

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Ayer y hoy de la enfermedad celíaca (II). Criterios diagnósticos actuales y tratamiento

Dr. Rodolfo V. Valdés Landaburo<sup>1</sup>  
Dra. Omaidá López Bernal<sup>2</sup>

## RESUMEN

En esta segunda parte se realiza una actualización de los aspectos claves en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad celíaca o enteropatía sensible al gluten, se enfatiza en la pertinencia de utilizar la clasificación de Marsh-Oberhuber y se revisan el estado actual del inmunofenotipaje de los linfocitos intraepiteliales y los aportes que hace éste al diagnóstico de la enfermedad. Adicionalmente se describe el tratamiento tradicional y se consideran las variantes terapéuticas en la investigación.

**DeCS:**

ENFERMEDAD CELIACA/diagnóstico  
LINFOCITOS  
HABITOS ALIMENTICIOS  
CONDUCTAS TERAPEUTICAS

## SUMMARY

In this second part we update the key aspects in the histopathological diagnosis of the celiac disease or gluten-sensitive enteropathy. We also emphasized the pertinence of using the classification of Marsh-Oberhuber and we make a review the current state of the immunophenotyping of intraepithelial lymphocytes and the contributions it makes to the diagnosis of this illness. Additionally, the traditional treatment is described and the therapeutic variants in the research are considered.

**MeSH:**

CELIAC DISEASE/diagnosis  
LYMPHOCYTES  
FOOD HABITS  
THERAPEUTICAL APPROACHES

## Evaluación histopatológica y criterios diagnósticos actuales

Los síntomas de la enfermedad celíaca (EC) pueden verse relacionados con la extensión de la afectación intestinal y no con la severidad de la lesión mucosa; por eso, alteraciones que comprometen la compensación del intestino delgado pueden ser suficientes para desenmascarar una celiaquía previamente compensada. Existen comunicaciones contradictorias en relación con la distribución de las lesiones de la EC a lo largo de la mucosa del intestino delgado,<sup>1,2</sup> habitualmente la severidad de la afectación intestinal

es más marcada en el intestino delgado proximal y disminuye en el distal. Las lesiones afectan la mucosa y la submucosa y su restauración se produce en dirección caudocefálica, lo que puede tomar entre seis y 24 meses después de iniciada la dieta sin gluten (DSG); en algunos casos la recuperación es incompleta.<sup>1</sup>

Aunque los marcadores seroinmunológicos han revolucionado el enfoque diagnóstico de la EC el abandono de la biopsia por algunos osados investigadores corre el riesgo de enturbiar no sólo el diagnóstico certero, sino el pronóstico y la calidad de vida de los afectados, habida cuenta de lo limitante que resulta la exclusión dietética del gluten durante toda la vida en un paciente que no lo requiera o el consumo indebido del mismo en celíacos; aún se considera la biopsia intestinal como la regla de oro para el diagnóstico.<sup>3-5</sup>

Tradicionalmente la biopsia de la mucosa de yeyuno se ha obtenido por la cápsula de Watson pero, en la actualidad, se toman por endoscopia; es conveniente enviar de tres a seis muestras bien orientadas al patólogo porque, en ocasiones, las lesiones son irregulares y parcheadas. Este procedimiento endoscópico resulta ventajoso porque se ha documentado que existen alteraciones sugestivas de la enfermedad como la reducción o la ausencia del número de pliegues de Kerckring con la máxima insuflación, el patrón en mosaico, los pliegues festoneados y la prominencia de los vasos sanguíneos submucosos.<sup>6,7</sup>

Las vellosidades se caracterizan, normalmente, por su forma digitiforme o foliácea. Hasta hace poco sólo se consideraban características la atrofia total o subtotal (mucosa plana), el incremento del infiltrado inflamatorio de la lámina propia por linfocitos y las células plasmáticas, así como el aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) y la profundidad de las criptas -inversión de la relación cripta/vellosidad-, que normalmente es menor o igual a 0.27; sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales y con el advenimiento de los marcadores serológicos, se reconoce el espectro variable de la morfología vellositaria en distintos momentos evolutivos.<sup>8</sup>

La altura de las vellosidades intestinales dentro de límites histológicos normales es de 0,5-1mm, aunque se considera normal una altura de hasta 1,5mm. El diámetro de las mismas es normalmente de 0,1mm. Algunos investigadores mencionan que cuando las vellosidades disminuyen de tamaño se ensanchan y dan lugar a un aumento de su diámetro.<sup>9,10</sup> Las criptas de Lieberkühn tienen una profundidad variable de 150-430 micrómetros.<sup>11,12</sup> Es llamativo que entre los datos o la información que detallan los informes de biopsias del intestino delgado se omita el diámetro de las criptas; tampoco en los estudios revisados sobre el análisis morfométrico de la mucosa intestinal en el síndrome de malabsorción se hace referencia a esta variable.<sup>13</sup>

La celularidad de la lámina propia es muy compleja, incluye: macrófagos, células T, células B y células dendríticas; es dinámica, ya que depende del

ambiente antigénico que soporta y, en estado normal, es escasa y de distribución homogénea. Los linfocitos T en un 70% son CD4. Las células B son sumamente diferenciadas, existen principalmente como células plasmáticas y la mayoría de ellas expresan IgA. Las principales presentadoras de antígenos son las células dendríticas, y los macrófagos aparecen más como fagocitos que como células presentadoras de antígenos. Como pueden existir errores y variaciones interpersonales e intrapersonales en la valoración histopatológica de la arquitectura de la mucosa intestinal, tanto por desacuerdos en la determinación de la magnitud de los aplanamientos vellositarios (especialmente en enfermos con atrofas parciales de la mucosa intestinal), como por fallas en la detección de alteraciones leves de la misma, sería conveniente que en un futuro se complemente la observación microscópica con alguna técnica morfométrica o cuantitativa.<sup>14</sup>

El estudio cuantitativo de las modificaciones morfológicas de la mucosa intestinal en el síndrome de malabsorción contribuiría a aumentar la confiabilidad en el ejercicio diagnóstico y permitiría una mejor asociación de los hallazgos morfométricos con la presentación clínica y los resultados de laboratorio en la EC.

