

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Enfermedad celíaca: Manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo

Isac de Paula Júnior¹, Thallys Bueno dos Santos¹, Ramón Mario Bellón Préstamo¹

¹Universidad Central del Paraguay, Ciudad del Este, Paraguay.

Enviado: 15 de diciembre de 2022

Aceptado: 20 de mayo de 2023

Publicado: 15 de julio de 2023

DOI: [10.5281/zenodo.22134566](https://doi.org/10.5281/zenodo.22134566)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0
Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: La enfermedad celíaca es una enteropatía crónica de mecanismo inmunitario, precipitada por la ingestión de gluten en personas con predisposición genética (HLA-DQ2 o HLA-DQ8). Afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial, con predominio femenino, y una proporción elevada de casos permanece sin diagnóstico. El objetivo fue sintetizar los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de utilidad para la práctica clínica. **Materiales y métodos:** Búsqueda no sistemática en PubMed de literatura publicada hasta 2023, con preferencia por guías de sociedades científicas, revisiones y estudios en revistas con revisión por pares. **Resultados:** La presentación es heterogénea: formas digestivas, extraintestinales —anemia ferropénica, osteopenia, hipertransaminasemia, trastornos neurológicos o reproductivos— y subclínicas. El diagnóstico se apoya en serología específica (anti-transglutaminasa tisular IgA, con IgA total, y anti-endomisio) con el paciente consumiendo gluten, y en la biopsia duodenal (Marsh-Oberhuber); en pediatría seleccionada puede evitarse la biopsia. HLA-DQ2/DQ8 aporta sobre todo valor predictivo negativo. El único tratamiento es una dieta sin gluten estricta y de por vida, con educación, acompañamiento nutricional y seguimiento clínico y serológico. **Conclusiones:** La adherencia insuficiente, la contaminación cruzada y el retraso diagnóstico son los principales obstáculos para un buen pronóstico, y sustentan programas estructurados de educación para pacientes y familias.

Palabras clave: enfermedad celíaca, gluten, dieta sin gluten, transglutaminasas, anticuerpos, atención primaria de salud

Autor corresponsal: Ramón Mario Bellón Préstamo. Universidad Central del Paraguay, Ciudad del Este, Paraguay

Financiación: Esta investigación no recibió financiación específica de organismos públicos, comerciales ni de entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca se define como una enteropatía crónica del intestino delgado, de mecanismo inmunitario, precipitada por la exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos (1). El gluten es el conjunto de prolaminas de reserva del trigo, la cebada y el centeno; su fracción soluble en alcohol, la gliadina, contiene los péptidos con mayor capacidad inmunógena. La enfermedad tiene naturaleza autoinmunitaria, confirmada por la identificación de la transglutaminasa tisular tipo 2 como autoantígeno, y se desarrolla casi exclusivamente en portadores de los haplotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (2).

Su prevalencia en la población general se sitúa en torno al 1 %, con un rango del 0,5 % al 2 % según la región y el método de estudio (2). En un metaanálisis de estudios poblacionales, la seroprevalencia global fue del 1,4 % y la prevalencia confirmada por biopsia del 0,7 %, con cifras más bajas en América del Sur (0,4 %), mayor frecuencia en mujeres que en varones y en la infancia que en la edad adulta (3). El aumento sostenido de los diagnósticos en las últimas décadas parece corresponder a un incremento real de la incidencia y no solo a una mayor detección (4).

La expresión clínica es muy variable y con frecuencia poco específica, lo que explica que la mayoría de las personas afectadas permanezca sin diagnóstico y que el intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico sea prolongado (5). El retraso diagnóstico se asocia con peor calidad de vida y con un mayor consumo de medicamentos y de servicios sanitarios, diferencias que persisten incluso después de iniciar la dieta sin gluten (6). Reconocer el amplio espectro de presentaciones y aplicar un abordaje diagnóstico ordenado es, por tanto, una tarea relevante también para el primer nivel de atención.

