

PROCOLO

se9c

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

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fragmentos de esta obra.

© 2024 SEEC

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-19955-25-8

REDACCIÓN

- **Marta Garzón Benavides**
- **Ángeles Pizarro Moreno**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

COLABORADORES

- **Ester Donat.** *Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*
- **Sergio Farrais.** *Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid*
- **Luis Fernández Salazar.** *Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid*
- **Marta Molero.** *Departamento de Gastroenterología y Elementos traza. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid*
- **Miguel Montoro.** *Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Universitario San Jorge. Huesca*
- **Concepción Núñez.** *Laboratorio de investigación en Genética de enfermedades complejas. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos. Madrid*
- **Carmen Ribes-Koninckx.** *Unidad de Enfermedad celiaca e Inmunopatología Digestiva. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*
- **Santos Santolaria.** *Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Universitario San Jorge. Huesca*
- **Eduarne Simón.** *Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz*
- **Santiago Vivas.** *Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de León*

ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Atención primaria
- Atención especializada
- Multicéntrico
- Implica a varias Unidades o Servicios

ACTIVIDAD A PROTOCOLIZAR

- Diagnóstico
- Tratamiento

PROFESIONALES IMPLICADOS

- Médicos de familia
- Gastroenterólogos
- Especialistas en Medicina Interna
- Bioquímicos
- Inmunólogos
- Dietistas-Nutricionistas
- Asociaciones de pacientes

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA | 1 |
| 2. POBLACIÓN DIANA | 2 |
| 3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 2 |
| 4. DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD A REALIZAR | 2 |
| 5. FUENTES DE CONSULTA PRINCIPALES | 2 |
| 6. DOCUMENTO TEÓRICO O CONCEPTUAL | 4 |
| - Introducción | 4 |
| - Monitorización de la adherencia a la dieta sin gluten | 5 |
| - Evaluación clínica y nutricional | 6 |
| - Serología de la enfermedad celiaca | 7 |
| - Cuestionarios estructurados y registros dietéticos | 8 |
| - Biopsia intestinal | 9 |
| - Péptidos inmunogénicos del gluten en heces y orina | 10 |
| 7. DOCUMENTOS OPERATIVOS | 11 |
| - Protocolo de manejo de los péptidos inmunogénicos del gluten en el seguimiento de la enfermedad celiaca | 11 |
| - Interpretación de los resultados a largo plazo | 13 |
| 8. RECURSOS NECESARIOS | 15 |
| - Local | 15 |
| - Personal | 15 |
| - Material clínico-diagnóstico | 15 |
| - Recursos económicos | 18 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 19 |

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

- La adherencia a una dieta sin gluten (DSG), de forma estricta y de por vida, es el único tratamiento disponible actualmente para los pacientes con enfermedad celiaca (EC) (Ludvigsson et al., 2014).
- El seguimiento riguroso de la DSG es difícil debido a la ubicuidad del gluten en los alimentos, la desinformación, las variaciones en el etiquetado de los alimentos (Segura et al., 2021) y la presencia de múltiples factores que hacen que el contacto cruzado y la exposición al gluten se produzcan de forma frecuente (Muhammad et al., 2019).
- Se han descrito tasas de no adherencia a la DSG de hasta el 69% y el 64% en pacientes adultos y adolescentes, respectivamente, según cuestionarios de adherencia y registros dietéticos, pruebas serológicas o determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces y orina (Segura et al., 2021). Además, entre el 36% y el 55% de los pacientes no alcanzan la curación mucosa, a pesar de considerar que su adherencia a la DSG es correcta. Este hecho se ha relacionado con exposiciones al gluten involuntarias e inadvertidas (Coto et al., 2021a).
- La realización correcta de la DSG permite la resolución de los síntomas y la curación mucosa. Sin embargo, la falta de adherencia conlleva un mayor riesgo de efectos adversos para la salud como anemia, osteoporosis, infertilidad, aparición de determinadas neoplasias (Marafini et al., 2020) y, en consecuencia, un aumento en la morbi-mortalidad (Rubio-Tapia et al., 2013; Schieppati et al., 2023).
- Las guías de diagnóstico y manejo de la EC de las principales sociedades científicas recomiendan una evaluación periódica anual o bienal para valorar la adherencia a la DSG, la evolución de los síntomas y el posible desarrollo de complicaciones. Esta evaluación debe incluir una valoración clínica y nutricional, un registro dietético y una determinación analítica general y nutricional con serología específica de EC (Raiteri et al., 2022).
- El esquema de seguimiento, con las herramientas de monitorización actuales, no consigue garantizar una alta tasa de adherencia a la DSG, con la consiguiente persistencia de lesión histológica duodenal en un alto porcentaje de pacientes. Así, más del 50% de los pacientes persisten con atrofia a los 2 años de iniciar la DSG. De ellos, el 68% muestran adecuada adherencia según cuestionarios dietéticos y más del 70% son asintomáticos y tienen serología de EC negativa. Sin embargo, se detecta exposición al gluten mediante determinación de GIP en heces en el 77% (Fernández-Bañares et al., 2021).
- La determinación de GIP en heces y orina permite valorar de forma directa, precisa y no invasiva el consumo de gluten (Comino et al., 2011, 2012, 2016, 2019; Moreno et al., 2016, 2017; Coto et al., 2021b, 2022).
- Un seguimiento regular, estricto y protocolizado con la incorporación de la determinación de GIP permitirá mejorar la adherencia y, consecuentemente, el porcentaje de pacientes con curación mucosa (Garzón-Benavides et al., 2023);

Ruiz-Carnicer et al., 2020), así como mejorar los síntomas derivados de la exposición mantenida al gluten o discernir si estos son debidos a otras patologías.

El presente protocolo se centra en la estrategia de manejo de los GIP en el seguimiento del paciente adolescente y adulto con EC para la monitorización de la adherencia a la DSG y la toma de decisiones según su resultado.

2. POBLACIÓN DIANA

- Pacientes adolescentes con EC (mayores de 14 años) remitidos desde pediatría para transición a adultos.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años) con EC bien documentada recién diagnosticada o que se encuentran ya a DSG.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Población pediátrica.
- Pacientes a DSG sin que exista un diagnóstico documentado de EC.

4. DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD A REALIZAR

1. Revisar la información disponible en la literatura sobre las tasas de adherencia a la DSG.
2. Actualizar el estado actual de las diferentes herramientas de monitorización de la DSG y exponer sus limitaciones en la detección de exposiciones al gluten.
3. Informar acerca de las ventajas de la determinación de GIP en heces y/u orina frente al resto de herramientas de monitorización.

4. Desarrollar un protocolo asistencial y un algoritmo de manejo de la determinación de GIP en el seguimiento del paciente no pediátrico con EC que permita asegurar la correcta adherencia a la dieta, y evitar diagnósticos erróneos en pacientes con persistencia de síntomas o de atrofia vellositaria.

5. FUENTES DE CONSULTA PRINCIPALES

1. **Comino I, Real A, de Lorenzo L, et al.** Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*. 2011;60(7):915-922. doi: 10.1136/gut.2010.225268.
2. **Comino I, Real A, Vivas S, et al.** Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):670-677. doi: 10.3945/ajcn.111.026708.
3. **Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, et al.** Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1456-1465. doi: 10.1038/ajg.2016.439.
4. **Comino I, Segura V, Ortigosa L, et al.** Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1484-1492. doi: 10.1111/apt.15277.

