



**Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca**
Universidad Zaragoza

Trabajo de fin de grado

El papel del Dietista-Nutricionista en el control y seguimiento de los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca. Guías y directrices para mejorar la práctica clínica en el marco de un abordaje integral.

“Revisión bibliográfica”

Autor/es

Julia Cisneros González

Director/es

Miguel Montoro Huguet

Universidad de Zaragoza

Facultad de Ciencias de la Salud y el Deporte. Huesca

Curso 2023/2024



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor, el Dr. Miguel Montoro Huguet, quien me ha brindado la posibilidad de introducirme en el apasionante mundo de las enfermedades digestivas y, más concretamente, de la enfermedad celiaca. Agradecerle también su confianza y haberme dado la oportunidad de aportar mi grano de arena al desarrollo científico con mi contribución al grupo de investigación GASTRO-CELIAC en el proyecto pre-INMUNOCEL.

Aprovechar igualmente esta ocasión para manifestar mi gratitud por su inquebrantable apoyo hacia la figura del Dietista-Nutricionista, y su esfuerzo y compromiso para que la profesión tenga su lugar en la Unidades de asistencia sanitarias.

RESUMEN

La dieta sin gluten (DSG) sigue siendo un paradigma complejo en el manejo de la enfermedad celíaca (EC) en niños y en adultos, y hay muchas razones por las que la adherencia a la DSG debe ser estricta para mejorar los resultados. Sin embargo, se trata de una tarea difícil para los pacientes, ya que necesitan tener acceso a recursos sanitarios de calidad que faciliten un cumplimiento óptimo de la dieta. Existe evidencia creciente acerca de la importancia de integrar a dietistas-nutricionistas (D-N) en el manejo integral de los pacientes afectados por la EC. El propósito del siguiente trabajo es proporcionar directrices a D-N interesados acerca de cómo evaluar el estado nutricional de estos pacientes, conocer las ventajas y efectos adversos de la DSG, así como los sistemas para monitorizar la adherencia a la dieta, las estrategias que deben aplicarse en los pacientes que no responden a la DSG y los problemas que supone la retirada del gluten sin tener un diagnóstico previo. Además, se hace referencia a la reducción de costes que comporta la intervención del D-N en el control y el seguimiento de estos pacientes. El trabajo se acompaña de una implicación directa en el control y seguimiento de una serie consecutiva de casos.

ABSTRACT

The gluten-free diet (GFD) remains a complex paradigm in the management of celiac disease (CD) in children and adults, and there are many reasons why adherence to the GFD must be strict to improve outcomes. However, this is a difficult task for patients, as they need access to quality healthcare resources that facilitate optimal dietary adherence. There is growing evidence about the importance of integrating registered dietitian (RD) in the comprehensive management of patients affected by CD. The purpose of the following paper is to provide guidelines to interested RD on how to assess the nutritional status of these patients, the advantages and adverse effects of the GFD, as well as systems for monitoring adherence to the diet, strategies to be applied to patients who do not respond to the GFD, and the problems of undiagnosed gluten withdrawal. In addition, reference is made to the cost reduction involved in the intervention of the RD in the control and follow-up of these patients. The work is accompanied by a direct involvement in the control and follow-up of a consecutive series of cases.



ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

AntiEMA: Anticuerpos anti-endomisio

AntiTG2-IgA: Antitransglutaminasa 2 tisular de tipo inmunoglobulina A

AV: Atrofia vellositaria

CDAT: Celiac Dietary Adherence Test

D-N: Dietista-nutricionista

DSG: Dieta sin gluten

EC: Enfermedad celiaca

ECNR: Enfermedad celiaca no respondedora

ECR: Enfermedad celiaca refractaria

GIP: Péptidos inmunogénicos del gluten

HLA: Complejo del antígeno leucocitario humano

IgA: Inmunoglobulina A

LIEs: Linfocitos intraepiteliales

PSG: Productos específicos sin gluten

SBI: Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

SDE: Evaluación dietética estandarizada

SII: Síndrome del intestino irritable

TG2: Transglutaminasa tisular 2

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Epidemiología	1
1.2	Etiopatogenia.....	2
1.3	Presentación clínica.....	4
1.4	Diagnóstico	4
1.5	Tratamiento	6
2.	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo general	9
2.2	Objetivos específicos.....	9
3.	METODOLOGÍA	10
4.	RESULTADOS	12
4.1	Valoración del estado nutricional previa al diagnóstico.....	12
4.1.1	Deficiencias de micronutrientes	12
4.1.2	Deficiencias de macronutrientes	14
4.2	Dieta sin gluten	15
4.2.1	Ventajas e inconvenientes a nivel nutricional	15
4.2.2	Adherencia a la dieta saludable sin gluten	17
4.3	Seguimiento y control de la adherencia a la dieta sin gluten	18
4.3.1	Visitas de seguimiento por un dietista-nutricionista	20
4.3.2	Cuestionarios estructurados.....	21
4.3.3	Evaluación clínica	23
4.3.4	Serología específica de EC.....	24
4.3.5	Péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces y orina	25
4.3.6	Biopsia intestinal	28
4.4	Problemas de la retirada del gluten previa al diagnóstico	29
4.5	Estrategias para aplicar en pacientes no respondedores a la dieta sin gluten	30
4.6	Impacto positivo de la intervención de dietistas-nutricionista sobre los costes sanitarios	33
5.	CONCLUSIONES	35
6.	UNA CONTRIBUCIÓN AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN GASTRO-CELIAC	36
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía de carácter autoinmune e inflamatorio que cursa con lesión en la mucosa duodenal proximal causada por la exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos (sistema HLA) (1–3). Es una enfermedad de carácter sistémico que puede afectar a múltiples órganos y sistemas y que se manifiesta con síntomas y signos muy variables de naturaleza digestiva y/o extradigestiva. Dicha presentación clínica tan heterogénea es, en parte, responsable de su infradiagnóstico (4–6). Aunque la afección producida es causada por una combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales (gluten), los mecanismos subyacentes siguen siendo objeto de investigación (1).

El único tratamiento para la EC es llevar a cabo una dieta sin gluten (DSG) estricta y para toda la vida, a partir de la cual se espera reducir los síntomas clínicos, normalizar los marcadores serológicos y revertir la atrofia vellositaria. Para su correcto seguimiento y la prevención de déficits nutricionales asociados es fundamental un buen asesoramiento y manejo integral de los pacientes celíacos, pues su adherencia inicial a la dieta es un indicador de su cumplimiento a largo plazo (1). Para ello, se hace necesario un equipo multidisciplinar en cuyos miembros debe estar presente la figura de un dietista-nutricionista (D-N) especializado.

1.1 Epidemiología

Los primeros estudios que recogen el número de casos de EC en la población general proceden de países europeos y establecen una prevalencia estimada del 1%, aproximadamente. Posteriormente, otros estudios confirman la presencia de EC en otros países como América del Norte, Australia y Brasil. También se han encontrado datos poblacionales sobre la prevalencia de esta enfermedad en Oriente Medio e India (7).

La prevalencia mundial combinada de EC, teniendo en cuenta las pruebas serológicas positivas (seroprevalencia), es del 1,4% y, considerando el diagnóstico confirmado por biopsia, del 0.7%. En este último caso, la prevalencia más alta es en Europa y Oceanía con un 0.8% y la más baja en América del Sur con 0.4% (7). En España, la prevalencia estimada varía entre 1/71 en niños y 1/357 en adultos (6). Es posible que la diferencia de la prevalencia entre países se deba a factores genéticos (genes HLA y no HLA) y ambientales (patrones de consumo de trigo, edad de introducción del gluten, infecciones gastrointestinales, uso de antibióticos, tasa de partos por cesáreas, etc.) (6,7). Además, la diferencia entre la proporción de casos con y sin diagnóstico sugiere que la mayoría de los casos con EC siguen sin diagnosticarse. A su vez, diversos estudios mencionan que la EC que cursa sin sintomatología clásica es la más frecuente, lo que

podría retrasar su diagnóstico. Así pues, la epidemiología de la EC se asemejaría a las características de un iceberg, pues la prevalencia real puede ser mucho mayor teniendo en cuenta que hay un alto porcentaje de casos sin diagnosticar (4,6).

En general, la EC afecta a todas las edades, sin embargo, más del 70% de los nuevos diagnósticos se hacen en personas mayores de 20 años. La edad media de diagnóstico son los 40-45 años. Por otra parte, es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (4,6) y la prevalencia en niños ha resultado ser hasta 5 veces mayor que en adultos (8).

En los últimos 50 años se ha detectado un aumento significativo de la prevalencia de la enfermedad y, en los últimos diez, un incremento de la tasa de diagnósticos, lo que puede deberse en parte a la mejora de herramientas diagnósticas y a pruebas de cribado más sensibles y precisas que permiten identificar a las personas de alto riesgo (4,5).

1.2 Etiopatogenia

La ingesta de gluten es el factor ambiental requerido para el desarrollo de la EC, en personas genéticamente predispuestas, por lo que se considera crítica en su fisiopatología.

El gluten es un complejo glicoproteico que se encuentra en el trigo, la cebada, el centeno y otros granos. La fracción proteica del gluten está formada por proteínas de almacenamiento que se conocen como prolaminas y gluteninas. Las prolaminas se componen de glutamina y prolina, fundamentalmente, y entre ellas se distinguen la gliadina (trigo), hordeína (cebada), secalina (centeno) y avenina (avena), entre otras. Las prolaminas del trigo, la cebada y el centeno contienen epítomos (partes de una macromolécula) que son reconocidos por el sistema inmune como moléculas extrañas. Es importante señalar que los epítomos específicos de la avena no causan reacciones adversas en la mayoría de las personas con EC, pero sí pueden hacerlo en algunas de ellas, lo que puede depender de la sensibilidad de cada persona así como del cultivar de avena (9).

El péptido α -gliadina de 33 aminoácidos se considera uno de los péptidos de gluten más inmunotóxico para pacientes con EC ya que contiene tres epítomos de células T superpuestos. Es muy resistente a la hidrólisis por proteasas gástricas, pancreáticas e intestinales y, junto con otros péptidos de gluten resistentes a la digestión, permanece activo en el intestino de pacientes celíacos después de la ingesta de gluten. Además, otros péptidos de gliadina resultan tener un efecto lesivo directo cuando contactan con el epitelio intestinal (respuesta inmune innata), lo que conduce a la síntesis de interleucina-15 (IL-15) que a su vez estimula la producción de moléculas de estrés (Major Histocompatibility Complex Class I Related Molecule A –MICA-) por los enterocitos. También aumenta la expresión del receptor NKG2D en los linfocitos

intraepiteliales (LIEs) (activados por IL-15). La interacción de MICA con el receptor NKG2D induce a la muerte de los enterocitos. Este mecanismo podría ser el principal responsable de la atrofia velloritaria (AV) intestinal presentada en la EC (9).

El daño que producen estos péptidos de gliadina compromete igualmente la permeabilidad intestinal ya que afecta a las uniones intercelulares. Esto permite el paso a través de la mucosa de otros péptidos inmunotóxicos y, es entonces, cuando la transglutaminasa tisular (TG2) del enterocito actúa de forma específica sobre dichos péptidos produciendo residuos cargados negativamente por desamidación que, en presencia de receptores HLA DQ2-DQ8, expresados en la superficie de las células presentadoras de antígeno, se unirán a dichas células para ser reconocidos por los linfocitos T CD4, activándolos (respuesta inmune adaptativa) (3). En consecuencia, se produce la liberación de moléculas proinflamatorias como IL-21 e interferon- γ (IFN- γ) que inducen a la destrucción de tejido intestinal y a la atrofia vellositaria (9). La activación de las células T CD4, específicas para determinados péptidos de gliadina, estimula las células B para la producción de anticuerpos frente a TG2, gliadina y endomisio, los cuales se pueden detectar en sangre a través de métodos inmunoserológicos y alertar sobre el padecimiento de EC. Este modelo explica por qué la mayoría de los pacientes celíacos son portadores de HLA DQ2 (95%) o, en su defecto, de DQ8 (3).

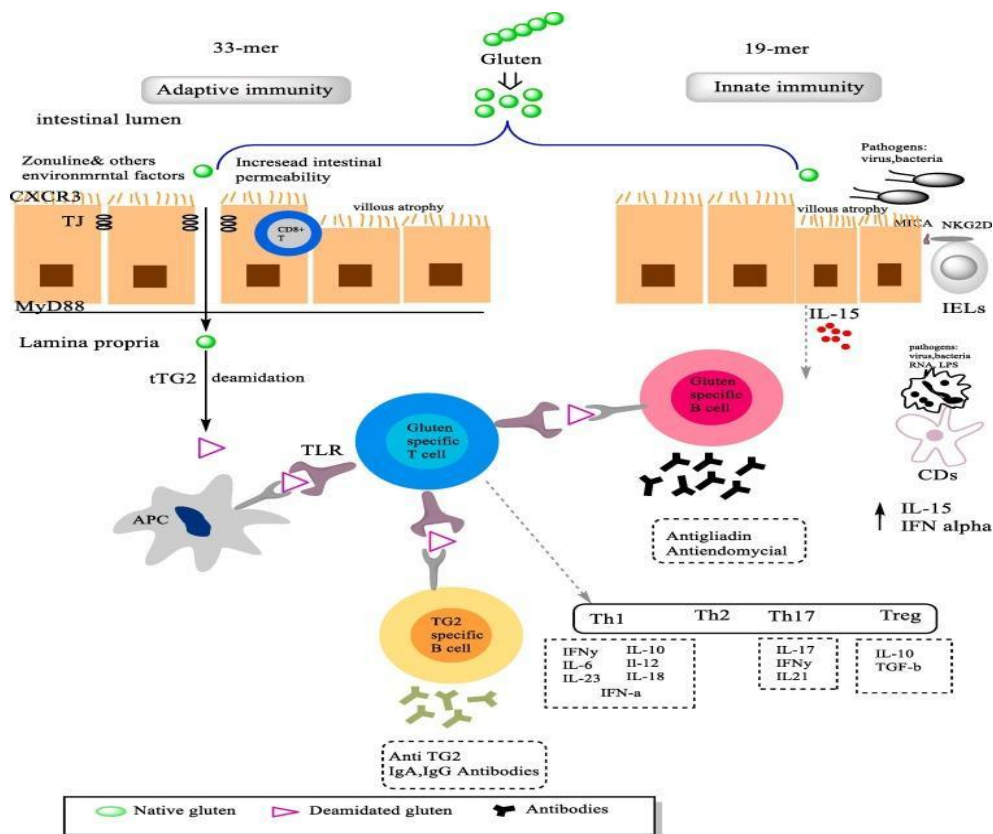


Figura 1. Fisiopatología de la EC (9)

1.3 Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas son las que hacen sospechar sobre la existencia de EC (3). Su presentación es muy heterogénea y puede variar en niños y en adultos (8).