Cuando se evalúan las biopsias de intestino delgado el patólogo deberá tener en cuenta ciertas características como son:

**Arquitectura de vellosidades:** para muchos clínicos y pediatras la disminución de la altura de las vellosidades es patognomónico de la EC (craso error), por eso es importante señalar que este hallazgo no es específico. Normalmente la altura de las vellosidades es generalmente tres veces el ancho de su base y la disminución de esta altura se clasifica en leve cuando el aplanamiento es menor, moderado cuando aparecen vellosidades truncadas y total si existe ausencia completa de vellosidades (mucosa plana).

**Criptas:** aparecen elongadas, hiperplásicas y tortuosas con aumento de la actividad mitótica; generalmente la hiperplasia precede a la atrofia de las vellosidades.

**Enterocitos:** aparecen cambios de configuración columnar a morfología cuboidal y pérdida de la orientación basal del núcleo y de las vacuolas citoplasmáticas.

**Composición celular del infiltrado inflamatorio en el epitelio y la lámina propia, particularmente los LIE:** se plantea que hasta 30 LIE por cada 100 células epiteliales es normal. El aumento de los LIE en la punta de la vellosidad no es diagnóstico de EC, pero aumentan las probabilidades en el diferencial.

**Borde en cepillo:** existe pérdida del borde en cepillo.

**Borde de las lúminas:** se analizará para la evidencia de infección; la presencia de criptitis y los abscesos crípticos nos sugerirán una posible enfermedad inflamatoria intestinal (Cronh). Estas características aisladas no

son específicas de EC y deben considerarse conjuntamente dentro de las alteraciones del intestino delgado. En el diagnóstico de celiaquía los elementos más relevantes desde el punto de vista histopatológico son el aumento de los LIE, la hiperplasia de las criptas y la atrofia de vellosidades; sin embargo, una descripción superficial y no consensuada de estos hallazgos pudiera llevar a errores interpretativos, por lo que algunos expertos han intentado caracterizar estos elementos.

**Los linfocitos intraepiteliales (LIE):** representan un compartimento celular heterogéneo de funciones desconocidas y ontogenia controvertida. La mayoría expresa el complejo CD3 asociado a receptores de células T (TcR). También está descrita otra población de LIE CD3- que expresan algunos marcadores de células natural killer (NK), por lo que se denominan linfocitos NK-like, y que podrían intervenir en procesos inmunes que favorezcan la tolerancia oral. En la EC está descrita una elevación de los LIE fundamentalmente a expensas de células T CD3+ TcR+, que se acompaña de una disminución de células NK-like. Esta alteración persiste sistemáticamente a pesar del estadio clínico de la enfermedad, del grado de atrofia mucosa y de las condiciones de la dieta y permite identificar enfermos con celiaquía aun cuando la biopsia se realice en un momento de dieta libre de gluten y no haya atrofia vellositaria.<sup>15-17</sup>

El estudio de los marcadores de superficie de los LIE (fenotipaje) se realiza a partir de muestras obtenidas por biopsia mediante citometría de flujo.

Las alteraciones descritas en las poblaciones de LIE en EC son:

1. Aumento del porcentaje total de LIE (en relación al total de células del epitelio) durante las fases activas de la enfermedad, que se corrige al excluir el gluten de la dieta.
2. Aumento constante, independientemente de la ingestión o no de gluten, del porcentaje de LIE con TcR  $\gamma\delta$ .
3. Disminución constante, también independiente de la ingestión de gluten, del porcentaje de LIE CD3-CD7+ (NK-like).

La EC es la única en la que el aumento de LIE TcR $\gamma\delta$  se produce de manera sistemática y permanente, además de con mayor intensidad. Es de gran ayuda en el diagnóstico de las formas latentes y potenciales -en las que los marcadores serológicos son inconstantes y la atrofia vellositaria no es manifiesta- y en el déficit de IgA, en el que los anticuerpos antiendomiso (AAE) y los anticuerpos anti transglutaminasa tisular (AATGt) no son valorables.

La utilidad de todos los marcadores inmunológicos redunda en apoyo de la sospecha clínica de celiaquía, y también la vigilancia del cumplimiento de la dieta sin gluten, la precisión del momento en que se debe realizar la biopsia evolutiva, la identificación de enfermos en los que la biopsia debe ser bien justificada y el pesquizado de grupos de riesgo.

La lámina propia es asiento de una respuesta inmunológica rápida y gradar esta reacción es difícil y poco práctica. Algunos trabajos muestran a los LIE

como marcadores sustitutos de la actividad inmune en la lámina propia.<sup>18, 19</sup> En nuestro medio es posible determinar el porcentaje de LIE sólo al microscopio óptico. Más de 40 LIE por cada 100 células epiteliales eran considerados como anormales, este número fue posteriormente reducido a 12 por cada 100, y más recientemente se ha propuesto el número de 30 LIE por cada 100 células epiteliales incorporadas en la revisión de la clasificación.<sup>20-22</sup> Está claro que mientras más se disminuya el límite superior de LIE disminuirá la especificidad de la biopsia de intestino delgado en el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, se estima que este número será reducido aun más en el futuro.

La enumeración formal de LIE incluye la selección de una adecuada orientación de las vellosidades en la biopsia para contar el total de los presentes por cada 100 células epiteliales a lo largo del margen luminal, excluyendo las criptas. Un método rápido para el pesquijaje de la EC incluye el conteo de LIE presentes en la punta de las vellosidades. Básicamente el patólogo selecciona cinco vellosidades; en la punta de la misma existen alrededor de 20 células epiteliales y el número de LIE, que puede ser expresado relativo a 100 células epiteliales, se enumera de forma similar. Así, el número de LIE. Esta técnica ha sido recientemente corroborada por varios investigadores como un método eficiente y objetivo para la cuantificación de los LIE: el número normal de éstos por cada 20 células epiteliales (por cada punta de vellosidad) ha sido documentado como 2,2 (11 por c/100); 4,6 (23xc/100) y 2,3-3,3 (11,5-16,5xc/100).<sup>23-27</sup>

No obstante, dado el número de entidades que causan linfocitosis intraepiteliales (hipersensibilidad al pescado, el pollo, la leche de vaca, la soya, el arroz; las infecciones por giardia, cryptosporidium y helicobacter pylori; el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide, el lupus y la enteropatía autoinmune, la colitis linfocítica y la colágena, la inmunodeficiencia común variable, el déficit de IgA y las enfermedades inflamatorias del intestino), su hallazgo en la punta de la vellosidad no es exclusivo de celiaquía, pero puede aumentar las posibilidades en el diagnóstico diferencial.