5. **Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A.** Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021a;27(37):6306-6321. doi: 10.3748/wjg.v27.i37.6306.
6. **Coto L, Sousa C, Cebolla A.** Dynamics and Considerations in the Determination of the Excretion of Gluten Immunogenic Peptides in Urine: Individual Variability at Low Gluten Intake. *Nutrients.* 2021b;13(8):2624. doi: 10.3390/nu13082624.
7. **Coto L, Sousa C, Cebolla A.** Individual variability in patterns and dynamics of fecal gluten immunogenic peptides excretion after low gluten intake. *Eur J Nutr.* 2022;61(4):2033-2049. doi: 10.1007/s00394-021-02765-z.
8. **Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, et al.** Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):1036-1043. doi: 10.14309/ajg.0000000000001139.
9. **Garzón-Benavides M, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, et al.** Clinical utility of urinary gluten immunogenic peptides in the follow-up of patients with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(9):993-1003. doi: 10.1111/apt.17417.
10. **Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al.** Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British society of gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-1228. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578.
11. **Marafini I, Monteleone G, Stolfi C.** Association Between Celiac Disease and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4155. doi: 10.3390/ijms21114155.
12. **Moreno ML, Muñoz-Suano A, López-Casado MÁ, Torres MI, Sousa C, Cebolla Á.** Selective capture of most celiac immunogenic peptides from hydrolyzed gluten proteins. *Food Chem.* 2016;205:36-42. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.02.066.
13. **Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al.** Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017;66(2):250-257. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148.
14. **Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM.** Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):418-425. doi: 10.1017/S002966511800277X.
15. **Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F.** Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):154-175. doi: 10.3748/wjg.v28.i1.154.
16. **Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA.** American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-676; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79.

- 17. Schiepatti A, Maimaris S, Raju SA, et al.** 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;72(11):2095-2102. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329751.
- 18. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno ML.** New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients*. 2021;13(7):2146. doi: 10.3390/nu13072146.
- 19. Ruiz-Carnicer A, Garzon-Benavides M, Fombuena B, et al.** Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: New proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(5):1240-1251. doi:10.1093/ajcn/nqaa188.

6. DOCUMENTO TEÓRICO O CONCEPTUAL

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico y crónico que produce fundamentalmente una enteropatía del intestino delgado¹. Se desarrolla por una respuesta inmunológica inadecuada frente a las proteínas del gluten en pacientes predisuestos genéticamente^{1,2}.

El único tratamiento disponible actualmente en la EC es el seguimiento de una dieta estricta sin gluten (DSG) de por vida mediante la exclusión en la dieta de

proteínas del gluten del trigo, cebada, centeno, avena e híbridos de estos cereales como el triticale y sus derivados³. El cumplimiento de la DSG conduce a la remisión de los síntomas en pocos días o meses⁴ y la normalización de las pruebas serológicas en los primeros 24-36 meses⁵. Sin embargo, la curación mucosa en los pacientes adultos con EC puede precisar un mayor tiempo, como se ha descrito en un estudio en el que la recuperación de las vellosidades intestinales estaba presente únicamente en el 34% y 66% de los pacientes después de 2 y 5 años del inicio de la DSG⁶. Por otra parte, la realización correcta de una DSG es difícil de conseguir debido a múltiples factores como la ubiquidad del gluten en la industria alimentaria⁷, la falta de conocimiento de los alimentos que contienen gluten, la dificultad en la correcta interpretación del etiquetado de los productos, su alto coste o la necesidad de no sentirse diferentes en eventos socioculturales, todo lo cual favorece que las exposiciones al gluten sean frecuentes⁸. Las tasas de no adherencia a la DSG varían según la población de estudio y la metodología empleada. De acuerdo con cuestionarios de adherencia, determinación de pruebas serológicas o de GIP en heces y orina se han descrito porcentajes variables de no adherencia a la dieta, entre un 9-69% en adultos y 14-64% en adolescentes⁷. Considerando la edad, los adolescentes constituyen el grupo con más riesgo de no adherirse a la dieta de forma intencionada por miedo a la estigmatización social^{9,10}, siendo por tanto fundamental un seguimiento riguroso en la transición a adulto, para la toma de conciencia de la enfermedad y de la responsabilidad de la adherencia a la DSG⁹. Por otro

lado, conforme a los resultados de biopsias intestinales de pacientes a DSG durante al menos 2 años se ha observado una falta de recuperación de la mucosa en el 36-55% de la población estudiada¹¹⁻¹³. Lanzini et al.¹⁴ realizaron un estudio con la información clínica, serológica e histológica de 463 pacientes adultos con EC, antes y después de iniciar la DSG. La biopsia duodenal de seguimiento se realizó tras una mediana de tiempo en DSG de 16 meses (rango: 13-222 meses), y se observó que sólo una minoría (8%) había normalizado la mucosa intestinal, y en un 27% la lesión histológica no había experimentado cambios o incluso había empeorado¹⁴. Schieppatti et al. identificaron como factores predictores de persistencia de atrofia vellositaria una edad superior a 45 años en el momento del diagnóstico, la forma de presentación clásica (diarrea crónica con síntomas y signos de malabsorción), la ausencia de respuesta clínica a la DSG y una pobre adherencia a la dieta. Esta falta de adherencia a la DSG fue el factor predictor más importante (OR 49,3 IC 95% 26,3-92,2)¹⁵. De igual manera, la mayoría de los trabajos consideran que la contaminación de los alimentos y la exposición inadvertida al gluten juegan un papel fundamental en esta ausencia de progresión hacia la curación mucosa^{14,16-18}. Se estima, además, que la exposición media al gluten de muchos pacientes puede exceder los 100 mg/día, llegando a ser en algunos individuos superior a 600 mg/día, cantidades suficientes para dar lugar a la persistencia de la sintomatología, atrofia vellositaria y complicaciones a largo plazo^{19,20}.

La persistencia de atrofia vellositaria e inflamación se asocia a mayor morbi-mortalidad, con un tiempo libre de

complicaciones y de supervivencia significativamente inferior al de los pacientes que consiguen recuperación mucosa. Constituye además el principal factor de riesgo de desarrollo de complicaciones (HR 9,5 IC 95% 4,77-19,4)¹⁵, como fracturas relacionadas con osteoporosis, anemia y otros déficits nutricionales, infertilidad y neoplasias intestinales, destacando el linfoma intestinal^{1,5,6,21}. Así, comparado con la población general, los pacientes con EC y persistencia de atrofia vellositaria tienen 3,78 (IC 2,71-5,12) veces más riesgo de linfoma intestinal, frente al 1,5 (IC 0,77-2,62) de aquellos con recuperación mucosa^{5,22}.

En resumen, los beneficios de la adherencia a la DSG en la reducción de la inflamación inducida por el gluten y sus efectos sobre los distintos órganos determinan una mejora en la calidad de vida y un menor riesgo de complicaciones⁵. Es por tanto recomendable realizar una monitorización estricta de la adherencia a la DSG.

El presente documento revisa el estado actual de los diferentes procedimientos para monitorizar la adherencia a la DSG, y establece un algoritmo de utilización de los GIP en el seguimiento del paciente con EC adolescente o adulto.

Monitorización de la adherencia a la dieta sin gluten

La adherencia a la DSG se ve reforzada con un seguimiento regular del paciente con EC^{1,23}. Se establece que la frecuencia de los controles debe ser a los 3-6 meses en los pacientes con diagnóstico reciente, y posteriormente anual o bienal, de forma indefinida, una vez que el paciente esté

estable, sin sintomatología, con normalización serológica y realice de forma adecuada la DSG^{1,5,24}. Sin embargo, este esquema de seguimiento no impide que haya un alto porcentaje de pacientes no adheridos correctamente a la DSG, como se ha comentado previamente. Garzón-Benavides et al.²³ realizaron un seguimiento estricto con cuatro revisiones a lo largo de un año en 94 pacientes a DSG durante al menos 24 meses. En cada visita se realizó una valoración clínica, determinación serológica, cuestionario de adherencia y determinación de GIP en orina, observando una reducción significativa en el porcentaje de pacientes con detección de GIP y con persistencia de atrofia vellositaria al final del seguimiento. Se demostró, además, relación entre la frecuencia de detección de GIP y la lesión histológica.