Esta revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad celíaca de utilidad para la práctica clínica. Se realizó una búsqueda no sistemática en PubMed de literatura publicada, con preferencia por guías de sociedades científicas, revisiones y estudios en revistas con revisión por pares.

FISIOPATOLOGÍA

Los péptidos de la gliadina son resistentes a la degradación completa por las peptidasas gastrointestinales debido a su alto contenido en prolina y glutamina, por lo que fragmentos inmunógenos alcanzan intactos la lámina propia atravesando el epitelio por vías transcelular y paracelular. En la mucosa, la transglutaminasa tisular tipo 2 desamida los residuos de glutamina de estos péptidos y los convierte en ácido glutámico; el cambio de carga aumenta su afinidad por las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 de las células presentadoras de antígeno y potencia la activación de linfocitos T CD4+ específicos de gliadina, que orquestan la respuesta adaptativa (7).

De forma paralela, los péptidos de gliadina desencadenan una respuesta inmunitaria innata mediada por la interleucina 15, que activa a los linfocitos intraepiteliales y promueve la citotoxicidad y la apoptosis de los enterocitos. El resultado histológico es la tríada característica de linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades, con reducción de la superficie absortiva. La respuesta humoral genera los anticuerpos que se utilizan en el diagnóstico: anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio y anti-péptidos de gliadina desamidada (5).

La predisposición genética es necesaria pero no suficiente: alrededor del 30-40 % de la población general porta HLA-DQ2 o HLA-DQ8 sin desarrollar nunca la enfermedad, y se han identificado numerosos genes no HLA de efecto menor. Sobre este sustrato actúan factores ambientales todavía mal definidos, como algunas infecciones gastrointestinales y las alteraciones de la microbiota intestinal (5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad celíaca se comporta como un trastorno sistémico más que como una afección intestinal aislada. Las definiciones de Oslo distinguen formas clásicas —con signos de malabsorción como diarrea crónica, esteatorrea, distensión y pérdida de peso o fallo de medro—, formas no clásicas —con síntomas digestivos leves o predominio extraintestinal— y formas subclínicas detectadas por cribado (1). En la edad adulta son frecuentes las presentaciones oligosintomáticas, con dispepsia, cambios del hábito intestinal o un cuadro indistinguible del síndrome del intestino irritable (4).

Entre las manifestaciones extraintestinales, la anemia ferropénica resistente al hierro oral es una de las más habituales y a veces el único hallazgo. Se describen también osteopenia y osteoporosis por malabsorción de calcio y vitamina D, hipertransaminasemia, aftas orales e hipoplasia del esmalte, talla baja y retraso puberal en niños, neuropatía periférica, ataxia, y trastornos reproductivos como infertilidad y abortos de repetición (5). La enfermedad se asocia con otras condiciones autoinmunitarias —diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis autoinmunitaria— y con el déficit selectivo de IgA, poblaciones en las que está indicado el cribado serológico (8).

La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea de la enfermedad celíaca: una erupción papulovesicular muy pruriginosa de distribución simétrica en superficies extensoras —codos, rodillas, glúteos y cuero cabelludo—, cuyo diagnóstico se confirma por el depósito granular de IgA en las papilas dérmicas. Cerca de una cuarta parte de estos pacientes no presenta atrofia vellositaria, aunque casi todos tienen cambios inflamatorios de tipo celíaco en la mucosa. Responde a la dieta sin gluten, de forma más lenta que la enteropatía, y en la fase inicial puede requerir dapsona para el control del prurito (9).

La enfermedad celíaca forma parte del espectro de los trastornos relacionados con el gluten, junto con la alergia al trigo —reacción mediada por IgE de inicio inmediato— y la sensibilidad al gluten no celíaca, un cuadro sin biomarcadores validados que se define por la mejoría sintomática al retirar el gluten una vez descartadas la enfermedad celíaca y la alergia (10,11). La ataxia por gluten es una ataxia cerebelosa esporádica con marcadores serológicos de sensibilidad al gluten, habitualmente con títulos de anticuerpos antigliadina más bajos que en la enteropatía, que puede estabilizarse o mejorar con una dieta sin gluten estricta (12).