La distribución normal de los LIE a lo largo de las vellosidades adquiere una distribución lúmino petal con una disminución de los mismos a medida que se progresa hacia la punta de la vellosidad. Los enfermos con EC, incluidos aquellos con arquitectura normal de las vellosidades, carecen de este patrón como resultado de la saturación de las puntas por linfocitos y de una distribución más uniforme de los LIE en las vellosidades (una distribución anormal de ellos debe alertar al patólogo sobre la posibilidad de celiaquía). A pesar del índice de falsos positivos que se acerca al 25%, éste debe ser más sensible que el conteo formal de LIE en el pesquijaje de la EC. Debe alertarse sobre la adecuada cuantificación de LIE que puede complicarse por aspectos como la superposición nuclear y la heterogeneidad de la forma de

los núcleos, lo que hace difícil, ocasionalmente, distinguir las células epiteliales de los enterocitos y los granulocitos.

**Hiperplasia de criptas:** la hiperplasia de las criptas produce su elongación, un proceso que inicialmente precede a la atrofia de las vellosidades. Esta alteración puede ser causada por la expansión de la lámina propia como resultado de la proliferación de células estromales, el influjo de células inflamatorias y la remodelación tisular. Las criptas contienen células madres capaces de renovar enterocitos y es común ver apreciable actividad mitótica en este sitio. El índice normal entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas está sujeto a controversias. Generalmente se asume que el rango normal es de 3:1 a 5:1; otros han considerado como aceptables valores como 2:1; 1,82:1 e incluso 1:1. En los niños un índice 2:1 es considerado normal por varios patólogos. En la EC la disminución de la altura de las vellosidades y la elongación de las criptas puede cambiar esta relación. Aun queda por determinar si está indicada la subcategorización basada en grados de severidad.

**Atrofia de vellosidades:** la altura de las vellosidades es generalmente tres veces el ancho de su base. Oberhuber y colaboradores proponen una gradación en leve, marcada y total.<sup>27-29</sup> La ausencia de atrofia implica que las vellosidades son de altura normal. La atrofia leve indica que la magnitud del borramiento de las vellosidades es de pequeño a moderado, la marcada indica la presencia de vellosidades truncadas (como remanentes de vellosidades) y, finalmente, la total implica la ausencia completa de las mismas. Es importante que las áreas de enfermedad más severas en la biopsia sean comunicadas. Dado el potencial de distribución irregular de la misma, un comentario que denote la naturaleza parcheada de las lesiones debe ser también plasmado. La observación de una atrofia de moderada a marcada en un enfermo con EC o en uno en el que se demuestre falta de respuesta a la dieta, obliga al patólogo a intentar excluir la presencia de lesiones concomitantes que hagan especificar una enfermedad de Cronh, una enteropatía autoinmune, un linfoma o un adenocarcinoma.

Algunas características citológicas adicionales que pueden verse en la enteropatía sensible al gluten son la pérdida de la configuración columnar de los enterocitos que da lugar a formas cuboidales; el citoplasma debe ser basófilo y, en algunas ocasiones, contiene vacuolas apicales, también los núcleos pueden ser picnóticos y perder su orientación basal. En la celiaquía la lámina propia puede sufrir expansión marcada, particularmente con linfocitos y células plasmáticas. Los macrófagos, los eosinófilos y los mastocitos son visualizados a menudo y, ocasionalmente, también pueden estar presentes los neutrófilos.

### **Clasificación histopatológica**

Una de las primeras clasificaciones histopatológicas de la EC consideró características como el área de superficie epitelial que refleja la altura de las

vellosidades, las anormalidades epiteliales y la infiltración de la lámina propia por células inflamatorias, y propuso que la atrofia fuera clasificada como ligera, moderada o severa. El avance más importante en la clasificación de las lesiones de EC fue formulado por Marsh, quien propuso una serie de lesiones interrelacionadas que integraban la fisiopatología de la EC con la histopatología. El sistema de gradación de Marsh<sup>27,28</sup> comprende cuatro categorías de lesiones ocasionadas por la enfermedad: pre-infiltrativa (tipo 0), infiltrativa (tipo 1), infiltrativa-hiperplásica (tipo 2), destructiva plana (tipo 3) y atrofia hipoplásica (tipo 4). Este sistema de gradación evalúa la presencia de respuesta inmune en el epitelio y describe el grado de los cambios arquitecturales en la mucosa. Posteriormente la clasificación fue revisada para facilitar su aplicación diagnóstica: se conoce como el sistema de gradación de Marsh-Oberhuber.<sup>29,30</sup> En esta clasificación la lesión tipo 3 se subcategoriza, según la altura de las vellosidades, como tipo 3a para la atrofia ligera, tipo 3b para la moderada y tipo 3c para la total. Según este sistema, el más utilizado actualmente, la descripción sería:

**Lesión tipo 0:** histológicamente las biopsias contienen mucosa de intestino delgado normal. La arquitectura de las vellosidades es inalterada (no existe atrofia de éstas ni hiperplasia de las criptas); similarmente hay menos de 30 LIE por 100 células epiteliales. Este grupo de enfermos puede identificarse solamente basados en criterios serológicos y pueden permanecer clínicamente asintomáticos.

**Lesión tipo 1:** estas lesiones están caracterizadas por mucosa de intestino delgado de estructura normal, pero contienen más de 30 LIE por 100 células epiteliales. Recordemos que existe un creciente número de entidades reconocidas como causa de linfocitosis intraepiteliales que hacen esta observación relativamente inespecífica. En ausencia de clínica, historia familiar o evidencia serológica de EC, este detalle es sugestivo pero no diagnóstico. El incremento de LIE sin cambios significativos de la arquitectura de las vellosidades puede ocurrir en al menos el 10% de las presentaciones iniciales de EC.