Estos resultados llevaron a sugerir que el seguimiento a intervalos más frecuentes, en lugar del seguimiento anual que venían realizando según práctica clínica, mejoraba la adherencia a la DSG, con la consiguiente mejora histológica²³. Por tanto, un seguimiento regular a intervalos más cortos de tiempo podría conseguir una mayor adherencia a la DSG. Los aspectos claves en el seguimiento médico periódico son valorar la resolución de los síntomas, la curación mucosa, la posible aparición de complicaciones, la mejora en la calidad de vida y vigilar el cumplimiento y adherencia a la DSG⁵.

Las herramientas de que disponemos actualmente para asegurar esta adherencia a la DSG son: la evaluación clínica, el estado nutricional, la serología de la EC, los cuestionarios de adherencia y registros dietéticos, la biopsia duodenal y la determinación de GIP^{1,5,24}.

Evaluación clínica y nutricional

Como se ha comentado, uno de los objetivos de la DSG es la resolución de los síntomas y mejorar la absorción intestinal, si bien la propia DSG tiene limitaciones en el aporte de determinados nutrientes¹, de ahí que sea fundamental realizar una valoración clínica y nutricional de forma regular en el seguimiento de estos pacientes. Sin embargo, no se debe correlacionar con la recuperación mucosa dado el escaso valor de la clínica como predictor de atrofia vellositaria²⁵, pudiendo persistir esta en ausencia de síntomas²⁶⁻²⁸. La correlación entre la sintomatología clínica y la severidad de las lesiones histológicas es muy pobre en el paciente adulto en el momento del diagnóstico y, por tanto, no es esperable que esta correlación mejore durante el seguimiento cuando el paciente se encuentra en DSG^{29,30}. Así, no es posible utilizar la respuesta clínica como indicador de adherencia a la dieta y recuperación mucosa en aquellos pacientes asintomáticos o paucisintomáticos al diagnóstico³¹. Por otro lado, más del 70% de pacientes con atrofia vellositaria persistente a los 2 años de iniciar la DSG se encuentran asintomáticos²⁸. Se demuestra así el escaso valor de la evaluación clínica en la valoración de la curación mucosa. Adicionalmente, a lo largo del seguimiento los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales similares a los de la EC. Es necesario discernir si estos se deben a exposiciones recurrentes al gluten secundarios a una mala adherencia a la DSG, a otras entidades asociadas o a mecanismos funcionales que pueden estar motivados en parte por las modificaciones en las cantidades de fibra que conlleva la DSG³².

TABLA 1. Aspectos claves en la valoración clínica, nutricional y desarrollo de complicaciones.

| VALORACIÓN CLÍNICA | VALORACIÓN NUTRICIONAL | DESARROLLO DE COMPLICACIONES |
|--------------------|--|---|
| Dispepsia | Peso, talla e IMC | Osteopenia / Osteoporosis |
| Meteorismo | Hemograma Bioquímica general Coagulación Metabolismo del hierro Hormonas tiroideas Calcio, fósforo, magnesio, folato, cobalamina (B12) Cobre, selenio, zinc y vitaminas A, D, E, K, complejo vitaminas B | Infertilidad |
| Diarrea | | Hepatitis autoinmune |
| Dolor abdominal | | Trastornos linfoproliferativos de ID / Otras neoplasias |
| Astenia | | ECR |

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; ID, intestino delgado; ECR, enfermedad celiaca refractaria.

Por tanto, es fundamental realizar una evaluación clínica y nutricional del paciente de forma regular e indefinida con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y evaluar el desarrollo de complicaciones (**Tabla 1**). Pero esta valoración tiene poca utilidad como herramienta de monitorización de la adherencia a la DSG.

En la **Tabla 1** se muestran los aspectos claves en la valoración clínica, nutricional y despistaje de complicaciones del paciente con EC.

Serología de la enfermedad celiaca

La serología es un marcador de adherencia frecuentemente usado en la monitorización de la DSG. Es bien conocido que los anticuerpos de la EC tienen gran valor en el diagnóstico de la enfermedad por su alta precisión diagnóstica, con una

especificidad, VPP, VPN de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 (anti-TG2) IgA y antiendomio (EMA) aproximadamente del 98%, 72%, 99% y 99%, 83% y 99%, respectivamente^{33,34}. Sin embargo, son malos predictores de transgresiones dietéticas^{20,35,36} y tienen poca sensibilidad para la detección de atrofia vellositaria en el seguimiento (50% y 45% para anti-TG2 y EMA, respectivamente)³⁷. Todos ellos son dependientes del gluten, por lo que se producirá una disminución en sus niveles basales hasta su normalización en torno a los 24-36 meses tras iniciar la DSG¹⁴. Hay numerosos estudios que demuestran que la serología una vez negativizada no vuelve a positivizarse en una gran parte de pacientes que cometen transgresiones^{20,35-37}. De hecho, más del 80% de los pacientes que mantiene una atrofia vellositaria tras más de 2 años a DSG tienen los anti-TG2 negativos²³.

Por tanto, la utilidad de la serología en la monitorización se reduce a los primeros meses después de iniciar la DSG, de tal manera, que su disminución hasta su negativización orienta a la reducción del consumo de gluten, pero una vez que se han normalizado, no son capaces de detectar exposiciones al gluten en bajas cantidades³⁸ ni identificar la persistencia o recurrencia de atrofia vellositaria²³. Por consiguiente, el valor de la serología en el seguimiento a largo plazo en estos pacientes es muy limitado.

Cuestionarios estructurados y registros dietéticos

La revisión de la DSG respaldada por cuestionarios que evalúan la adherencia y frecuencia de consumo de determinados alimentos reportada por el propio paciente es una herramienta para detectar consumo de gluten, y a través de ellos, promover la educación hacia una dieta adecuada^{1,24}. Existen diferentes cuestionarios de adherencia, como el de Biagi o el *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT) de Leffler, siendo este último el único traducido y validado al español, el cual permite una evaluación rápida con 7 preguntas que valoran: la sintomatología de la EC, la expectativa de autoeficacia, las razones para mantener la DSG, los conocimientos de esta patología, las conductas de riesgo asociadas y el grado de adherencia percibido^{39,40}. Sin embargo, estos cuestionarios estructurados son subjetivos y no pueden identificar las infracciones involuntarias que el paciente no puede detectar, ya que se ha descrito que el 30% de los pacientes consumen gluten de forma no intencionada y el 20% no son capaces de identi-

car la transgresión⁴¹. Por otro lado, tienen poca sensibilidad en la detección de atrofia vellositaria, habiéndose descrito una sensibilidad del 55% y del 25-33%, para los cuestionarios CDAT y Biagi, respectivamente, por lo que su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada⁵.