En niños, las características clínicas varían significativamente en función de la edad (6). Los bebés suelen presentar la forma clásica de enfermedad celíaca que incluye un síndrome de malabsorción con diarrea, distensión abdominal, vómitos, pérdida de peso, fallo en el crecimiento, irritabilidad y apatía. Con mayor edad y en la adolescencia, es más frecuente la manifestación de la enfermedad en forma no clásica cuyos signos y síntomas más frecuentes son: talla baja o retraso en la pubertad, retraso de la menarquía, anemia ferropénica resistente al tratamiento de la misma, irregularidades menstruales, raquitismo, cefaleas, alteraciones en el carácter, hipoplasia del esmalte y distensión abdominal. También se puede encontrar dermatitis herpetiforme, manifestación cutánea de la EC que es más frecuente en niños más mayores, adolescentes o adultos jóvenes (8).

En adultos, la presentación de la enfermedad se aleja del patrón clásico ya descrito y la mayoría de las personas no muestran un cuadro de malabsorción con diarrea y pérdida de peso. Síntomas como dispepsia, flatulencia, trastornos en el ritmo y consistencia de las deposiciones (tanto diarrea como estreñimiento) deberían hacer sospechar el padecimiento de la enfermedad, más aún si no se responde a los tratamientos convencionales y, especialmente, si existen antecedentes familiares de primer grado o de otras enfermedades autoinmunes como Hipotiroidismo de Hashimoto, Diabetes Mellitus tipo 1, enfermedad hepática autoinmune o cromosomopatías como el Síndrome de Down o de Turner. Otros síntomas extraintestinales que deberían suscitar la sospecha clínica son: niveles bajos de vitamina D₃, B₁₂ y folato que no puedan ser explicados por otra causa, aftas recurrentes, abortos frecuentes o infertilidad de origen inexplicable, anemia ferropénica, elevación de transaminasas no justificable, osteopenia y osteoporosis de origen no declarado, neuropatía periférica o ataxia, y astenia o pérdida de peso que no se acompañen de depresión u otras causas (6).

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se realiza de acuerdo con manifestaciones clínicas, pruebas serológicas, genéticas y datos histopatológicos. Para su correcto diagnóstico, es de suma importancia que los pacientes estén consumiendo gluten antes de las pruebas para garantizar que los resultados serológicos e histológicos no se vean afectados. Para ello, la ingesta mínima de gluten necesaria es de 10 g al día (equivalente a cuatro rebanadas de pan) durante 6 semanas (6).

En niños con sospecha clínica deben realizarse pruebas serológicas de anticuerpos de tipo inmunoglobulina A (IgA) frente a la transglutaminasa 2 tisular (antiTG2-IgA). La prueba antiTG2-IgA tiene máxima sensibilidad para la EC (>95%) y una especificidad del 90%. Deben valorarse simultáneamente los niveles totales de IgA en sangre para descartar un déficit selectivo, hecho que afecta al 2-3% de los pacientes celíacos. En caso de deficiencia de IgA se deben solicitar pruebas serológicas de anticuerpos de tipo IgG frente a la transglutaminasa 2 tisular (antiTG2-IgG). De acuerdo con las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), las biopsias intestinales solo pueden omitirse en niños y adolescentes que presenten una sintomatología clara; con niveles de anti-TG2 ≥ 10 veces el valor de referencia en dos momentos diferentes y se confirme la positividad de anticuerpos antiendomisio (antiEMA) (6).

Igualmente, en adultos, se recomienda que la prueba de cribado de primera línea sea la medición en sangre de antiTG2-IgA, junto con la concentración total de IgA. Cuando se detecta una deficiencia de IgA se deben de analizar los niveles de antiTG2-IgG, antiEMA-IgG y péptidos frente a la gliadina desamidada-IgG. La biopsia duodenal es fundamental para el diagnóstico en adultos con sospecha de EC y se recomienda su realización para la confirmación diagnóstica (4). Los hallazgos histopatológicos característicos detectados en la biopsia son: el aumento en el número de LIEs, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria. La valoración del daño histológico se hace sobre la base de los criterios de Marsh-Oberhuber, los cuales informan acerca del grado de lesión presente en las vellosidades del intestino delgado (Figura 2) (8). De acuerdo con esta clasificación se establecen los siguientes grados: Marsh 0 (mucosa preinfiltrativa); Marsh 1 (incremento de >25% LIEs); Marsh 2 (hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total) (6). No obstante, la atrofia vellositaria es característica, pero no específica, de la EC pues también se relaciona (sobre todo las lesiones de tipo Marsh 1) con otras afecciones como la infección por *Helicobacter pylori*, el consumo recurrente de AINE y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), entre otras. Por ello, es importante considerar el contexto clínico y el resto de pruebas complementarias realizadas. La regresión de los síntomas y el descenso de los niveles de antiTG2-IgA permiten confirmar el diagnóstico (8).

Algunos pacientes adultos, pueden presentar EC sin atrofia (Marsh 1 y 2) o atrofia vellositaria con serología negativa. En estos casos, el diagnóstico diferencial se puede apoyar en técnicas más específicas como el estudio del linfograma intraepitelial por citometría de flujo, el cual analiza las subpoblaciones de LIEs en la mucosa duodenal. El aumento de los linfocitos que expresan receptores $\delta\gamma$ (> 10%) y el descenso de linfocitos CD3 – (< 10%) caracteriza el patrón denominado “linfograma celíaco” y muestra una elevada precisión diagnóstica de EC (1,6).

Por último, mencionar que una prueba genética positiva para los alelos de riesgo HLA DQ2/DQ8 se considera un factor determinante pero no suficiente para el desarrollo de la EC ya que hasta el 30-40% de la población general es positivo para DQ2 y/o DQ8 y solo un 2-3% desarrolla la enfermedad. Por otra parte, el resultado negativo descarta la posibilidad de padecer EC con un 99% de probabilidad (8).

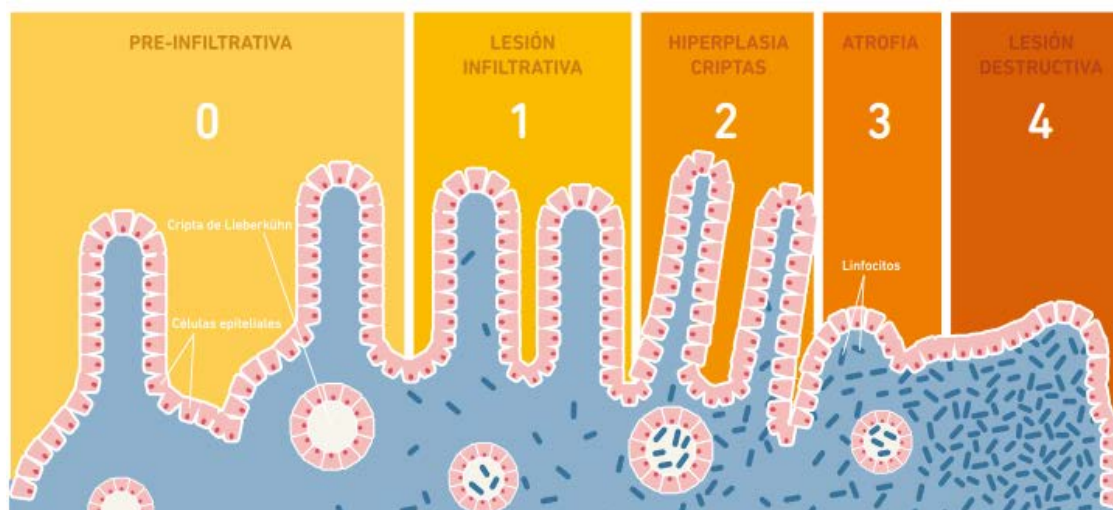


Figura 2. Clasificación de los niveles de atrofia vellositaria (escala de Marsh) (8).

1.5 Tratamiento

El único tratamiento válido y efectivo para la EC es una DSG estricta para toda la vida ya que el consumo de gluten en pequeñas cantidades activa la respuesta inmune y produce daño en el epitelio intestinal de las personas celiacas (8). De esta forma, se espera una mejoría de los síntomas clínicos en cuestión de semanas, una reducción de los marcadores serológicos y una recuperación completa de la AV que, en algunos casos, puede tardar hasta 2-5 años (“respondedores lentos”) en adultos y un año en niños (1,3).

La dieta de exclusión debe ser equilibrada, basada en alimentos frescos y lo menos procesados posible y cubrir las necesidades nutricionales específicas del paciente. Requiere la retirada total del gluten presente en productos alimenticios a base de trigo, centeno, cebada, espelta y kamut. Los alimentos permitidos son aquellos naturalmente libres de gluten como legumbres, frutas y verduras, tubérculos, carne, pescado, huevos y productos lácteos sin procesar así como cereales sin gluten (arroz, maíz, quinoa, amaranto, mijo, etc). También se consideran seguros los productos sustitutos de alimentos a base de trigo, fabricados sin gluten o con un contenido menor a 20 ppm, según lo indicado por la legislación europea (3,10).

La Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) (8) realiza una clasificación de los alimentos según su contenido en gluten, diferenciando dos categorías: genéricos y no

genéricos (Tabla 1). Los alimentos genéricos son aquellos que no contienen gluten por naturaleza. Los no genéricos se pueden subclasificar en:

- Convencionales: alimentos que por su procesado pueden ser contaminados con gluten al compartir las líneas de producción, embalaje, etc. con productos que contienen gluten.
- Específicos: tradicionalmente llevan gluten pero su composición ha sido modificada para ser aptos para personas celíacas.
- No aptos: alimentos que contienen cereales con gluten o derivados de los mismos.

Es esencial que el paciente celíaco sepa leer e interpretar el etiquetado de los alimentos y que se habitúe a revisar el listado de ingredientes y la composición nutricional de los productos que compra. La espiga barrada es el símbolo internacional sin gluten y certifica que los alimentos contienen, como máximo, 20 mg de gluten por kg de producto (20 ppm), según establece el Reglamento Europeo (UE) N° 828/2014. Por ello, los productos deben estar etiquetados con la mención 'sin gluten' o llevar la espiga barrada para garantizar el contenido de gluten dentro de los límites permitidos y la ausencia de contaminación cruzada. En este contexto, con respecto a la avena, cabe mencionar que si bien es cierto que la mayoría de personas celíacas pueden incluirla de manera segura en su alimentación sin tener efectos nocivos para su salud, un importante motivo de preocupación es la contaminación cruzada con el trigo, el centeno o la cebada durante el transporte, almacenamiento y tratamiento de los cereales. Por ello, la evidencia reciente sugiere que la mayoría de las personas con EC pueden ingerir avena siempre y cuando sea pura, certificada sin gluten y no se tome en grandes cantidades. Se recomienda incluirla tras los primeros seis meses de iniciar la DSG y con la supervisión de un especialista. Debe introducirse de forma gradual ya que su contenido en fibra es muy alto y su consumo podría dar lugar a síntomas gastrointestinales que podrían confundirse con los de la EC (5).

Aunque los productos no genéricos (convencionales y específicos) que contengan la mención 'sin gluten' son seguros, su composición nutricional no siempre es la más adecuada pues, en muchas ocasiones, el gluten se sustituye por grasas saturadas y azúcares (6). Por ello, se debe incidir en que las recomendaciones dietéticas para una DSG saludable deben ser similares a las de una dieta saludable habitual pero centrándose en alternativas sanas y seguras a los alimentos a base de cereales y sin abusar de aquellos altamente procesados (8).

GENÉRICOS	NO GENÉRICOS		
	Convencionales	No aptos	Específicos
Arroz, maíz, quinoa, amaranto, mijo, sorgo, teff y trigo sarraceno/alforfón	Platos preparados y precocinados Patatas prefritas congeladas Congelados rebozados y/o rellenos	Trigo, espelta, cebada, centeno, avena no certificada, triticale	Avena certificada sin gluten
Frutas frescas, congeladas, en almíbar, en compota y desecadas, a excepción de los higos secos	Higos secos	Pasta, harinas y almidones de dichos cereales	Pasta, harinas y almidones de cereales sin gluten
Verduras, hortalizas y tubérculos frescos, congelados y en conserva natural	Verduras y hortalizas cocidas	Pan, pan de molde y pan rallado	Pan, pan de molde y pan rallado sin gluten
Carnes y vísceras frescas o congeladas y conservas al natural, al ajillo y/o en aceite Cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra	Carnes procesadas y derivados cárnicos que no estén en el grupo genérico	Carnes empanadas o rebozadas	Carnes empanadas o rebozadas sin gluten
Pescado y marisco frescos o congelados y conservas al natural, al ajillo y/o en aceite	Sopas y caldos preparados Pastillas de caldo	Pescados empanados o rebozados	Pescados empanados o rebozados sin gluten
Huevos frescos, líquidos, deshidratados y/o cocidos	Snacks de aperitivo: kikos, pipas, palomitas, patatas fritas	Galletas, bollería y cereales de desayuno	Galletas, bollería, cereales de desayuno sin gluten
Leche y derivados lácteos: yogur natural, quesos (sin incluir el rallado), nata (excepto para cocinar) y mantequilla tradicional	Lácteos y derivados con sabores, cereales, frutas y aromas Mantequillas fáciles de untar y margarinas	Helados de barquillo y cucurucho	Helado de barquillo y cucurucho sin gluten
Legumbres secas y cocidas en conserva al natural (excepto lentejas y nunca a granel)	Lentejas crudas y cocidas	Levadura de cerveza Cerveza	Levadura de cerveza sin gluten Cerveza sin gluten
Frutos secos crudos con y sin cáscara	Frutos secos fritos o tostados Crema de frutos secos	Cualquier producto a granel	
Azúcar, miel y edulcorantes	Azúcar glass y aromatizantes		
Aceite de oliva, girasol y otras semillas	Salsas: tomate fruto, mayonesa, ketchup, mostaza, etc		
Aceitunas y encurtidos sin aliño	Aceitunas rellenas o con salsa		
Café en grano o molido Infusiones de plantas sin procesar	Infusiones a granel o con aromas Levadura química		
Sal, vinagre de vino Especias en rama, en grano y en hebra, siempre envasadas (no molidas)	Crema de vinagre Especias procesadas (molidas, trituradas, desecadas, mixes, etc) Condimentos y sazónadores		
Refrescos, gaseosas, vino y zumos de fruta	Chocolate a la taza, soluble e instantáneo Chocolates y bombones Crema de cacao Helados, granizados y horchatas Golosinas y caramelos		

Tabla 1. En verde se resaltan los alimentos genéricos y específicos permitidos por su ausencia de gluten. En amarillo se marcan los alimentos no genéricos convencionales como indicación de que podrían contener gluten debido a su procesado, por lo que siempre conviene consultar el etiquetado de estos alimentos. Por último, en rojo se resaltan los alimentos no aptos, pues contienen gluten.

Tabla modificada (8).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Proporcionar guías y directrices a los dietistas-nutricionistas para el conocimiento y el manejo integral de la enfermedad celíaca.

