

Informe final del grupo de estudio de enfermedad celíaca

GONZÁLEZ ANDREA F^{1,2}, PICO MERCEDES^{1,3}, FONTANA ROSA¹, CORZO A. LAURA¹,
DROZD VERÓNICA¹, TEMPRANO MARÍA DE LA PAZ¹

¹ Licenciada en Nutrición.

² Coordinadora del Grupo de Estudio de Enfermedad Celíaca, AADyND

³ Secretaria del Grupo de Estudio de Enfermedad Celíaca, AADyND

^{1,2,3} AADyND. Grupo de Estudio de Enfermedad Celíaca

Identificación del tema

Elección del tema de trabajo: Enfermedad Celíaca. Adherencia a la Dieta Libre de Gluten.

Revisión bibliográfica sobre el tema: **Diferentes formas de medir la Adherencia a la Dieta Libre de Gluten. Revisiones y artículos de los últimos 10 años y trabajos de mayor antigüedad referentes en el tema.**

Los objetivos son:

1. Resumir el conocimiento existente sobre la definición de la adherencia terapéutica.
2. Identificar qué entiende la comunidad científica por adherencia y definir la magnitud del problema.
3. Listar las diferentes formas de medir adherencia y si cuentan con validez científica.
4. Promover el debate de los temas relacionados con la adherencia terapéutica.

Introducción. Definiciones

Enfermedad Celíaca (EC)

Es una enteropatía crónica, inmunológicamente determinada, que afecta el intestino delgado en niños y adultos genéticamente predispuestos. Se precipita por la ingestión de alimentos que contienen gluten. (1,2)

Gluten

El gluten puede ser definido como la masa pegajosa de proteínas que queda cuando la masa de trigo se lava para eliminar el almidón. Los principales componentes del gluten-gliadina y glutenina son proteínas de almacenamiento del cereal. Están presentes en el trigo, el centeno, la cebada y en menor medida en la avena brindándole las propiedades de horneado deseadas a los amasados. Es ampliamente utilizado como un ingrediente en la elaboración de alimentos. Las proteínas relacionadas con el gluten son los antígenos externos causantes de EC.

Puntos claves

- La prevalencia de EC en la población adulta oscila aproximadamente entre uno de cada 100 y uno en 300 en la mayor parte del mundo.
- Los familiares de primer grado y en menor medida parientes de segundo grado tienen un mayor riesgo de EC.
- Su presentación clínica es muy variable, y la aparición de la enfermedad o los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento de la vida. Muchos pacientes con EC tienen pocos síntomas o se presentan con formas no clásicas, mientras una minoría de los pacientes padecen de mala absorción (EC clásica).

- Los pacientes con EC activa tienen un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo la muerte, en comparación con la población general. Sin embargo, este exceso de tasa de complicaciones mayores parece volver a la normalidad después de 3-5 años en una dieta libre de gluten estricta (DLG).

Los hallazgos diagnósticos clave incluyen:

- Cambios histopatológicos en la biopsia intestinal, que se caracterizan por hiperplasia de las criptas, linfocitosis intraepitelial y la destrucción de la capa epitelial superficial.
- Enteropatía del intestino delgado gluten dependiente, demostrado por la positividad de los anticuerpos (ATC) específicos de la EC y/o la clínica y/o la mejoría histológica en respuesta a la DLG.

Las pruebas serológicas sirven para:

- Confirmar la EC en pacientes con enteropatía característica demostrada
- Screening para las personas en situación de riesgo
- Identificar a los pacientes en los que la biopsia puede estar justificada.
- Identificar el consumo de gluten durante el seguimiento en los pacientes diagnosticados

La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra transglutaminasa 2 (TG - 2) sugiere que la EC tiene un componente autoinmune.

Tratamiento

El único tratamiento para la EC es una dieta estricta libre de gluten de por vida. El objetivo del tratamiento es la mejoría de los síntomas, con la concomitante normalización serológica y recuperación histológica. Todos los alimentos o medicamentos que contienen gluten de trigo, el centeno y la cebada o sus derivados deben ser excluidos, ya que incluso pequeñas cantidades de gluten pueden ser perjudiciales. La avena es un tema controversial. Es permitida en algunos países, en cantida-

des y situaciones controladas, en estado puro. La avena está a menudo contaminada por el trigo y la avena pura no suele estar disponible. Un pequeño subgrupo de pacientes con EC (menos de 5 %) también pueden ser intolerantes a la avena pura. En Argentina, como en varios países, la avena sigue siendo excluida de la DLG.

Los pacientes tienen que seguir una DLG con adherencia estricta toda su vida

Definición etimológica de adherencia:

Acción y efecto de adherir o adherirse.
Unión de algunas partes u órganos del cuerpo.
Parte añadida.
fig. Enlace, parentesco.
Adhesion (atraccion molecular) (3).

Adherencia *s. f.*

- 1 Unión de una cosa a otra mediante una sustancia que las aglutina.
- 2 Capacidad de una cosa para mantener esta unión con otra.
- 3 Parte añadida a una cosa.
- 4 Resistencia al deslizamiento entre dos cuerpos que se encuentran en contacto. (4)

Organización Mundial de la Salud 2004

Adherencia:

El grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria. (5)

Argumentación

Los niveles reportados de adherencia estricta a la dieta sin gluten en pacientes adultos con EC varían entre el 36% y el 96%.

La adhesión estricta durante toda la vida a la DLG en los pacientes celíacos es la mejor medida para reducir riesgos y proteger contra las complicaciones no malignas y malignas, al tiempo que se mejora la calidad de vida. El cumplimiento es difícil pero posible. Es fundamental que los pacientes y los familiares estén bien informados, que un asesoramiento de expertos esté disponible y que el progreso y los resultados sean monitoreados. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia de una estricta adherencia a la dieta.