La evaluación por un dietista experto en EC es altamente valiosa para identificar fallos en el conocimiento de la dieta o prácticas de riesgo para exposiciones inadvertidas al gluten. Actualmente, no se dispone de una herramienta estandarizada que permita al nutricionista experto valorar de forma objetiva el cumplimiento de la DSG⁴². Se han desarrollado registros dietéticos como la entrevista dietética estandarizada (SDE)⁴³ y la DIET-GFD relacionadas con el riesgo de exposición al gluten y consumo estimado⁴². Sin embargo, no se ha demostrado su validez externa^{10,42}. La falta de herramientas objetivas hace necesario recoger en el historial médico del paciente, de forma precisa, sus hábitos dietéticos (método de preparación de alimentos, ingredientes de platos elaborados, recipientes empleados, marcas de productos comerciales, restaurantes, tiendas de alimentación) y otros asuntos relacionados con el contacto cruzado, que permitan saber si el paciente identifica y evita las fuentes de exposición al gluten¹⁰.

Por otro lado, el dietista experto en EC tiene un papel fundamental en la promoción de una alimentación saludable, ampliando las opciones de alimentos nutritivos alternativos y desaconsejando prácticas dietéticas restrictivas innecesarias^{1,3,5}. De este modo, se pueden evitar deficiencias de micro y macronutrientes que pueden ocurrir durante el tratamiento, así como el estreñimiento. Este es fre-

cuenta en estos pacientes debido al bajo contenido en fibra de la DSG, pudiendo ser necesario suplementar la dieta con otros alimentos ricos en fibra⁵.

Muy pocas Unidades de asistencia sanitaria disponen de nutricionistas o dietistas especializados, lo que constituye una importante barrera en la adecuada enseñanza y orientación de la dieta en estos pacientes.

Biopsia intestinal

Uno de los objetivos de la adherencia a la DSG es la curación mucosa, siendo esta el principal marcador de respuesta a la DSG. Su valoración precisa de la realización de una endoscopia oral y la toma de biopsias del duodeno. Aunque es una técnica con pocos riesgos y la tolerancia ha mejorado gracias a la sedación profunda con propofol, no deja de ser una exploración invasiva⁴⁴. De hecho, no está contemplado en guías clínicas y no hay suficientes datos y evidencias que apoyen la necesidad del seguimiento endoscópico de forma regular en el seguimiento a largo plazo⁵.

Las guías de las principales sociedades científicas sólo recomiendan realizar una biopsia intestinal a 1-2 años de iniciar la DSG para comprobar la recuperación mucosa, siendo especialmente importante en aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar atrofia vellositaria persistente, como aquellos diagnosticados a edades avanzadas (mayores de 40 años) o que presentan atrofia severa de las vellosidades en el momento del diagnóstico^{1,5,45}. El problema es que, en muchos casos, un año es un intervalo de tiempo demasiado corto para conseguir

la recuperación mucosa⁴⁶. La persistencia de lesión histológica duodenal al año de seguimiento puede crear frustración en aquellos pacientes que realizan la DSG de forma correcta y ocasionar una excesiva preocupación por la exposición al gluten, provocando ansiedad y depresión⁴⁷. Por ello, una opción más aconsejable puede ser la realización de la endoscopia a los 2 años de iniciar la DSG. Se deberá siempre individualizar su realización en aquellos pacientes con persistencia de síntomas o déficits nutricionales en cualquier momento de la evolución, y en los que se deba valorar la persistencia de lesión histológica duodenal⁵. Dada la trascendencia del resultado histológico en la interpretación correcta de la adherencia y respuesta a la DSG es fundamental mejorar la calidad de las biopsias duodenales, evitando la escasa representatividad. Por ello se deben tomar, de una en una, un total de 4-6 biopsias (2 de ellas de bulbo), intentar una correcta orientación de las muestras y evitar sacudir la pinza en el interior del recipiente⁴⁸.

De igual manera, es imprescindible una correcta valoración histológica por patólogos expertos en patología digestiva, donde el informe recoja de forma protocolizada información sobre la idoneidad de la muestra, el aumento de linfocitos intraepiteliales, la ratio cripta:vellosidad y el grado de atrofia^{49,50}.

Como se ha comentado previamente, se debe considerar una evaluación histológica además de a los 2 años de iniciar la DSG, cuando no haya una respuesta clínica adecuada a la misma. Si bien, es sabido que la persistencia de atrofia vellositaria ocurre frecuentemente en pacientes asintomáticos²⁸. Es por tanto

fundamental, identificar pacientes con alto riesgo de presentar lesión histológica mediante herramientas no invasivas.

Péptidos inmunogénicos del gluten en heces y orina

La determinación de GIP en muestras humanas (heces y orina) se considera una herramienta útil en la monitorización de adherencia a la DSG^{1,17,24}. Los GIP son los fragmentos de gluten resistentes a la digestión gastrointestinal, y los principales responsables de la respuesta inmunitaria de los pacientes celiacos^{51,52}. La recuperación de cantidades medibles de GIP en las heces o en la orina indica de forma directa que el gluten ha pasado por el tracto digestivo y, por tanto, que se ha consumido, demostrando con ello, de forma no invasiva, el consumo voluntario o involuntario de gluten con una alta sensibilidad y especificidad^{13,19,20,35,53}. Los GIP son eliminados con las heces, si bien otra parte puede atravesar la membrana basolateral de los enterocitos, pasar a la circulación portal, alcanzar los riñones y tras un proceso de ultrafiltración ser parcial o totalmente excretados por la orina^{54,55}. La determinación de estos péptidos en heces se realiza a través de técnicas de ELISA e inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) y en orina mediante LFIA, lo que permite una valoración directa y no invasiva del consumo de gluten^{13,53,56,57}. A pesar de existir cierta variabilidad individual, el tiempo entre el consumo de gluten y el inicio de la detección de GIP en heces varía entre 1 y 3 días, con un tiempo máximo de detección de 7 días. En orina, las primeras 3-9 h tras la ingesta son las de mayor concentración de GIP, y aunque después baja la probabilidad de

detección, se ha descrito su presencia en algunos casos hasta 36 h post-ingesta⁵⁸.

Múltiples estudios con diversa metodología han comparado la determinación de GIP en heces y orina con las manifestaciones clínicas, los cuestionarios de adherencia y las pruebas serológicas, demostrando la mayor capacidad de los GIP en detectar exposiciones al gluten en la dieta^{20,35,59-62}. Así, Fernández-Bañares et al.²⁸ realizaron un seguimiento durante 2 años a 72 pacientes adultos con EC de novo mediante valoración clínica, serológica, cuestionarios de adherencia y determinación de GIP en heces. Observaron que el 68,4% de los pacientes mostraron una buena o excelente adherencia a la DSG según los cuestionarios. No obstante, el 53% del total de pacientes persistían con atrofia vellositaria a los 2 años de iniciar la DSG, de ellos el 72,5% no presentaban síntomas y el 75% tenían serología negativa. Sin embargo, en el 77% de los pacientes con persistencia de atrofia vellositaria se detectaron GIP en al menos una muestra de heces²⁸. De igual manera, Ruiz-Carnicer et al.²⁷ analizaron la utilidad clínica de la determinación de GIP en orina para la monitorización de la adherencia a la DSG y su utilidad como predictor de lesión histológica duodenal, al correlacionar la determinación puntual de GIP con el grado de lesión histológica duodenal. Demostraron que la medida de GIP en 3 muestras de orina en un periodo de 7 días, incluido el fin de semana, era la mejor opción para confirmar la adherencia a la DSG debido a los altos valores de sensibilidad (94,4%) y VPN (96,8%) obtenidos en relación con los hallazgos de la biopsia duodenal²⁷.