2.2 Objetivos específicos

- Conocer los parámetros que hay que considerar para evaluar el estado nutricional de pacientes celíacos antes y en el momento del diagnóstico.
- Considerar las ventajas e inconvenientes nutricionales de la dieta sin gluten junto con la importancia de su adherencia tras el diagnóstico.
- Conocer los sistemas para monitorizar la adherencia a la dieta sin gluten.
- Comprender los inconvenientes que comporta la retirada del gluten antes del diagnóstico de la enfermedad celiaca.
- Conocer el protocolo de actuación ante los pacientes no respondedores a la dieta sin gluten.
- Proporcionar información acerca de la reducción de costes que supone la intervención del dietista-nutricionista en el control y seguimiento de estos pacientes.

3. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión narrativa basada en la evidencia científica actual sobre el tema planteado.

Las bases de datos así como las palabras clave, la estrategia de búsqueda y el número de artículos consultados se reflejan en la tabla 2, según los diferentes apartados expuestos en el trabajo.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada base de datos, en todas se utilizaron las mismas palabras clave y descriptores booleanos. Además, conforme iba seleccionando artículos, me apoyaba en sus bibliografías para completar la búsqueda. Este es el caso del artículo seleccionado para el apartado 4.6, referente a la reducción de costes sanitarios.

Los criterios de inclusión y exclusión se describen a continuación:

1. Criterios de inclusión: artículos publicados los últimos 10 años (2014-2024), publicados en inglés o español, de texto completo, que sean revisiones o revisiones sistemáticas, artículos de publicación libre o en los que se pueda acceder a través de la Universidad de Zaragoza y artículos que presenten información general sobre la enfermedad celíaca, su diagnóstico y tratamiento nutricional.

La inclusión de los artículos se hizo mediante un enfoque escalonado: primero en función del título de los artículos, luego según los resúmenes de los mismos y, por último, mediante el cribado del texto completo de los artículos restantes.

De total de 419 artículos encontrados, 25 de ellos son los que se han seleccionado para obtener la información necesaria para realizar el trabajo, a los que se añaden 7 guías prácticas nacionales e internacionales, protocolos y manuales dedicados a la enfermedad celiaca; resultando 32 fuentes bibliográficas en total. De los artículos y guías seleccionados:

- 9 se utilizaron para realizar el apartado 1, referido a la Introducción.
- Para el apartado 4 (Resultados), se utilizaron los artículos restantes, junto con las guías y manuales, de la siguiente manera:
 - 7 para el apartado 4.1, referente a la valoración del estado nutricional
 - 10 para el apartado 4.2, referente a la dieta sin gluten y la adherencia
 - 7 para el apartado 4.3, relacionado con el seguimiento y el control
 - 5 para el apartado 4.4, referente a la retirada de gluten previa al diagnóstico

- 5 para el apartado 4.5, relacionado con el manejo de pacientes no respondedores
- 1 para el apartado 4.6, referente a la reducción de costes sanitarios

2. Criterios de exclusión: todos los artículos que no reunieran las condiciones establecidas en los criterios de inclusión y que no estuviesen ni en inglés ni en español.

Apartado	Base de datos	Palabras clave	Estrategia de búsqueda
1	PubMed Sciencedirect	- Celiac disease - Guidline - Pathophysiology	- Celiac disease AND pathophysiology - Guidline celiac disease - Guías españolas para la enfermedad celiaca (Google)
4.1	PubMed	-Nutrient Deficiencies - Celiac disease - Anemia - Diagnosis - Vitamin D - Osteoporosis	- (Nutrient Deficiencies) AND (celiac disease[MeSH Terms]) - ((anemia[MeSH Terms]) AND (celiac disease[MeSH Terms])) AND (diagnosis[MeSH Terms]) - ((vitamin D) OR (osteoporosis[MeSH Terms])) AND (celiac disease[MeSH Terms])
4.2	PubMed	- Gluten free diet - Dietitian - Celiac disease - Nutritional education - Grains	- Nutritional education OR dietitian AND celiac disease[MeSH Terms] - Gluten free diet AND grains - Follow up AND celiac patient
	Nutrients	- Adherence - Gluten free Diet	- Adherence AND gluten free diet
4.3	PubMed	- Follow up - Celiac patient - Dietitian	- Follow up AND celiac patient AND dietitian
	Nutrients	- Tools - Adherence - Gluten free diet	-Tools AND adherence gluten free diet
4.4	PubMed	- Remove - Gluten - Before - Diagnosis	- Remove gluten AND before diagnosis celiac disease
4.5	Pubmed	- Celiac disease - Guidline - Follow up - Nonresponsive	- Follow up AND celiac patient - (celiac disease[MeSH Terms]) AND (nonresponsive)
4.6	Pudmed	Extraído de la bibliografía del artículo: Simón E,et al. Nutrients. 2023	

Tabla 2. Bases de datos, palabras clave y estrategia de búsqueda.

4. RESULTADOS

4.1 Valoración del estado nutricional previa al diagnóstico

4.1.1 Deficiencias de micronutrientes

La enfermedad celíaca es una de las causas más comunes de malabsorción crónica debido a la lesión producida en el intestino delgado causante de la AV, la reducción de la superficie absorbente, la disminución de las enzimas digestivas y la consiguiente absorción deficitaria de micro y macronutrientes. En este sentido, las deficiencias nutricionales son altamente prevalentes en el momento del diagnóstico de la EC, tanto en población adulta como pediátrica. Las mayormente descritas son las relativas al hierro, la vitamina D, el calcio, la vitamina B₁₂, el folato y el zinc pudiendo dar lugar a la aparición de otras enfermedades importantes como la osteoporosis, la anemia o la depresión (Figura 3) (12).

La prevalencia de anemia ferropénica en pacientes recién diagnosticados es del 6 al 82% en población adulta y del 12 al 82% en población pediátrica (12). A menudo, este tipo de anemia representa el único signo clínico tanto en niños como en adultos que presentan formas subclínicas o atípicas de EC. De hecho, ocurre en alrededor del 46% de pacientes que presentan EC subclínica (2).

La causa fundamental de **anemia ferropénica** en la EC es la AV producida mayormente en el duodeno, lugar principal de absorción del hierro. Aún así, la razón por la que solo algunos pacientes con EC desarrollan este tipo de anemia no se comprende bien, pero puede estar relacionada con deficiencias en la expresión de algunas proteínas reguladoras fundamentales para la absorción de hierro en el enterocito (13).

La presencia de anemia ferropénica en el momento del diagnóstico se ha relacionado con una enfermedad más avanzada, una respuesta a la DSG más lenta y una peor recuperación de las lesiones de la mucosa intestinal, en comparación con pacientes celíacos sin anemia en el momento del diagnóstico. Además, cuando la anemia es el motivo principal en el que se presenta la EC, hay niveles superiores de anti-TG2 y mayor grado de AV, en comparación con los pacientes que presentan solo diarrea (13).

El tratamiento de esta forma de anemia consiste en una DSG y suplementos de hierro hasta que se hayan restablecido las reservas de mismo, lo que puede tardar hasta un año para la normalización de los niveles de hemoglobina y dos años para conseguir replecionar las reservas de hierro (13). No obstante, cabe destacar que, en algunos casos, la anemia ferropénica persiste

a pesar de adoptar una DSG debido a varios motivos. En primer lugar, una proporción significativa de pacientes persiste con AV y las pequeñas exposiciones inadvertidas al gluten podrían ser un factor que contribuya a este hecho en personas altamente sensibles. En segundo lugar, existe la anemia refractaria a la suplementación oral con hierro, a pesar de la recuperación de la mucosa duodenal, debido a alteraciones ultraestructurales y/o moleculares de los enterocitos y a microvellosidades irregulares o ausentes después de adoptar una DSG (13).

La deficiencia de **vitamina B₁₂** se ha descrito entre el 5% y el 19% de los pacientes con EC no tratada y el déficit de vitamina B₉ entre el 11% y el 75%, en pacientes adultos, y entre el 14 y el 31% en niños (12). En el caso de la vitamina B₁₂, no se conoce el origen de su déficit en la EC, pues su absorción se produce en el íleon terminal y no proximal, pero algunas de las causas podrían incluir la disminución del ácido gástrico, el sobrecrecimiento bacteriano (SIBO, por sus siglas en inglés), la gastritis autoinmune o quizás una disfunción ligera del intestino delgado distal. Por último, la malabsorción de **vitamina B₉** es frecuente en las enfermedades que afectan al intestino delgado ya que se absorbe fundamentalmente en el yeyuno. La deficiencia de folato generalmente se presenta como anemia macrocítica y megaloblástica pero la concomitancia con la anemia microcítica debida a la deficiencia de hierro que aparece en la EC podría dar lugar a resultados atípicos en pacientes con falta de folato y vitamina B₁₂ haciendo que la anemia megaloblástica causada por su déficit no se presente con la macrocitosis característica y aparezca un cuadro dismórfico resultante de las dos formas de anemia. Por ello, los niveles de homocisteína en sangre pueden ser útiles para diagnosticar la deficiencia de folato en estos pacientes (13).

En cuanto a la **vitamina D**, se han encontrado deficiencias entre el 5 y el 88% de los pacientes adultos no tratados (12). Se ha evidenciado una fuerte relación entre la baja densidad mineral ósea (DMO) y la EC. Las alteraciones óseas patológicas incluyen osteopenia y osteoporosis y son debidas a deficiencias de calcio y vitamina D, por malabsorción, y a la inflamación crónica con secreción de citocinas proinflamatorias. Un metaanálisis reciente informó que entre el 30% y el 60% de los pacientes recién diagnosticados con EC muestran una DMO baja y entre un 18% y un 35% tienen osteoporosis. Por lo tanto, la EC se considera un factor de riesgo secundario de osteoporosis (14).

Es importante destacar que no sólo los nutrientes medidos con mayor frecuencia son deficientes sino que también otros menos estudiados, como el zinc, parecen ser deficitarios con frecuencia en pacientes con EC activa. En este punto, se encontró una deficiencia de zinc en el 67% de los pacientes con EC no tratada (12).

Además de las pruebas para detectar deficiencias de micronutrientes, la revisión de la dieta por parte de un D-N tanto en el momento del diagnóstico inicial como después de comenzar una DSG es útil para identificar posibles deficiencias de nutrientes (5).

4.1.2 Deficiencias de macronutrientes

Los macronutrientes y la ingesta de energía suelen estar desequilibrados en el momento del diagnóstico de EC. La falta de absorción contribuye a la pérdida de peso y a otros síntomas y signos inespecíficos relativos a problemas en el crecimiento, baja estatura y poca ganancia de peso en niños. No obstante, en las últimas décadas, ha habido un cambio en la presentación clínica de la EC pasando del cuadro clásico de malabsorción a una presentación no clásica con síntomas más leves e inespecíficos (13). Actualmente, alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados no tienen manifestaciones clásicas y refieren con predominio síntomas extraintestinales (15). En este contexto, se conoce que entre el 20% y el 40% de los pacientes recién diagnosticados tienen incluso sobrepeso (Índice de Masa Corporal [IMC] > 25 kg/m²) y, aunque la prevalencia de obesidad parece menor que en la población general, actualmente hasta un 13% de los diagnosticados presentan obesidad (4).

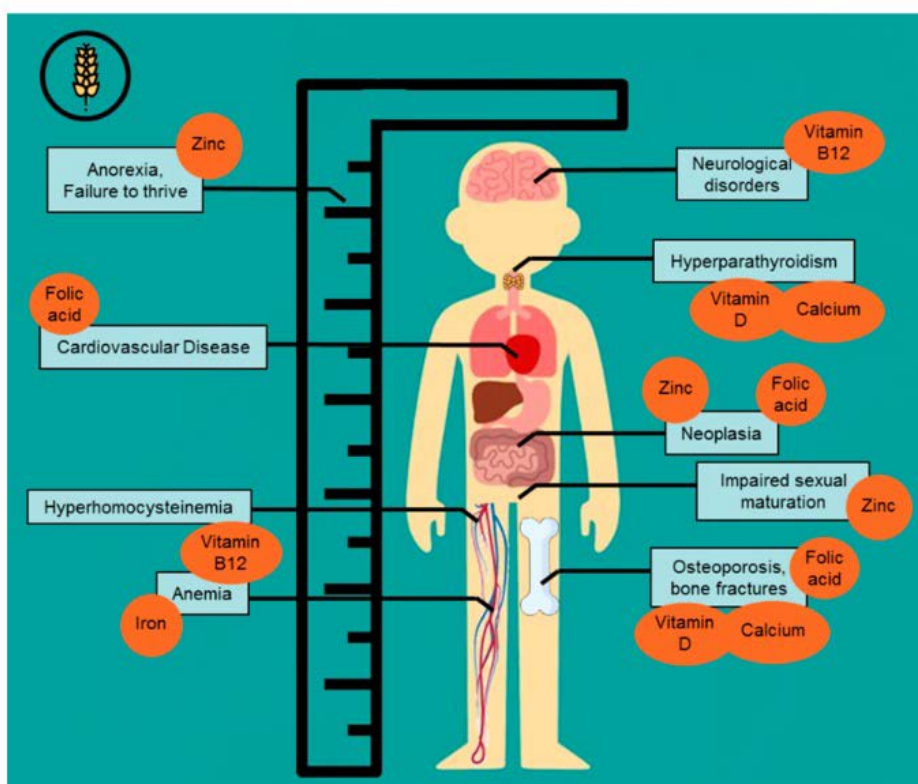


Figura 3. Comorbilidades asociadas con las deficiencias nutricionales de la EC (12).

4.2 Dieta sin gluten

4.2.1 Ventajas e inconvenientes a nivel nutricional

El cumplimiento estricto de una DSG es fundamental para mejorar la mucosa duodenal, resolver los síntomas y, al mismo tiempo, reducir complicaciones a largo plazo de tipo malabsortivo (anemia y osteoporosis) y/o neoplasias malignas. Sin embargo, aunque conceptualmente parezca simple, evitar completamente el gluten de la dieta no es sencillo ya que no solo implica eliminar los cereales y los productos que lo contienen, sino también las fuentes ocultas del mismo presentes en los productos alimenticios comerciales. Así pues, la contaminación cruzada induce de forma habitual a transgresiones involuntarias de gluten que mantienen la AV y las consiguientes deficiencias nutricionales entre las personas con EC después de, teóricamente, llevar a cabo una DSG estricta (16).