Por otra parte, la falta de acuerdo sobre lo que constituye una DLG 'estricta' corresponde a un problema clínico importante, ya que el concepto de un umbral de gluten seguro y la variación en la tolerancia individual para rastrear los niveles de gluten tolerables es el tema de debate. Esto se refleja en el desarrollo de un nuevo estándar doble de gluten en el nuevo Codex, adoptada por la Unión Europea en Enero de 2009, lo que reduce la cantidad de gluten permitida en los alimentos etiquetados como "libres de gluten" de 200 a 20 partes por millón y en la reciente definición de "libre de gluten" por los Estados Unidos y la Food and Drug Administration. (2)

Según el *Código Alimentario Argentino (CAA)*: "Se entiende por alimento libre de gluten el que está preparado únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración – que impidan la contaminación cruzada- no contiene prolaminas procedentes de todas las variedades del trigo, el centeno, la cebada, la avena ni de sus variedades cruzadas". El contenido de gluten no podrá superar el máximo de 10 miligramos por kilogramo de alimento. (Modificación del Art. 1383 del CAA. 08/07/2011). La condición de libre de gluten de un alimento la otorga la realización de un análisis específico que es avalado y otorgado por laboratorios reconocidos a tal fin. La condición de libre de gluten de una preparación alimentaria la garantiza un Programa de Buenas Prácticas de Elaboración de Alimentos. (6,7).

No existe una regla de oro acordada para medida o vigilancia de la adhesión.

Luego de realizar una búsqueda sistematizada en diferentes fuentes (Medline, Scielo, Rima), con la estrategia de búsqueda: Celiac Disease/ Coeliac Disease and adherence / compliance with the gluten free diet, identificamos 63 artículos, de los cuales

luego del análisis del grupo de trabajo según objetivos propuestos quedaron 38 artículos.

Se definieron cuatro dimensiones de medición de la adherencia a la DLG:

1. Auto-reporte
2. Serología específica
3. Histología
4. Entrevista por nutricionista experta

Cuerpo del trabajo

Marco teórico

1. Autoreporte

En la revisión de la medición de adherencia a una DLG, por medio de cuestionarios estructurados por el auto-reporte, se encontraron 24 artículos, y fueron incluidos 11. Es la técnica más frecuente por el bajo costo y a la extensa población que tiene alcance.

El auto-reporte es un método problemático para medir la adherencia a la DLG. Los individuos tienden a informar sus niveles de adherencia imprecisamente, ya sea en forma intencional o no intencional. La razón del pobre rendimiento no está del todo clara. Una posibilidad es que la comprensión de la DLG por parte de los pacientes es errónea y conduce a una evaluación inexacta de la adherencia. (8)

La adherencia a una DLG por auto-reporte fue altamente asociada con medidas de serología. (ANOVA, produciendo $p < 0,001$). Sin embargo, para las pruebas en sangre, gran parte de este significado era dependiente de los títulos muy altos de ATC. En unos pocos pacientes ($n=7$) que fueron los menos adherentes, la serología no fue fiable porque no pudo diferenciar entre adherencia excelente, buena, o justo en el límite. Si se incluyen sólo las personas que habían estado con DLG durante más de 6 o 12 meses, a diferencia de las pruebas serológicas, no hubo una mejora gradual en el rendimiento del auto-reporte, lo que sugiere que en la evaluación de las personas que han sido tratadas durante períodos más largos de tiempo, el auto-reporte es menos confiable que la serología para determinar la adherencia. Las medidas de auto-

reporte no se correlacionan estrechamente con la evaluación de la nutricionista, pruebas serológicas o resultados de la biopsia de intestino delgado. (8)

Fera et al encontraron que no hubo acuerdo entre la adherencia a la DLG por auto-reporte y evaluación objetiva por expertos. Por ejemplo, 82 de los 100 pacientes informaron que cumplían con la DLG, mientras que el interrogatorio por un experto sobre la DLG confirmó que sólo 49 de los 100 participantes seguían una estricta dieta sin gluten. La razón de los malos resultados del auto-reporte no es del todo clara. Una posibilidad es que la comprensión deficiente de los pacientes sobre la DLG conduce a la evaluación inexacta de la adhesión. En esta cohorte, la mayoría, pero no todos los pacientes recibían atención primaria celiaca ni recibieron instrucción uniforme en el seguimiento de la DLG. Sin embargo, por lo general, pocos pacientes asisten con frecuencia al seguimiento después del primer año del diagnóstico y quedan a la "deriva" en la comprensión de la DLG. Los individuos olvidan los detalles y parte de la información que reciben cuando son entrenados. (9)

Sin embargo el auto-reporte ha sido ampliamente utilizado en los trabajos de calidad de vida e identificación de los factores asociados con la adherencia.

Los pacientes fueron adultos reclutados de los centros del lugar donde se hizo el estudio (10,11); o de Asociaciones de celíacos (12-18) con por lo menos 6 meses del diagnóstico y de comenzar con una DLG.

Las encuestas por auto-reporte se llevaron a cabo por: encuestas enviadas por e-mail (8, 12-15, 17, 18) o por correo (16), contestaron en el lugar donde se realizó el estudio (10).

El nivel socioeconómico lo describe Zarcadas (12) y otros lo utilizan solo para describir su población.