**Lesión tipo 2:** esta lesión intermedia mantiene arquitectura de vellosidades normales, pero contiene criptas hiperplásicas, así como linfocitosis intraepiteliales en un número mayor de 30 LIE por 100 células epiteliales. Raramente observada en el contexto clínico, la utilidad de esta categoría ha sido recientemente discutida. De hecho, hay desacuerdo en la definición de la hiperplasia de las criptas, dificultad en cuantificar este fenómeno y poca información para apoyar la correlación clínica, de manera que hasta que se llegue a un consenso se aboga por considerar el rango de 3:1 a 5:1 como normal. Como en la lesión tipo 1, la presencia de lesión tipo 2 sola no es suficientemente específica para diagnosticar celiaquía; clínicamente puede verse, por ejemplo, en individuos con la enfermedad que están bajo tratamiento o en dermatitis herpetiforme.

**Lesión tipo 3:** esta lesión está caracterizada por el aumento del número de LIE por 100 células epiteliales, la hiperplasia de criptas y la atrofia de vellosidades.

Esta lesión (destrucciona plana) fue propuesta para diferenciar el grado de atrofia de las vellosidades como parcial (3a), subtotal (3b) y total (3c). Para evitar confusión Oberhuber, en torno a esto, propuso atrofia de vellosidades ligera, moderada y total (mucosa plana) y describió, respectivamente, las subcategorías. El término moderado en lugar de marcada atrofia de vellosidades es razonable y puede ser más conveniente y consistente con las tendencias recientes en la clasificación.

Eventualmente las muestras están pobremente orientadas y pueden alterar la apreciación de diferencias sutiles en el tamaño de las vellosidades, lo que puede ser particularmente problemático al distinguir el tipo 3a del 3b.

**Lesión tipo 4:** estas raras lesiones carecen de villa, pero presentan la altura de las criptas y el número de LIE normales; son irreversibles y se considera que sean consecuencias de la malnutrición o el resultado de la homeostasis aberrante de los LIE. Se ha propuesto que dichas lesiones sean eliminadas de esta clasificación y el patólogo debe estar alerta en relación con otros procesos como las neoplasias intestinales múltiples, incluidas la enteropatía asociada al linfoma de células T, el linfoma no Hodgkin y el adenocarcinoma de intestino delgado. Estas lesiones exigen un análisis inmunohistoquímico más riguroso o la consulta con expertos en patología gastrointestinal.

Aunque la biopsia de intestino delgado es un componente esencial para el pesquiasaje y el diagnóstico de la EC, el criterio únicamente histopatológico es complicado debido al gran número de lesiones que se asemejan a esta enfermedad.

Un estudio publicado por Lahdeaho y su grupo, en el que siguieron a 236 enfermos con diagnóstico sugestivo de celiaquía, concluyó que las alteraciones compatibles con los estadios 1, 2 y 3a según Marsh-Oberhuber, por sí solos, son pobres predictores de la enfermedad.<sup>2</sup>

#### **Criterios diagnósticos de EC**

Según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGAN) de 1969, el diagnóstico incluía tres biopsias intestinales:<sup>31</sup> la primera en el momento de sospecha diagnóstica para detectar los hallazgos característicos mientras el enfermo consume libremente el gluten, fundamentalmente, atrofia vellositaria; la segunda tras la retirada del gluten de la dieta (durante al menos dos años), en la que se comprueba la recuperación de la mucosa intestinal, y la tercera tras la reintroducción del gluten en la dieta (provocación o reto) en la que se comprueba la recurrencia de los cambios característicos de la mucosa intestinal (después de al menos de tres a seis meses de reintroducción del gluten en la dieta).

Estos criterios fueron revisados en 1990,<sup>32</sup> y la propia ESPGAN recomendó que la clásica tercera biopsia intestinal, tras provocación, se realizara según



criterio médico particular. Los expertos reunidos en reunión de consenso aconsejaron una segunda biopsia de control de la normalidad, después de una DSG cuando:

1. El enfermo estuviera asintomático cuando se realizó la primera biopsia.
2. El enfermo haya tenido una respuesta clínica dudosa a la supresión del gluten.
3. El diagnóstico de sospecha se haya realizado antes de los dos años de edad.
4. Enfermos a los que se les retiró el gluten de la dieta sin biopsia intestinal previa.

En todos los demás enfermos la remisión clínica con desaparición de los síntomas tras la dieta restrictiva constituiría el segundo y último paso en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en opinión de muchos investigadores, la principal razón por la que siempre debe realizarse una segunda biopsia es la de asegurar la normalización histológica del intestino. No obstante, aunque los hallazgos histológicos suelen revertir en niños, la mitad de los adultos solo tienen una resolución histológica parcial.<sup>2,33</sup>

El informe del patólogo debe ofrecer un breve pero descriptivo resumen de los hallazgos histopatológicos importantes de forma tal que pueda ser fácilmente asimilado por el clínico. Si lo estimara pertinente, el patólogo puede recomendar exámenes serológicos, nueva biopsia para seguimiento y comparación o buscar la opinión de un especialista en patología gastrointestinal. Estas recomendaciones tienen el objetivo de promover la estandarización y la uniformidad de criterios entre patólogos, gastroenterólogos e investigadores.

Como puede inferirse, los medios de diagnóstico no invasivo de la EC son, hoy día, incapaces de sustituir a la biopsia como la prueba de oro. Por ello, a la luz de los conocimientos actuales, el mejor diagnóstico (quizás aun discutible) es el que resulta de la combinación de elementos clínicos, inmunoserológicos e histopatológicos matizados por marcadores genéticos y la respuesta exitosa al tratamiento dietético.

### **Tratamiento**

El tratamiento universal de la EC es la DSG durante toda la vida. En algunos enfermos en los que existe deshidratación secundaria a la diarrea puede ser necesario el uso de hidratación endovenosa, pero en nuestro medio este cuadro es raro. Si adicionalmente el enfermo presenta una alteración nutricional se hace necesario complementar, junto con la dieta, un aporte extra de vitaminas y minerales, medicamentos que contribuirán de una forma importante a su recuperación.

Publicaciones recientes han dado a conocer el estado actual de investigaciones realizadas en el campo de la terapéutica y basadas en los conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad. En este contexto se intenta:<sup>34-38</sup>

- Obtener péptidos que interfieran en la unión HLA DQ y la activación de células T.
- Bloquear los efectos de la IL-15 e IFN gamma (bloqueo de respuesta innata y adquirida respectivamente).
- Modificar genéticamente el trigo para eliminar los péptidos tóxicos (proceso muy caro y complejo).
- Obtener drogas que bloqueen la transglutaminasa tisular.