Posteriormente, en el trabajo de Garzón-Benavides et al.²³ se evidencia la

relación entre la determinación seriada de GIP en orina (6 muestras a lo largo de un año) con la evolución histológica. De modo que, en aquellos pacientes con normalidad histológica o recuperación mucosa, la detección de GIP en orina descende a lo largo del seguimiento. En contraste, en aquellos con persistencia de atrofia vellositaria, el porcentaje de pacientes con detección de GIP es mayor y no se modifica a lo largo del seguimiento. Se demuestra así que las detecciones frecuentes de GIP, aun en pequeñas concentraciones, suelen tener repercusión histológica. Existe además relación entre el número de orinas con detección de GIP (más de 4 orinas con detección de GIP a lo largo de un año) y la presencia de lesión histológica, y de igual manera, la ausencia reiterada de GIP en 2 o más visitas repetidas a lo largo de un año con la ausencia de lesión histológica²³. Según estos resultados, la determinación seriada de GIP en el seguimiento a largo plazo del paciente con EC orienta sobre la adherencia a la DSG y el grado de lesión histológica duodenal. De este modo, la mejor estrategia para la monitorización de la adherencia a la DSG parece ser la determinación semestral de GIP en heces o en orina.

7. DOCUMENTOS OPERATIVOS

Protocolo de manejo de los péptidos inmunogénicos del gluten en el seguimiento de la enfermedad celiaca

Se describen inicialmente una serie de consideraciones para optimizar la recogida de muestras:

1. Muestras de heces

- Se recomienda la recogida de dos muestras de heces separadas 2-3 días a lo largo de la semana previa a la revisión médica, incluyendo un día entre semana y un día que refleje la ingesta del fin de semana. De este modo existen distintos esquemas de recogida posibles: preferencialmente, 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.
- La recogida de una de las muestras reflejando la ingesta del fin de semana se debe a que es más probable la exposición al gluten cuando se sale a comer fuera de casa. Este esquema se puede adaptar según el estilo de vida del paciente.
- Se recomienda mantener las muestras en congelador a -20 °C hasta su traslado al hospital, y posteriormente conservar las muestras congeladas a -20 °C hasta un máximo de 24 meses.
- Se considerará que el paciente no se encuentra expuesto al gluten en la valoración de una semana, si no se detecta GIP en ninguna de las dos muestras de heces. Por el contrario, estará expuesto al gluten si se detecta GIP en al menos una de las dos muestras.

2. Muestras de orina

- Se recomienda la recogida de 3 muestras de orina a lo largo de la semana previa a la revisión médica, 2 muestras entre semana y una que refleje la ingesta del fin de semana, con el mismo objetivo propuesto que en las muestras de heces. Existen, por tanto,

varios posibles esquemas de recogida de orina, pero se debe incluir al menos una muestra de fin de semana. Así, un esquema posible podría ser: lunes-miércoles-sábado noche o domingo por la mañana. Este esquema se puede adaptar según el estilo de vida del paciente.

- En la elección del momento óptimo para la recogida de la orina, se recomienda la recogida de la primera orina de la mañana por estar más concentrada, dada la relación inversa entre la detección de GIP con la cantidad de líquido ingerido. Sin embargo, otra opción sería tras la cena, disminuyendo o evitando en lo posible la ingesta de líquido las 6 horas previas a la recogida de orina, pues el periodo con mayor porcentaje de detección de GIP es a las 6-9 horas post-ingesta.
- Se recomienda mantener las muestras en el congelador a -20 °C hasta su traslado al hospital, y posteriormente conservar las muestras congeladas a -20 °C hasta un máximo de 12 meses.
- Se considerará que el paciente no se encuentra expuesto al gluten en la valoración puntual de una semana si no se detecta GIP en ninguna de las 3 muestras de orina, y estará expuesto al gluten si se detecta en al menos una de las 3 muestras.

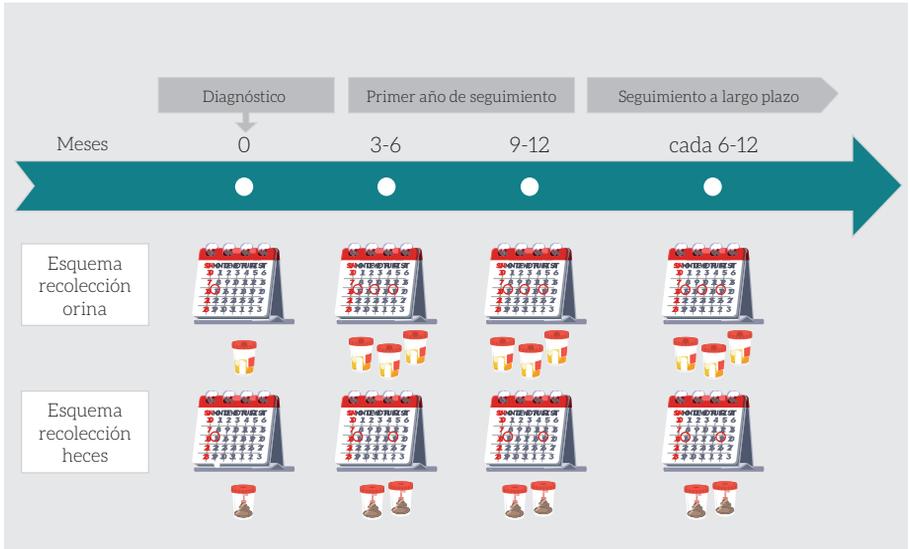
Se muestra a continuación el esquema de recogida de GIP en muestras de heces y orina en el diagnóstico y seguimiento a largo plazo del paciente con EC (**Fig. 1**).

La realización de una determinación de GIP en el momento del diagnóstico ayudará a identificar aquellos pacientes

que reducen el consumo de gluten previo a la biopsia duodenal, lo que permitirá interpretar correctamente los resultados histológicos. Para ello se recomienda la recogida de una única muestra de orina (de la mañana) o heces, el mismo día o el previo a la realización de la biopsia duodenal. En los individuos recién diagnosticados de EC que inician la DSG se podría realizar una primera revisión entre los 3 y 6 meses del diagnóstico, dada la dificultad en la adaptación y el aprendizaje que implica la DSG en el primer año tras el diagnóstico de EC. La realización conjunta de GIP y serología al inicio del seguimiento permite guiar y orientar a pacientes y especialistas sobre la adherencia a la DSG. De este modo, un descenso en los niveles de anticuerpos acompañado de la persistencia de GIP en la mayoría de las muestras de heces u orina, indicará una disminución en la ingesta de gluten, pero no asegurará una correcta adherencia, por lo que deberemos reforzar la misma y solucionar las dudas que tuviera el paciente en su correcta realización. Por el contrario, si las determinaciones de GIP en heces u orina son negativas, el paciente se ha adherido correctamente a la dieta, y el descenso en los niveles de anticuerpos está dentro de su evolución natural hasta su normalización, eliminando la posible ansiedad y estrés del paciente al no haber negativizado los anticuerpos.

En los pacientes con EC bien documentada que se encuentran a DSG se deben realizar determinaciones semestrales de GIP. En aquellos asintomáticos, con normalización de la serología de EC, recuperación mucosa y ausencia de GIP en las sucesivas revisiones médicas a lo largo de

FIGURA 1. Estrategia de determinación de los péptidos inmunogénicos de gluten en el diagnóstico y seguimiento del paciente con enfermedad celíaca.



24 meses se podría realizar seguimiento anual, acortando el intervalo de determinación de GIP si hubiera un cambio en la situación clínica del paciente antes de la revisión anual.