Dipper y cols, mostró que la persistencia de la atrofia de las vellosidades parece ser el predictor de una mala adherencia a la DLG y los valores de ATC muestran la adherencia a una DLG. La ferritina baja también se correlacionó con la baja adherencia a la DLG. (10)

Otros autores midieron adherencia con cuestionarios con preguntas demográficas, de diagnóstico, sobre síntomas, percepción de su propia salud, fuentes de información sobre DLG, adherencia a la dieta y conocimientos sobre DLG (lista de 15 ingredientes o comidas que no se pueden

consumir en una DLG), impacto emocional, dificultades, experiencias vividas y estrategias utilizadas siguiendo la dieta. (12, 13)

En un grupo donde se intervino con educación sobre la enfermedad por Internet, inicialmente, se evidenció una mejora de la adherencia a la DLG, y al medir el conocimiento después del adiestramiento en relación con el grupo control este grupo alcanzó un score del 80,5% pero este cambio en el conocimiento no contribuyó a los cambios en la adherencia en el largo plazo. (14)

En cuanto a la percepción de cambios en la salud luego de comenzar la DLG el 83% dijo que "mejoro un montón" (13), pero en otro estudio, en 23 pacientes asintomáticos, la percepción de salud empeoró y la preocupación sobre la salud aumentó después de haber comenzado con la dieta. (18)

Hay relación entre adherencia y características demográficas (15).

En el trabajo de Fredrik Norström, se encontró que los pacientes después de comenzar con la DLG faltaron menos al trabajo y fueron menos veces al médico. (16)

La adherencia es evaluada con diferentes términos, por esto no es fácil comparar los resultados de las investigaciones.

Los valores de adherencia a la DLG, van desde 40% que dice seguir una estricta DLG, mientras que el 48% dice que trata pero que no está seguro si siempre, y el 11% consumen gluten a sabiendas (12). Otro autor la define como: excelente o muy buena: 58,9%, Moderada: 33,2%, Pobre: 7,9%. (14)

En el estudio de Zarcadas el 90% informó seguir una DLG de forma estricta, y el 8% de manera parcial (17) y en el trabajo de R Lee, el cumplimiento con la dieta fue del 98%. (17)

Es interesante la alta adherencia de estos dos autores ya que también investigan la "intención de consumir gluten" el 68,9% nunca consumieron intencionalmente gluten, el 8,8% con intencionalidad consumieron gluten una o dos veces en el último año y el 13,2% menos de 1 vez al mes, para Zarcadas (12), mientras que en el trabajo de R Lee un 88% tuvo intención de no cumplir en los eventos sociales.

Las emociones negativas más comunes, fueron la frustración y el aislamiento (12) y las mujeres tuvieron más emociones negativas que los hombres (17), lo mismo para los trastornos de la alimen-

tación y las estrategias de afrontamiento de las dificultades para seguir la dieta en las mujeres fue más bajo que en los hombres(15).

La Calidad de Vida Relacionada a la Salud (CVRS) medida con cuestionario genérico, el valor total de los ítems fue igual a la de la población Australiana, sin embargo en los dominios físico y psicológicos fueron más bajos (14), también no hubo diferencia con población general americana, pero la CVRS fue mejor en aquellos que mantuvieron a través de los años la DLG. (17). Al comienzo de la investigación de UKKOLA en la CVRS entre los 3 grupos estudiados no hubo diferencia, sin embargo mejoró al tiempo de comenzar la DLG. (18)

Las dificultades experimentadas fueron:

- Opciones limitadas de alimentos en restaurantes, cafeterías, hospitales y hogares de ancianos (12)
- En el dominio actividad social con amigos familia y trabajo (17)
- Dieta restrictiva, costosa, incómoda en eventos sociales, difícil de seguir, y el sabor. (17)

Zarcadas et al cuantifica las dificultades, las estrategias utilizadas y el impacto emocional de seguir una DLG y destaca la necesidad de mejorar la formación y la educación de los dietistas y otros proveedores de salud y los trabajadores de la industria de servicio de alimentos sobre la EC y la DLG, con el objetivo de ayudar a las personas a mejorar su adherencia a una DLG y de su calidad de vida. (12)

2. Serología específica

Los anticuerpos en la enfermedad celiaca tienen un rol bien definido para la etapa del diagnóstico, donde participan en el screening y selección de aquellos pacientes que, serán luego candidatos a una biopsia de intestino delgado.

No es tan definido, en tanto, su rol en el monitoreo del cumplimiento de la DLG. Para esto se han estudiado diferentes métodos de evaluación de la adherencia, desde la entrevista con la nutricionista experta en EC, cuestionarios de calidad de vida, seguimiento clínico, y la biopsia.

A lo largo de los años y, en busca de herramientas que permitan la evaluación de la adherencia a

la DLG, se ha estudiado el comportamiento de los diferentes ATC en pacientes con diversos grados de exclusión de gluten (total, parcial o nulo).

Diversos estudios han demostrado los rápidos cambios serológicos que se dan en pacientes al comenzar con la exclusión del gluten, tanto en la caída del porcentaje de anticuerpos positivos, como en sus concentraciones séricas.

Los puntos de corte de los diferentes anticuerpos son: AGA 20 RU/ml, a-tTG 20 unidades/ml, EMA positivo o negativo, Péptidos Deaminados de Gliadina (DGP) 20 unidades/ml, a-DGP Dual 20 unidades/ml, DGP Screen 20 unidades/ml y anticuerpos anti-actina 25 unidades/ml.(19)

Durante el año 2009, se realizó en el Hospital de Gastroenterología de Bs. As (19) un estudio de la dinámica de los ATC específicos de la EC, y su predicción para medir la adherencia. Para esto se incluyeron pacientes con reciente diagnóstico, que tuvieron seguimiento durante un año, donde a intervalos de 3 meses, se les realizaba una evaluación clínica, serológica, de calidad de vida y auto-reporte del cumplimiento. El nivel de adherencia al año del estudio se determinó en base a la opinión del médico, de nutricionista experto y el auto-reporte. El nivel de cumplimiento con la DLG se evaluó como estricto, parcial y no cumplimiento.

