
Flashes novedosos en pediatría

Detección de péptidos inmunogénicos de gluten en heces (GIPs): nuevo método de monitorización de la dieta sin gluten

Luis Ortigosa

Médico Adjunto. Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. HUNSC. Profesor Asociado de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna

Introducción

En la actualidad se considera a la enfermedad celíaca (EC) como un trastorno sistémico mediado inmunológicamente, provocado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles y caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la enfermedad, haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 y una enteropatía. En el paciente celíaco en actividad se produce una *lesión intestinal*, con distintos grados de afectación, que se recupera tras la instauración de una dieta estricta sin gluten¹.

Esta retirada del gluten de la dieta se asocia a la desaparición de los síntomas y a la normalización de la mucosa intestinal en la gran mayoría de los pacientes, así como a la negativización de los marcadores serológicos de actividad.

La EC se puede manifestar en *cualquier edad* de la vida, como consecuencia de una reacción inmunológica desencadenada por la ingesta de **gluten** (como principal factor disparador medioambiental, aunque existen otros factores implicados, además de las prolaminas tóxicas del trigo, el centeno y la cebada). Esta sensibilidad al gluten tiene un carácter *permanente*.

El *espectro clínico* de presentación de la EC es muy amplio, pudiendo manifestarse tanto en niños y adolescentes como en personas adultas, y oscila entre personas con manifestaciones clínicas evidentes con sintomatología casi exclusivamente digestiva, con signos y síntomas muy evidentes de malabsorción gastrointestinal, hasta individuos que nunca han sentido la necesidad de acudir al médico o que presentan sintomatología extradigestiva, con afectación de aparatos y sistemas distintos del aparato digestivo (anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, abortos de re-

petición, niños con retraso del crecimiento,...) y que pueden ser identificados gracias a un alto índice de sospecha clínica y la utilización de marcadores serológicos altamente específicos².

La información disponible sobre la epidemiología de la EC ha experimentado un cambio drástico con el desarrollo de pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad. Estas pruebas están permitiendo identificar cada vez con mayor frecuencia nuevos pacientes con síntomas leves, síntomas considerados como atípicos e incluso casos asintomáticos o con escasa sintomatología, así como situaciones asociadas a un aumento de riesgo de padecer EC. Ello ha llevado a un considerable aumento en el diagnóstico de la enfermedad y a un conocimiento de un espectro clínico de la EC mucho más amplio³.

El paciente celíaco tiene que eliminar de su dieta cualquier producto o derivado de los cereales anteriormente citados, pudiendo tomar todo tipo de alimentos naturales que no contengan gluten en su origen. El consumo de productos manufacturados obliga a comprobar la relación de ingredientes teniendo en cuenta la presencia de derivados o almidones modificados que pueden contener gluten. Con la intención de informar a los pacientes celíacos sobre los alimentos permitidos para su consumo se constituyen las Asociaciones de Celíacos, integradas en la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), que elaboran listas de productos permitidos. Actualmente el Codex Alimentario Internacional (comisión dependiente de la OMS encargada de las normativas para el control e identificación de alimentos) permite, en alimentos naturalmente exentos de gluten, un contenido máximo de 20 ppm (20 mg de gluten/Kg) y, en los elaborados con almidón de trigo, hasta un máximo de 200 ppm (200 mg de gluten/Kg).

Durante mucho tiempo no ha existido un

método de detección fiable del contenido del gluten de los alimentos, ya que los sistemas ELISA tradicionalmente utilizados (método Skerrit) detectan exclusivamente las prolaminas del trigo y del centeno con una sensibilidad de 20-40 ppm. Actualmente esta aprobado como método de elección por el Codex Alimentarius el sistema ELISA-R5, desarrollado por el científico español Enrique Méndez en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC de Madrid, método muy sensible y que supera ampliamente en sensibilidad a los métodos ELISA tradicionales. Utiliza un anticuerpo monoclonal que detecta por igual las prolaminas de trigo, cebada y centeno, con una sensibilidad de 1,5 ppm, lo que permite reducir considerablemente el contenido de gluten de los alimentos. Este método permite además la detección de gluten parcialmente hidrolizado, así como el análisis de alimentos cocinados⁴.

El consumo de pequeñas cantidades de gluten puede causar trastornos clínicos, biológicos e histológicos en los pacientes celíacos. Desde hace varios años, se ha demostrado que la ingesta de cantidades de 50 mg de gluten al día puede producir lesión intestinal en los pacientes celíacos. No obstante, la elevada variabilidad individual característica de la presentación clínica de esta enfermedad dificulta enormemente el establecimiento de las dosis máximas de gluten que pueden ser toleradas por los pacientes celíacos⁵.

Realizar una dieta estricta sin gluten es complicado, debido a que el gluten puede estar contenido en muchos alimentos, bien como contaminante o como ingrediente. Se ha demostrado que la ingesta continuada de gluten, incluso en pequeñas cantidades, puede causar trastornos graves al celíaco y mantener la lesión intestinal.

Por todo lo expuesto anteriormente, se desprende la necesidad de contar con métodos eficaces de detección de gluten en alimentos, y métodos que permitan monitorizar adecuadamente la ingesta inadvertida de gluten en la dieta de estos pacientes.

Detección de péptidos inmunogénicos de gluten en heces (GIPs)

El gluten es una proteína de bajo valor

nutritivo, con una amplia capacidad de retener aire en la matriz proteica, facilitando que la masa se adhiera mejor, fenómeno que favorece la elaboración del pan. Las α -gliadinas son la fracción soluble en alcohol del gluten y contienen la mayor parte de los componentes tóxicos para los celíacos; son ricas en dos aminoácidos, glutamina y prolina, cuya digestión en el tracto gastrointestinal es más difícil que el de otros péptidos⁶.

Experimentalmente, se ha demostrado que después de digerir gliadinas *in vitro* quedan regiones sin digerir, produciéndose un péptido de α -gliadina compuesto por 33 aminoácidos (*33-mer*), resistente a proteasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo del intestino humano⁷.

El único tratamiento actual de la EC es la adherencia a una dieta libre de gluten, estricta y por toda la vida. Es importante aclarar que "*dieta libre de gluten*" significa que la cantidad de gluten contenida en el alimento debe estar por debajo de un determinado punto de corte y no necesariamente que no contiene gluten. La reglamentación internacional del contenido de gluten en los alimentos obedece al Codex Alimentarius, organismo creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). En el año 2009 se modificó esta reglamentación, disminuyendo la cantidad límite de gluten que pueden contener los productos para que sean libres de gluten: la cantidad máxima de gluten admisible es de 20 miligramos por kilogramo de producto (mg/kg), o dicho de otra manera, menos de 20 partes por millón (ppm). Desde el año 2012, la Comunidad Europea ha aceptado esta sugerencia como normativa, considerando que los productos aceptados como libres de gluten pueden contener uno o más ingredientes que sustituyan el trigo, el centeno y la cebada, o sus variedades híbridas, pero con un nivel de gluten que no supere los 20 ppm (o mg/kg) en los alimentos.

¿Por qué monitorizar la dieta sin gluten?

En pacientes celíacos se han descrito hasta un 54% de transgresiones voluntarias a la dieta sin gluten (DSG) según resultados de estudios publicados en base a cuestiona-

rios dietéticos⁸. Por otro lado, se estima que más del 45% de los pacientes pueden continuar presentando distintos grados de afectación intestinal, incluso tras doce meses de haber iniciado una dieta aparentemente estricta sin gluten, lo que podría estar relacionado con transgresiones no voluntarias en la misma⁹.

Incluso los pacientes más motivados, que tratan de mantener una adherencia estricta a la dieta sin gluten pueden verse afectados, debido a la exposición accidental - y no intencionada - al gluten. De ahí la necesidad de contar con un método eficaz de monitorización y control de la dieta sin gluten.

Mejoras respecto a los métodos actuales de control y monitorización de la dieta sin gluten

Los métodos que se han venido utilizando para el control de la dieta sin gluten son aproximativos, y en ocasiones no reflejan que la dieta pueda estar siendo transgredida de forma voluntaria o inadvertida:

- *“Cuestionarios dietéticos”*: es un método subjetivo, que en ocasiones implica olvidos, omisiones e incluso aportar datos falsos al cuestionario.
- *Los marcadores serológicos*, aún siendo las herramientas más útiles, sensibles y específicas en el momento del diagnóstico de la EC, pueden tardar entre 6-24 meses en negativizarse tras la introducción de la dieta sin gluten, y además de requerir extracciones de sangre para su determinación, puede haber falsos positivos y negativos. Además, en ocasiones puede no haber correlación entre la presencia de pequeñas cantidades de gluten en la dieta y la existencia de síntomas clínicos, con resultados alterados en las biopsias intestinales y los niveles de los marcadores serológicos.
- Aunque la biopsia ha sido el patrón oro para el diagnóstico y control de la EC, no hay que olvidar que es una prueba invasiva, costosa e incómoda, y en la actualidad, en niños y adolescentes con síntomas evidentes de EC, en el contexto serológico y genético apropiado, se puede evitar en deter-

minados casos, según los criterios revisados de la ESPGHAN 2012 (1).

Recientemente se ha desarrollado una novedosa técnica, pionera a nivel mundial, la medida de *péptidos inmunogénicos de gluten en heces* (GIPs) que está demostrando ser un marcador útil para la monitorización de la dieta sin gluten en pacientes celíacos, siendo un test de gran utilidad en pacientes con serología negativa que transgreden la dieta, así como en pacientes con sintomatología negativa, en los cuales, la no presencia de síntomas no es indicativo del correcto cumplimiento de la DSG.

Este estudio ha sido publicado en Noviembre de 2016, tratándose de un estudio prospectivo nacional, multicéntrico, no aleatorizado, y enmascarado para el analista, dividiéndose en varios grupos de pacientes: pacientes celíacos de reciente diagnóstico (por tanto, con dieta con gluten) y pacientes celíacos ya diagnosticados previamente al inicio del estudio, y que mantenían una dieta sin gluten, y 84 controles sanos. Todos los pacientes recibieron un cuestionario dietético y se determinó la eliminación de GIPs en heces cuantificado por ELISA y simultáneamente Ac antitransglutaminasa sérica IgA, y Ac antigliadina deaminada. El periodo de estudio comprendió entre desde Junio 2012 hasta Julio 2015 (10).

Se fijaron dos objetivos en este trabajo: un primer objetivo primario, medir de forma directa GIPs en heces, como marcador de la adherencia a la DSG. Y dos objetivos secundarios: estimar el grado de adherencia a la dieta sin gluten en los pacientes celíacos y evaluar el método de seguimiento propuesto, comparándolo con las metodologías ya existentes.

Los resultados del estudio demuestran que una parte significativa del gluten ingerido es excretado en las heces, y que los péptidos reactivos (GIPs) fueron excretados entre 2 y 7 días tras la ingesta de gluten (variaciones entre individuos), pudiendo ser determinados de forma objetiva. A pesar de la variación entre individuos, existe una correlación entre el gluten ingerido y la cantidad de gluten excretado en las heces, por lo que esta técnica puede representar un importante avance en la monitorización de la dieta de los pacientes celíacos.

La detección de péptidos de gluten en las heces (GIPs) revela las limitaciones de los métodos tradicionales para la vigilancia de la dieta sin gluten en los pacientes celíacos. Este método GIP-ELISA permite la evaluación directa y cuantitativa de la exposición precoz al gluten después de la ingestión y podría ayudar en el diagnóstico y manejo clínico de los pacientes celíacos no respondedores y de los pacientes con EC refractaria.

Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-160
2. Ortigosa L. Enfermedad Celíaca en niños y adolescentes, en *Práctica clínica en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Gana A, Harris P, Hodgson MI editores. Ediciones Universidad Católica de Chile, Santiago.2015 Capítulo 4, páginas 59- 75.
3. Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2014;59(4):522-526.
4. Méndez E, Vela C, Immer U, Janssen FW. Report of a collaborative trial to investigate the performance of the R5 enzyme linked immunoassay to determine gliadin in gluten-free food. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(10):1053-1063.
5. Gibert A, Espadaler M, Canela MA, Sánchez A, Vaqué C, Rafecas M. Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 p.p.m.? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1187-1195
6. Parada A, Araya M. El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca. *Rev Med Chile* 2010; 138:1319-1325.
7. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279
8. Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite*. 2013;68:56-62
9. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM et al. 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.
10. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B 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;11:1456-1465.

Visite nuestras páginas web



<http://portal.scptfe.com/>



<http://www.socanpedlp.es/>