



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2023-2024
Trabajo de Fin de Grado

**Manifestaciones neurológicas
asociadas a la enfermedad celiaca:
una revisión sistemática**

Gonzalo Bastardo González

Tutor/a: Eva Zamarrón Aceves

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad celiaca (EC) es una condición autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en la dieta. Las manifestaciones clínicas de la patología varían en función de la edad de los pacientes, observándose durante los últimos años un incremento significativo de síntomas extraintestinales, entre los que destacan las afecciones neurológicas (neuropatía periférica, ataxia por gluten, alteraciones de la marcha, epilepsia...)

Objetivo: Analizar los beneficios que conlleva el seguimiento de una dieta sin gluten en la disminución de la sintomatología neurológica asociada a la enfermedad celiaca.

Metodología: Se ha elaborado una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración CASPe. Los artículos seleccionados se han limitado a los últimos 10 años, utilizándose las siguientes bases de datos: PubMed, Google Académico, Scielo, Catoute Biblioteca y Dialnet.

Resultados y conclusiones: Tanto la realización de un correcto diagnóstico como el cumplimiento estricto de una dieta sin gluten (DSG) han demostrado ser medidas beneficiosas para prevenir y disminuir la sintomatología neurológica asociada a la EC. A pesar de ello, la literatura científica existente es limitada, por lo que se sugiere continuar realizando investigaciones a cerca de los beneficios de dicha dieta, así como implementar nuevos métodos diagnósticos innovadores y eficaces.

Palabras clave: enfermedad celiaca, manifestaciones neurológicas y dieta sin gluten.

ABSTRACT:

Introduction: Celiac disease (CD) is an autoimmune condition triggered by the ingestion of gluten in the diet. The clinical manifestations of the pathology vary depending on the age of the patients, and in recent years there has been a significant increase in extraintestinal symptoms, including neurological conditions (peripheral neuropathy, gluten ataxia, gait disorders, epilepsy, etc.).

Objective: To analyze the benefits of following a gluten-free diet in reducing neurological symptoms associated with celiac disease.

Methods: A systematic review has been prepared following the recommendations of the CASPe declaration. The selected articles have been limited to the last 10 years, using the following databases: PubMed, Google Scholar, Scielo, Catoute Library and Dialnet.

Results and conclusions: A correct diagnosis and strict adherence to a gluten-free diet have been shown to be beneficial measures to prevent and reduce the neurological symptoms associated with CD. Despite this, the existing scientific literature is limited, so it is suggested to continue conducting research on the benefits of this diet, as well as to implement new innovative and effective diagnostic methods.

Keywords: celiac disease, neurological manifestations, gluten-free diet.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1 Enfermedad celiaca | 1 |
| 1.2 Epidemiología | 2 |
| 1.3 Manifestaciones clínicas | 2 |
| 1.4 Manifestaciones neurológicas | 3 |
| 1.5 Diagnóstico | 4 |
| 1.6 Genética | 5 |
| 2. Justificación | 6 |
| 3. Objetivos | 6 |
| 3.1 Objetivo general | 6 |
| 3.2 Objetivos específicos | 6 |
| 4. Metodología | 7 |
| 4.1 Diseño | 7 |
| 4.2 Cronograma | 7 |
| 4.3 Estrategia de búsqueda | 8 |
| 4.4 Estrategia de selección | 9 |
| 4.5 Variables a estudio | 10 |
| 4.6 Aspectos éticos | 10 |
| 5. Resultados | 11 |
| 5.1 Clasificación de los resultados | 12 |
| 6. Discusión | 19 |
| 6.1 Esquema DAFO | 21 |
| 6.2 Implicaciones en la práctica clínica | 22 |
| 6.3 Futuras líneas de investigación | 23 |
| 7. Conclusiones | 24 |
| 8. Bibliografía | 25 |
| 9. Anexos | 30 |

ÍNDICE DE TABLAS:

- **Tabla 1:** Esquema PICO.....8
- **Tabla 2:** Criterios de inclusión y exclusión de artículos.....9
- **Tabla 3:** Edad media de los principales trastornos del movimiento.....14
- **Tabla 4:** Efectos de la DSG en pacientes con trastornos neurológicos...17
- **Tabla 5:** Extracción de datos de los artículos 1 y 2.....30
- **Tabla 6:** Extracción de datos de los artículos 3 y 4.....31
- **Tabla 7:** Extracción de datos de los artículos 5 y 6.....32
- **Tabla 8:** Extracción de datos de los artículos 7,8 y 9.....33
- **Tabla 9:** Niveles de evidencia y grados de recomendación.....34
- **Tabla 10:** Ítems de valoración según metodología CASPe.....35
- **Tabla 11:** Resultados de valoración según metodología CASPe.....35
- **Tabla 12:** Formas clínicas de la EC.....36
- **Tabla 13:** Clasificación de MARSH.....37
- **Tabla 14:** Cuestionario de adherencia a la dieta sin gluten.....37