Se midieron Inmunoglobulina A (IgA) de ATC AGA, EMA, TG, DGP IgA e IgG, DGP dual y DGP screen.

Se observó que hubo un comportamiento bimodal de los ATC, con una caída brusca durante el primer periodo, y luego una disminución más paulatina, tanto cuando se evaluaron el porcentaje de ATC positivos remanentes, como la concentración media sérica de cada uno de ellos. Cuando se evaluó la caída en porcentaje de ATC positivos, se detectó que el DGP screen, permanecía elevado en el 88.6% de los pacientes. Este, por lo tanto podría ser útil para confirmar el diagnóstico en aquellos pacientes con muestras histológicas equívocas o sin serología específica. En tanto, las caídas más bruscas se dieron para IgA de EMA, AGA y AA.

En cuanto a la disminución en las concentraciones medias, fue el efecto más visible, incluyendo al DGP screen, confirmandose aquí también el comportamiento bimodal de los ATC.

En referencia a su asociación con el grado de cumplimiento, se notó una diferencia marcada

de caída de anticuerpos (tanto en porcentaje de positivos como en concentraciones séricas) en aquellos catalogados como cumplidores estrictos. Aunque también se dio en los que la realizaban de manera parcial.

El cumplimiento estricto se asoció a menor porcentaje de IgA EMA, IgA tTG, IgA AGA, IgA AAA positivos, y valores medios séricos de todos los ATC menos IgA AGA.

Los anticuerpos fueron poco predictivos de cumplimiento parcial por su sola presencia o ausencia. Esto nos remarca que la medición de ATC no va a detectar a aquellos pacientes con consumos ocasionales y/o moderados a leves de gluten, por lo que no podrán ser utilizados como medidor de la adherencia a la dieta.

En línea con este trabajo, se evaluó en el mismo Hospital el comportamiento de los ATC (20) (TG IgA, EMA; DGP dual, DGP screen; AAA, DGP IgG, DGP IgA) al año y luego de 4 años de iniciada la DLG, en pacientes con diagnóstico de EC mediante biopsia, clínica y serología (a partir de Marsh III), diagnosticados entre 2004 y 2005, sin deficiencia de IgA. Se evaluó la adherencia (estricta, parcial y no cumplimiento) mediante entrevista por nutricionista experto, la clínica y el auto-reporte. Se observó que al año, tanto para los cumplidores estrictos como los parciales, tuvieron una marcada disminución de sus ATC, con respecto al inicio de la DLG, aunque, este descenso fue más notorio en el grupo de cumplimiento estricto. Mientras que a los 4 años, el descenso de ATC de los cumplidores estrictos continuó, el de los parciales mostró un estancamiento o incluso un ascenso en sus concentraciones.

Es así como, las mediciones continuas de los ATC, hace que podamos objetivar desde el inicio de la DLG la exclusión, en mayor o menor grado, de el gluten de la dieta, esperando entonces descensos marcados al comienzo, y luego, un descenso más paulatino.

Como ya se mencionó anteriormente, en 2007 Leffler evaluó el poder predictivo del auto-reporte y la serología para evaluar la adherencia, y lo compararon contra el actual gold standard (la entrevista con la nutricionista experta). Los participantes, realizaron un recordatorio de consumo de tres días, fueron entrevistados por un nutricionista experto, y se les realizó medición de ATC TG IgA, DGP

IgA, DGP IgG y DGP dual. La nutricionista evaluó la adherencia de cada paciente en una escala de Likert de 6 ítems, que iba desde "Excelente adherencia" hasta "actualmente sin DLG". Cabe aclarar que en la escala de adherencia excelente a parcial, se permitían consumos de gluten que iban desde 2 a 3 veces por mes, a una vez por mes.

Se encontraron niveles de adherencia excelentes del 44.2% y buenos del 34.4%. Cuando se comparó el nivel de adherencia auto-referida con el nivel de anticuerpos, se encontró una correlación alta. Sin embargo, esta significancia dependía de los títulos altos de anticuerpos en aquellos pacientes que eran pobremente adherentes, no pudiendo distinguir entre las categorías de cumplimiento bueno, excelente y parcial, es decir que no distingue las cantidades leves a moderadas de consumo.

En este estudio el 53% de pacientes con adherencia parcial a muy pobre, tuvieron valores de ATC normales para IgA TG, IgA DGP. No obstante, los ATC IgG DGP, IgG/IgA DGP tuvieron resultados aun mas desalentadores, ya que dieron resultados dentro de rangos normales en el 77% y el 66% de estos pacientes respectivamente.

Aunque específicos test serológicos como IgA o IgG AGA, IgA EMA, o IgA TG tienen una alta agudeza diagnóstica para identificar a individuos con EC no tratados, su confiabilidad como predictores de adherencia es débil. La baja sensibilidad de la serología para medir el cumplimiento de la DLG, se debe en parte a que los diferentes ATC normalizan diferentes tiempos luego de iniciar la dieta. Además, aquellos que inician la DLG con títulos muy altos de ATC, tardarán más tiempo en normalizar, cualquiera sea su nivel de adherencia. No hay que dejar de mencionar en tanto, que la adaptación a la DLG lleva tiempo, y que pueden pasar semanas a meses para alcanzar una total comprensión y adherencia. Por esto, los primeros 6 a 12 meses luego del diagnóstico, puede ser considerado como un período de transición, durante el cual será de mayor validez la tendencia (en más o en menos) de los ATC que su valor absoluto, y la evaluación de la adherencia sería mejor realizarla luego de este período. (8)

En un estudio llevado a cabo por Dipper en el año 2009 (10) se evaluó la eficacia del tTG en predecir la adherencia a la DLG, en pacientes con reciente diagnóstico. Se tomaron mediciones consecutivas,

y se compararon luego con la adherencia (estricta, moderada y baja) reportada por el paciente. Se dividió a los pacientes en 3 grupos: tTG elevado persistentemente, tTG fluctuante, tTG normal en cada medición. Se observó que entre aquellos pacientes con tTG elevado permanentemente, había, como es de esperar, un mayor y significativo número de pacientes con baja adherencia. No obstante, en el grupo de pacientes con ATC normales se encontraron pacientes auto-referidos como no adherentes. Además, en el grupo de pacientes auto-referidos como adherencia moderada, se encontraron valores equiparables de seronegatividad y seropositividad para el tTG. Es aquí donde se vuelve a remarcar, en línea con los anteriores trabajos, que los ATC no serán de utilidad para detectar consumos bajos de gluten.

Dicho esto, debemos mencionar, el trabajo de M. Mayer, L. Greco y cols de 1991 sobre una población de adolescentes, en los que se midió la adherencia a la DLG mediante la encuesta con la nutricionista experta, además de realizar un control bioquímico con AGA, clínico y biopsia intestinal. El 65% de los pacientes adherían estrictamente a DLG, el 11.4% adherían pero con ingestas ocasionales y el 23.6% tenían dieta con gluten. En dicho estudio, se observó que la ingesta de pequeñas cantidades de gluten (0.06-2 g/día) no produjo incremento de concentración de ATC en suero. Es decir, que ingestas moderadas o leves, no se verán reflejadas en el suero para el seguimiento de la adherencia. (21)

Como se ha mencionado antes, una de las maneras de medir la adherencia es mediante encuestas. Un desafío en este campo ha sido desarrollar y validar un cuestionario que permita detectar el nivel de adherencia del paciente. En este aspecto, Leffler y cols, realizaron en 2009 un cuestionario de 85 ítems, de los cuales 41, fueron seleccionados por su correlación con la encuesta por la nutricionista experta. Estos fueron aplicados a una cohorte de validación y una cohorte de derivación, de este último se derivaron 7 ítems, mediante un análisis de regresión logística. El score obtenido mediante estos ítems correlacionó de manera alta con la encuesta nutricional por la nutricionista experta, en ambas cohortes. Cuando se la comparó con el tTG, se obtuvieron mejores resultados y mayor predicción del grado de adherencia con el cuestionario,

demonstrando así la debilidad de los ATC para el seguimiento de la adherencia. (22)

Es por esto que la utilidad de los ATC en la práctica diaria es, más allá de su utilización para el screening y el diagnóstico, el seguimiento del paciente mediante su dinámica. Utilizando mediciones seriadas se podrá corroborar el descenso o las variaciones en positivo ante ingestas importantes de gluten. Pero no podrá detectar aquellos consumos esporádicos o leves de gluten, que sólo se detectan mediante la encuesta nutricional con la nutricionista experta o el control de la histología.

3. Histología

Dado que el diagnóstico de EC se realiza según la histopatología del intestino delgado; repetir la biopsia luego de 1 año de DLG para evaluar la recuperación de la mucosa, puede ser considerada el gold estándar. (2,23)

Se ha realizado una revisión de estudios que evalúan la adhesión a la DLG de pacientes con EC a través del análisis de la histología de la mucosa duodenal; se seleccionaron 16 artículos de los cuales se incluyeron 7. Además de la biopsia intestinal, los trabajos incluyen otros métodos de medición de la adherencia a la DLG como el control serológico, el auto-reporte alimentario y la entrevista por nutricionista experta.

En el año 1988 Montgomery y cols realizaron un estudio prospectivo donde participaron 13 pacientes celíacos sin tratamiento, 12 con DLG estricta (evaluada por nutricionista experta y auto-reporte alimentario), 13 con dieta de bajo contenido en gluten (DBG) (2.5 a 7 gramos de gluten por día) y 10 controles. El objetivo fue determinar los efectos de una DBG en la morfología y serología de celíacos adultos. El estudio reportó que no se encontraron diferencias morfométricas ni serológicas entre los pacientes con DLG y DBG; pero si se encontró un incremento significativo de linfocitos intraepiteliales (LIES) en los pacientes celíacos con DBG. Los autores concluyeron que pequeñas cantidades de gluten pueden ser toleradas sin cambios morfométricos ni serológicos. (24) La principal limitación de este trabajo radica en que no ha sido considerada relevante por parte de los autores, la escasa fiabilidad de los marcadores serológicos ni

el incremento significativo de LIES como marcador de daño intestinal en los pacientes con DBG.