Interpretación de los resultados a largo plazo

- La ausencia de GIP en las sucesivas visitas (no detección de GIP en ninguna de las muestras a lo largo del año) orientará a la adecuada adherencia del paciente a la dieta.
- La detección de GIP en alguna de las muestras recogidas indicará que el paciente se ha expuesto al gluten. La frecuencia de la detección de GIP a lo largo del seguimiento permitirá conocer la frecuencia con la que el paciente se expone al gluten y la posibilidad de que presente lesión histológica duodenal. Se ha descrito que la presencia de más de 4 orinas a lo largo de 1 año con detección de GIP predice lesión histológica con una especificidad del 93%. En resumen, la detección de GIP indicará la necesidad de reforzar la adherencia a la DSG, preferiblemente en consultas dietéticas especializadas.
- En caso de no respuesta clínica a la DSG, la determinación seriada de GIP permitirá discernir si se debe a una mala adherencia a la dieta o si, por el contrario, la adherencia es correcta

(evidenciada por la ausencia reiterada de GIP en las sucesivas visitas). En este caso, se deberá valorar si los síntomas son debidos a la coexistencia de otras entidades clínicas (**Tabla 2**).

- Si tras las pruebas pertinentes, no se encontrara ninguna patología asociada que justifique la persistencia de síntomas o alteración analítica, se recomienda realizar una nueva biopsia duodenal:
 - La normalidad histológica y la ausencia repetida de GIP permitiría

orientar al origen funcional de los síntomas.

- La persistencia de atrofia vellositaria obliga a valorar si el diagnóstico de EC fue correcto (**Tabla 3**), si existen otras causas de atrofia vellositaria (**Tabla 4**) o el desarrollo de una enfermedad celiaca refractaria (ECR).

En la **Figura 2** se describe el algoritmo de seguimiento de la EC con la inclusión de los GIP.

TABLA 2. Entidades clínicas asociadas a la enfermedad celiaca que pueden justificar la persistencia de síntomas a pesar de una dieta sin gluten.

| ENTIDAD CLÍNICA | PRUEBA DIAGNÓSTICA |
|--|--|
| Intolerancia a azúcares - Lactosa - Fructosa - Sorbitol | Test de Hidrógeno espirado |
| Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado | Test de Hidrógeno espirado (glucosa, lactulosa) |
| Colitis microscópica | Biopsias escalonadas de colon |
| Insuficiencia pancreática exocrina | Test de triglicéridos marcados con ¹³ C Elastasa fecal |
| Enfermedad de Crohn | Biomarcadores de inflamación: PCR, VSG, CPF Entero-RM Enteroscopia |
| Malabsorción de sales biliares | Gammagrafía de malabsorción de sales biliares (SeHCAT) Ensayo terapéutico con rescolestimamina: 8 g durante 10 días |
| Síndrome de intestino irritable | Criterios de Roma IV Exclusión de otras patologías |

Abreviaturas: ¹³C, Carbono 13; PCR, proteína C reactiva, VSG, velocidad de sedimentación globular, CPF, calprotectina fecal; RM, resonancia magnética; SeHCAT, gammagrafía con ácido taurocólico marcado con selenio 75 (modificado de Proyecto Prodiggest: Evaluación diagnóstica del paciente con sospecha clínica de enfermedad celiaca y atrofia vellositaria seronegativa, 2020).

TABLA 3. Criterios para la valoración de un correcto diagnóstico de enfermedad celiaca.

| |
|--|
| Presencia de síntomas compatibles |
| Positividad de anticuerpos anti-TG2 o EMA en algún momento de la evolución |
| Hallazgos histológicos concordantes con enfermedad celiaca |
| Biopsia cutánea compatible con dermatitis herpetiforme |
| Presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 |
| Familiares de primer grado afectados de enfermedad celiaca |
| Enfermedades autoinmunes concomitantes |

Abreviaturas: Anti-TG2, anti-transglutaminasa tisular tipo 2; EMA, antiendomisio; HLA, complejo principal de histocompatibilidad (modificado de ²⁴).

8. RECURSOS NECESARIOS

Se trata de un protocolo que pretende guiar la asistencia clínica y la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, de acuerdo con la determinación de GIP, en la monitorización de la adherencia a la DSG del paciente con EC. Se especifican a continuación los recursos mínimos para el desarrollo del protocolo.

- Local
- Personal
- Material clínico-diagnóstico
- Recursos económicos

Local

El presente protocolo se aplica al ámbito de atención primaria con médicos especializados en EC, y en consultas de gastroenterología general o monográficas orientadas al manejo del paciente con EC y otras patologías relacionadas con el

gluten. Esta atención puede prestarse en centros sanitarios del entorno público o privado.

Personal

Los centros que se adhieran al protocolo deberían contar con gastroenterólogos, bioquímicos, inmunólogos, patólogos expertos en patología digestiva y, en lo posible, dietistas o nutricionistas especializados en EC.

Material clínico-diagnóstico

La aplicación del protocolo precisa de:

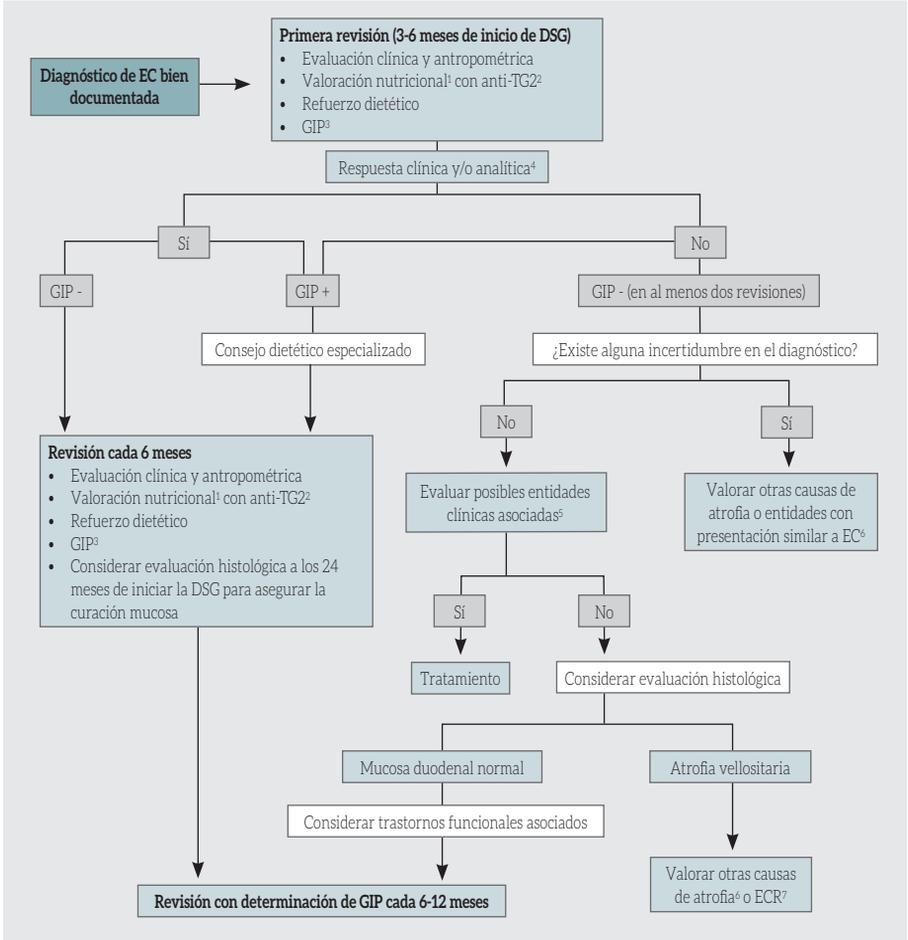
1. Material de laboratorio para estudio básico de:
 - a. Hematimetría
 - b. Bioquímica
 - c. Inmunología
 - d. Genética
 - e. Microbiología

TABLA 4. Principales causas de atrofia vellositaria no celiaca y rasgos que ayudan al diagnóstico diferencial.

| ENTIDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA | RASGOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS QUE AYUDAN EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL |
|--|--|
| Inmunomediadas | |
| Enfermedad de Crohn | Apariencia endoscópica típica. Presencia histológica de inflamación transmural, granulomas no caseificantes, tractos fibrosos y alteración de la arquitectura de la cripta |
| Alergias alimentarias | Relación entre síntomas y alimentos específicos. Positividad test serológicos-IgE o test cutáneos. Predominio de eosinófilos en la histología |
| Enteritis eosinofílica | Densa infiltración de eosinófilos en el intestino delgado |
| Enteritis autoinmune | Historia de otras enfermedades autoinmunes. Presencia de anticuerpos anticélulas calciformes y antienterocitos. Patrón heterogéneo de infiltración linfocitaria de intestino delgado |
| Enfermedad injerto contra huésped | Historia de trasplante de órganos |
| Inmunodeficiencia común variable | Niveles bajos de inmunoglobulinas. Infecciones respiratorias y en otros órganos. Ausencia de células plasmáticas en lámina propia |
| Microbianas | |
| Esprúe tropical | Viaje a zonas endémicas (Caribe, Sur de la India, Sudeste de Asia) |
| <i>Tropheryma whipplei</i> (Tw) | Macrófagos PAS positivos. Demostración de ADN de Tw por PCR |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Granulomas en la mucosa. Quantiferon positivo |
| Fármacos | |
| AINE | Historia de consumo de AINE |
| Olmesartán, candesartán | Historia de HTA con consumo de estos fármacos |
| Neoplasias | |
| Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) | Densa infiltración de células plasmáticas en lámina propia. Presencia de linfocitos aberrantes en el estudio de linfoma |
| Linfoma | Lesiones histológicas compatibles con linfoma en el examen histológico |
| Metabólica y degenerativas | |
| Abetalipoproteinemia | Limitado prácticamente a la infancia. Demostración histológica de vacuolas intracitoplásmicas |
| Linfangiectasia | Vellosidades intestinales algo más ensanchadas. Masa acelular, desplazamiento por los conductos linfáticos |
| Amiloidosis | Depósito amiloide en la mucosa (tinción Rojo Congo) |
| Mastocitosis | Infiltración de mastocitos (azul de toluidina) |
| Otras | |
| Esprúe colágena | Atrofia de la mucosa y depósito excesivo de colágeno a nivel subepitelial |

Abreviaturas: PAS, tinción de Periodic Acid-Schiff; ADN, ácido desoxirribonucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; HTA, hipertensión arterial (modificado de Proyecto Prodigest: Evaluación diagnóstica del paciente con sospecha clínica de enfermedad celiaca y atrofia vellositaria seronegativa, 2020).

FIGURA 2. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celiaca.



¹Hemograma, bioquímica general, hormona tiroidea, coagulación, metabolismo del hierro, calcio, fósforo, magnesio, vitamina D3, folato y cobalamina (B12). En presencia de un patrón clásico de presentación (diarrea malabsortiva y pérdida de peso) o ante la presencia de diarrea acuosa grave considerar la determinación de niveles de cobre, selenio, zinc y vitaminas: A, E, K, riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), biotina (B7). Valorar la determinación periódica de estos micronutrientes en el seguimiento del paciente cuando existan dudas acerca de que la DSG está siendo nutricionalmente completa y equilibrada. ²Determinación de anticuerpos anti-TG2 hasta su negativización. ³Recogida de 3 muestras de orina o 2 muestras de heces según el esquema propuesto. En cada revisión, si una de las muestras es positiva, se remitirá al paciente a consulta dietética especializada. Si todas las muestras son negativas para la determinación de GIP se seguirá con el esquema de revisiones establecido. ⁴Ruta de decisión aplicable a cada revisión clínica en el seguimiento a largo plazo del paciente, desde el diagnóstico. ⁵Sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, colitis microscópica, insuficiencia pancreática exocrina, intolerancia a lactosa/fructosa/sorbitol, enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción de sales biliares, síndrome de intestino irritable. ⁶Enteropatía autoinmune, inmunodeficiencia común variable, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, fármacos (olmesartán), parasitosis (p. ej., Giardiasis), otras infecciones (p. ej., tuberculosis), enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia. ⁷Considerar ante la persistencia de síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria a los 12 meses de haber iniciado la DSG.

Abreviaturas: EC, enfermedad celiaca; DSG, dieta sin gluten; anti-TG2, anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2; GIP, péptidos inmunogénicos del gluten; ECR, enfermedad celiaca refractaria.

2. Material de laboratorio para estudio de GIP en heces u orina. Se requiere de kits de detección rápida de GIP en heces u orina mediante LFIA, así como material habitual de laboratorio (frasco de recolección de orina, pipeta de 100 μ L – 1000 μ L, puntas desechables, viales de plástico tipo Eppendorf®, etanol 96-100%, sólo en el caso de heces, y guantes sin polvo). En el caso de utilizar la técnica de ELISA para heces se requerirá el kit de ELISA optimizado para la detección de los GIP, así como el material habitual de laboratorio comentado anteriormente. También serán necesarios un lector de placa con filtro de 450 nm, vórtex, baño termostático o ajustable a 50 °C, siendo asimismo recomendable disponer de una pipeta multicanal y de un lavador automático de placas.
3. Unidad de Endoscopia Digestiva con el equipamiento adecuado para realización de endoscopia digestiva alta y otras prestaciones en caso de ser necesario (colonoscopia, enteroscopia y videocápsula endoscópica).
4. Laboratorio de Anatomía Patológica con patólogos expertos en patología digestiva que identifiquen y definan de forma correcta las lesiones histológicas asociadas a la EC.
5. Facilitar el acceso a consultas de Dietistas–Nutricionistas expertos en EC para la identificación de posibles fuentes de exposición al gluten y la realización de modificaciones adecuadas en la DSG.
6. Recursos necesarios en la identificación de otras patologías:
 - a. Laboratorio de exploraciones funcionales digestivas para la realización de:
 - i. Test de Hidrógeno espirado a intolerancia a los azúcares (lactosa, fructosa, sorbitol)
 - ii. Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado
 - b. Elastasa fecal o test respiratorio de ¹³C-triglicéridos para el estudio de insuficiencia pancreática exocrina.
 - c. Servicio de Radiodiagnóstico para realización de Tomografía axial computarizada o Resonancia Magnética (RM) de abdomen, entero-RM.

Recursos económicos

El manejo clínico diagnóstico terapéutico de la monitorización de la adherencia a la DSG según el protocolo presentado precisa de los recursos humanos, de laboratorio y radiodiagnóstico ya incorporados en cartera de servicio de hospitales y clínicas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, 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. doi:10.1177/2050640619844125
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
3. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British society of gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-1228. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578
4. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):669-673. doi:10.1093/ajcn/79.4.669
5. Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56 Suppl 1:S49-S63. doi:10.1111/apt.16847
6. Rubio-Tapia A. Seguimiento médico del paciente celíaco. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.* Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 377-387.
7. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno M de L. New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients.* 2021;13(7):2146. doi:10.3390/nu13072146.
8. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):418-425. doi:10.1017/S002966511800277X
9. Zingone F, Massa S, Malamisura B, Pisano P, Ciacci C. Coeliac disease: factors affecting the transition and a practical tool for the transition to adult healthcare. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(9):1356-1362. doi:10.1177/2050640618787651
10. 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.* 2023;15(18):4013. doi:10.3390/nu15184013
11. Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac Disease: Advances in Treatment via Gluten Modification. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(8):859-862. doi:10.1016/j.cgh.2012.06.005
12. Matoori S, Fuhrmann G, Leroux JC. Celiac disease: A challenging disease for pharmaceutical scientists. *Pharm Res.* 2013;30(3):619-626. doi:10.1007/s11095-012-0951-x
13. Moreno MDL, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017;66(2):250-257. doi:10.1136/gutjnl-2015-310148
14. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.*