Si se usan anticuerpos contra la IL-15 se dejan de activar a los linfocitos intraepiteliales que además promueven el desarrollo de linfoma.

Se ha ensayado usar prolilendopeptidasas de varias especies (flavobacterium meningosepticum, sphingomonas capsulado y myxococcus xanthus) para dividir al péptido 33 mer, que no puede ser cortado por las enzimas del borde en cepillo. Estos hallazgos permiten considerar que la administración, junto con el gluten, de la peptidasa podría evitar el efecto tóxico del primero en los celíacos. Adicionalmente se ha podido comprobar, en ensayos de laboratorio sobre intestino de ratones, que el péptido tratado con las peptidasas pierde la capacidad para estimular las células T.<sup>39</sup> Ello, consecuentemente, da una pista con relación a poder utilizar la peptidasa como suplemento en cápsula o píldora para que sea ingerida por los celíacos en las comidas sin necesidad de restricciones en la dieta; pero el trayecto a recorrer es largo aun, y actualmente ninguna de las estrategias expuestas ha sido evaluada en la práctica clínica.

La última aproximación terapéutica que se encuentra relativamente avanzada se centra en el desarrollo de una vacuna que se podría aplicar a toda la población DQ2 y DQ8 antes de la primera ingestión de gluten, para evitar la respuesta inmune, pero las terapias inmunogénicas son complejas, ya que parece que cada enfermo reconoce una serie de péptidos diferentes.<sup>40</sup> Consecuentemente, la vigencia del tratamiento exclusivo con dieta sin gluten se revitaliza.

### **La dieta sin gluten**

Los alimentos naturales que no contienen gluten en su origen son todos los tipos de carnes (incluido el pescado), los huevos, la leche, las frutas, las verduras, las hortalizas, las legumbres (chícharos, frijoles, lentejas, garbanzos), los tubérculos (ñame, malanga, papa, boniato, zanahoria, yuca, sagú), otras viandas como el plátano, las grasas y el azúcar. De los cereales disponibles en nuestro país, los únicos que no contienen gluten, y por lo tanto también están aptos para su consumo, son el arroz y el maíz.

Los cereales que con seguridad contienen gluten son: el trigo, la cebada y el centeno. En relación a la avena ya se trató al respecto en la primera parte de esta revisión.

En España también existe otro cereal denominado triticales, que es un híbrido del trigo y el centeno; en nuestro país la cebada, el centeno y el triticales no están disponibles en el mercado.

A continuación se resumen algunos de los alimentos que con seguridad contienen gluten y que existen en nuestro medio, por lo que no pueden ser consumidos por los celíacos: pan, galletas, barquillas, bizcochos, empanadas, panetelas, pizzas, espaguetis, coditos, macarrones, fideos, croquetas, embutidos, conservas, maltas, cervezas, turrone.

En otros países la comercialización de panes y productos afines para celíacos se sustenta en una industria sumamente cara, los alimentos exentos de gluten son en el mundo cinco veces más caros que los otros. Adicionalmente, por su alto costo, estos alimentos tampoco son asequibles a todos los sectores sociales.

Para paliar este problema en nuestro medio, el autor principal de este artículo, junto a un colectivo de entusiastas profesionales de la Universidad Central "Martha Abreu" de Villa Clara, desarrollan un proyecto<sup>41</sup> con el propósito de demostrar los beneficios nutricionales y el impacto psicológico y social de la elaboración y el consumo de alimentos a partir del sorgo, gramínea del grupo de los cereales que no contiene gluten, hábida cuenta de ser un cultivo de bajos insumos, pero con valor nutricional similar al arroz y a la harina de trigo. El fundamento para esta iniciativa surge a raíz de que teóricamente el asunto de la dieta sin gluten parece sencillo. Sin embargo, en la práctica, resulta realmente difícil, sobre todo porque en nuestro medio no se cuenta con una industria que extraiga el gluten del trigo, y además no se expenden productos elaborados con harinas sin gluten.

Es conocido que el trigo es el cereal más consumido mundialmente y está contenido en una gran variedad de alimentos, muchos de ellos en una forma insospechada, de manera que ofrecer un listado de alimentos que contienen gluten se haría muy extenso debido a que en el mundo son cientos los productos que lo contienen.

En algunos países se ha normado la cantidad de gluten en los productos que "naturalmente" no lo contienen y en aquellos que se consideran "especiales sin gluten".

En los alimentos el nivel cero de gluten, si bien no es imposible, no se puede conseguir ni siquiera en las harinas que son libres de gluten por naturaleza.

Según el Grupo de Trabajo de la prolamina, los cereales que son libres de gluten por naturaleza tienen 20 ppm, y a los que se les ha extraído el gluten tienen 200 ppm.

Para el control de estas normas, el Codex Alimentarius<sup>42</sup> ha recomendado un método ELISA-R5 tipo "sándwich" que detecta las proteínas "nativas" del gluten en alimentos para celíacos a niveles de 3 ppm, muy por debajo de los niveles de 20 ó 200 ppm que establece el Codex para los productos considerados sin gluten. El anticuerpo monoclonal R5 reconoce, específicamente, una serie de regiones (epítopes tóxicos) donde están muy repetidas las proteínas dañinas del gluten. Este anticuerpo necesita que las proteínas tengan, al menos, dos de estos epítopes.

En un ensayo prospectivo, doble ciego, placebo controlado para establecer un umbral de ingesta de gluten seguro para los individuos con enfermedad celíaca, liderado por Catáis,<sup>43</sup> se concluyó que el umbral de 20 ppm de gluten mantiene la ingesta del mismo por debajo de 50 mg diarios proporcionando un margen seguro, siempre que se tenga en cuenta la distinta sensibilidad frente al gluten y los hábitos dietéticos personales. No obstante, estos datos deben ser interpretados con precaución, ya que el número de participantes en el estudio (49 individuos) fue muy limitado y la ingesta de gluten se realizó sólo tres meses por razones éticas, por lo que estos resultados deben ser confirmados por otras investigaciones en las que participen más celíacos. Según los estudios de este investigador ha quedado bien establecido que 50 mg de gluten lesionan el intestino. Así, para un consumo de 300 g al día de productos especiales sin gluten y con el límite de 200 ppm los celíacos estarían en un nivel de ingesta de gluten de 60 mg al día, que causa daño en la mucosa. En cambio el límite de 20 ppm, aun con la ingesta de 300 g al día, mantiene al celíaco en un nivel de ingesta de gluten por debajo de 10 mg y por tanto, seguros.

Estas observaciones alertan en relación con que el consumo de los productos manufacturados implica asumir el riesgo de que los alimentos estén contaminados. Por ello debe convertirse en hábito para el celíaco y su familia el examen detallado de las etiquetas de todos los productos. No obstante, esta medida no es totalmente segura, ya que en muchos casos no se especifica el origen botánico de las harinas, los almidones, las féculas, las sémolas y cualquier otro derivado de los cereales que contienen gluten.

Los ingredientes que se relacionan en las etiquetas también deben ser revisados con esmero; como existen términos en los que no se señala la planta de procedencia tampoco, se deben excluir estos productos. Esta medida es muy prudente y ante la duda, es preferible no consumirlos.

Es recomendable excluir de la dieta cualquier producto a granel, así como los elaborados artesanalmente y los que no están etiquetados, puesto que no siempre se toman las precauciones necesarias en la manipulación y la elaboración de los mismos.

Algunos enfermos tampoco pueden consumir leche y sus derivados. Esto ha hecho pensar a algunos celíacos que la intolerancia láctea forma parte de la enfermedad, hecho que no es real, pero sí es una eventualidad frecuente cuando la misma debuta con diarreas, situación ésta que genera, de forma secundaria, una disminución de las enzimas que hidrolizan a los lácteos, debido a que las mismas se encuentran en el borde en cepillo y, al desaparecer éste por la intolerancia al gluten, producen secundariamente la intolerancia láctea. Esta situación tiende a desaparecer a medida que el enfermo se recupera y retira el gluten, sin embargo, en otras ocasiones la intolerancia a los lácteos puede persistir como sucede en personas que no tienen la enfermedad; esto es debido a una intolerancia congénita que

aparece tardíamente y muchas veces ocurre en la adultez. En ambas circunstancias es necesario suprimir la ingestión de los productos lácteos.

Para la mayoría de los niños celíacos el problema se hace mucho más difícil si la madre o los familiares del celíaco no cuentan con la suficiente iniciativa para superar las dificultades y hacer que la dieta con los productos disponibles no resulte tediosa. Hacer la dieta estricta sin gluten constituye un verdadero reto, porque el cubano está acostumbrado a preparar comidas sin restricciones. Este cambio en el estilo de vida y el hábito alimentario no sólo del celíaco, sino también a veces en el de sus familiares y otros que comparten la mesa, trae grandes dificultades en el orden psicológico y social que pueden tener como consecuencia un inadecuado seguimiento y el abandono de la dieta.<sup>44</sup>

Inicialmente es habitual que se rechace el cambio definitivo en la dieta, pero es evidente que a medida que los enfermos notan los beneficios que les aporta, con la desaparición total de los malestares que les aquejaban, la aceptación de la misma se reforzará de forma entusiasta.

En nuestro medio no existe una cultura alimentaria enfocada hacia las particularidades de la dieta del celíaco, los productos que se expenden no aclaran el detalle de si contienen o no el gluten, y mucho menos se comercializan harinas, productos de panadería y repostería sin gluten. Por eso está claro que, para los padres de estos niños, el constante temor a que su hijo viole la dieta y a que no sepa llevarla adecuadamente puede generar ansiedad y un estilo de vida sobreprotector que dificulta que los hijos, a medida que crezcan, analicen la realidad y tomen sus propias decisiones. De esta forma los niños dejan en manos de sus padres el control de la dieta, lo que crea dificultades cuando se encuentren en ambientes en los que no están presentes sus progenitores.

En el transcurso de la primera infancia (cuando están absolutamente controlados por los padres o tutores) es más fácil el control de la dieta que en la segunda infancia y la adolescencia, pues el niño fuera del hogar y del control familiar (escuela, actividades sociales y deportivas, entre otras) incitado por el ambiente y los factores emocionales, puede dejar de cumplir el tratamiento. En la adolescencia es común que existan transgresiones en la dieta sin que aparezcan síntomas clínicos y se crea una falsa sensación de seguridad. Muchos pueden llegar a pensar que ya no están enfermos y comienzan a reintroducir el gluten de una forma desproporcionada, lo que como es conocido, potencia el desarrollo de complicaciones serias.

El celíaco debe entrenarse para asumir el reto. Por ello, la atención médica y el apoyo familiar son elementos trascendentales para lograr la aceptación de la enfermedad, y con ello una adherencia terapéutica efectiva.<sup>45</sup>

Ha quedado muy claro que, por el momento, sólo la exclusión de los alimentos contentivos de gluten logra que el enfermo se recupere y evite complicaciones; sin embargo, ello conlleva a una educación sistemática y rigurosa del celíaco y su familia para evitar la ingestión de los alimentos que

le producen daño, pero que se encuentran fácilmente disponibles y constituyen, esencialmente, la mayoría de los alimentos cotidianos, fundamentalmente en el medio escolar y social.

El modelo biopsicosocial presupone al enfermo como protagonista en el cuidado de su salud física y mental. Significa facilitarle, y a su familia, un aprendizaje teórico-práctico que le permita comprender y afrontar con mayor éxito el manejo de la enfermedad. En el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara se ejecuta y sistematiza un proyecto que tributa a estas concepciones:<sup>46</sup> el equipo de investigadores ha proporcionado información comprensible sobre la misma a niños, adolescentes y familiares, así como a todas aquellas personas que de una u otra forma se relacionan con la atención a los mismos (maestros, equipo de salud de la atención primaria); ha contribuido a mejorar la redes de apoyo social; ha propiciado el desarrollo de habilidades para el reajuste y la interacción social y ha incidido favorablemente sobre el desarrollo de su personalidad, al tomar como núcleo la estimulación del autoconocimiento en estos enfermos y el reconocimiento de sus cualidades positivas. Los enfermos y su familia han reconocido alternativas de solución y han reducido la ansiedad que les provocaba la falta de información para enfrentar el problema.

La interacción entre los enfermos y la familia y el equipo de salud se ha convertido en un espacio de acercamiento humano en busca de la mejora con un clima emocional favorable, en una de las experiencias vivenciales más gratificantes para el niño o el adolescente en interacción con otros como él; ha proporcionado la práctica de estilos de comunicación positiva, ha estimulado el aprendizaje y la formación personal al entrar en relación con el otro y comunicar su sentir y expresar, de diversos modos, sus sentimientos de pertenencia al grupo. Esta alianza ha constituido un factor protector para enfrentar el problema.

Existen en el mundo un gran número de expertos dedicados a investigar en múltiples líneas de prevención y estrategias de intervención. En enero de 2007 se ha iniciado un proyecto de investigación europea sobre la influencia de la historia dietética en la prevención de la EC, con el objetivo de reducir el número de personas afectas de esta entidad y de modificar los hábitos dietéticos.<sup>40</sup> Esta investigación se basa en estudios recientes que indican que la introducción de pequeñas cantidades de gluten a partir de los cuatro meses de edad en lactantes de riesgo podría prevenir la aparición de la celiaquía. En el proyecto participan nueve países (Holanda, Italia, Suecia, Polonia, España, Alemania, Israel, Noruega y Croacia) y se ha iniciado buscando familias con recién nacidos cuyo padre, madre, hermano o hermana sea celíaco. La investigación prevé cuatro años de duración con seguimiento clínico-nutricional y analítico. Globalmente, este estudio contribuirá a la identificación de estrategias de intervención nutricional y diagnóstico precoz que podrán ayudar a prevenir el desarrollo de la EC y sus complicaciones.

Finalmente consideramos oportuno enfatizar que, aunque el abordaje de la celiaquía a través de acciones integradas de salud es trascendental para el óptimo desarrollo biopsicosocial del individuo, en una pequeña proporción de enfermos (5-10%) hay ausencia de respuesta clínica e histológica posterior a los seis y 12 meses de DSG respectivamente. Ello obliga a considerar la posibilidad de EC refractaria (ECR), y en este contexto descartar un linfoma o un adenocarcinoma de intestino delgado.<sup>47</sup> Antes de esta consideración deben pesquisar situaciones pseudorefractarias como son: intolerancia a la lactosa o a la fructosa, insuficiencia pancreática exocrina secundaria a la hipoproteinemia por desnutrición, presencia de enfermedades concomitantes (colitis microscópica, síndrome del intestino irritable), ingestión inadvertida de gluten, así como errores diagnósticos (giardiosis, alergia a las proteínas de la leche de vaca o de soja, síndromes postgastroenteritis). Después de haber descartado estas posibilidades puede considerarse la ECR tipo I, que responde a la administración de esteroides e inmunosupresores. Si aun así no hay respuesta, una yeyunoileitis ulcerativa no granulomatosa puede estar presente, lo que se ha considerado como una lesión que promueve la proliferación clonal de los LIE hacia una enteropatía asociada a linfoma de células T que se conoce también como ECR tipo II.<sup>47-49</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hutchinson JM, Robins G, Howdle PD. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):129-34.
2. Lahdeaho ML, Kaukinen K, Collin P, Ruuska T, Partanen J, Haapala AM, et al. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):44-8.
3. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J clin Pathol.* 2006;59:1008-16.
4. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(4):661-72.
5. Freeman HJ. Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(3):273-80.
6. Tully MA. Pediatric celiac disease. *Gastroenterol Nurs.* 2008;31(2):132-40.
7. Parto D, Huanambal P, Alonso E, Levin A, Wulfson A. Signo del peinado en endoscopia: ¿cuál es su utilidad en el síndrome de malabsorción? [artículo en Internet]. 2007 [actualizado 21 Ene 2007; citado 21 Ene 2007]. Disponible en: [http://www.fundacionheca.org.ar/detalles\\_articulos.php?id\\_articulo=12](http://www.fundacionheca.org.ar/detalles_articulos.php?id_articulo=12).
8. Stolte M. The histologic spectrum and clinical outcome of refractory and unclassified sprue. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(4):541-2.
9. Geneser F. Aparato digestivo. En: *Histología*. 2da ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 380-456.
10. Fawcett DW. Intestinos. En: *Bloom Fawcett. Tratado de histología*. 12ª ed. Nueva York: Interamericana McGraw-Hill; 2002. p. 675-707.

11. Semrad LE, Chang EB. Síndromes de malabsorción. En: Goldman L, Bennett JC. Cecil tratado de medicina interna. Vol 1. 21 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 786-96.
12. Riverón Corteguera RL. Fisiopatología de la diarrea aguda. Rev Cubana Pediatr. [serie en Internet]. 1999 [citado 11 Ene 2008];71(2):[aprox. 3p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75311999000200005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000200005&lng=es&nrm=iso).
13. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopses. J Clin Pathol. 2006;59:1133-50.
14. Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Millán Batista R, Soler Franco J, Vinardel Lorenzo J, Ricardo Feria E. Caracterización morfométrica de la biopsia yeyunal. Correo Cient Med Holguín [serie en Internet]. 2004[citado 9 Jul 2007];8(1): [aprox. 2p]. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no81/n81ori3.htm>.
15. Eiras Martínez P, Camarero Salces C, León Prieto F, Roldán Santiago E, Asencio Vegas A, Baragaño González M, et al. Linfocitos intraepiteliales en la enfermedad celíaca. An Esp Pediatr. 2002;56(3):224-32.
16. Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyronpalo S, Rasmussen M, Maki M, et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. Am J Gastroenterol. 2003;98(6):1332-7.
17. Gianfrani C, Troncone R, La Cava A. Autoimmunity and celiac disease. Mini Rev Med Chem. 2008;8(2):129-34.
18. Di Matteo C. Anatomía funcional y fisiología del intestino delgado: sistema inmune mucoso. Clin Gastroenterol [Serie en Internet]. 2007[citado 30 May 2007];61(4):[aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.gastro.hc.edu.uy/CLASES%2007-08/delgado.pdf>.
19. Reuvière H, Delmas A. Aparato digestivo y peritoneo. En: Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional: tronco. vol 2. 10 ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 316-88.
20. Cueto Rua E, Nanfito G. Enfermedad celíaca: rápida sospecha, diagnóstico oportuno y casi un modo de ser [artículo en internet]. 2004 [actualizado 14 Ene 2007; citado 10 Abr 2007]. Disponible en: <http://www.intramed.net/UserFiles/Files/Malabsorcion.PDF>.
21. Arican C, Zihni C, Cakir M, Alkanat M, Aydoqdu S. Morphometric analysis of small-bowel mucosa in Turkish children with celiac disease and relationship with the clinical presentation and laboratory findings. Dig Dis Sci [serie en Internet]. 2007 [citado 14 dic 2007];52(9):[aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/e718742462355kn1/>.
22. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers G. Intraepithelial Lymphocytosis in Architecturally Preserved Proximal Small Intestinal Mucosa: An Increasing Diagnostic Problem With a Wide Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Medicine. 2006;130(7):1020-5.
23. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas PA, Fernández Sarabia PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica: experiencias en la provincia Holguín, Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd [serie en Internet]. 2006 [citado 10 feb 2007];25(4): [aprox. 5p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002006000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es).



24. Moreira ML. Determinación cuantitativa de linfocitos intraepiteliales en intestino delgado de ratas alimentadas con leche prebiótica [artículo en Internet]. 2006 Feb [actualizado Oct 2007; citado 10 Abr 2008]. Disponible en: [http://www.universia.com.ar/contenidos/investigacion/unl/C\\_APLICADAS/bioquimica/249.htm](http://www.universia.com.ar/contenidos/investigacion/unl/C_APLICADAS/bioquimica/249.htm).
25. Eiras Martínez P, Camarero Salces C, León Prieto F, Roldán Santiago E, Asencio Vegas A, Baragaño González M, et al. Linfocitos intraepiteliales en la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr*. 2002;56(3):224-32.
26. Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, Kyronpalo S, Rasmussen M, Maki M, et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1332-7.
27. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
28. Marsh MN. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease. *Gut*. [serie en Internet]. 1993 [citado 10 feb 2007];34(12):[aprox. 3p.] Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1374474>.
29. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-1194.
30. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*. 2000;54:368-72.
31. Polanco Allué I. Anatomía Patológica. En: Federación de Asociaciones de celíacos de España. Enfermedad celíaca. Manual del celíaco. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad; 2001. p. 48-52.
32. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Childhood*. 1990;65:909-11.
33. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, et al. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1237-45.
34. Bravo C. II Simposio Internacional sobre enfermedad celíaca: Congresos y jornadas. *Rev Mazorca*. 2007;(24):14-7.
35. Sánchez Pérez MP, Cervantes Bustamante R, Montijo barrios E. Actualidades en enfermedad celíaca. *Rev Enfer Infec Pediatr* [serie en internet]. 2007 [citado 11 Ene 2008]; 16(7):[aprox. 2 p.] Disponible en: [http://www.enfermedadesinfecciosas.com/index2php%3foption=com\\_content&do-pdf=&id=5](http://www.enfermedadesinfecciosas.com/index2php%3foption=com_content&do-pdf=&id=5).
36. Cerf- Bensussan N, Matysiak- Budnik T, Cellier C, Heyman M. Oral proteases: a new approach to managing coeliac disease. *Gut*. 2007;56:157-60.
37. Siegel M, Bethune MT, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, et al. Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chem Biol*. 2006;13(6):649-58.
38. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(4):621-9.

39. Gass J, Ehren J, Strohmeier G, Isaacs I, Khosla C. Fermentation, purification, formulation, and pharmacological evaluation of a prolyl endopeptidase from *Myxococcus xanthus*: implications for Celiac Sprue therapy. *Biotechnol Bioeng*. 2005;92(6):674-84.
40. Esteban B. Mesa de Debate sobre Investigación en Enfermedad Celíaca. 18 de octubre de 2006, Asociación de Celíacos de Madrid. *Rev Mazorca*. [serie en Internet]. 2007 [citado 4 May 2007];(24):[aprox. 1 p.]. Disponible en: [http://www.celiacos.org/estudio\\_2007.html](http://www.celiacos.org/estudio_2007.html).
41. Valdés Landaburo R, Saucedo Castillo O. El sorgo entre las alternativas terapéuticas de la enfermedad celíaca. *Medicentro Electrón*. [serie en Internet]. 2006; [citado 10 Abr 2008];10(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en <http://www.vcl.sld.cu/medicentro/vol10n206/d21.pdf>.
42. Proyecto de Norma revisada para alimentos exentos de gluten (CODEX STAN 118-1981) modificada EN 1983. Comité del CODEX para nutrición y alimentos sobre regímenes especiales [artículo en Internet]. 2005 [citado 25 May 2007]: [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/ccnfsdu/archives/ccnfsdu\\_ecc\\_step6\\_2005\\_ec-comments\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/ccnfsdu/archives/ccnfsdu_ecc_step6_2005_ec-comments_es.pdf).
43. Catassi C, Fabiani E, Lacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):160-6.
44. Aznar M. El oficio de padres. Asociación de Celíacos de Madrid. *Rev Sin gluten*. 1994;(5):67-70.
45. Lugones Botell M. Algunas reflexiones sobre la calidad de vida. *Rev Cubana Med Gen Integr* [serie en Internet]. 2002 [citado 20 Nov 2006];18(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol18\\_4\\_02/mgi1342002.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol18_4_02/mgi1342002.htm).
46. Valdés Landaburo R, Pérez Díaz Y, Madrigal Echemendía M. Necesidades de atención multidisciplinaria al niño celíaco. *Medicentro Electrón*. [serie en Internet]. 2005 [citado 10 abril 2008];9(4 Supl 1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/pdf/Sumario/Ano%202005/v9supl05/d18.pdf>.
47. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19:413-24.
48. Apostolopoulos P, Alexandrakis G, Giannakouloupoulou E, Kalantzis C, Papanikolaou IS, Markoglou C, et al. M2A Wireless capsule endoscopy for diagnosis of ulcerative jejunoileitis complicating celiac disease. *Endoscopy*. 2004;36:247.
49. Schuppan D, Kelly CP, Krauss N. Monitoring non-responsive patients with celiac disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2006;23:320-331.

## DE LOS AUTORES

1. Especialista de I y II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesora Instructora. ISCM-VC.