En 1991 Mayer y cols realizaron un estudio en 123 celíacos adolescentes en tratamiento con DLG. El objetivo fue evaluar el cumplimiento de la DLG medida por encuesta por profesional entrenado (médico-dietista) y relacionarlo con los cambios serológicos AGA e histológicos. Como se mencionó en el apartado de serología, las ingestas de pequeñas cantidades de gluten no producen incremento en la concentración de ATC. Sin embargo producen cambios en la morfología e incremento de LIES. En este estudio los autores concluyeron que la serología no es capaz de detectar ingesta de pequeñas cantidades de gluten, las cuales sí modifican la histología del intestino. (21)

En Italia en el año 2002 Ciacci y cols realizaron un estudio prospectivo donde se reclutaron 390 pacientes celíacos a los cuales se les realizó un seguimiento con histología y EMA durante 2 años de tratamiento con DLG, evaluada por entrevista con expertos. Los resultados del estudio arrojaron que el 43.6% de los pacientes celíacos evolucionaron a Marsh 0, lo cual coincidió con la buena adherencia a la DLG; y que 75.1% de los participantes negativizó la serología específica. De este modo los autores establecen una asociación significativa entre el grado de daño intestinal y el nivel de adherencia a la DLG evaluada por expertos, no pudiendo así correlacionarlo significativamente con el EMA. (25)

Lee KS y cols en el año 2003 realizaron un estudio de tipo retrospectivo donde reclutaron 39 pacientes celíacos en tratamiento con DLG evaluada por entrevista con médico de familia, a los cuales se les realizó biopsia intestinal y serología específica (EMA y AGA) al diagnóstico de la enfermedad y luego de 1 año de DLG. El estudio arrojó que luego de 1 año de DLG en todos los participantes mejoró la relación vellosidad/cripta pero no normalizó, que sólo una minoría (21%) normalizó la histología y que el 77% negativizó la serología específica. Es de suma importancia destacar que como conclusión de este estudio los autores relacionan la no recuperación intestinal con el consumo inadvertido de gluten y que la negativización de la serología específica no lo descartaría. (17)

Lanzini y cols en el año 2009 realizaron un estudio retrospectivo en el cual se reclutaron 450

pacientes celíacos con un promedio de 16 meses de DLG evaluada por expertos, a los cuales se les realizó biopsia intestinal y serología específica al diagnóstico y durante el tratamiento. El estudio muestra que el 87% de los participantes en tratamiento con DLG negativizaron los ATC, que el 73% evolucionó sin atrofia mientras que el 65% de estos permaneció con LIES aumentados. (26) La principal limitación de este estudio fue la consideración de respondedores a los pacientes celíacos con permanencia de LIES aumentados.

En el año 2011 Cummins y cols realizaron un estudio prospectivo en el cual participaron 57 pacientes celíacos con seguimiento a los 3, 6, 12, 24 y 48 meses de DLG evaluada por auto-reporte alimentario y 87 controles; a los cuales se les realizó biopsia intestinal y serología específica (EMA – AGA – tTG). Como resultados del trabajo se pudo observar la mejoría en la relación vellosidad/cripta (sin alcanzar los niveles de los controles), la mejoría en la histología y en la serología. Se encontró relación significativa entre la mejoría de la relación vellosidad/cripta y, la recuperación histológica (sin considerar permanencia de LIES aumentados) y normalización serológica; mientras que no se encontró relación entre la mejoría de la relación vellosidad/cripta y la adherencia evaluada por auto-reporte alimentario. (27)

Leffler D y cols en el año 2013 publicaron un estudio randomizado a doble ciego en el cual participaron 20 pacientes celíacos en remisión a los cuales se los desafió con gluten durante 14 días y se les realizó un seguimiento durante 28 días. A los participantes se los dividió en 2 grupos administrándoles a cada uno 3 g de gluten/día y 7.6 g de gluten/día respectivamente; se les realizó biopsia intestinal y serología específica durante el transcurso de estudio. El objetivo de la investigación fue evaluar el tiempo en que ocurren los cambios serológicos e histológicos en pacientes celíacos desafiados con gluten durante 14 días. Los resultados mostraron una disminución de la relación vellosidad/cripta al tercer día e incremento de LIES durante los primeros 14 días; mientras que el incremento significativo de ATC se observó del día 14 al 28; así mismo no se encontraron cambios significativos entre los 2 grupos de participantes. En este trabajo los autores concluyen que no hacen falta periodos de tiempo prolongados ni dosis elevadas de gluten

para producir cambios en la histología y serología de pacientes con EC. (28)

Gran parte de los estudios coinciden en el bajo porcentaje de pacientes celíacos con normalización histológica luego de 12 meses o más de DLG. (17, 25-27).

Algunos trabajos hacen referencia a la existencia de un alto porcentaje de pacientes que evolucionaron sin signos de atrofia vellositaria luego de 1 año o más de tratamiento; pero con permanencia de LIES aumentados, lo cual indica de igual modo una respuesta inflamatoria activa independiente de la presencia o no de atrofia vellositaria. (26, 27)

Parte de los estudios mencionados concluyen que el causante de la permanencia del daño intestinal, es la ingesta de pequeñas cantidades de gluten (27, 30); siendo únicamente la histología y la entrevista por nutricionista experta los métodos que permiten detectarlo, descartando a la serología. (21, 25, 17)

Las limitaciones para evaluar la adherencia a la DLG a través de la histología radican principalmente en ser la endoscopia un método invasivo, sin posibilidad de repetir con frecuencia y de elevado costo. Además requiere de al menos 12 meses de DLG estricta para volver a la normalidad. (2, 23). Por lo tanto la entrevista por la nutricionista experta sería el gold estándar no invasivo para la medición de la adherencia al a DLG. (2).

4. Entrevista por nutricionista experta (ENEC)

Quedaron seleccionados para este apartado 15 trabajos que se ajustan a los objetivos propuestos por este grupo de estudio, haciendo mención al trabajo de una dietista o a la utilización sistemática de la entrevista por nutricionista experta.

Se considera a un nutricionista como experto en EC cuando tiene 10 años de experiencia de trabajo con pacientes celíacos o más de 5 años con más de 500 consultas, con desempeño en equipos interdisciplinarios especializados, con profundo conocimiento de todo el proceso terapéutico alimentario-nutricional asociado a la DLG y con capacitación continua (1,8, 22, 29-33).

La adherencia a la dieta evaluada por un entrevistador entrenado es el mejor método ya que tiene un aceptable costo, es no invasivo y corre-

laciona con los cambios histológicos. (17, 23) Y sin duda es el Licenciado en Nutrición (ó la condición de grado homóloga de cada país: dietista, nutricionista, etc.) el profesional capacitado para ello, dada su formación bio-psico-social en la ciencia de la nutrición aplicada. (6, 8, 22, 23, 29-32, 34, 35).

La adhesión a la dieta requiere una historia dietética detallada y es esencial que los nutricionistas estén al día para la enseñanza actual de una DLG. (35,23)

La educación inicial predice significativamente la adherencia a la dieta y el daño intestinal en el seguimiento. Esto indica la necesidad de precisas explicaciones y frecuentes refuerzos de las recomendaciones dietarias en celíacos. (17)

Dado que el criterio diagnóstico de la EC se basa en la histopatología, repetir la endoscopia para documentar la remisión histológica luego de 6 meses a 1 año de DLG puede ser considerado el gold standard para la evaluación de la adherencia. La prueba definitiva es la histopatología duodenal, que es el único medio actualmente establecido para evaluar la recuperación de la mucosa. Los síntomas, pruebas serológicas y otros medios no invasivos son pobres predictores de la curación de la mucosa y la probabilidad de complicaciones. Una forma más práctica, costo-efectiva y no invasiva de monitorear la adherencia incluiría una detallada historia dietética con el análisis de una nutricionista experta en combinación con la medición de ATC. (36)

Sin embargo, la velocidad de descenso o la seroconversión, no son marcadores fiables de la adhesión estricta a la DLG y no pueden reemplazar a la evaluación por un experto nutricionista. (23)

La evidencia (aunque limitada) de que la adhesión a una DLG y la curación de la mucosa previene y/o mejora las complicaciones indica que una estrategia planificada a largo plazo de seguimiento es esencial. (23)

Es importante destacar que se jerarquiza la evaluación por nutricionista experto dentro del abordaje interdisciplinario de evaluación de la adherencia a la DLG. Específicamente, el cumplimiento se determina mediante una evaluación multidimensional de la opinión del médico experto con datos clínicos y serológicos específicos, la evaluación alimentario-nutricional del nutricionista experto, y el auto-reporte del paciente sólo como una ma-

nera de evaluar el autoconocimiento del paciente y desarrollar medidas correctivas y de apoyo en el seguimiento.(1,30, 31)

El cumplimiento de la DLG debe ser evaluado durante el primer año después del diagnóstico cada 3 ó 6 meses, hasta completar con calidad y cantidad de información todo el proceso educativo. Luego será necesario como mínimo un control anual. (1)

En cuanto a porcentajes de cumplimiento medidos por nutricionista experto con la evaluación de la dieta al año, 59 pacientes (70%) fueron consideradas como de estricta adherencia a la DLG y 25 (30%) tenían indiscreciones dietéticas (ningún paciente se consideró no cumplidor en absoluto) (30). Evaluado a los 4 años de un total de 53 pacientes, 27 (53%) presentaban un cumplimiento estricto y 26 (49%) un cumplimiento parcial. (31)

Es importante resaltar que en estos trabajos la parcialidad en el cumplimiento estaba asociada a indiscreciones dietéticas relacionadas a la contaminación cruzada y al gluten oculto, asociado a mínimas ingestas de gluten. Nunca del consumo de gluten de alimentos fuente, lo cual era considerado en todos los casos incumplimiento. (30,31)

En otro estudio clasifican el cumplimiento desde excelente: "consume gluten menos de tres veces por año" hasta "no realiza DLG", y en la población de estudio el 44.2% adhería excelente y el 34.4% clasificaba bueno: "consume gluten una vez por mes". Los pacientes sobrestiman su cumplimiento ya que el 70.1% declaró realizar estrictamente la DLG y ninguno declaró no realizar la DLG. (29)

Los estudios incluidos en una revisión del año 2009 reportan estrictas tasas de adherencia medidas por expertos en un rango del 44 al 90%.(2)

Desde el año 1988 se cita en los trabajos internacionales de investigación, la necesidad de una dietista en el seguimiento de la EC (24, 37-39)

Durante muchos años las investigaciones sobre la EC pusieron de manifiesto las debilidades y fortalezas de los distintos métodos de medición de la adherencia. (2)

Las limitaciones de la ENE-ec radican principalmente en la falta ó escasa cantidad de profesionales expertos que estén a la altura de las actuales

evidencias científicas y conocimiento del marco regulatorio de la EC. Además la entrevista es minuciosa y lleva mucho tiempo de consulta. A pesar de ello, en los últimos tiempos se ha posicionado como el test de referencia en la evaluación del cumplimiento de la DLG como el nuevo gold estándar. (2, 22, 23, 29, 33)

Conclusiones

El auto-reporte, si bien se utiliza para trabajos de calidad de vida e identificación de los factores asociados con la adherencia, presenta una baja correlación con la medición de la misma a la DLG debido a la alta subjetividad del método. Las pruebas serológicas, tienen un rol bien definido para la etapa del diagnóstico pero no son lo suficientemente sensibles como para detectar transgresiones menores de la dieta y su relación con los resultados histológicos ha sido en muchos casos controversial. Por su lado, la histología lleva mínimo 12 meses para mostrar cambios, incluso puede tardar años en normalizar iniciada la DLG, y la toma de biopsias repetidas no son siempre una opción de control aceptable por ser un método invasivo y costoso. La evaluación dietética, realizada por nutricionista experto, por lo general sobre la base de una entrevista o un registro/frecuencia alimentaria se considera el método más objetivo no invasivo con bajo costo de medición de adherencia a la DLG. Siendo ésta, una herramienta que puede brindar un amplio abanico de referencias acerca de los alimentos fuentes gluten y de la posibilidad de pequeñas transgresiones cuando es realizada por nutricionistas con alto nivel de consultas, que formen parte de un equipo interdisciplinario experto y con continua capacitación.

Este grupo de estudio considera que la entrevista por un nutricionista con alto nivel de capacitación y conocimiento en EC y DLG es el método no invasivo más acertado para definir el grado de adherencia al tratamiento de pacientes celíacos. En conjunto con un control serológico y clínico realizado por médicos expertos, dentro un equipo interdisciplinario.

Referencias bibliográficas

- World Gastroenterology Organization. Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 121-126.
- Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:315-330.
- Diccionario Enciclopédico Vox 1. © 2009 Larousse Editorial, S.L.
- Diccionario Manual de la Lengua Española Vox. © 2007 Larousse Editorial, S.L.
- Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Geneva, OMS; 2004.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guías de Práctica Clínica sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca. Programa Nacional de Detección y Control de la Enfermedad Celíaca. <http://www.msal.gov.ar/celiacos/>. Boletín Oficial No. 32148. Mayo 2011
- Pico M, Vinuesa MV. Alimentos sin gluten, estrategias para su elaboración. 1ª ed. Rosario: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2012
- Leffler DA, Edwards GJB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1227-1235.
- Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Giudetti C. Affective disorders and Quality of Life in adult celiac disease patient on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1287-92.
- Dipper CR, Maitra S, Thomas R, Lamb CA, Mc lean-Tooke APC, Ward R, Smith D, Spickett G, Mansfield BJ. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up adult celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 236-244
- Bebb JR, Lawson A, Knight TRG. Long-term follow-up of celiac disease-what do celiac patients want? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 827-831
- Zarkadas M, Dubois S, Maclsaac K et al. Living with celiac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet* 2012; 26: 10-23.
- Zarkadas M, Cranney A, Case S et al. The impact of a gluten free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *The British Dietetic Association Ltd. J Hum Nutr Diet* 2006; 19:41-49
- Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. A Randomized Controlled Trial of an Online Intervention to Improve Gluten-Free Diet Adherence in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:811-817
- Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. Gluten free diet adherence in coeliac disease. The role of psychological symptoms in bridging the intention-behaviour gap. *Appetite* 2013; 61:52-58
- Norström F, Sandstrom O, Lindholm L, Ivarsson A. A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. *BMC Gastroenterology* 2012; 12:1-8.
- Lee R, Ng RL, Diamond B, Ciaccio EJ, Green PHR. Living with celiac disease: survey results from the USA. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 233-238.
- Ukkola A, Mäki M, Kurppa K et al. Diet Improves Perception of health and well-being in Symtomatic, but Not Asymtomatic, Patient with Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:118-123
- Sugay E, Nachman F, Bai JC, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42:352-358
- Nachman F, Sugay E, Bai JC et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:473-480.
- Mayer M, Greco L, Troncione R, Auricchio S, Marsh MN. Compliance of adolescents with celiac disease with a gluten free diet. *Gut* 1991; 32: 881-885
- Leffler DA, Dennis M, Edwards GJB et al. A simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults with Celiac Disease. *Clinical Gastroentero and Hepatol* 2009;7:530-536.
- Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1042-1066.
- Montgomery AMP, Goka AKJ, Kumar PJ et al. Low gluten diet in the treatment of adult coeliac disease: effect on jejunal morphology and serum anti-gluten antibodies. *Gut* 1988; 29: 1564-1568.
- Ciaci C, Cirillo M, Cavallaro R et al. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* 2002;66:178-185.
- Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci E, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Carella G, Malagoli A, Ferrantes G, Cesana BM, Ricci C. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adults celiac patients despite adherence to gluten free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1299-1308.
- Cummins AG, Alexander BG, Chung A, Teo E, Woenig JA, Field J, Thompson FM, Thomson R. Morphometric evaluation of duodenal biopsies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 145-150.
- Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly C. Kinetics of de histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with celiac disease. *Gut* 2013; 62: 996-1004.
- Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53(6):1573-81
- Nachman F, Mauriño E, Vázquez H et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):15-25.
- Nachman F, Planzer del Campo M; González A et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment non-compliance. *Dig Liv Dis* 2010; 42(10): 685-91
- Simpson S, Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2012; 22(4):797-809
- Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly CP et al. Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J of Gastroenterol* 2013; 108: 656-676
- González A, Minicucci AM. Ayuda Alimentaria para Personas Celíacas en condiciones de pobreza residentes en la Ciudad de Buenos Aires. *DIAETA* 2003; 21(103): 16-19.
- Shepherd S, Gibson PR. Understanding the gluten-free diet for teaching in Australia. *Nutr Diet* 2006; 63: 155-65.
- Pietzak MM. Follow-up of Patients With Celiac Disease: Achieving Compliance With Treatment. *Gastroenterology* 2005;128:135-141.
- Butterworth JR et al. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 1127-1134
- Faulkner-Hogg KB, Selby WS, Loblay RH. Dietary analysis in symptomatic patients with coeliac disease on a gluten-free diet: the role of trace amounts of gluten and non-gluten food intolerances. *Scand J Gastroenterol* 1999; 8:784-789.
- Dickey W, Hughes DF, Stanley A et al. Disappearance of Endomysial Antibodies in Treated Celiac Disease Does Not Indicate Histological Recovery. *The Am J of Gastroenterol* 2009;95:712-715.