- 2009;29(12):1299-1308. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x
15. Schieppatti A, Maimaris S, Raju SA, et al. 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;2095-2102. doi:10.1136/gutjnl-2023-329751
 16. Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. *Nutrition*. 2016;32(7-8):777-783. doi:10.1016/j.nut.2016.01.021
 17. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. doi:10.1186/S12916-019-1380-Z
 18. Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite*. 2013;68:56-62. doi:10.1016/j.appet.2013.04.016
 19. Syage JA, Kelly CP, Dickason MA, et al. Determination of gluten consumption in celiac disease patients on a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(2):201-207. doi:10.1093/ajcn/nqx049
 20. Comino I, Segura V, Ortigosa L, et al. Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1484-1492. doi:10.1111/apt.15277
 21. Marafini I, Monteleone G, Stolfi C. Association Between Celiac Disease and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):1-14. doi:10.3390/IJMS21114155
 22. Lebowohl B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):169-175. doi:10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006
 23. Garzón-Benavides M, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, et al. Clinical utility of urinary gluten immunogenic peptides in the follow-up of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(9):993-1003. doi:10.1111/apt.17417
 24. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
 25. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, et al. Predictors and significance of incomplete mucosal recovery in celiac disease after 1 year on a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(7):1078-1085. doi:10.1038/ajg.2015.155
 26. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1084-1093. doi:10.1111/apt.13988
 27. Ruiz-Carnicer A, Garzon-Benavides M, Fombuena B, et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: New proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr*.

- 2020;112(5):1240-1251. doi:10.1093/ajcn/nqaa188
28. Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, et al. Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1036-1043. doi:10.14309/ajg.0000000000001139
 29. Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(37):6306. doi:10.3748/WJG.V27.I37.6306
 30. Leonard MM, Silvester JA, Leffler D, et al. Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):720-733.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.10.040
 31. 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*. 2013;38(10):1278-1291. doi:10.1111/apt.12510
 32. Silvester JA, Graff LA, Rigaux L, et al. Symptoms of Functional Intestinal Disorders Are Common in Patients with Celiac Disease Following Transition to a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2449-2454. doi:10.1007/s10620-017-4666-z
 33. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520-2524. doi:10.1038/ajg.2010.276
 34. 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):885-889. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.010
 35. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1456-1465. doi:10.1038/ajg.2016.439
 36. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):127-136. doi:10.1016/j.gtc.2018.09.009
 37. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(3):689-701.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.015
 38. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676. doi:10.1038/ajg.2013.79
 39. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, et al. A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):530-536. doi:10.1016/j.cgh.2008.12.032
 40. Fueyo-Díaz R, Gascón-Santos S, Asensio-Martínez Á, Sánchez-Calavera MA,

- Magallón-Botaya R. Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(3):138-144. doi:10.17235/reed.2016.4033/2015
41. Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite.* 2013;68:56-62. doi:10.1016/j.appet.2013.04.016
42. Atsawarungrangkit A, Silvester JA, Weiten D, et al. Development of the Dietitian Integrated Evaluation Tool for Gluten-free Diets (DIET-GFD). *Nutrition.* 2020;78: 110819. doi:10.1016/j.nut.2020
43. Wessels MMS, te Lintelo M, Vriezinger SL, Putter H, Hopman EG, Mearin ML. Assessment of dietary compliance in celiac children using a standardized dietary interview. *Clin Nutr.* 2018;37(3):1000-1004. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.010
44. Dossa F, Megetto O, Yakubu M, Zhang DDQ, Baxter NN. Sedation practices for routine gastrointestinal endoscopy: a systematic review of recommendations. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):22. doi:10.1186/S12876-020-01561-Z
45. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Caenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):154. doi:10.3748/wjg.V28.I1.154
46. Tuire I, Marja-Leena L, Teea S, et al. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1563-1569. doi:10.1038/ajg.2012.220
47. Ludvigsson JF, Lebowitz B, Chen Q, et al. Anxiety after coeliac disease diagnosis predicts mucosal healing: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1091-1098. doi:10.1111/apt.14991
48. Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, Green PHR, Bhagat G. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: Impact on the diagnosis of coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2012;65(3):242-247. doi:10.1136/jclinpath-2011-200372
49. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):826-836. doi:10.5858/134.6.826
50. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol.* 2017;23(4):573-589. doi:10.3748/wjg.v23.i4.573
51. Moreno MDL, Muñoz-Suano A, López-Casado MÁ, Torres MI, Sousa C, Cebolla Á. Selective capture of most celiac immunogenic peptides from hydrolyzed gluten proteins. *Food Chem.* 2016;205:36-42. doi:10.1016/j.foodchem.2016.02.066
52. Cebolla Á, Moreno M de L, Coto L, Sousa C. Gluten Immunogenic Peptides as Standard for the Evaluation of Potential Harmful Prolamin Content in Food and Human Specimen. *Nutrients.* 2018;10(12):1927. doi:10.3390/nu10121927
53. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):670-677. doi:10.3945/ajcn.111.026708

54. Coto L, Sousa C, Cebolla A. Individual variability in patterns and dynamics of fecal gluten immunogenic peptides excretion after low gluten intake. *Eur J Nutr.* 2022;61(4):2033. doi:10.1007/S00394-021-02765-Z
55. Coto L, Sousa C, Cebolla A. Dynamics and Considerations in the Determination of the Excretion of Gluten Immunogenic Peptides in Urine: Individual Variability at Low Gluten Intake. *Nutrients.* 2021;13(8):2624. doi:10.3390/nu13082624
56. Soler M, Estevez MC, Moreno M de L, Cebolla A, Lechuga LM. Label-free SPR detection of gluten peptides in urine for non-invasive celiac disease follow-up. *Biosens Bioelectron.* 2016;79:158-164. doi:10.1016/j.bios.2015.11.097
57. Peláez EC, Estevez MC, Domínguez R, Sousa C, Cebolla A, Lechuga LM. A compact SPR biosensor device for the rapid and efficient monitoring of gluten-free diet directly in human urine. *Anal Bioanal Chem.* 2020;412(24). doi:10.1007/s00216-020-02616-6
58. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, et al. Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):484-491. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.038
59. Gerasimidis K, Zafeiropoulou K, Mackinder M, et al. Comparison of clinical methods with the faecal gluten immunogenic peptide to assess gluten intake in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):356-360. doi:10.1097/MPG.0000000000002062
60. Roca M, Donat E, Masip E, et al. Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *Eur J Nutr.* 2021;60(4):2131-2140. doi:10.1007/s00394-020-02404-z
61. Porcelli B, Ferretti F, Biviano I, et al. Testing for fecal gluten immunogenic peptides: A useful tool to evaluate compliance with gluten-free diet by celiacs. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):631-637. doi:10.20524/aog.2020.0530
62. Fernández Miaja M, Díaz Martín JJ, Jiménez Treviño S, Suárez González M, Bousoño García C. Study of adherence to the gluten-free diet in coeliac patients. *Ann Pediatr (English Edition).* 2021;94(6):377-384. doi:10.1016/j.anpede.2020.06.012

*Puede consultar o descargar este protocolo
en www.seec.es, así mismo puede acceder al
contenido escaneando el siguiente QR.*



CON EL AVAL DE:

