden producir alteraciones en la mucosa intestinal. Se les debe advertir sobre no transgredir la dieta una vez comiencen a ganar peso y mejorar clínicamente. Además, deben ser conscientes del riesgo incrementado de complicaciones graves en la edad adulta si no se adhieren a una DLG de por vida.
- **La identificación y el tratamiento de las deficiencias nutricionales.** Es recomendable que en el momento del diagnóstico se realicen pruebas de laboratorio que descarten la deficiencia de micronutrientes (hemograma completo, ferritina, vitamina D, ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12) y posibles factores de riesgo cardiovascular (glucosa, LDL, colesterol y triglicéridos), repitiéndolas en cada revisión durante el seguimiento, debido a los problemas que puede comportar una dieta estricta SG nutricionalmente inadecuada⁽⁵³⁾.
- **El acceso a grupos de apoyo.** La colaboración de las Asociaciones de Celíacos como FACE, puede ser muy útil en el manejo de la enfermedad, ya que ofrecen información y asesoramiento a padres y pacientes acerca de cómo llevar a cabo una dieta adecuada, a la vez que facilitan una compresión y adaptación a la enfermedad^(14,49).
- **Seguimiento continuo a largo plazo por un equipo multidisciplinario.** La posible aparición de patologías asociadas a la EC a lo largo de su evolución hace necesario un seguimiento de los pacientes, aunque no existen protocolos de actuación que especifiquen cómo debe ser dicho seguimiento. En el adolescente, la transferencia al especialista de adulto debe realizarse en una época de la vida en la que el paciente presente estabilidad social y emocional.

5.1 Seguimiento de la respuesta a una dieta sin gluten

Los pacientes con EC deben seguir **controles periódicos** con el fin de revisar los síntomas residuales o de nueva aparición, evaluar la adherencia a la DLG, la evolución de las pruebas serológicas y prevenir o descartar las posibles complicaciones de la EC. Para que la evaluación de los niños celíacos sea correcta, debe incluir una valoración clínica y bioquímica de forma regular, recomendándose que esta evaluación se realice al menos **una vez al año** en el centro de referencia^(14,53) ([Figura 11, ver anexos](#)).

El método más empleado para monitorear la calidad del cumplimiento dietético es la **determinación de los niveles de TGA-IgA**. Sin embargo, este método no detecta las transgresiones voluntarias menores o ingesta de gluten no percibidas; ni se correlaciona

de manera fiable con la curación histológica⁽⁵³⁾. Se ha observado que los pacientes más jóvenes que con mayor frecuencia presentan características de malabsorción y niveles más elevados de TGA-IgA al diagnóstico, normalizan sus niveles más rápidamente mientras reciben una DLG que los pacientes más mayores⁽³⁴⁾. Sus concentraciones deben ser tan cercanas a cero como sea posible.

Recientemente, debido a las limitaciones descritas de las pruebas serológicas, se ha propuesto la detección de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en orina y heces como nuevos marcadores no invasivos para detectar transgresiones en la dieta y verificar el cumplimiento de la DLG en pacientes con EC, aunque aún no forma parte de la práctica clínica^(25,54).

El **incorrecto cumplimiento y la ingesta inadvertida** de gluten son las razones más comunes para la falta de respuesta a la dieta. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o alteraciones histológicas persistentes, o en los que los títulos de anticuerpos no se han normalizado, se debe obtener una **historia dietética meticulosa** y ofrecer un asesoramiento dietético capacitado y con experiencia de la EC.

PRONÓSTICO

El **pronóstico de los pacientes con EC es muy bueno** cuando el diagnóstico se realiza de forma precoz y el paciente se adhiere correctamente a una DLG. La mejoría clínica, normalización serológica y recuperación de la mucosa intestinal es muy rápida en los niños, con una tasa de recuperación a los dos años del inicio de la dieta del 95%. En los adultos, la dificultad práctica y psicológica del establecimiento y seguimiento de una DLG conlleva que la recuperación clínica, serológica y de la mucosa pueda ser más lenta, de hecho, hasta en un 60% sigue persistiendo la atrofia vellositaria después de dos años con DLG. Estas diferencias determinan que, mientras en el niño por regla general no es necesaria una biopsia para su seguimiento, en la edad adulta es la única herramienta disponible para detectar una respuesta dietética insatisfactoria, ya que, además, los niveles elevados de anticuerpos no se correlacionan con el daño sobre la mucosa intestinal tan sólidamente como en los infantes⁽⁹⁾.

La recuperación del normal funcionamiento absorutivo de la mucosa intestinal repercute favorablemente tanto sobre el crecimiento en los niños, como en la mayoría de las manifestaciones clínicas de los adultos. En estos últimos, algunas como la neuropatía periférica, la ataxia y la enfermedad metabólica ósea no siempre reivierten en su totalidad, sobre todo si el diagnóstico e inicio de la DLG tienen lugar en la edad adulta.

Entre un 10-20% de los niños con EC, generalmente coincidiendo con la adolescencia, pueden entrar en un periodo de latencia caracterizado por la desaparición

de los síntomas, la negativización serológica y la normalidad histológica y, una vez en la edad adulta, volver a desarrollar síntomas y lesiones. Así mismo, se da el caso de adolescentes clínicamente asintomáticos que abandonan la DLG, pero que, sin embargo, muestran alteraciones hematológicas, serología positiva y lesiones histológicas compatibles con EC, lo que a menudo se acompaña de alteraciones de la mineralización ósea que se hacen patentes en la edad adulta. Estas particularidades evidencian la importancia de no abandonar la DLG incluso cuando el paciente parece no manifestar síntomas relevantes pese a transgredir la dieta⁽¹⁴⁾.

Pese a que la evidencia previa establecía que la EC en adultos conllevaba un aumento del doble de mortalidad por todas las causas, un análisis de riesgo competitivo realizado por Abdul Sultan A et al concluyó que, comparando con la población general, las **personas con EC no tienen un riesgo aumentado** importante de cáncer, enfermedades digestivas, respiratorias o cardiovasculares que impliquen un mayor riesgo de mortalidad, aunque sí se confirmó un riesgo excesivo de linfoma no Hodking^(9,55).

1. Complicaciones a largo plazo de la EC

La gran mayoría de los pacientes con EC responden favorablemente a la DLG, con una esperanza de vida normal y sin complicaciones. Sin embargo, **la edad avanzada, el retraso diagnóstico y el mal cumplimiento de la DLG** son factores de riesgo para desarrollar en la edad adulta complicaciones como la EC refractaria, el linfoma no Hodking de células T asociado a enteropatía (EALT) y el carcinoma de intestino delgado^(9,14,56).

La ECR es una complicación rara de la EC. La mayoría se diagnóstica después de los 50 años. Teniendo en cuenta su excepcionalidad, antes del diagnóstico de ECR deben descartarse otras posibles causas de malabsorción. Esta se divide en dos categorías, ECR tipo 1 y ECR tipo 2, que se diferencian clínica e histológicamente. La ECR tipo 1 se caracteriza por un curso clínico casi indolente y biopsia con aumento de IEL no aberrantes, difícil de diferenciar de la EC no complicada, excepto por la resistencia a una DLG. Por el contrario, la ECR tipo 2 se caracteriza por una proliferación aberrante de linfocitos monoclonales (CD3-) y un curso clínico agresivo (yeyunoíleitis ulcerativa), considerándose un pre-linfoma o incluso un linfoma de bajo grado debido a su alto riesgo de evolucionar a EALT, lo que obliga a un seguimiento estrecho.

El EALT es una rara forma de cáncer que surge predominantemente en pacientes con un diagnóstico previo o concomitante de EC a partir de la séptima década de vida. Por otro lado, el cáncer de intestino delgado es extremadamente raro en la población general, representando menos del 5% de los cánceres gastrointestinales. De estos, el 13% se asocia con un diagnóstico de EC y su edad media de presentación es entre 53 y 62 años.

Pese a que el riesgo de estas neoplasias es extremadamente bajo incluso en pacientes celiacos, su nefasto pronóstico es motivo suficiente para seguir estrategias encaminadas a reducir su incidencia. Hasta ahora, solo el seguimiento estricto de una DLG parece reducir su riesgo, hipótesis que se ve apoyada por el hecho de que **los niños diagnosticados de EC y buena adherencia dietética no tienen un mayor riesgo de cáncer en la vida adulta**. La falta de adherencia y/o de respuesta a la DLG pueden conducir a una inflamación crónica del intestino delgado que se perpetúe por años y, finalmente, favorecer la aparición de linfoma y cáncer de intestino delgado. Por lo tanto, es importante la vigilancia de estos procesos en pacientes recién diagnosticados o de diagnóstico tardío y mayor edad, sobre todo aquellos que no cumplen la DLG. En este sentido, la enteroscopia y la cápsula endoscópica serían pruebas útiles para identificar estas patologías⁽⁵⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Talla baja como primera y única manifestación de la EC.

Se presenta el caso de un paciente de 10 años y 6 meses de edad, remitido por su pediatra de Atención Primaria a la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) a la edad de 5 años y 2 meses para valoración por talla baja.

Antecedentes personales

Hijo único. Embarazo controlado con ecografías normales, bien suplementado. Diabetes gestacional controlada con dieta (DM-A1). Madre continuó fumando hasta los 4 meses de gestación. Parto eutóxico a las 38+3 SEG. Peso al nacimiento 3260 g (P50-P75), longitud 50 cm (P50-P75). Apgar 5/8, ingresado en la unidad de neonatología por ictericia (incompatibilidad grupo ABO) para tratamiento con fototerapia. Fenotipo normal y cribado neonatal normal. Lactancia materna hasta los 25 meses. Beikost normal. Correcto desarrollo psicomotor. Dentición normal. Escolarizado, vive con su madre y con su padre, buen ambiente familiar. Alimentación variada. Hábito sedentario. No alergias conocidas, no medicación habitual. Calendario vacunal correcto. La madre refiere desarrollo normal hasta los 9 meses, luego estancamiento de peso y talla. A los 21 m de edad precisó ingreso por gastroenteritis aguda + deshidratación. No otros AP de interés.

Antecedentes familiares

Padre 40 años, talla 177 cm (P50-P75), EPOC (fumador), trombosis de extremidades inferiores en tratamiento con Sintrom. Madre 35 años, talla 170 (P75-P90),

menarquia a los 12 años, aparentemente sana, fumadora. No otros AF de interés. **Talla diana 180 cm.**

Exploración física

(21/1/16) En la exploración a los 5² años de edad, el niño presentaba un fenotipo normal con aspecto infantil. Peso 13,5 kg (< P3), **talla 94,4 cm (< P3)**. IMC: 15 kg/m² (P25). Perímetro craneal 53 cm. Pliegue tricipital (PT): 12 mm, Pliegue subescapular (PS): 7 mm. Proporciones corporales normales. Edad ósea (Rx mano izquierda): 4⁶ años.

Pruebas complementarias

Se solicitó una analítica de sangre para despistaje de talla baja, que incluyó hemograma (serie roja, blanca y plaquetaria), metabolismo del hierro, bioquímica general (glucosa, urea, creatinina ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL, albúmina), enzimas hepáticas, estudio de la función tiroidea, niveles de inmunoglobulinas y marcadores de celiaquía (TGA-IgA). Además, se solicitó el test de clonidina para valorar los niveles de GH e IGF-I, para descartar una talla baja por déficit de GH.

Los resultados fueron positivos para los marcadores de celiaquía, con niveles normales de IgA y **TGA-IgA elevados, 1507 U/ml (> x 10 LSN)**. Hubo mínima alteración del hemograma (Hb 12, Hto 37,8) y el test de clonidina reflejó niveles disminuidos de IGF-I (<25 ng/ml) con GH también baja. El resto de los parámetros fueron normales. Tras estos resultados se solicita interconsulta con la unidad de **gastroenterología pediátrica**.

Evolución

En la primera consulta de gastroenterología (4/16), se realiza la entrevista clínica del paciente, constatando la presencia de talla baja como única manifestación clínica, en ausencia de otros signos o síntomas sugestivos de EC. Los resultados de la exploración física fueron similares a los obtenidos en la consulta de endocrino. Se repite la analítica incluyendo EMA y estudio HLA. La ausencia de clínica típica motivó solicitar un estudio endoscópico y biopsia de la mucosa duodenal. Se le indica al paciente que continúe con una dieta con gluten hasta entonces.

En la siguiente consulta con gastroenterología (6/16), 5⁷ años, el niño refiere encontrarse bien. Los resultados analíticos confirman la presencia de **TGA-A positivos** (1697 U/ml), **EMA positivos** y **HLA compatible** con EC (**DQ2.5: DQA1*05/DQB1*02, DR17, DR14**). Enzimas hepáticas ligeramente elevadas, Hb 11,9, Hto 38,3%. El niño y los padres rechazan realizarle el estudio endoscópico y no firman consentimiento. Se inicia dieta sin gluten por alta sospecha de EC. Seis meses después del inicio de la DLG, el niño (6² años), ha crecido (+ 4,2 cm) y engordado (+3 kg). Asintomático. Los resultados analíticos muestran un descenso marcado de TGA-IgA (65,6 U/ml) y de las enzimas hepáticas.

A partir del 2018, ambos servicios experimentan una pérdida del seguimiento del paciente ya que este no acude a consulta ni se hace las analíticas acordadas. Además, se objetiva un excesivo incremento del peso, mientras que el crecimiento recuperador es mucho más lento, situándose en torno al P3 en todo momento. El niño realiza frecuentes transgresiones dietéticas con gluten (TGA elevada en las analíticas) picotea entre horas, come mucho y no hace ejercicio. Se insiste por ambas partes en la importancia del cumplimiento de la DLG y del adecuado seguimiento. ([Tabla 9, ver anexos](#))

En enero de 2021, el niño con 10² años vuelve a consulta de endocrino por petición de su pediatra de área por estancamiento en el crecimiento e importante aumento de peso. Exploración: obesidad importante, peso 45,5 kg (P90-97), talla 123,8 cm (<P3). **IMC 29,7 kg/m² (>P97)**. Ante estos hallazgos, se solicita una nueva analítica, donde se incluye un estudio hormonal más ampliado y test de clonidina, con el fin de descartar déficit de GH, síndrome de Cushing y otras causas de obesidad patológica. El test de clonidina reflejó la existencia de déficit de GH asociado a IGF-I baja. El resto de hormonas fueron normales. Estos resultados motivaron la solicitud de una RMN para el estudio del eje hipotalámico-hipofisario, demostrando la existencia de una **glándula hipofisaria hipoplásica** con neurohipófisis ectópica, justificando los niveles anormalmente bajos de IGF-I y GH en el test de clonidina, el diagnóstico de baja talla por déficit de GH y la necesidad de iniciar tratamiento con esta hormona, que la familia acepta.

DISCUSIÓN DEL CASO

Nos encontramos ante un caso que ejemplifica muy bien una forma de presentación atípica de EC en un niño de corta edad: paciente que acude a consulta de endocrinología pediátrica por talla baja como única manifestación, sin asociar otros signos o síntomas que hagan pensar en ella. La talla baja en el niño se define como una **talla ≤ P3 (inferior a 2DE) y/o que se aleja en más de 2DE de su talla diana**, cumpliéndose en nuestro paciente ambos supuestos. En la primera analítica realizada para el despistaje de talla baja, tanto el test de clonidina como los niveles de TGA-IgA aparecieron alterados, por lo que se solicitó interconsulta con digestivo para descartar EC. La EC formaría parte del grupo de etiologías conocidas para talla baja (20%), donde su carácter crónico y su capacidad de generar malnutrición y la desregulación del eje de la GH, podrían justificar este resultado.

En el momento que se realizó el estudio de EC en nuestro paciente, los gastroenterólogos se acogían a las guías de 2012 DE la ESPGHAN, por lo que la presencia de niveles de TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{LSN}$) y EMA positivos en una segunda analítica no fueron suficientes para su diagnóstico, precisando un estudio genético HLA y una biopsia duodenal (que no se realizó) para confirmarlo. En el estudio genético se objetivó la presencia de **una única dosis del alelo DQB1*02**, de manera que pese a tener un

riesgo alto de EC (DQ2.5/Otro), la presencia de una sola dosis de este alelo podría guardar relación con la presentación clínica no clásica de este caso, sin signos y síntomas malabsorbitivos. Hoy en día, gracias a la actualización de 2020 de la ESPGHAN, la presencia de TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{LSN}$) con EMA positivos hubieran sido suficientes para confirmar el diagnóstico de EC e instaurar una DLG en el paciente.

La evolución de este paciente ha resultado bastante tórpida, ya que, tras la introducción de la DLG se objetivó un importante incremento ponderal, pasando en 5 años de un bajo peso a una verdadera obesidad (IMC 29,5, P>97)⁽⁵⁷⁾ que no se acompañó de un crecimiento recuperador. Tras el inicio de la DLG, se espera que el crecimiento recuperador se produzca en el primer año, sin embargo, pese a seguir creciendo, el niño se mantuvo en todo momento entorno al percentil 3 para su edad y sexo. Este hecho parecía obedecer a las siguientes posibles razones: por un lado, las frecuentes transgresiones dietéticas que ha realizaba el paciente, junto a una dieta desequilibrada donde abundaban los productos SG manufacturados (con mayor contenido en grasa y menor en micronutrientes) y a un incorrecto seguimiento por parte de ambas especialidades ya que el paciente no acudía a consulta; por otro, a la presencia de algún trastorno endocrinológico subyacente que justificara esta ausencia de crecimiento, que, en este caso, fue un verdadero déficit de GH secundario a una hipoplasia de la hipófisis. Recordemos que el déficit de GH puede aparecer hasta en un 35% de los celíacos diagnosticados por talla baja.

Pese al déficit de GH no tratado que ya se demostró en la primera analítica, el niño continuó creciendo en torno al P3, pero la curva de crecimiento no cayó por debajo ([Figura 12](#)). Esto respalda el conocimiento que se tiene de que, aunque la GH es la principal hormona reguladora del crecimiento, existen otra serie de factores reguladores (hormonas tiroideas, insulina, etc.) y factores permisivos, donde la adecuada nutrición es su principal exponente, que justificarían que, a pesar de tener niveles bajos de GH e IGF-I, el niño mantuviera su crecimiento con el paso del tiempo. El inicio de la DLG posiblemente favoreció esto, pero no fue suficiente, hallándose finalmente el déficit de GH como patología subyacente.

El correcto seguimiento es un elemento clave y fundamental en el abordaje del paciente celíaco, ya que permite detectar problemas relacionados con la EC y no resueltos tras su diagnóstico, como ocurrió en este caso. En cuanto a la evaluación de la adherencia a la DLG, no solo se debe insistir en su estricto cumplimiento, sino que resulta imprescindible un adecuado asesoramiento dietético, en el que el paciente y su familia comprendan que no es suficiente con excluir los productos que tienen gluten y sustituirlos por otros que no lo tienen tras su manufacturación, sino que deben acogerse a una dieta equilibrada y completa cuya base sean los alimentos que de forma natural no lo contienen, con el fin de evitar consecuencias indeseadas de una DLG mal comprendida como son los

déficits nutricionales asociados o un excesivo incremento de peso. Para ello puede ser precisa la colaboración de un dietista experto en EC, la recomendación a las familias de informarse acerca de asociaciones como FACE o, ser nosotros mismos los que expliquemos correcta e íntegramente en qué consiste una dieta equilibrada en un paciente celíaco, empleando el tiempo que sea necesario hasta su adecuada comprensión.

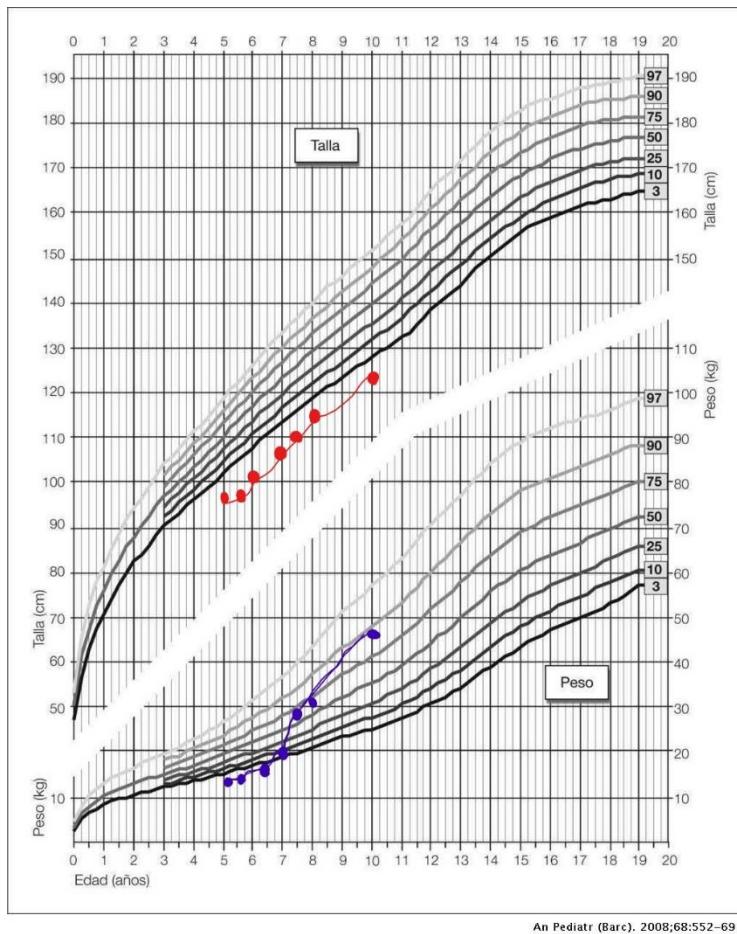


Figura 12. Distribución percentilada de los valores de peso (kg) y talla (cm) en la población masculina desde el nacimiento hasta la edad adulta (57). Curvas de crecimiento (rojo) y peso (azul) de nuestro paciente.

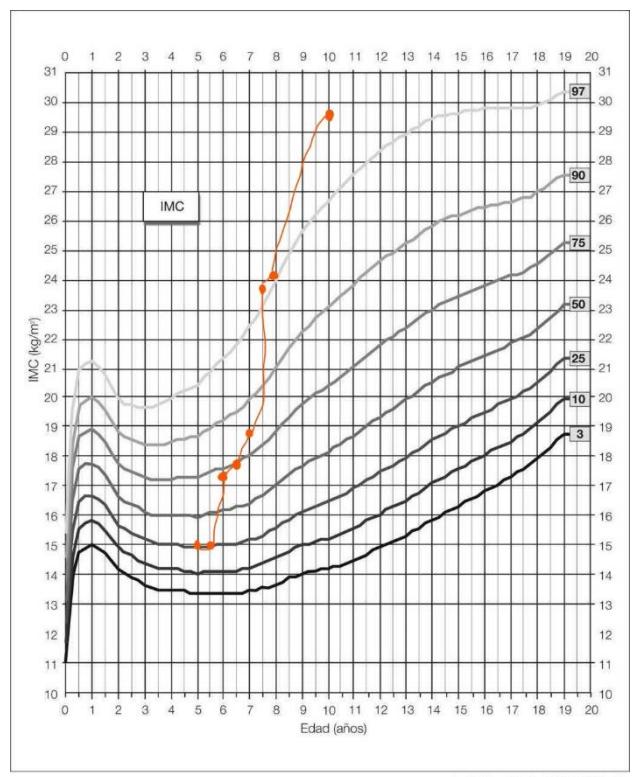


Figura 13. Distribución percentilada de los valores de IMC en los varones desde el nacimiento hasta la edad adulta (57). Curva del IMC de nuestro paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin JE, Crowe SE. Celiac disease. *Ann Intern Med.* 2020;172(1):1-28.
2. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, et al. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11(7):1-8.
3. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(38):8472-9.
4. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015;351:1-11.
5. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7110-9.
6. Meijer CR, Shamir R, Mearin ML. Coeliac disease and noncoeliac gluten sensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(4):429-32.
7. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):1-20.
8. De Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(5):577-81.
9. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The spectrum of differences between childhood and adulthood celiac disease. *Nutrients.* 2015;7(10):8733-51.
10. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: a comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun.* 2015;64:26-41.
11. Mustalahti K, Catassi C, Reunanan A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
12. Fernández-Fernández S, Borrell B, Cilleruelo ML, Tabares A, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, et al. Prevalence of celiac disease in a long-term study of a spanish at-genetic-risk cohort from the general population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):364-70.
13. Poddighe D, Rebuffi C, de Silvestri A, Capittini C. Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: a systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening. *World J Gastroenterol.* 2020;26(12):1365-81.
14. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [citado 24 de marzo de 2021]. p. 146. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquía/enfermedadCeliaca.pdf>
15. Liu E, Wolter-Warmerdam K, Marmolejo J, Daniels D, Prince G, Hickey F. Routine

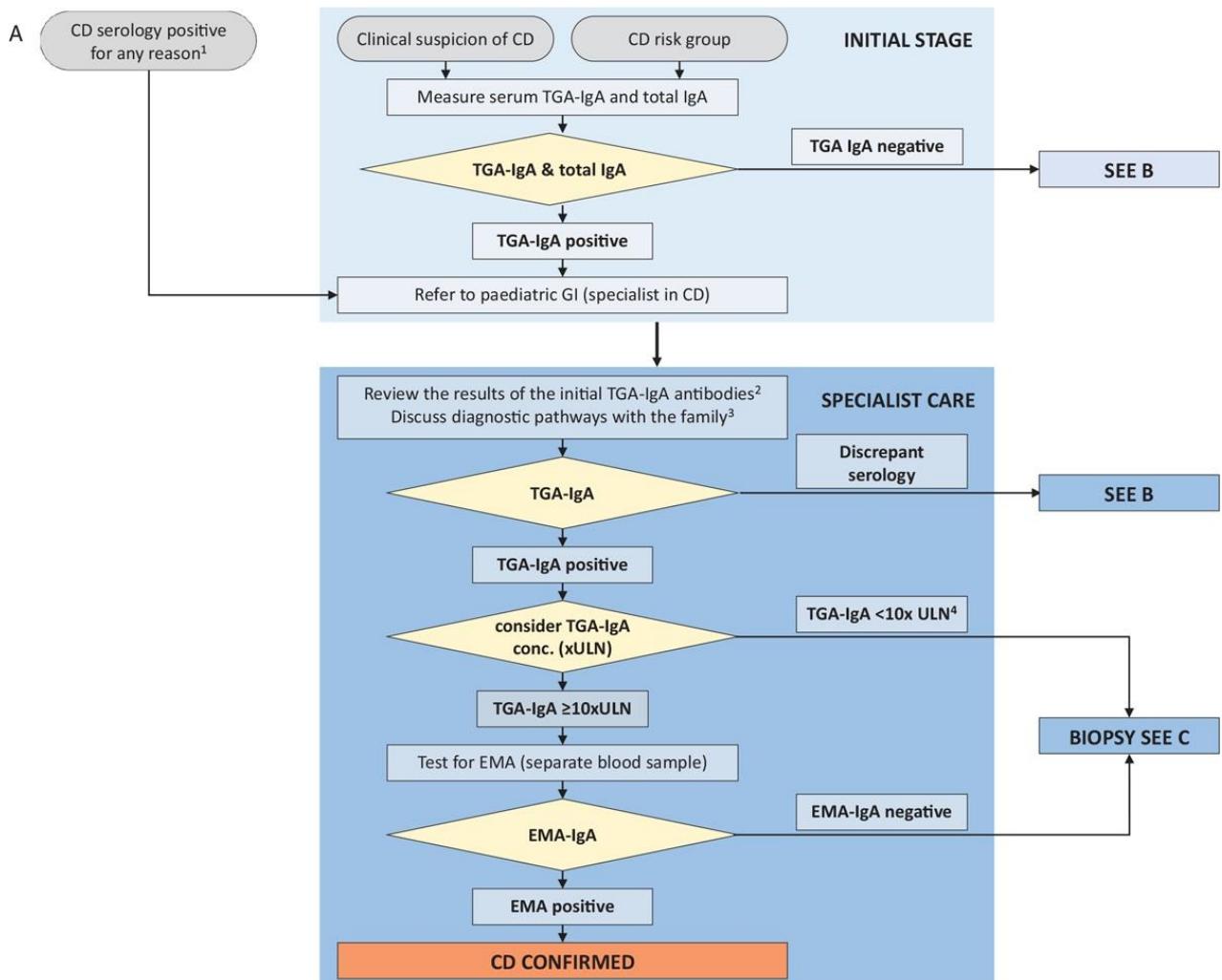
- screening for celiac disease in children with down syndrome improves case finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):252-6.
16. Shamir R, Heyman MB, Koning F, Wijmenga C, Gutierrez-Achury J, Catassi C, et al. Celiac disease: past, present, and future challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:1-4.
 17. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB102: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):1-19.
 18. Sciumi M, Fornaroli F, Gaiani F, Bonaguri C, Leandro G, Di Mario F, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed.* 2018;89:17-21.
 19. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellof M, 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(3):507-13.
 20. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease - update 2015. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1038-54.
 21. Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):161-70.
 22. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900-23.
 23. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martinón-Torres F. Rotavirus and autoimmunity. *J Infect.* 2020;81(2):183-9.
 24. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391:70-81.
 25. Moreno MDL, 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(2):250-7.
 26. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(3):425-35.
 27. Barone MV, Troncone R, Auricchio S. Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):20518-37.
 28. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández-Bañares F, Jiménez J, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(7):458-61.
 29. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
 30. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver.* 2015;9(1):28-37.

31. López Campos M. Evaluación clínica de pacientes celiacos adultos diagnosticados durante la infancia [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2016.
32. Taylor AK, Lebwohl B, Snyder CL y col. Enfermedad celíaca. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
33. Trovato CM, Montuori M, Valitutti F, Leter B, Cucchiara S, Oliva S. The challenge of treatment in potential celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:6.
34. Krauthammer A, Guz-Mark A, Zevit N, Marderfeld L, Waisbord-Zinman O, Silbermintz A, et al. Age dependent trends in the celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(6):894-9.
35. Krauthammer A, Guz-Mark A, Zevit N, Marderfeld L, Waisbord-Zinman O, Silbermintz A, et al. Two decades of pediatric celiac disease in a tertiary referral center: what has changed? *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):457-61.
36. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7(56):1-9.
37. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75-9.
38. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. *Nutrients*. 2019;11(11):2557.
39. Äärelä L, Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Mäki M, Viitasalo A, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48(9):1023-9.
40. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(10):1445.
41. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Psychiatric comorbidity in children and adults with gluten-related disorders: a narrative review. *Nutrients*. 2018;10(7):875.
42. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, de Castro CG, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients*. 2018;10(7):800.
43. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Cichewicz AB, Leffler DA, et al. Neurological manifestations of neuropathy and ataxia in celiac disease: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(2):380.
44. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis herpetiformis: a common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602.
45. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, et al. Diagnostic delays in children with coeliac disease in the central european region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(4):443-8.
46. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C,

- et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
47. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60.
48. Paul SP, Sandhu BK, Spray CH, Basude D, Ramani P. Evidence supporting serology-based pathway for diagnosing celiac disease in asymptomatic children from high-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):641-4.
49. Federación de Asociaciones de Celíacos de España. La dieta sin gluten [Internet]. Madrid: Federación de Asociaciones de Celíacos de España; 2018 [citado 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://celiacos.org/tratamiento/dieta-sin-gluten/>
50. El Khoury D, Balfour-Ducharme S, Joye IJ. A review on the gluten-free diet: technological and nutritional challenges. *Nutrients.* 2018;10(10):1410.
51. Rondanelli M, Faliva MA, Gasparri C, Peroni G, Naso M, Picciotto G, et al. Micronutrients dietary supplementation advices for celiac patients on long-term gluten-free diet with good compliance: a review. *Med.* 2019;55(7):337.
52. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;8(3):335-45.
53. Valitutti F, Trovato CM, Montuori M CS. Pediatric celiac disease: follow-up in the spotlight. *Adv Nutr.* 2017;8(2):356-61.
54. Moreno M de L, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to monitor gluten-free diet compliance in celiac patients. *Nutrients.* 2017;9(1):46.
55. Sultan AA, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut.* 2015;64(8):1220-6.
56. Marafini I, Monteleone G, Stolfi C. Association between celiac disease and cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4155.
57. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr.* 2008;68(6):552-69.

ANEXOS

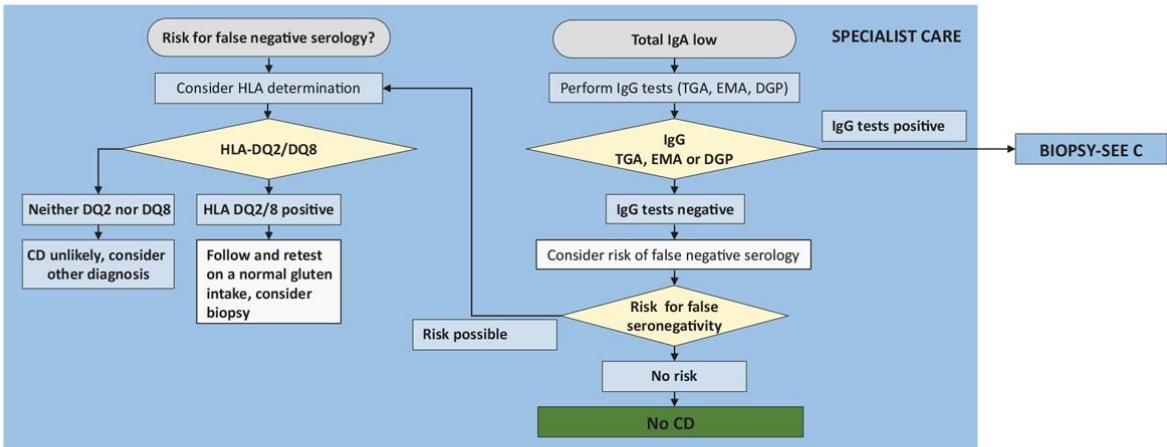
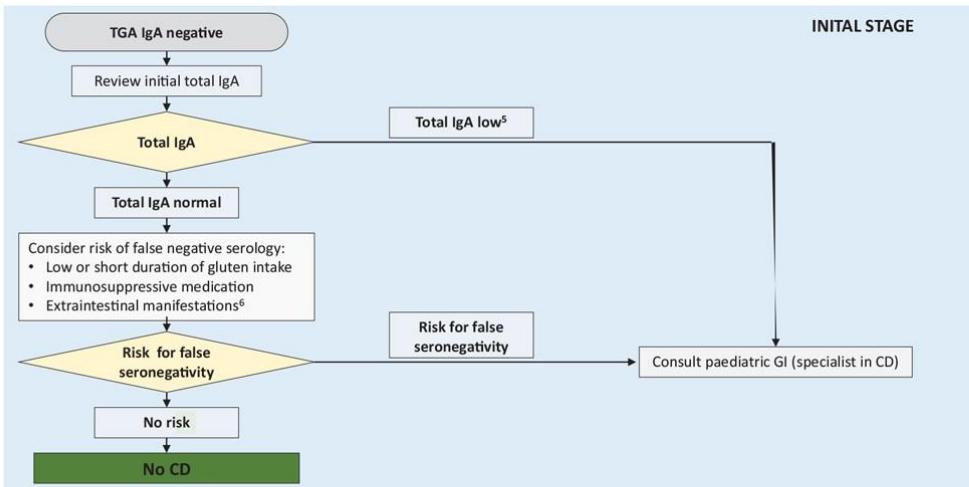
Anexo I: Figuras 8 y 11. Algoritmo diagnóstico. Seguimiento.



Algorithm for diagnosis of coeliac disease: A) in IgA-competent subjects, B) in IgA deficient subjects, C) for biopsy. ¹Other than TGA-IgA, including point-of-care tests and DGP. ²Check the value also in relation to the cut-off and repeat the test if questionable or borderline. No need to retest if done with validated assay with calibration curve. Test with conventional TGA-IgA test if positive POCT and TGA has not been measured quantitatively. ³Convey the message that the diagnosis of coeliac disease with or without biopsy confirms the need for a lifelong gluten-free diet and that re-evaluation after introduction of the diet would need prolonged re-exposure to gluten with a series of further investigations. ⁴If TGA-IgA is only borderline positive confirm sufficient gluten intake and consider re-testing of TGA-IgA and EMA. ⁵Low for age or < 0.2 g/L above the age of 3 years. ⁶For example, dermatitis herpetiformis, in which serology is frequently negative. ⁷The cut-off for normal numbers of IEL is > 25 cells/100 enterocytes. The action done at the initial stage in primary care (light blue) is separated from specialist care (dark blue).

Figura 8. Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad celiaca en niños (46).

B



C

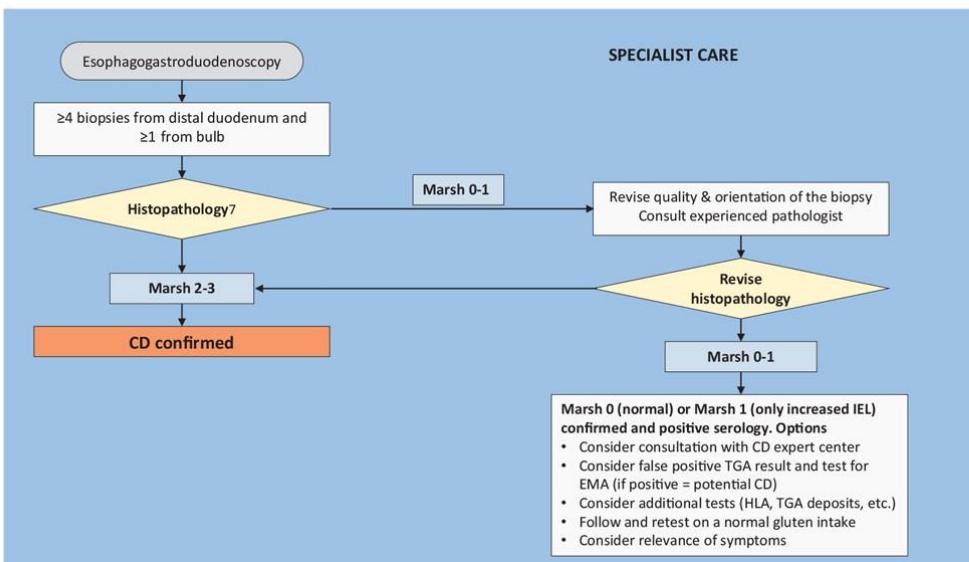


Figura 8 (continuación). Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celiaca en niños⁽⁴⁶⁾.

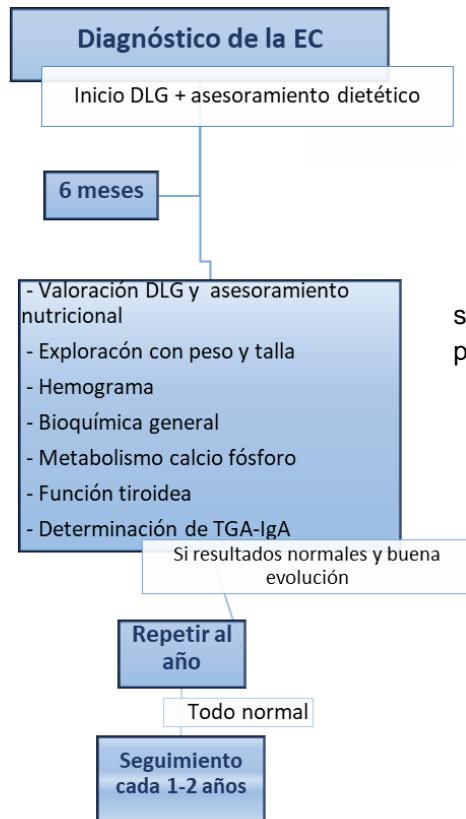


Figura 11. Algoritmo del seguimiento de la EC en el paciente pediátrico ⁽¹⁴⁾.

Anexo II: Tablas 2, 3, 4, 5, 8 y 9.

Haplotipos	DRB1*03- DQB1*0201- DQA1*0501 (DQ2.5)	DRB1*07- DQB1*0202- DQA1*0201 (DQ2.2)	DRB1*11- DQB1*03:01- DQA1*0505 (DQ7.5)	DRB1*04- DQB1*03:02- DQA1*03 (DQ8)	Otros
DRB1*03- DQB1*0201- DQA1*0501 (DQ2.5)	Muy alto	Muy alto	Alto	Alto / muy alto	Alto
DRB1*07- DQB1*0202- DQA1*0201 (DQ2.2)	Muy alto	Moderado	Alto	Moderado	Moderado
DRB1*11- DQB1*03:01- DQA1*0505 (DQ7.5)	Alto	Alto (DQ2.5 en configuración Trans)	Bajo	Moderado	Bajo
DRB1*04- DQB1*03:02- DQA1*03 (DQ8)	Alto	Moderado	Moderado	Alto	Moderado
Otros					Sin riesgo

Tabla 2. Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos ^(14,28)

Manifestación	Causas probables
Cutáneo	
Edema	Hipoproteinemia
Dermatitis herpetiforme	Autoinmunidad epidérmica mediada por tTG (tipo 3)
Endocrinológico	
Amenorrea, pubertad retrasada	Desnutrición, disfunción hipotalámica-hipofisaria, disfunción inmunológica
Talla baja	Desnutrición, desregulación en el eje de la GH
Hiperparatiroidismo secundario	Malabsorción de Ca^{2+} y/o vitamina D con hipocalcemia
Hematológico	
Anemia	Déficit de hierro, ácido fólico y vitamina B12
Hemorragia	Déficit de vitamina K
Hepático	
Niveles elevados de pruebas bioquímicas hepáticas	Hepatitis celiaca
Hepatitis autoinmune	Autoinmunidad
Muscular	
Atrofia	Desnutrición por malabsorción
Tetania	Malabsorción de calcio, vitamina D y/o magnesio
Debilidad	Atrofia muscular generalizada, hipopotasemia
Neurológicos	
Neuropatía periférica	Deficiencias de vitamina B12 y tiamina, disfunción neurológica de base inmunitaria
Ataxia	Daño cerebeloso y de la columna posterior medular
Lesiones desmielinizantes SNC	Disfunción neurológica de base inmunitaria
Convulsiones	Desconocido
Esquelético	
Osteopenia, osteomalacia y osteoporosis	Malabsorción de Ca^{2+} y vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, inflamación crónica
Fracturas patológicas	Osteopenia y osteoporosis
Enfermedades orales	
Hipoplasia del esmalte	Déficit vitamina D, malabsorción de Ca^{2+}
Estomatitis aftosa	Desconocido

Tabla 3. Posibles mecanismos patogénicos de las manifestaciones extraintestinales de la EC (36).

Infancia	Edad adulta
<p>DM tipo 1</p> <p>Enfermedades tiroideas autoinmunes</p> <p>Deficiencia selectiva de IgA</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Síndrome de Turner</p> <p>Síndrome de William</p> <p>Artritis idiopática Juvenil</p> <p>Alopecia areata</p> <p>Colangitis esclerosante primaria</p> <p>Hepatitis autoinmune</p> <p>Epilepsia</p> <p>Vitílico</p> <p>TDAH</p>	<p>Trastornos reumáticos</p> <p>Infertilidad</p> <p>Trastornos gastrointestinales funcionales</p> <p>Enfermedad de Addison</p> <p>Cirrosis biliar primaria</p> <p>Nefropatía mesangial por IgA</p> <p>Hiperparatiroidismo primario</p> <p>Colitis microscópica</p> <p>Neuropatía periférica</p> <p>Demencia</p> <p>Depresión</p>

Tabla 4. Enfermedades asociadas a la EC en niños y adultos ⁽⁹⁾.

	Dermatitis herpetiforme	Enfermedad celiaca
Sexo predominante	Hombres	Mujeres
Edad al inicio	Principalmente adultos (40-50 años)	Niños y adultos
Depósitos de IgA-Tg3 en la piel	100%	0%
Atrofia de las vellosidades del intestino delgado	75%	100%*
Incidencia	Decreciente**	Creciente
Respuesta a una DLG	Lenta; meses	Rápida; días o semanas hasta que desaparecen los síntomas gastrointestinales. La atrofia de la mucosa intestinal puede persistir años
Pronóstico a largo plazo con una DLG	Excelente	La mortalidad por todas las causas y el linfoma pueden aumentar

*Pueden existir casos de EC potencial con biopsia normal y serología positiva.

**Puede estar relacionado con una mayor conciencia de la clínica heterogénea, el desarrollo de pruebas diagnósticas eficientes y la identificación de los grupos de riesgo

Tabla 5. Diferencias entre la DH y la EC ⁽⁴⁴⁾.

Alimentos que no contienen gluten de forma natural							
<ul style="list-style-type: none"> • Arroz, maíz, tapioca, mijo, sorgo, teff, trigo sarraceno y quinoa en grano • Azúcar, miel y edulcorantes • Carnes y vísceras frescas y congeladas, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra • Frutas frescas, en almíbar y desecadas • Frutos secos crudos (los tostados pueden contener gluten), con y sin cáscara • Grasas: aceite y mantequilla • Hortalizas, verduras y tubérculos frescos, congelados y en conserva natural • Huevos • Café en grano o molido, infusiones sin procesar, refrescos, bebidas gaseosas. • Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada fresca. • Legumbres secas y cocidas en conserva natural • Pescados y mariscos frescos y congelados sin rebozar, en conserva, al natural o en aceite. • Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y en hebra, siempre envasadas (no molidas) • Vinos y bebidas espumosas • Zumos naturales de fruta 							

Tabla 8. Alimentos que de forma natural no contienen gluten.

Fecha	Edad (Años Meses)	Rx carpo (Años Meses)	Talla (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	Pliegues cutáneos (mm)	TGA-IgA (U/ml)
1/16	5 ²	4 ⁶	94,4 (< P3)	13,5 (< P3)	15 (P25)	PT:12 / PS:7	
4/16	5 ⁴		95,5 (<P3)	13,6 (< P3)	15 (P25)	PT:8 / PS:6	1507
6/16	5 ⁷		95,5 (<P3)	13,7 (< P3)	15 (P25)		1697
1/17	6 ²		99,7 (< P3)	17,1(P3)	17,2 (P50-75)		65,6
3/17	6 ⁴		100,9 (< P3)	17,5 (P3-10)	17,6 (P75)	PT:18 / PS:11	
7/17	6 ⁸		105 (< P3)	20,6 (P10-25)	18,7 (P75-90)		112
5/18	7 ⁶		109,4 (<P3)	27,9 (P50-75)	23,3 (>P97)		
11/18	8	7	113,2 (<P3)	30,7 (P75)	23,9 (>P97)	PT:26 / PS:28	
1/21	10 ²		123,8 (<P3)	45,3 (P75-90)	29,5 (>P97)		

Tabla 9. Evolución del paciente entre 2016 y 2021. Sombreado en azul claro: equivale al periodo de tiempo de seguimiento sin adherencia a una DLG. Sombreado rosa claro: seguimiento con adherencia a una DLG. Subrayado en verde: consultas en la unidad de gastroenterología. Sin subrayado: consultas en la unidad de endocrinología. PT: pliegue tricipital. PS: Pliegue subescapular.