DIAGNÓSTICO

Todas las pruebas diagnósticas deben realizarse mientras el paciente consume gluten, ya que su retirada reduce la sensibilidad tanto de la serología como de la histología (13). El estudio inicial recomendado es la determinación conjunta de IgA total y anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de clase IgA; no se aconsejan los anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada como prueba de primera línea. Cuando la IgA total es baja o indetectable se utilizan pruebas de clase IgG (anti-transglutaminasa o anti-péptidos de gliadina desamidada) (14). Los

anticuerpos anti-endomisio, de especificidad próxima al 100 %, se emplean como prueba de confirmación.

Un valor de anti-transglutaminasa IgA igual o superior a diez veces el límite superior de la normalidad, junto con anticuerpos anti-endomisio positivos en una segunda muestra de sangre, tiene un valor predictivo positivo cercano al 100 % (13). En este escenario, las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica permiten establecer el diagnóstico en pacientes pediátricos sin biopsia, con acuerdo de la familia y sin exigir la determinación de HLA ni la presencia de síntomas (14). En la población adulta, las guías del Colegio Americano de Gastroenterología y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca siguen recomendando la confirmación histológica en la práctica totalidad de los casos (8,15).

La biopsia duodenal debe incluir al menos cuatro muestras de la porción distal y una o dos del bulbo. Las lesiones se gradúan según la clasificación de Marsh-Oberhuber, desde la linfocitosis intraepitelial aislada (tipo 1) y la hiperplasia de las criptas (tipo 2) hasta los distintos grados de atrofia vellositaria (tipo 3); los tipos 1 y 2 son inespecíficos y obligan a completar el estudio (13). La determinación de HLA-DQ2/DQ8 tiene un papel limitado: su principal utilidad es el alto valor predictivo negativo, que permite excluir la enfermedad en personas seronegativas con histología dudosa o en el cribado de grupos de riesgo (13). Existen formas seronegativas con clínica compatible, haplotipo de riesgo y lesión histológica que revierten tras la retirada del gluten (5). En los pacientes que ya han iniciado una dieta sin gluten sin diagnóstico previo, la reintroducción controlada de gluten durante uno a tres meses permite repetir el estudio (13). Las guías proponen algoritmos diagnósticos específicos para la edad pediátrica y adulta (8,14).

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El único tratamiento disponible es una dieta sin gluten estricta y mantenida de por vida, que elimina el trigo, la cebada y el centeno; la avena no contaminada es tolerada por la mayoría de los pacientes (8). La dieta se basa en alimentos naturalmente exentos de gluten —arroz, maíz, papa, mandioca, legumbres, quinoa— y en productos específicos, en los que se emplean hidrocoloides como la goma xantana o el psyllium para mejorar la textura (16). El acompañamiento por un profesional de nutrición y el contacto con asociaciones de pacientes mejoran la adherencia y la calidad de la dieta (15). La

contaminación cruzada y el gluten oculto en alimentos procesados y en algunos medicamentos son la causa más frecuente de síntomas persistentes (17).

En el momento del diagnóstico deben evaluarse y corregirse las carencias nutricionales: los déficits de hierro, folato, vitamina B12, vitamina D, calcio y zinc son frecuentes y algunos pueden persistir pese a la dieta (18). Se recomienda una densitometría ósea y el cribado serológico de los familiares de primer grado, en quienes el riesgo se aproxima a uno de cada diez (8). El seguimiento combina la evaluación de los síntomas y la serología a los 6 y 12 meses y después de forma anual; el descenso de los anticuerpos anti-transglutaminasa refleja la adherencia, pero una serología negativa no garantiza la curación de la mucosa (13). La recuperación histológica requiere de 6 a 24 meses y con frecuencia es más lenta o incompleta en los adultos (15).

La enfermedad celíaca no respondedora se define por la persistencia o recurrencia de los síntomas pese a la dieta y obliga a revisar el diagnóstico, descartar otras causas y confirmar la adherencia, siendo la exposición inadvertida al gluten el motivo más habitual (8). La enfermedad celíaca refractaria es una entidad infrecuente, con atrofia vellositaria y malnutrición mantenidas durante más de uno o dos años a pesar de una dieta estricta; se distinguen un tipo I con linfocitos intraepiteliales de fenotipo normal y un tipo II con fenotipo aberrante, considerado un linfoma intraepitelial de bajo grado y de pronóstico desfavorable (19). Diversas terapias no dietéticas se encuentran en ensayos clínicos de fase II y III, pero ninguna está aprobada para su uso clínico (20).

DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca sigue siendo una condición mayoritariamente no diagnosticada. La heterogeneidad de su presentación, el predominio de formas no clásicas y la persistencia de la idea de que se trata de una enfermedad exclusivamente pediátrica y digestiva contribuyen a un retraso diagnóstico que en muchas series supera los tres años (5). Ese retraso no es inocuo: se asocia con peor bienestar psicológico y con un mayor uso de fármacos y de consultas médicas que se mantiene incluso después de iniciar la dieta (6). Una estrategia de búsqueda activa de casos en los grupos de riesgo —anemia ferropénica inexplicada, osteoporosis precoz, hipertransaminasemia, diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmunitaria, déficit de IgA y familiares de primer grado— es la intervención con mayor rendimiento para acortar ese intervalo (8,15).

El tratamiento plantea un desafío distinto. La dieta sin gluten es eficaz en la mayoría de los pacientes, pero impone una carga económica y social considerable, y la exposición involuntaria es habitual (20). La disponibilidad y el etiquetado de productos sin gluten son limitados en muchos entornos, y no se dispone de datos de prevalencia propios en Paraguay, lo que dificulta dimensionar el problema a nivel local. En este contexto, el seguimiento estructurado —clínico, serológico y nutricional— y la educación sostenida del paciente y su familia son componentes del tratamiento tan importantes como la indicación dietética inicial (8,15).

Esta revisión tiene las limitaciones propias de una síntesis narrativa: la búsqueda no fue sistemática y la selección de las fuentes, aunque priorizó guías y revisiones recientes, puede no recoger toda la evidencia disponible. Tampoco aborda en profundidad la enfermedad celíaca en poblaciones específicas ni la evaluación de las terapias emergentes.

En conclusión, la enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica frecuente e infradiagnosticada, cuyo pronóstico depende del diagnóstico oportuno —con serología e histología realizadas con el paciente consumiendo gluten— y de una dieta sin gluten estricta y sostenida. Reforzar la sospecha clínica ante las presentaciones no clásicas y garantizar un seguimiento multidisciplinario con educación continua del paciente y su entorno son las prioridades para mejorar la atención de estas personas.

REFERENCIAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
2. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399(10344):2413-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
3. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
4. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
5. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>

6. 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*. 2018;6(4):567-75. <https://doi.org/10.1177/2050640617751253>
7. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
8. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology guidelines update: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>
9. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23-31. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1222450>
10. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017;318(7):647-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
11. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
12. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sanders DS, Zis P, Croall I, Shanmugarajah PD, et al. The significance of low titre antigliadin antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Nutrients*. 2018;10(10):1444. <https://doi.org/10.3390/nu10101444>
13. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease — changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010>
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
15. 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*. 2019;7(5):583-613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
16. Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-free diet in celiac disease — forever and for all? *Nutrients*. 2018;10(11):1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
17. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients*. 2021;13(11):3993. <https://doi.org/10.3390/nu13113993>
18. 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*. 2020;12(2):500. <https://doi.org/10.3390/nu12020500>
19. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):137-44. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.010>
20. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(3):181-95. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00378-1>