Además, los hábitos alimentarios tienen un importante papel en el estado nutricional de la población celíaca, pues su alimentación no solo debe ser libre de gluten sino también equilibrada y cubrir todos los requerimientos energéticos y nutricionales. La literatura al respecto sugiere que se repiten varios patrones de desequilibrio en el perfil nutricional de las dietas sin gluten llevadas a cabo por pacientes con EC. Los estudios coinciden en señalar que estas dietas se caracterizan por la baja ingesta de cereales, frutas y verduras, el exceso de carne y derivados y la sustitución de productos integrales de cebada, centeno y trigo por productos específicos sin gluten (PSG). Estos últimos han demostrado tener menor valor nutricional en comparación con sus homólogos con gluten y su consumo está asociado con una mayor ingesta de grasas, especialmente saturadas y trans; azúcares refinados, fósforo y sal, quedando desplazada la ingesta de fibra, hidratos de carbono complejos y proteínas (16,17). Todo ello se traduce en una mayor ingesta calórica asociada al desarrollo de trastornos metabólicos como la obesidad, dislipemia, gota, diabetes, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. Además, el alto consumo de grasas junto con la baja ingesta de fibra puede llevar a la persistencia de síntomas tales como el hinchazón o las deposiciones anormales en algunos pacientes que cumplen estrictamente con una DSG (18).

Igualmente, una DSG puede conllevar un menor aporte de vitaminas y minerales como: hierro, magnesio, selenio, vitamina D y vitaminas del grupo B, entre otros; pero, por lo general, es posible obtener las cantidades diarias recomendadas de todos los micronutrientes en pacientes con EC que siguen correctamente una DSG. Para ello, los alimentos no procesados, como frutas, verduras, legumbres, carne y pescado, proporcionan minerales y vitaminas esenciales que pueden ayudar a aportar las dosis diarias necesarias de los mismos y mejorar algunas deficiencias de micronutrientes que siguen presentes en personas que adoptan una DSG. Dicha

persistencia en los déficits de micronutrientes sugiere que las carencias de los mismos no se deben únicamente a la malabsorción sino que también pueden asociarse a la limitación en la variedad de alimentos y a la falta de fortificación de los PSG (17). En este aspecto, se debe dar especial importancia al valor nutricional de los cereales y PSG alternativos a las opciones habituales sin gluten, pues modificar los cereales que componen la DSG contribuye a mejorar el perfil nutricional de la misma. El arroz, el maíz y la patata, así como sus harinas y almidones, son las alternativas más comunes utilizadas para la sustitución de cereales y productos con gluten. Los cereales menores, llamados así porque son menos comunes y se cultivan en pequeñas regiones del mundo; como el teff, el mijo, el sorgo, el fonio y el arroz salvaje, y los pseudocereales que producen pequeñas semillas parecidas a los granos -trigo sarraceno, quinoa y amaranto en grano- están permitidos y, junto con otros granos, semillas y legumbres aportan a la DSG mayor variedad y valor nutricional debido a su interesante contenido en proteínas, carbohidratos complejos, fibra, y compuestos bioactivos (vitaminas y antioxidantes) (19).

Así pues, y a modo de conclusión, las recomendaciones dietéticas para una DSG saludable deben ser similares a las de una dieta saludable habitual pero centrándose en alternativas sanas y seguras a los alimentos a base de cereales y sin abusar de aquellos altamente procesados. Debe basarse en el consumo de alimentos frescos, sin procesar y naturalmente libres de gluten; frutas y verduras, proteínas preferiblemente de origen vegetal, legumbres, cereales integrales, tubérculos y frutos secos. Los azúcares añadidos deben limitarse al 5-10% de la ingesta calórica diaria. Se debe hacer hincapié en incluir grasas monoinsaturadas saludables (aceite de oliva virgen extra, aguacate y frutos secos) y ácidos grasos omega 3 (lino, pescado azul y frutos secos). La sal debe reducirse a menos de 5 g diarios (20) (Figura 4).



Figura 4. Ejemplos de platos saludables, según las recomendaciones dietéticas comentadas (8).

4.2.2 Adherencia a la dieta saludable sin gluten

Los estudios reflejan datos muy variables sobre la adherencia a la DSG, entre un 42 y un 91%, lo que pone de manifiesto que un porcentaje considerable de pacientes celíacos no cumple estrictamente con las pautas del tratamiento (21). Además, entre el 36% y el 55% de los pacientes no consiguen la recuperación de la mucosa duodenal, a pesar de considerar que su adherencia a la DSG es correcta. Este hecho se ha relacionado con exposiciones al gluten involuntarias e inadvertidas vinculadas a la falta de educación nutricional y concienciación de los pacientes sobre su enfermedad; con la pluralidad de productos que contienen gluten, así como con la desinformación y las variaciones en el etiquetado de los alimentos (22). Las transgresiones involuntarias son claramente más frecuentes que las intencionadas (23).

Como se ha comentado anteriormente, ya que el tratamiento de la EC es únicamente conductual, es esencial identificar los factores relacionados con la adherencia a la dieta junto con los posibles impedimentos para el cumplimiento de la misma. Los factores vinculados a la adherencia a la DSG son numerosos e incluyen variables a nivel intrapersonal (datos demográficos como la edad, los ingresos, el tiempo desde el diagnóstico, la sintomatología asociada; así como el conocimiento, las actitudes y la autosuficiencia del paciente); a nivel interpersonal (pertenecer a un grupo de apoyo) y a nivel comunitario (ubicación geográfica de residencia) (24).

La edad es un factor significativo en la predicción de la adherencia a la dieta siendo, generalmente, menor en la infancia (24). En la adolescencia se suelen presentar problemas en el seguimiento de la DSG debido al miedo al aislamiento y a la estigmatización social, mientras que la edad avanzada en los adultos se relaciona con un mejor cumplimiento de la dieta (21). En cuanto a las minorías étnicas, también parecen tener mayor riesgo de incumplimiento. El nivel de educación también se ha relacionado con la adherencia a una DSG, demostrándose un mayor seguimiento de la DSG con un alto nivel educacional (23).

Otro factor importante en la baja adherencia a la DSG es la falta de conocimiento acerca de los alimentos que contienen gluten, lo cual se asocia inversamente con el seguimiento de la dieta. En el mismo contexto, la capacidad para leer e interpretar el etiquetado nutricional es una habilidad fundamental que los pacientes celíacos deben de dominar y que favorece el correcto cumplimiento de la dieta. El precio más elevado de los alimentos dietéticos sin gluten también se considera una barrera adicional que compromete la adherencia, pues diferentes estudios encontraron una diferencia en los precios de entre un 183% y un 334% más que los productos análogos con gluten. Además, pese a que en las últimas décadas el mercado de alimentos certificados sin gluten ha crecido enormemente, no se encuentran en todos los sitios y los

pacientes con EC todavía tienen dificultades para comprarlos. Su acceso también sigue siendo limitado en comedores, escuelas y guarderías o durante los viajes, hecho que supone un impedimento para el cumplimiento de la DSG (23). Por otra parte, estos pacientes presentan dificultades y desconfianza a la hora de comer fuera de casa y la contaminación cruzada así como la vergüenza de pedir alimentos sin gluten y la esperanza de que el gluten ocasional no sea dañino complica el seguimiento (25).

Contar con grupos de apoyo para la población celíaca, como las Asociaciones, también se relaciona con una mayor adherencia a la DSG ya que ofrecen consejos prácticos y refuerzan conceptos sobre los alimentos y la dieta sin gluten (23).

4.3 Seguimiento y control de la adherencia a la dieta sin gluten

El manejo integral del paciente con EC requiere de un equipo coordinado y multidisciplinar que incluya un gastroenterólogo para su diagnóstico y atención médica, un D-N especializado para la orientación correcta sobre la DSG, su supervisión y seguimiento; y un psicólogo clínico para el apoyo psicológico del paciente. No hay que olvidar que llevar una DSG puede tener un impacto en la calidad de vida del paciente, pues seguir este tipo de dieta supone un cambio que no es factible para todas las personas y podría acompañarse de una sensación de aislamiento y presión social. Las Asociaciones dirigidas a estos enfermos también ofrecen apoyo, defensa y mejora del aprendizaje. El papel del médico de cabecera se basa en el seguimiento y el cuidado coordinado con el resto de profesionales (Figura 5) (24). Si bien es cierto que este sería el ideal de atención integral para estos pacientes, muy pocas Unidades de asistencia sanitaria disponen de D-N especializados, lo que constituye una importante barrera en la adecuada enseñanza y orientación de la dieta de estos pacientes (22).

Adicionalmente, la atención guiada vía telemática que se desarrolló durante la pandemia de COVID-19 (2020-2023) debe evaluarse para comprobar si beneficia a los pacientes, interviniendo en la mejora de su calidad de vida y el cumplimiento de la DSG (26). En este sentido, se ha demostrado que diferentes aplicaciones on-line son eficaces para mejorar notablemente la adherencia y representan un recurso prometedor para las personas con EC, pues la intervención on-line mostró una adherencia a la dieta sin gluten significativamente mayor en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control (23). Además, el seguimiento regular telefónico de pacientes celíacos también se ha asociado con una mejor adherencia a la DSG. Por todo ello, se requieren más investigaciones futuras que profundicen sobre el uso óptimo de tecnologías no presenciales para mejorar el seguimiento y la adherencia a la DSG (26).

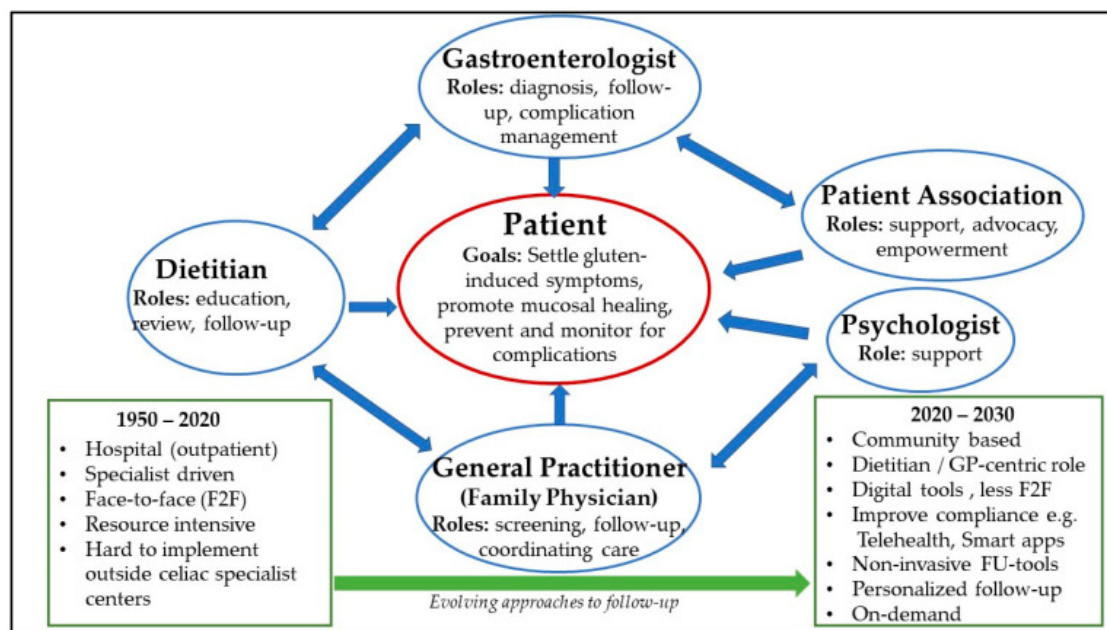


Figura 5. Enfoque multidisciplinar en el manejo de la EC y evolución en los métodos de seguimiento (24).

Tras el diagnóstico, es importante comprobar que existe un seguimiento correcto de la DSG para prevenir los síntomas persistentes y revertir el daño en la mucosa intestinal. Para ello, las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca (ESsCD) inciden en realizar revisiones sistemáticas en los pacientes diagnosticados, coincidiendo con las directrices del Colegio Americano de Gastroenterología (CAG). En dichas revisiones se debe evaluar y reforzar la adherencia a la DSG, comprobar el estado nutricional del paciente, así como controlar las posibles complicaciones que pueden aparecer (26). Aunque la frecuencia recomendada en las revisiones de seguimiento es de 3 a 6 meses en los recién diagnosticados y de 1 año en los pacientes que se encuentran estables, sin sintomatología, con normalización serológica y una buena adherencia a la DSG; el seguimiento a intervalos más frecuentes (4 revisiones al año) ha demostrado la mejora de la adherencia a la DSG, con la consiguiente mejora histológica (22).

Si bien, no existe un método de referencia para medir la adherencia a la DSG, ésta puede evaluarse a través de diferentes enfoques involucrando a diversos profesionales sanitarios. Las herramientas actuales para su evaluación son: las visitas de seguimiento realizadas por un D-N, el uso de cuestionarios estructurados, las consultas médicas para la evaluación clínica, la serología específica de EC y la determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP), así como la biopsia duodenal, la cual se sugiere sólo en ciertos casos como en pacientes con síntomas persistentes o recurrentes sin otra explicación aparente (23).

4.3.1 Visitas de seguimiento por un dietista-nutricionista

En lo referente al seguimiento dietético, es importante tener en cuenta que entre el 25% y el 40% de los pacientes no reciben información dietética y, a menudo, pierden su seguimiento en la atención primaria (24). Se observó que sólo entre el 3,3% y el 15% de los pacientes habían acudido a un D-N entre uno y cinco años después del diagnóstico. Además, los pacientes con EC no siempre están interesados en los seguimientos dietéticos a largo plazo por la necesidad de acudir a las citas o porque les da vergüenza admitir que no siguen una DSG (18).

La evaluación y el seguimiento por un D-N es muy útil para identificar fallos en el conocimiento de la DSG o prácticas de riesgo que supongan transgresiones dietéticas (23). Un estudio reciente concluyó que un D-N especializado identificó significativamente un mayor número de pacientes que no seguían la DSG, en comparación con otros métodos de evaluación como el cuestionario de adherencia de Biagi, los cuestionarios auto-informados o la evaluación de la adherencia realizada por otros profesionales sanitarios (gastroenterólogos y enfermeras) (25). Otros estudios destacan la importancia de derivar a todos los pacientes diagnosticados de EC a un D-N para que sean correctamente informados sobre cómo llevar una DSG y, además, para mejorar sus patrones de alimentación, promover un estilo de vida saludable y estipular un tratamiento dietético que satisfaga las necesidades de macro y micronutrientes (28). Por el contrario, un estudio concluyó que la intervención de D-N expertos no puede ayudar a detectar exposiciones al gluten, pues la recuperación completa de la mucosa solo se logró en el 30% de los pacientes, a pesar de haberse realizado una intervención dietética exhaustiva, reforzada por los resultados de la repetición de la biopsia (27).

Actualmente, no existe una herramienta estandarizada que permita al D-N valorar de forma objetiva el cumplimiento de una DSG (22). Si bien se han desarrollado registros dietéticos como la Evaluación Dietética Estandarizada (SDE), relacionada con el riesgo de exposición al gluten y su consumo estimado, no se ha demostrado su validez externa. Además, medir la adherencia a la DSG a través de autoinformes realizados por los propios pacientes parece ser un método subjetivo y menos preciso porque el paciente puede que no registre, de manera intencionada, su consumo real de gluten; además de basarse en el conocimiento posiblemente limitado del paciente sobre la dieta y los alimentos sin gluten. Por otra parte, su cumplimentación requiere de mucho tiempo y presentan gran variabilidad entre ellos (23).

Por todo ello, se aconseja elaborar una historia dietética precisa acerca de los hábitos alimentarios del paciente que incluya (Figura 6): métodos de preparación de alimentos, ingredientes de platos elaborados, recipientes empleados, marcas de productos comerciales,

restaurantes que frecuenta, tiendas de alimentación donde compra; y cuestiones relacionadas con la contaminación cruzada, que permitan saber si el paciente identifica y evita las fuentes de exposición al gluten (22).



Figura 6. Diagrama sobre el contenido de la historia dietética.

Elaboración propia. Imágenes y vectores extraídos de Freepik: www.freepik.es

4.3.2 Cuestionarios estructurados

Se han propuesto diferentes cuestionarios como la Evaluación Dietética Estandarizada (SDE) y el Celiac Dietary Adherence Test (CDAT) (26).

La SDE se basa en una entrevista detallada que consta de tres partes (26):

1. Una entrevista nutricional que recoge la alimentación del paciente en las 24h o 3 días anteriores.
2. Un cuestionario sobre el etiquetado de los alimentos que comprende 28 productos a partir de los cuales el paciente debe determinar qué ingredientes y aditivos alimentarios pueden contener gluten. De esta forma se evalúa la capacidad del paciente para identificar el gluten en los alimentos.
3. Preguntas basadas en la lectura de las etiquetas de medicamentos, complementos dietéticos o productos cosméticos para comprobar si no contienen gluten.

Los resultados deben ser registrados por un D-N utilizando una escala Likert de 6 puntos distribuida del 1 al 6 de la siguiente manera: 1 punto: adherencia perfecta a la DSG; 2 puntos:

buen cumplimiento de la DSG; 3 puntos: cumplimiento adecuado de la DSG; 4 puntos: mala adherencia a la DSG; 5 puntos: muy mala adherencia a la DSG y 6 puntos: no sigue una DSG.

El CDAT es el único cuestionario creado y validado por un panel de expertos compuesto por gastroenterólogos, D-N, psicólogos y pacientes con EC. Permite una evaluación rápida de 7 preguntas que valoran: la sintomatología de la EC, la confianza en la eficacia del tratamiento, las razones que motivan al paciente a seguir una DSG, los conocimientos acerca de la patología, las conductas de riesgo asociadas y el grado de adherencia percibido. Los resultados de cada pregunta se registran en una escala Likert de 5 puntos y, la suma de los valores numéricos asignados, proporciona una puntuación que oscila entre 7 y 35 puntos que se distribuye de la siguiente manera: excelente adherencia a la DSG (7 puntos); muy buen cumplimiento de la DSG (de 8 a 12 puntos); adherencia insuficiente o inadecuada a la DSG (de 13 a 17 puntos), y adherencia deficiente a la DSG (>17 puntos) (26) (Tabla 3).

Tabla II. Traducción del cuestionario CDAT al castellano

Ítem	1	2	3	4	5
1. ¿Te has encontrado con poca energía en las últimas cuatro semanas?	En ningún momento	En pocos momentos	En algunos momentos	En muchos momentos	En todo momento
2. ¿Has tenido dolores de cabeza en las últimas cuatro semanas?	En ningún momento	En pocos momentos	En algunos momentos	En muchos momentos	En todo momento
3. Soy capaz de seguir la dieta sin gluten cuando como fuera de casa	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Término medio	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
4. Antes de hacer algo, valoro cuidadosamente las consecuencias	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Término medio	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5. No me considero un fracaso	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Término medio	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
6. ¿Qué importancia tiene para tu salud la ingesta accidental de gluten?	Muy importante	Importante	Término medio/ No estoy seguro	Poco importante	Nada importante
7. En las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has comido a propósito alimentos que contenían gluten?	0 (nunca)	1-2	3-5	6-10	> 10

Tabla 3. Cuestionario CDAT compuesto por 7 ítems evaluados en una escala Likert del 1 al 5.

Fuente: Fueyo Díaz R, et al. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2016; 108(3):138-144.

De manera alternativa, el cuestionario validado por Biagi incluye cuatro preguntas puntuadas del 0 al 4 (Figura 7). Una puntuación final de 0 o 1 puntos indica que el paciente no sigue una DSG estricta, mientras que una puntuación de 2 sugiere errores importantes que requieren reforzar la adherencia a la DSG. Una puntuación final de 3 o 4 puntos indica una tasa de adherencia alta a la dieta (25). Dicho cuestionario está diseñado para ser una herramienta rápida y sencilla para comprobar el correcto seguimiento de una DSG (23).

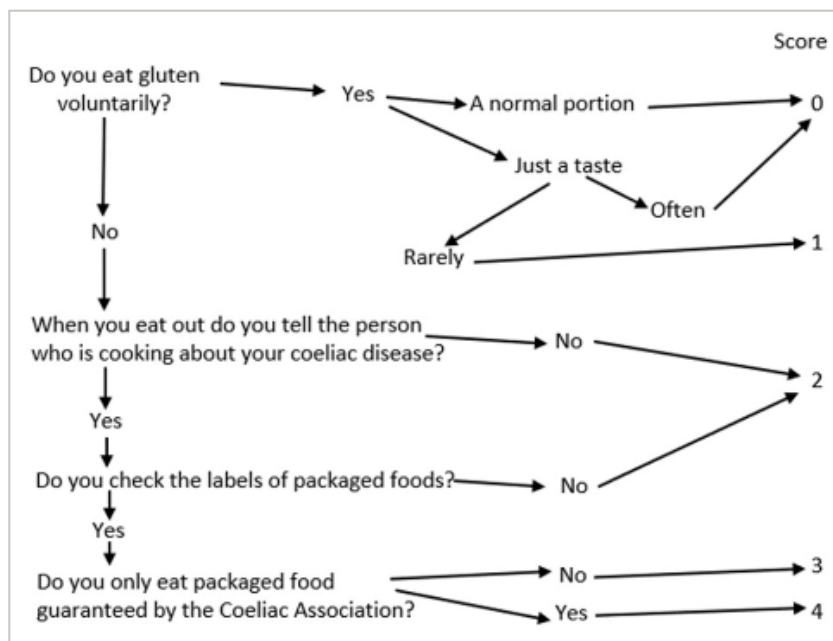


Figura 7. Cuestionario de puntuación de la adherencia Biagi (25). Pregunta 1: ¿toma gluten de forma voluntaria?

Pregunta 2: cuando come fuera de casa, ¿le informa a la persona que cocina sobre su enfermedad celiaca? Pregunta 3:

¿comprueba las etiquetas de los alimentos envasados? Pregunta 4: ¿consume solo alimentos certificados por la

Asociación de Celiacos?

Sin embargo, estos cuestionarios estructurados son subjetivos y no pueden identificar las transgresiones involuntarias que el paciente no puede detectar pues, se ha descrito que, el 30% de los pacientes consumen gluten de forma no intencionada y el 20% no son capaces de identificar la transgresión (22). En este sentido, estos cuestionarios pueden ser menos precisos que una evaluación dietética realizada por un D-N debido a la redacción de sus preguntas, pues posiblemente el D-N pueda realizar preguntas más detalladas acerca de la ingesta involuntaria de gluten (25). Por otro lado, tienen poca sensibilidad en la detección de AV, del 55% y del 25-33% para los cuestionarios CDAT y Biagi, respectivamente (22).

4.3.3 Evaluación clínica

Uno de los objetivos de la DSG es conseguir la remisión de los síntomas y mejorar la absorción intestinal de nutrientes. Sin embargo, la ausencia de síntomas no equivale a la ausencia de enteropatía, pues se ha visto que el 70% de pacientes con AV que persiste a los 2 años de iniciar la DSG carecen de síntomas. Así pues, en aquellos pacientes asintomáticos o con clínica escasa no es posible utilizar la respuesta clínica como indicador de adherencia a la dieta y recuperación de la mucosa (22).

No obstante, hay que tener en cuenta que, durante el seguimiento, los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales similares a los de la EC: dolor abdominal, diarrea,

meteorismo, dispepsia, etc. En este punto, es importante distinguir su causa: si son debidos a exposiciones recurrentes al gluten, asociadas a una mala adherencia a la DSG; a otras entidades asociadas o a mecanismos funcionales que pueden estar originados en parte por las modificaciones en las cantidades de fibra que conlleva la DSG (22).

Por tanto, la evaluación clínica realizada de forma regular puede ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente y a controlar el desarrollo de complicaciones asociadas pero carece de utilidad como herramienta de monitorización de la adherencia a la DSG (22).

4.3.4 Serología específica de EC

Los anticuerpos de la EC, especialmente los antiTG2-IgA, tienen gran valor diagnóstico debido a su alta especificidad y sensibilidad. Varios estudios han demostrado que tienen mayor precisión diagnóstica que otros marcadores serológicos, excepto en pacientes que presentan déficit de IgA en los que los anticuerpos anti-EMA y los anti-péptidos desaminados de gliadina tipo IgG tienen mayor precisión (22).

Los niveles serológicos son dependientes de la ingesta de gluten, por lo que se prevé un descenso de los niveles basales de los mismos hasta su normalización en torno a los 2-3 años de iniciar la DSG. Así pues, su disminución hasta la negativización informa de la reducción del consumo de gluten en la dieta (22). Sin embargo, la medición de anticuerpos específicos no se considera útil en la monitorización de la adherencia a largo plazo, una vez que los niveles de los mismos se han normalizado. Esto es así porque no se ha evidenciado que haya una relación entre los niveles de antiTG2 negativos y la ausencia de AV (27). Además, hay estudios que demuestran que una vez que se normaliza la serología no vuelve a positivarse en gran parte de pacientes que cometen transgresiones (22).

Por todo lo comentado, los valores serológicos no se consideran una herramienta fiable para la detección de la ingesta de pequeñas cantidades de gluten ni tampoco son indicadores de una recuperación de la AV (22,27). Además, en conjunto con otras técnicas, los datos muestran claramente que, durante el seguimiento, la serología y los cuestionarios dietéticos tienen una mala correlación con la recuperación de la mucosa y, por lo tanto, confiar únicamente en estos puede subestimar la actividad de la EC (23).

4.3.5 Péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces y orina

La determinación de GIP en heces y orina se considera una herramienta no invasiva y de gran utilidad para detectar la ingesta de gluten y verificar el cumplimiento de la DSG en pacientes con EC (23). Múltiples estudios han comparado la determinación de GIP en heces y orina con la valoración de las manifestaciones clínicas, los cuestionarios de adherencia y las pruebas serológicas, demostrando la mayor capacidad de los GIP para detectar transgresiones dietéticas de gluten (22), además de considerarla la mejor opción para confirmar la adherencia a la DSG debido a los altos valores de sensibilidad (94,4%) y valor predictivo negativo (96,8%) obtenidos en relación con los hallazgos de la biopsia duodenal (23).

Los GIP son resistentes a la digestión gastrointestinal y su cuantificación, en heces o en orina, indica de forma directa que el gluten ha pasado por el tracto digestivo y, por tanto, que ha sido ingerido, demostrando con ello su consumo voluntario o involuntario. Aunque parte de los GIP se eliminan por las heces, otra parte puede atravesar la membrana basolateral de los enterocitos, pasar a la circulación portal, alcanzar los riñones y excretarse por la orina, donde son igualmente medibles (22).

El tiempo entre el consumo de gluten y la detección de GIP en heces varía entre 1 y 3 días, con un tiempo máximo de detección de 7 días. En orina, la mayor concentración de GIP se detecta en las primeras 3-9 h tras la ingesta y, aunque después la probabilidad de detección es baja, se ha descrito su presencia en algunos casos hasta 36 h después. Teniendo esto en cuenta, el Protocolo de Manejo de GIP de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC) (22) propone una serie de consideraciones para la recogida de muestras:

- En heces, se recomienda analizar dos muestras separadas 2-3 días, incluyendo un día entre semana y un día que refleje la ingesta del fin de semana. Por ejemplo: lunes-jueves o martes-sábado, y si no fuera posible debido al estilo de vida del paciente o a sus hábitos alimenticios, otra posibilidad sería, por ejemplo, miércoles-domingo.
- En orina, se recomienda la recogida, previa a la revisión médica, de 3 muestras a lo largo de la semana: 2 muestras entre semana y una el fin de semana, con el mismo objetivo propuesto que en las muestras de heces. Así, un esquema posible sería: lunes-miércoles-sábado noche o domingo por la mañana. También se recomienda que se recoja la primera orina de la mañana ya que está más concentrada y existe una relación inversa entre la detección de GIP y la cantidad de líquido ingerido.

Una vez recogidas las muestras, tanto de heces como de orina, se recomienda mantenerlas en el congelador a -20 °C hasta su traslado al hospital.

En los pacientes recién diagnosticados se debería realizar una revisión a los 3 y a los 6 meses posteriores al diagnóstico, debido a la dificultad en la adaptación y el aprendizaje que implica la DSG durante el primer año. En estos casos, la realización conjunta de GIP y serología al inicio del seguimiento permite guiar y orientar tanto a pacientes como a especialistas sobre la adherencia a la DSG. Así pues, la disminución de los niveles serológicos acompañada de la persistencia de GIP es indicativo de que la ingesta de gluten ha sido reducida pero sin haber todavía una correcta adherencia a la dieta; lo que refiere la necesidad de un refuerzo en la educación nutricional, preferiblemente llevado a cabo en consultas dietéticas especializadas, que consolide la adherencia del paciente a la DSG. Por el contrario, las determinaciones negativas de GIP en heces u orina reflejan una correcta adherencia estimándose una tendencia natural en los niveles de anticuerpos hacia la normalización y eliminando así la posible ansiedad y estrés que pueda referir el paciente al no haberse negativizado los niveles de anticuerpos (22) (Figura 8).

A medio plazo, en los pacientes con EC bien documentada que sigan una DSG, se deben realizar determinaciones semestrales de GIP. Si no se detectan GIP en ninguna de las muestras durante un año, se confirmará la correcta adherencia del paciente a la dieta. Aquellos pacientes que sean asintomáticos, tengan una serología normalizada, recuperación de la mucosa y ausencia de GIP en las revisiones médicas sucesivas durante 2 años, el seguimiento pasará a ser anual, adelantando la determinación de GIP siempre y cuando haya cambios en la situación clínica del paciente antes de la revisión anual (22).

Por lo contrario, la detección de GIP en alguna de las muestras indicará la necesidad de reforzar la adherencia a la DSG, así como valorar la posibilidad de que exista lesión histológica duodenal. Los GIP en heces también servirán para asegurar una buena adherencia a la dieta en pacientes no respondedores a la misma, lo que dará cabida a plantear si los síntomas se deben a entidades asociadas. En caso de no ser así, se deberá considerar el hecho de realizar una biopsia duodenal, lo que orientará, en ausencia de enteropatía, hacia un origen funcional de los síntomas. Sin embargo, en caso de existir AV, se deberá volver a revisar el diagnóstico de EC, la presencia de otras causas de atrofia o de enfermedad celiaca refractaria (ECR) (22) (Figura 9).

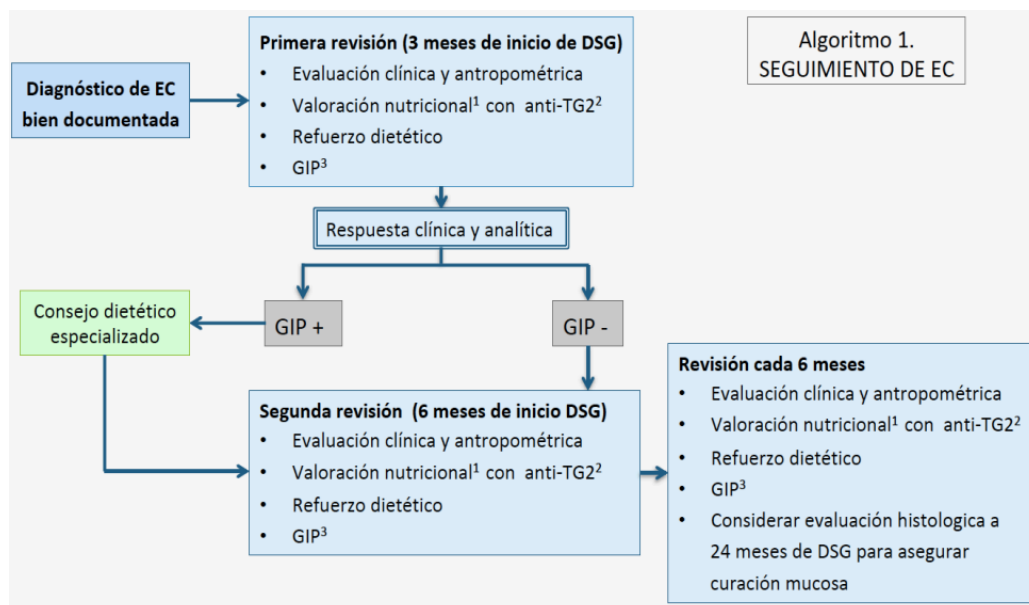


Figura 8. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celiaca. ¹Hemograma, bioquímica general, coagulación, metabolismo del hierro, calcio, fósforo, hormona 20 tiroidea, ácido fólico, magnesio, zinc y vitaminas A, E, B y D. ²Determinación de anticuerpos anti-TG2 hasta su negativización. ³Recogida de 3 muestras de orina o 2 muestras de heces según el esquema propuesto. Fuente: Proyecto PRODIGGEST. Protocolo para la determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) como método para evaluar la adherencia a la dieta sin gluten en los pacientes con enfermedad celiaca.

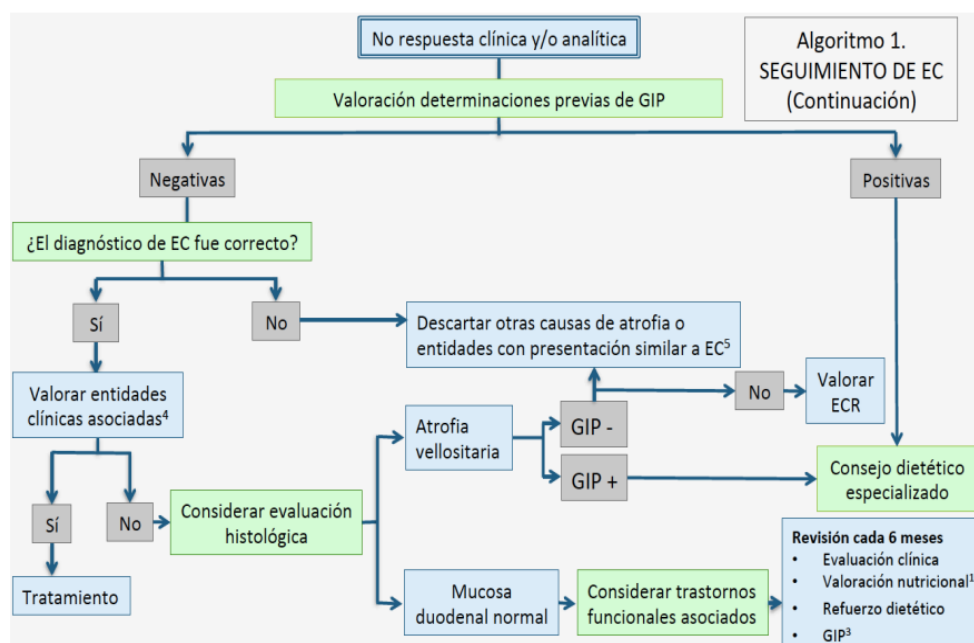


Figura 9. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celiaca (continuación). ⁴Giardiasis, SBI, colitis microscópica, insuficiencia pancreática exocrina, intolerancia a lactosa/fructosa/sorbitol, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable. ⁵Giardiasis, enteropatía autoinmune, inmunodeficiencia común variable, mastocitosis, enfermedad de Crohn, fármacos (Olmesartán), enfermedad de Whipple. Fuente: Proyecto PRODIGGEST. Protocolo para la determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) como método para evaluar la adherencia a la dieta sin gluten en los pacientes con enfermedad celiaca.

4.3.6 Biopsia intestinal

La AV es el *gold standard* para el diagnóstico de EC y, por lo tanto, la curación de la mucosa se considera un indicador óptimo de respuesta a la DSG. Para su valoración se precisa de la realización de una endoscopia oral con la toma de biopsias duodenales parcheadas, técnica de bajo riesgo pero invasiva (22).

Actualmente, las principales guías internacionales sobre EC no recomiendan volver a realizar una biopsia duodenal en todos los pacientes celíacos pero sí en aquellos con síntomas persistentes a pesar de comprobarse el seguimiento estricto de la DSG. Sin embargo, se conoce que la persistencia de AV ocurre frecuentemente en pacientes asintomáticos por lo que es fundamental saber identificar, mediante técnicas no invasivas, aquellos con mayor riesgo de presentar AV persistente (22,27), pues la persistencia de AV en la EC se asocia con un mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos, comorbilidades y mortalidad (32).

En un estudio reciente (32), se identificaron las variables que pueden predecir de forma independiente la persistencia de AV (edad ≥ 45 años en el momento del diagnóstico, presentación clásica de la enfermedad, falta de respuesta clínica a la DSG y mala adherencia a la misma) y se desarrolló y validó un *score* de 5 puntos, para ponderar el riesgo de AV, asociándose una puntuación igual o mayor a 3 puntos con una probabilidad del 70% de persistencia de AV (Figura 10). Dicha puntuación permite identificar a los pacientes con mayor riesgo incluso en ausencia de síntomas y sin necesidad de realizar un procedimiento invasivo.

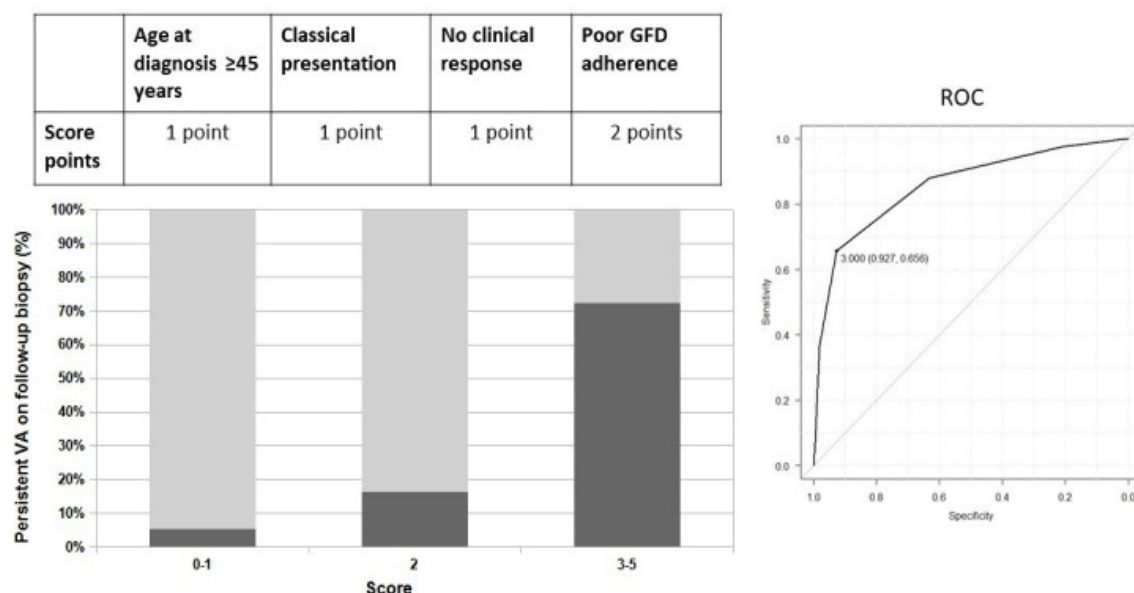


Figura 10. Una puntuación ≥ 3 puntos identifica a los pacientes con alto riesgo de AV persistente. La puntuación se calcula sumando los puntos obtenidos en cada *item*. En gris oscuro: pacientes con AV persistente; en gris claro: pacientes con reversión de la AV. GFD: dieta sin gluten. VA: atrofia vellositaria. ROC: característica operativa del receptor (32).

4.4 Problemas de la retirada del gluten previa al diagnóstico

El diagnóstico de la EC debe realizarse obligatoriamente mientras el paciente está consumiendo gluten en la dieta pues es la única manera de asegurar la correcta interpretación de los hallazgos serológicos e histológicos ya que ambos son reversibles tras la retirada de gluten. Una evaluación diagnóstica llevada a cabo tras eliminar el gluten de la dieta puede hacer que se descarte la EC de forma errónea mediante una serología negativa o una mucosa duodenal normal, o incluso confirmar de forma equívoca el diagnóstico de EC mediante la remisión clínica de los síntomas tras realizar una DSG. En este aspecto, cabe destacar que la respuesta clínica aislada ante la DSG no se acepta para poder confirmar el diagnóstico de EC ya que, además, esta mejoría en la sintomatología también podría observarse en pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) u otras enfermedades como el SII (28). En este contexto, el efecto nocebo podría presenciarse en muchas de las personas que no han sido diagnosticadas de manera concluyente, presentando síntomas secundarios a la ingesta del gluten sólo porque piensan que le va a sentar mal (29). Igualmente, el problema se agrava considerando el hecho de que, en los últimos años, cada vez más gente en ausencia de EC u otras afecciones relacionadas con el gluten, adopta una DSG con la convicción, sin evidencia científica sólida que la respalde, de llevar un estilo de vida más saludable. Todo esto resulta de una retirada innecesaria del gluten de la dieta y/o del retraso del diagnóstico (9-13 años de media en muchos países (30), repercutiendo en la morbilidad y en la mortalidad a largo plazo y provocando un mayor gasto de recursos sanitarios (28). Tanto es así que un estudio concluyó que el retraso de 3 años en el diagnóstico de EC se asoció con una salud y un bienestar psicológico reducidos y un mayor uso de atención sanitaria y medicamentos (analgésicos, antidepresivos y medicación para la dispepsia) (29).

Por lo tanto, se considera que este tipo de error diagnóstico continúa siendo muy frecuente en las consultas médicas ya que muchos pacientes ya han iniciado la DSG en el momento de su primera consulta por sospecha de EC (27). En estos casos, el resultado positivo en genes HLA DQ2-DQ8 junto con la reintroducción del gluten en la dieta (prueba de provocación con supervisión) se consideran esenciales para la confirmación o descarte de EC (5). La prueba de provocación requiere una ingesta mínima de gluten de 10 g al día (cuatro rebanadas de pan) durante 6 semanas. Aún así, la dosis óptima o la duración de la provocación no se ha estandarizado (5,6).

La ausencia de genes HLA DQ2-DQ8 excluirá la EC, mientras que la presencia de AV y serología positivas tras el consumo de gluten confirmará el diagnóstico de enfermedad (27). No obstante, parece razonable tratar a los pacientes con sospecha moderada-alta de EC, no comprobada, de manera similar que aquellos diagnosticados de EC. Sin embargo, este enfoque

necesita necesariamente una monitorización, pruebas y terapia, acompañadas de gastos innecesarios. Por lo tanto, el paciente debe ser consciente de que la mejor opción es realizar pruebas definitivas que permitan su correcto diagnóstico (5).

4.5 Estrategias para aplicar en pacientes no respondedores a la dieta sin gluten

Entre un 7% y un 50% de los pacientes con EC continúan teniendo síntomas, signos o anormalidades de laboratorio típicas de EC a pesar de llevar un DSG estricta durante al menos 6-12 meses, lo que define la enfermedad celiaca no respondedora a la DSG (ECNR) (31). En estos casos, el médico especializado necesita realizar una evaluación exhaustiva y poner énfasis en establecer un diagnóstico diferencial para identificar y tratar la causa específica. Para ello, se deben de considerar diferentes posibilidades (4,6):

1. Verificar que el diagnóstico de EC es correcto. Esto requiere la revisión de los criterios que permitieron establecer la sospecha clínica en el momento diagnóstico y excluir otras causas de enteropatía (4,6,31). En caso de error diagnóstico, se deben considerar diagnósticos y tratamientos alternativos (4,6) (Figura 11).
2. En caso de que se confirme el diagnóstico, debe evaluarse la calidad de la adherencia a la DSG. Numerosos estudios coinciden en señalar que la calidad de la adherencia es pobre, en una proporción que oscila entre el 35% y el 50% de los pacientes con ECNR (4,6). En este punto, se considera importante recomendar que estos pacientes sean valorados por un D-N especializado que pueda identificar las fuentes de gluten inadvertidas así como la contaminación cruzada y la mejora de la adherencia (31). Sin embargo, la determinación de GIP se considera la herramienta diagnóstica más fiable para detectar de forma objetiva el cumplimiento de una DSG (6,23,31).

Por otro lado, una serología en niveles normales no excluye la posibilidad de que haya habido una ingesta baja o intermitente de gluten que cause la actividad persistente de la enfermedad (4).

3. Si se demuestra una buena adherencia a la DSG, el siguiente paso es valorar si los síntomas son debidos a la coexistencia de otras entidades clínicas concomitantes que en sí mismas puedan explicar la naturaleza de los síntomas: intolerancia a azúcares (lactosa, fructosa, sorbitol), SBI, colitis microscópica (hasta 50 veces más frecuente entre la población celíaca comparado con la población general), enfermedad de Crohn, gastritis o colitis linfocítica,

malabsorción de sales biliares, insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y/o síndrome de intestino irritable (SII) (Figura 11) (22,31).

4. Si el paciente se adhiere bien a la DSG y se excluyen otras entidades clínicas responsables de los síntomas, el siguiente paso es realizar una nueva biopsia duodenal y determinar la presencia o ausencia de enteropatía. Los pacientes en quienes la biopsia demuestra curación de la mucosa, probablemente padecen un trastorno funcional digestivo (p. ej., dispepsia funcional o SII) como causa de los síntomas. Por el contrario, si se demuestra la presencia de enteropatía, la persistencia o recurrencia de los síntomas puede explicarse por la presencia de una causa de enteropatía distinta de la EC (fármacos como el olmesartán, infecciones parasitarias por *Giardia Lamblia*, enteropatía autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras) o por la presencia de una EC refractaria (ECR), en cuyo caso deben realizarse pruebas avanzadas en centros especializados para diferenciar si se trata de un tipo I o II, esta última de pronóstico incierto (Figura 11). La ECR se considera cuando no hay respuesta clínica e histológica al menos 12 meses después de iniciar una DSG y una vez asegurada la correcta adherencia a la dieta y la ausencia de otros trastornos (31).

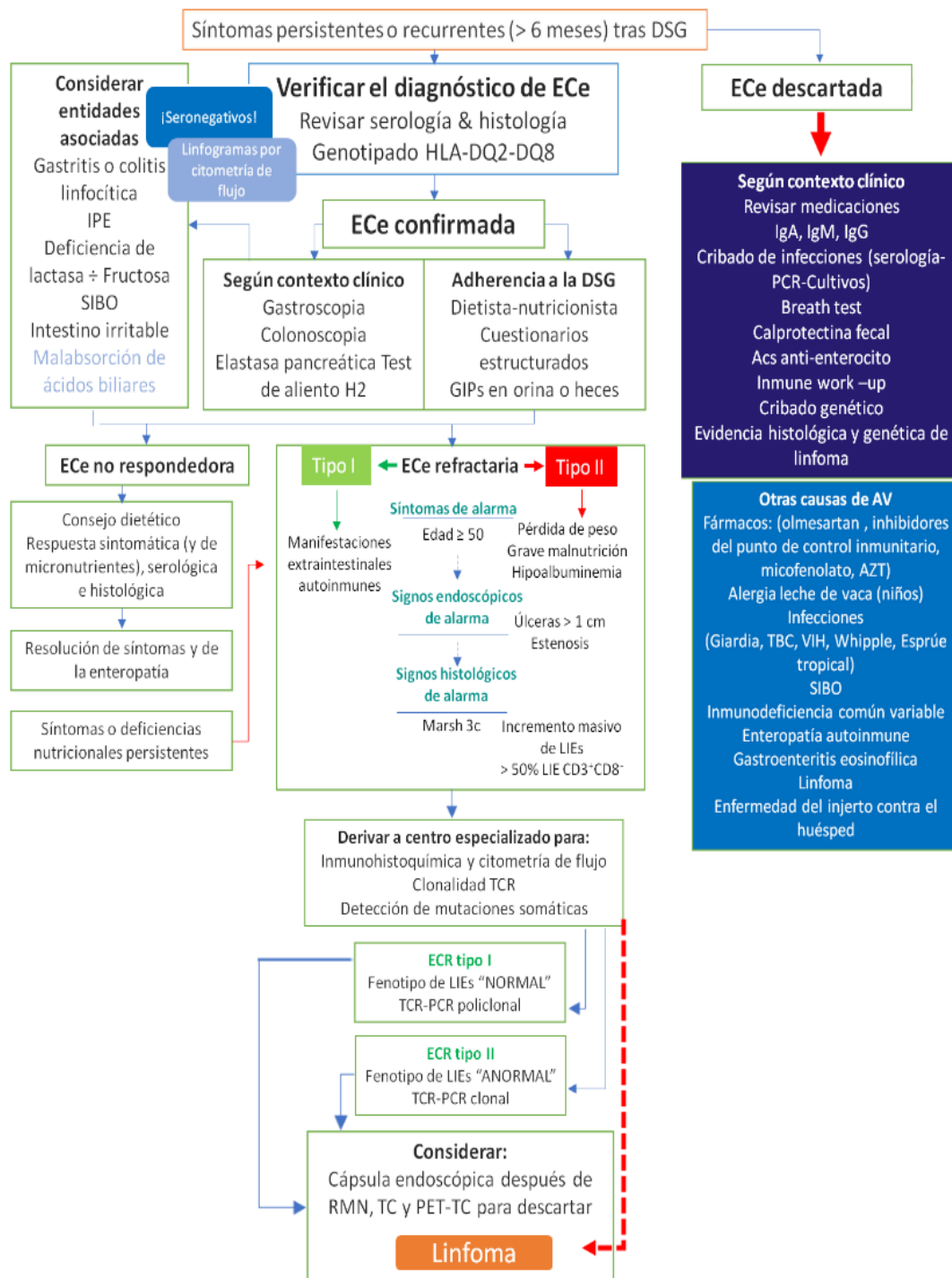


Figura 11. Algoritmo para el diagnóstico de la ECR y sin respuesta. TC: tomografía computarizada. RMN: resonancia magnética nuclear, PET: tomografía por emisión de positrones.

Tabla modificada de (31).

4.6 Impacto positivo de la intervención de dietistas-nutricionista sobre los costes sanitarios

La educación nutricional y la adquisición de conocimientos acerca de la DSG parecen ser componentes críticos a la hora de mejorar la adherencia a la dieta de pacientes celiacos, y son labores atribuidas a un D-N especializado. En este contexto, y considerando la exposición al gluten como la primera causa de persistencia de los síntomas tras el diagnóstico, si el D-N consigue detectar que se ha producido una ingesta de gluten (Figura 12) y los pacientes reciben la información necesaria sobre cómo evitarlo y, de esta forma, los síntomas desaparecen, se evitará realizar toda una serie de pruebas en busca de la causa de los síntomas reduciendo así el gasto en recursos sanitarios. Por todo ello, el equipo multidisciplinar necesario para el manejo del paciente celiaco requiere encontrar formas de trabajo más eficientes. Una solución sería mejorar las habilidades de los D-N para que sean los principales profesionales sanitarios que se encarguen del seguimiento de los pacientes con EC y que no solo ofrezcan un asesoramiento nutricional óptimo a dichos pacientes sino que también estén capacitados para solicitar y monitorizar pruebas médicas básicas y/o derivar a un gastroenterólogo cuando sea necesario. Este modelo de trabajo, además de reducir costes, le ahorraría al gastroenterólogo tiempo en atención médica y mejoraría la atención del paciente (25).

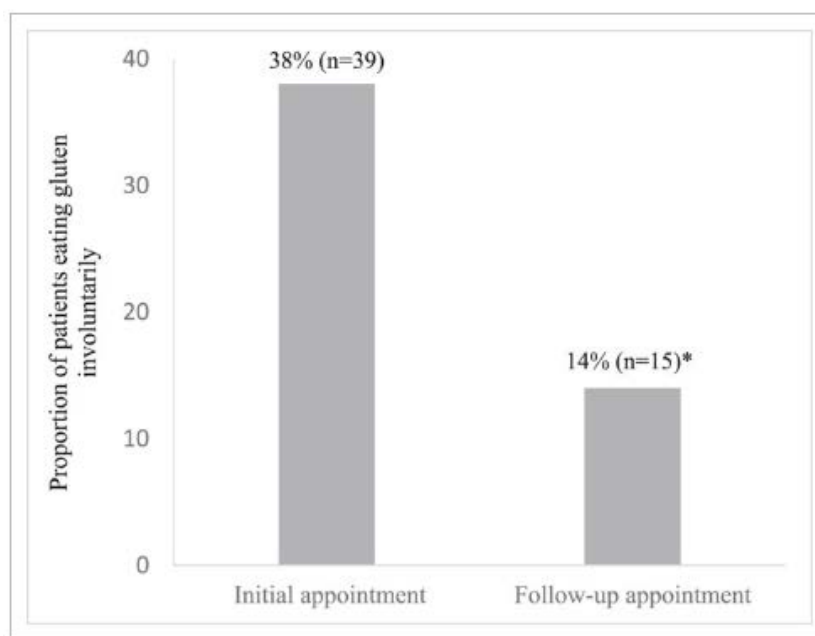


Figura 12. El 61% ($n = 104$) de todos los pacientes informaron que estaban siguiendo una DSG estricta en el momento de la primera cita con el D-N especializado. Sin embargo, la evaluación del D-N identificó que el 38% ($n = 39$) consumía gluten de forma involuntaria. Hubo una reducción significativa en la proporción de pacientes identificados que consumían gluten de forma involuntaria tras las sesiones de seguimiento realizadas por el D-N ($p < 0,001$).

Pese a que la evidencia publicada sobre la reducción en los costes sanitarios derivada de la intervención del D-N en el manejo de la EC es limitada, un estudio observacional reciente investigó la eficiencia que tiene la intervención nutricional de un D-N, director de una clínica de nutrición especializada en celiacía, sobre el cumplimiento de la DSG y la repetición de endoscopias con biopsias duodenales. Con respecto a esto último, el primer año en el que se implementó el servicio de la clínica especializada, se evitó la repetición de nueve endoscopias con biopsias duodenales ya que la evaluación dietética del D-N identificó la ingesta de gluten antes de realizar nuevos procedimientos invasivos. Considerando que el precio de una endoscopia con la biopsia correspondiente en Reino Unido era de 398£ (año 2019-2020), el ahorro calculado estimado fue de 3582£ al evitar esas nueve pruebas, solamente en 2019. Además, no se detectaron incidentes a nivel médico a la hora de analizar los datos clínicos por el D-N y, ningún profesional sanitario informó de otros problemas. Por lo tanto, es probable que muchos de los pacientes con EC puedan ser tratados de manera segura en una clínica de nutrición dirigida por D-N especializados, de manera conjunta con gastroenterólogos. Además, esto podría proporcionar igualmente la reducción de costes directos ya que una cita con un D-N puede suponer, aproximadamente, la mitad de lo que cuesta una cita de seguimiento por un gastroenterólogo (£54 frente a £110) (25).

A pesar de estos resultados, se requieren estudios con un diseño controlado y aleatorizado para determinar claramente cuál es la eficacia que tiene una clínica de nutrición dirigida por un D-N especializado en población celiaca (25). No obstante, el seguimiento de la DSG por un D-N especializado en EC puede garantizar que los pacientes reciben la información detallada sobre cómo llevar su alimentación de forma segura, lo que hace pensar que podría tener repercusión en la reducción de gastos asociados a citas médicas y pruebas invasivas innecesarias de mayor coste.

5. CONCLUSIONES

1. En las últimas décadas, la presentación clínica de la EC ha pasado de un cuadro clásico de malabsorción a una presentación no clásica con síntomas más leves e inespecíficos, donde cobran gran importancia los síntomas extradigestivos.
2. Interrumpir la ingesta de gluten antes de llevar a cabo una evaluación médica especializada contribuye a entorpecer el proceso diagnóstico y enmascarar los resultados de la serología y de la biopsia duodenal, generando confusión e incertidumbre respecto a la verdadera naturaleza del diagnóstico.
3. El único tratamiento para la EC consiste en seguir una dieta estricta sin gluten. Además, debe ser equilibrada para poder cubrir las necesidades nutricionales y energéticas del paciente así como evitar futuras complicaciones. Este hecho hace que el asesoramiento nutricional sea una pieza clave en el manejo de dichos pacientes.
4. Entre los pacientes diagnosticados, se repiten patrones de dietas sin gluten desequilibradas y poco salubres, y las transgresiones dietéticas voluntarias o involuntarias de gluten son frecuentes. Ambas cuestiones se relacionan con la falta de concienciación sobre la enfermedad, así como con la escasa educación nutricional que reciben los pacientes diagnosticados.
5. La falta de adherencia es la primera causa de persistencia de los síntomas tras el diagnóstico y mantiene tanto la AV como los déficits nutricionales en pacientes con EC, hecho que subraya la necesidad de un asesoramiento dietético adecuado desde el inicio del tratamiento, pues la adherencia inicial es un indicador de seguimiento a largo plazo.
6. Aunque no existe una herramienta estandarizada que permita al D-N valorar de forma objetiva el cumplimiento de una DSG, se recomienda la elaboración de una historia dietética detallada con preguntas concretas junto con la utilización de cuestionarios validados como el CDAT.
7. La determinación de GIP en heces u orina es el procedimiento más fiables para monitorizar la calidad de la adherencia a la dieta sin gluten y ha demostrado ventajas en relación a los resultados de la serología y las encuestas dietéticas dirigidas.
8. El manejo integral del paciente celiaco requiere de un equipo multidisciplinar en el que es fundamental la presencia de un D-N especializado. La intervención del D-N es esencial para garantizar una dieta equilibrada, mejorar la adherencia, y corregir déficits nutricionales, a la vez que reduce los costes sanitarios. En la actualidad, la falta de D-N en Unidades de asistencia sanitaria constituye una barrera importante para alcanzar estos objetivos.

6. UNA CONTRIBUCIÓN AL GRUPO DE INVESTIGACIÓN GASTRO-CELIAC

A lo largo del Curso académico 2023-2024, he tenido la oportunidad de colaborar con el Grupo de Investigación (IIS-Aragón - Gastro-Celiac (B48_23D) reconocido por la Diputación General de Aragón, desarrollando tareas vinculadas al estudio Pre-INMUNOCEL, cuyo objetivo principal ha sido evaluar la utilidad del linfograma intraepitelial por citometría de flujo para esclarecer el diagnóstico de casos clínicos complejos atribuidos inicialmente a una enteropatía por gluten.

Mi contribución al desarrollo de este estudio se concreta en las siguientes funciones, encargadas por mi tutor:

1. Diseñar una base de datos en Excel para la inclusión de las variables evaluadas en el estudio en una muestra de 100 pacientes procedentes de las consultas de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición del HUSJ de Huesca, donde el diagnóstico de enteropatía sensible al gluten no quedaba claro, por presentar síntomas o signos que podrían confundirse con los inherentes a otras entidades clínicas cuya presentación clínica podría solaparse con el patrón “no clásico” de la enfermedad celiaca, tales como la dispepsia funcional, la distensión abdominal funcional, el síndrome de intestino irritable, la disbiosis (SIBO) o la propia sensibilidad al gluten no celiaca.
2. Las variables que he ido registrando en esta base de datos han sido las siguientes:
 - 2.1. Edad
 - 2.2. Sexo
 - 2.3. Umbral de sospecha clínica según los criterios propuestos por:
 - 2.3.1. NICE (Instituto Nacional de Excelencia clínica del Reino Unido)
 - 2.3.2. ESsCD (Sociedad Europea para el estudio de la Enfermedad Celiaca)
 - 2.3.3. Criterios de sospecha clínica diseñados por el Grupo Gastroceliac basados en la combinación de síntomas, signos, pertenencia a grupos de riesgo (p. ej., hipotiroidismo autoinmune o diabetes tipo 1) y condiciones asociadas (p. ej., colitis microscópica) (Criterios ARETAEA).
 - 2.4. Presencia de síntomas extradigestivos
 - 2.5. Patrón de presentación según Consenso de Oslo
 - 2.5.1. Clásico
 - 2.5.2. No clásico

2.6. Variables analíticas:

- 2.6.1. Niveles de hemoglobina (g/L)
- 2.6.2. Metabolismo del hierro (sideremia, ferritina, saturación de transferrina)
- 2.6.3. Niveles séricos de vitamina D3 (ng/mL)
- 2.6.4. Niveles séricos de cobalamina (vitamina B12) (pg/mL)
- 2.6.5. Niveles séricos de folato (ng/mL)
- 2.6.6. Perfil hepático (AST y ALT) (UI/L)

2.7. Serología:

- 2.7.1. Anticuerpos anti-Transglutaminasa IgA
- 2.7.2. Niveles séricos de Inmunoglobulina IgA
- 2.7.3. Anticuerpos anti-endomisio (si Anti-transglutaminasa en niveles *bordeline*) (< 2 LSN)

2.8. Test genético:

- 2.8.1. Variantes genéticas que codifican los heterodímeros HLA-DQ2 | DQ8
 - 2.8.1.1. HLA DQ2.5
 - 2.8.1.2. HLA DQ2.2
 - 2.8.1.3. HLA DQ8
 - 2.8.1.4. HLA DQ 7.5

2.9. Razones que justificaban la necesidad de biopsia duodenal de acuerdo con los criterios propuestos por la ESsCD en caso de seronegatividad

2.10. Grado de enteropatía informado por la biopsia duodenal de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber:

- 2.10.1. Grado 0: ausencia de enteropatía
- 2.10.2. Grado 1: presencia de linfocitos intraepiteliales (LIEs) $\geq 25\%$
- 2.10.3. Grado 2: hiperplasia de criptas
- 2.10.4. Grado 3: Atrofia vellositaria
 - 3a: atrofia leve
 - 3b: atrofia moderada
 - 3c: atrofia grave

2.11. Linfogramas intraepiteliales por citometría de flujo

- 2.11.1. % de linfocitos que expresan receptores gamma-delta
- 2.11.2. % de linfocitos CD3-

2.12. Valoración global subjetiva en relación con la contribución de los linfogramas intraepiteliales para esclarecer el diagnóstico de casos clínicos complejos:

2.12.1. Relevante

El linfograma aportó un valor añadido que resultó determinante para asegurar o descartar el diagnóstico.

2.12.2. Notable

El clínico considera que el linfograma ha contribuido de forma importante a la hipótesis diagnóstica, pero se precisa confirmación, en función de la evolución del paciente (por ejemplo, resolución definitiva de los síntomas y de la enteropatía tras iniciar la dieta sin gluten).

2.12.3. Poco útil

El linfograma aporta datos confusos y/o no resuelve el diagnóstico. Considerar aquí, la naturaleza retrospectiva del estudio, y que muchos de los pacientes habían permanecido en una dieta sin gluten durante mucho tiempo.

Hasta el momento se han introducido en el registro, las variables correspondientes a 90 pacientes (90% del tamaño muestral previsto).

Fruto de este trabajo de compilación, se han presentado hasta el momento dos comunicaciones relativas a los resultados de los 33 primeros pacientes reclutados para el estudio (87,8% mujeres con una edad media de $38,9 \pm 2,9$ años), la primera de ellas en forma de póster, presentada a la XXVII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la segunda en forma de comunicación oral presentada a las Jornadas Científicas del Hospital Universitario San Jorge de Huesca, obteniendo el premio a la mejor comunicación oral presentada en la presente edición.

En la Figura 13 se muestran los datos relativos al % de linfogramas (positivos o negativos) encontrados en los primeros 33 pacientes seleccionados clasificados en función de que fuesen seropositivos o seronegativos.

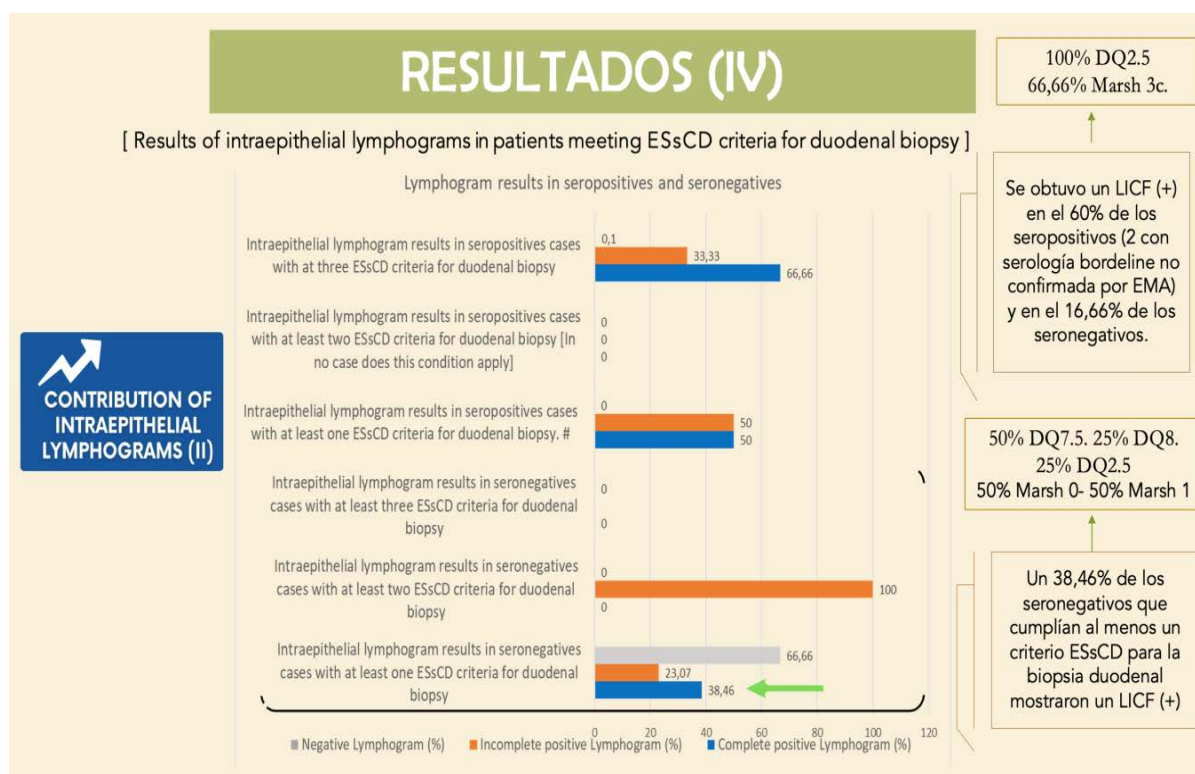


Figura 13. Resultados del linfograma intraepitelial obtenido por citometría de flujo de una muestra de mucosa duodenal en 33 pacientes con escenarios clínicos complejos y un diagnóstico dudoso de enfermedad celiaca.

Así, cuando analizamos la caracterización inmunofenotípica de las poblaciones linfocitarias duodenales (linfogramas intraepiteliales) por citometría de flujo, observamos cómo globalmente, el 21,21% presentaban un linfograma celiaco (caracterizado por la presencia de > 10% LIEs gamma-delta y < 10% de CD3 -). Entre los pacientes seropositivos, el porcentaje de casos con un linfograma celiaco se elevaba al 60% si bien se ha de considerar que aquí estaban incluidos los casos con serología borderline, que luego no fue confirmada con los anticuerpos antiendomiso (muy posibles falsos positivos). Un dato importante para resaltar es que el 16,66% de los seronegativos mostraban un linfograma celiaco completo, lo que realmente refuerza el concepto de que en población adulta existen pacientes verdaderos celiacos seronegativos.

También fue interesante observar los resultados del linfograma intraepitelial entre los pacientes que reunían al menos un criterio para indicar una biopsia duodenal, tanto en seropositivos como en seronegativos. Cabe resaltar que un 38,46% de los pacientes seronegativos que presentaban al menos una razón para indicar biopsia duodenal de acuerdo con las recomendaciones de la ECsCD, mostraban un linfograma celiaco, y que un 23,07% presentaban un linfograma positivo parcial. Este dato, refuerza el valor de indicar una biopsia duodenal en pacientes con sospecha



clínica bien fundada, serología negativa si reúne alguno de los supuestos mencionados en la Guía de la ECsCD, ya que casi el 40% de estos pacientes van a mostrar un linfograma +.

De acuerdo con una valoración global subjetiva, el clínico consideró que la información proporcionada por los linfogramas intraepiteliales para esclarecer el diagnóstico de casos clínicos complejos, fue relevante en el 60,60%, notable en el 15,15% y poco útil o confusa en el 24,24% de los casos estudiados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Uche-Anya E, Lebwohl B. Celiac disease: clinical update. *Curr Opin Gastroenterol*. 1 de noviembre de 2021;37(6):619-24.
2. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P, Montoro-Huguet MA. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand Clinical Outcomes. *Nutrients* [Internet]. 16 de septiembre de 2023 [citado 21 de marzo de 2024];15(18):4013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10537989/>
3. Aliaga ED, Allué IP, Ribes-Koninckx C. Trastornos asociados al gluten.
4. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. junio de 2019;7(5):583-613.
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY CLINICAL GUIDELINE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CELIAC DISEASE. *Am J Gastroenterol* [Internet]. mayo de 2013 [citado 21 de marzo de 2024];108(5):656-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706994/>
6. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
7. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. junio de 2018;16(6):823-836.e2.
8. Manual de la EC. Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE) [Internet] [Citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://celiacos.org/wp-content/uploads/2021/05/Manual-de-la-EC-1.3-SEEC.pdf>
9. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 21 de marzo de 2024];528:74-83. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898122000407>

10. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients* [Internet]. 15 de enero de 2019 [citado 21 de marzo de 2024];11(1):170.
11. Resumen Guía Diagnóstico de la EC. ESPGHAN 2020 [Internet] [Citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2020-06/Resumen%20Guia%20Dx%20EC%20ESPGHAN%202020.pdf>
12. Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease. *Nutrients* [Internet]. 15 de febrero de 2020 [citado 21 de marzo de 2024];12(2):500. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071237/>
13. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients* [Internet]. 28 de septiembre de 2021 [citado 21 de marzo de 2024];13(10):3437. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8537360/>
14. Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, et al. Osteoporosis and Celiac Disease: Updates and Hidden Pitfalls. *Nutrients* [Internet]. 22 de febrero de 2023 [citado 21 de marzo de 2024];15(5):1089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10005679/>
15. Infantino C, Francavilla R, Vella A, Cenni S, Principi N, Strisciuglio C, et al. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* [Internet]. 3 de diciembre de 2022 [citado 21 de marzo de 2024];14(23):5154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9735899/>
16. Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M, Perez-Junkera G, et al. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients* [Internet]. 21 de agosto de 2021 [citado 21 de marzo de 2024];13(8):2877. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8398893/>
17. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients* [Internet]. enero de 2023 [citado 21 de marzo de 2024];15(6):1475. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1475>
18. Gładyś K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Kochan Z, Małgorzewicz S. Expanded Role of a Dietitian in Monitoring a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease:

- Implications for Clinical Practice. *Nutrients* [Internet]. 29 de mayo de 2021 [citado 21 de marzo de 2024];13(6):1859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228256/>
19. Niro S, D'Agostino A, Fratianni A, Cinquanta L, Panfili G. Gluten-Free Alternative Grains: Nutritional Evaluation and Bioactive Compounds. *Foods* [Internet]. junio de 2019 [citado 21 de marzo de 2024];8(6):208. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/8/6/208>
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Alimentación sana [Internet]. [Citado 21 de marzo de 2024]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
21. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proceedings of the Nutrition Society* [Internet]. agosto de 2019 [citado 21 de marzo de 2024];78(3):418-25. <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/identifying-and-improving-adherence-to-the-glutenfree-diet-in-people-with-coeliac-disease/44B08BEE84A0C64A1EBDE89BFAB3E0CB>
22. Protocolo SEEC. Evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes adolescentes y adultos con enfermedad celiaca: estrategia de manejo de los péptidos inmunogénicos del gluten. [Internet] [Citado 21 de marzo de 2024]. <https://seec.es/wp-content/uploads/2024/02/Protocolo-SEEC-GIP.pdf>
23. Wieser H, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, Comino I, Sousa C. Challenges of Monitoring the Gluten-Free Diet Adherence in the Management and Follow-Up of Patients with Celiac Disease. *Nutrients* [Internet]. julio de 2021 [citado 21 de marzo de 2024];13(7):2274. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2274>
24. Mulder CJJ, Elli L, Lebowl B, Makharia GK, Rostami K, Rubio-Tapia A, et al. Follow-Up of Celiac Disease in Adults: “When, What, Who, and Where”. *Nutrients* [Internet]. 24 de abril de 2023 [citado 21 de marzo de 2024];15(9):2048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10181343/>
25. Costas-Batlle C, Trott N, Jeanes Y, Seamark L, Gardiner C. A dietitian-led coeliac service helps to identify and reduce involuntary gluten ingestion with subsequent reduction in the frequency of repeat endoscopies. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* [Internet]. 2023 [citado 9 de abril de 2024];36(5):1751-9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jhn.13206>

26. Gładys K, Dardzińska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients* [Internet]. agosto de 2020 [citado 21 de marzo de 2024];12(8):2300. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2300>
27. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. noviembre de 2013;38(10):1278-91.
28. Schieppatti A, Savioli J, Venero M, Borrelli de Andreis F, Perfetti L, Meriggi A, et al. Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders. *Nutrients* [Internet]. 7 de junio de 2020 [citado 4 de abril de 2024];12(6):1711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352902/>
29. Diez-Sampedro A, Olenick M, Maltseva T, Flowers M. A Gluten-Free Diet, Not an Appropriate Choice without a Medical Diagnosis. *Journal of Nutrition and Metabolism* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 4 de abril de 2024];2019:e2438934. <https://www.hindawi.com/journals/jnme/2019/2438934/>
30. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Mäki M, Kekkonen L, Kaukinen K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European Gastroenterol J* [Internet]. Mayo de 2018 [citado 4 de abril de 2024];6(4):567-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987279/>
31. Malamut G, Soderquist CR, Bhagat G, Cerf-Bensussan N. Advances in Nonresponsive and Refractory Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 29 Marzo de 2024 [citado 20 abril de 2024];29:S0016-5085(24)00360-3. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(24\)00360-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(24)00360-3)
32. Schieppatti A, Maimaris S, Raju SA, Green OL, Mantica G, Therrien A, Flores-Marin D, Linden J, Fernández-Bañares F, Esteve M, Leffler D, Biagi F, Sanders DS. Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients. *Gut*. 2023 Nov;72(11):2095-2102. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329751