ÍNDICE DE FIGURAS:

- **Figura 1:** Diagrama de Gantt.....7
- **Figura 2:** Diagrama de flujo de los artículos seleccionados.....11
- **Figura 3:** Esquema DAFO.....22
- **Figura 4:** Criterios diagnósticos de la EC.....36

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

- **EMA:** Anticuerpos antiendomiso de clase IgA.
- **AA:** Anticuerpos antigliadina.
- **Anti-DGP:** Anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina.
- **TGt:** Anticuerpos antitransglutaminasa tisular.
- **CASPe:** Critical Appraisal Skills Programme Español.
- **DSG:** Dieta sin gluten.
- **EC:** Enfermedad celiaca.
- **LIEs:** Linfocitos intraepiteliales.
- **MeSH:** Medical Subject Headings.
- **SPI:** Síndrome de las piernas inquietas.
- **SN:** Sistema nervioso.
- **TEA:** Trastorno del espectro autista.
- **TOC:** Trastorno obsesivo-compulsivo.
- **TDAH:** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

1.INTRODUCCIÓN:

1.1 Enfermedad celiaca:

La enfermedad celiaca (EC) se define como una enteropatía multisistémica de origen autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en la dieta, que afecta a individuos genéticamente predispuestos ^{1,2,3}.

Esta proteína induce un proceso inflamatorio crónico a nivel de las microvellosidades del intestino delgado, produciéndose en consecuencia una malabsorción de nutrientes que pueden llegar a generar déficits nutricionales ^{4,5}.

El gluten es el término general utilizado para describir al conjunto de proteínas presentes en determinados cereales. Dicho compuesto proteico se distingue en dos secciones: gluteninas y prolaminas, diferenciadas entre sí por su posibilidad de disolución en etanol ^{6,7}.

Las prolaminas engloban:

- La gliadina del trigo
- La hordeína de la cebada
- La secalina del centeno
- La avenina de la avena

Tanto las prolaminas como gluteninas se caracterizan por su alto contenido en aminoácidos y en su resistencia a la degradación por enzimas gástricos y pancreáticos ^{6,7}.

1.2. Epidemiología

La prevalencia de la EC se sitúa en torno al 1% en los países occidentales, sin embargo, los nuevos métodos diagnósticos sugieren que podría existir un incremento de la misma. En general, la EC afecta a todos los grupos de edad, incluida la población anciana, afectando más a mujeres que a hombres en una proporción de 2:1 ^{2,5}.

Desde el inicio se consideraba la EC como una patología que afectaba a individuos especialmente de origen europeo y norteamericano. No obstante, en los últimos años la prevalencia es similar en otros países. En España se estima una prevalencia entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la edad adulta ^{2,8}.

Por otro lado, el número de casos diagnosticados de EC frente a los no diagnosticados varía de manera notable entre los distintos países, lo que sugiere que gran parte de los casos de EC permanecen en la actualidad sin ser detectados. Por ello, se considera que la epidemiología de la EC se asemeja a las características de un iceberg, debido que a la prevalencia puede ser mayor por el importante porcentaje de casos que permanecen sin diagnosticar ^{8,9}.

1.3 Manifestaciones clínicas:

La EC puede manifestarse tanto en la edad adulta como en la infancia y presenta una heterogeneidad clínica en función de la etapa de la vida del individuo. La clasificación de la amplia sintomatología con la que puede cursar esta enfermedad puede dividirse en: ^{4,10,11} (Tabla 12)

- La forma clásica, vigente durante la infancia con síntomas relacionados con el sistema digestivo, entre los más comunes los vómitos persistentes, esteatorrea, distensión abdominal, anorexia y otras manifestaciones extraintestinales.
- En la forma no clásica, la sintomatología digestiva es menos frecuente y suele darse en adultos y adolescentes. Durante esta etapa las manifestaciones digestivas no son tan sugestivas como en la forma clásica y se presentan en forma de estreñimiento, diarrea y dolor abdominal. En esta etapa los síntomas más frecuentes que pueden llevar a la sospecha de EC son las cefaleas, anemia ferropénica, fatiga, apatía...
- La forma latente corresponde a los familiares de primer grado de pacientes celiacos que, aunque su biopsia intestinal es normal y no presentan síntomas, sus anticuerpos y marcadores genéticos son positivos.

- La forma silente, conocida como subclínica, es aquella que presenta daño a nivel de la mucosa duodenoyeyunal, así como genética y anticuerpos específicos positivos, pero sin manifestaciones sintomatológicas.

Los signos y síntomas extraintestinales derivan en gran medida de la malabsorción de nutrientes y condiciones autoinmunes relacionadas con la EC ^{4,10}.

1.4 Manifestaciones neurológicas:

Durante las últimas décadas ha incrementado la frecuencia de síntomas extraintestinales tanto en niños como en adultos, lo que supone un retraso prolongado en la determinación diagnóstica de la EC ¹².

Las manifestaciones neurológicas en pacientes con EC son numerosas y varían en función de la edad del individuo. En la etapa adulta destacan la ataxia no hereditaria, atribuida a un daño inmunológico del cerebelo, cordones posteriores de la médula espinal y nervios periféricos. Por otro lado, también pueden manifestarse diversas formas de neuropatía periférica con parestesias, encefalopatía de Wernicke, debilidad muscular relacionada a procesos de desmielinización focal de la médula espinal o epilepsia asociada a calcificaciones cerebrales, así como alteraciones psiquiátricas (depresión, esquizofrenia, irritabilidad y apatía) observadas con frecuencia al inicio de la adolescencia ^{4,8,12}.

Determinados pacientes pueden mejorar su clínica neurológica a través de la ingesta de suplementos vitamínicos y siguiendo una estricta dieta sin gluten (DSG) que hasta la fecha es el único tratamiento existente para la EC ⁸.

Una dieta exenta de gluten se administra siempre para mejorar el estado general de la enfermedad, pudiendo prevenir complicaciones neurológicas al regenerar la mucosa intestinal. De esta manera se evita la absorción de sustancias potencialmente neurotóxicas y se disminuye la respuesta autoinmune que podría originarse en esta mucosa y que sería perjudicial para el tejido nervioso. Múltiples estudios evidencian una disminución de las manifestaciones neurológicas y

Manifestaciones neurológicas asociadas a la enfermedad celiaca. Revisión sistemática.

mejoría de la absorción nutricional cuando se realiza un diagnóstico y en consecuencia un tratamiento precoz de la EC ^{4,8,12}.

1.5 Diagnóstico

Los principales criterios diagnósticos se basan en la exploración física, sintomatología, serología, histología y genética que deben ser valorados mientras el individuo sigue una dieta regular con cantidades de gluten adecuadas ^{2,13}.

Las pruebas serológicas serán las primeras que se lleven a cabo ante la sospecha de EC permitiendo la detección de los siguientes marcadores específicos ^{2,13}.

- Anticuerpos antiendomiso de clase IgA (EMA), detectados mediante inmunofluorescencia indirecta
- Los anticuerpos antigliadina (AA) tienden a ser positivos en pacientes que no digieren el gluten.
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (TGt), cuya presencia de manera positiva está relacionada con la existencia de atrofia en la mucosa intestinal.
- Anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina (anti-DGP), positivos ante la presencia de gluten.

Actualmente el marcador serológico de elección utilizado es la determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa (TGt), ya que los anticuerpos anti-gliadina y antiendomiso presentan una baja sensibilidad y especificidad ^{10,12}.

Si los resultados de las pruebas serológicas son negativos, pero existe una sospecha clínica fundada en una posible EC, se recomienda la realización de una biopsia intestinal ^{5,13}.

El diagnóstico histológico se lleva a cabo mediante endoscopia digestiva alta con biopsia. Esta técnica es necesaria para confirmar la enfermedad en todos los pacientes con sospecha de EC. La biopsia se realiza a nivel duodenal y permite evaluar la lesión intestinal y describir alteraciones como la pérdida de pliegues mucosos, nódulos, fisuras, úlceras o estenosis ^{10,14}.

En general se aconseja la toma de al menos cuatro muestras para el análisis histológico, debido a que las lesiones pueden presentar áreas irregulares o discontinuas en el tejido. Los resultados biológicos permiten confirmar la presencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión según la clasificación de Marsh ^{10,15} (Tabla 13).

- Lesión tipo Marsh 0: Preeinfiltrativa. No existe lesión duodenal.
- Lesión tipo Marsh 1: No existe alteración de las vellosidades intestinales. El número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) es superior. Es la más habitual en celíacos adultos, sin embargo, no siempre indica EC
- Lesión tipo Marsh 2: La estructura de las vellosidades es normal, pero contiene criptas hiperplásicas, así como una mayor cifra de LIEs.
- Lesión tipo Marsh 3: Se observa un aumento de LIEs, atrofia y aplanamiento de las vellosidades.

1.6 Genética

Los marcadores genéticos son otra de las pruebas fundamentales en el diagnóstico de la celiaquía. Existe una predisposición genética en la EC, debido a que los familiares de primer grado tienen un 20% más de riesgo de padecer la enfermedad que la población general, y actualmente son dos genes los que señalan la relación directa con la celiaquía ^{8,9}.

En torno al 90% de los individuos celíacos expresan el heterodímero HLA DQ2, mientras que los celíacos restantes expresan HLA DQ8. Estos alelos son los únicos marcadores genéticos con utilidad diagnóstica, que deben considerarse conjunto a la expresión clínica de la EC y de la evaluación histopatológica de la lesión intestinal. Si el resultado de esta prueba tiene un valor predictivo negativo, permite excluir con un 99% de certeza la EC ^{8,16}.

2.JUSTIFICACIÓN:

Las manifestaciones neurológicas de la celiaquía han sido motivo de estudio durante los últimos años, debido a la disminución del número de pacientes con síntomas clásicos de la patología seguido de un progresivo aumento en la frecuencia de síntomas extraintestinales tanto en niños como en adultos. Además, existe la posibilidad de que los síntomas neurológicos supongan la primera manifestación de la enfermedad, pudiendo aparecer además como complicación de una EC ya diagnosticada.

En este contexto, la demora en el diagnóstico de la celiaquía en la población pediátrica supera los seis meses, llegando a prolongarse hasta los dos años en la edad adulta. Debido a ello es fundamental reconocer e identificar estas manifestaciones neurológicas, con el objetivo de evitar retrasos en la evaluación clínica y establecer un diagnóstico precoz y diferencial de la enfermedad, y por consiguiente iniciar el cumplimiento de una dieta exenta de gluten, único tratamiento para erradicar los síntomas existente en la actualidad.

3.OBJETIVOS

3.1 General

- Analizar los beneficios que conlleva el seguimiento de una dieta sin gluten en la disminución de la sintomatología neurológica asociada a la enfermedad celiaca.

3.2 Específicos

- Conocer la importancia de establecer un diagnóstico precoz y diferencial de la patología.
- Comprender la etiología de la enfermedad, así como los signos y síntomas neurológicos más frecuentes asociados a la EC tanto en la población adulta como pediátrica.

4. METODOLOGÍA:

4.1 Diseño:

Para evaluar la evidencia científica de los distintos estudios publicados sobre el tema a estudio, se ha llevado a cabo una revisión sistemática, siguiendo las directrices y la guía de recomendaciones de la declaración CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español)¹⁷. Para realizar la valoración de los estudios se han empelado los niveles de evidencia y grados de recomendación del Instituto Joanna Briggs ¹⁸.

4.2 Cronograma:

La revisión sistemática ha sido elaborada durante un periodo de tiempo representado en el siguiente diagrama de Gantt (Figura 1).



Figura 1: Diagrama de Gantt. Elaboración propia

4.3 Estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la estrategia de búsqueda se realizó el esquema PICO (Tabla 1) para la siguiente pregunta de investigación: “¿Seguir una dieta sin gluten disminuye las manifestaciones neurológicas asociadas a la enfermedad celiaca?”

Tabla 1. Esquema PICO. Elaboración propia.

| Paciente | Intervención | Comparador | Resultado |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Pacientes que presentan sintomatología neurológica asociada a la EC. | Seguir una dieta exenta de gluten. | No seguir una dieta exenta de gluten. | Disminución de las manifestaciones neurológicas asociadas a la EC. |

Esta revisión sistemática se realizó a través de una búsqueda de información científica relacionada con las manifestaciones neurológicas de la enfermedad celiaca. La recogida de datos comenzó el 1 de octubre del 2023 y finalizó el 31 de enero del 2024. En la selección de los artículos incluidos en esta revisión se utilizaron determinados criterios de inclusión y exclusión (Tabla 2); considerándose determinadas publicaciones más antiguas por su elevada rigurosidad científica, así como páginas webs de interés para la adecuada redacción de los distintos apartados.

Las principales bases de datos empleadas han sido: PubMed, Google Académico, Catoute Biblioteca, Scielo y Dialnet.

Se incluyeron distintos artículos redactados en lengua castellana e inglesa con el objetivo de mejorar la comprensión global del lector, así como aquellos con acceso disponible al texto completo; excluyéndose determinadas publicaciones por no cumplir los criterios de inclusión marcados y aquellos objetivos establecidos en la realización de esta revisión, así como por duplicación del contenido entre los resultados.

Manifestaciones neurológicas asociadas a la enfermedad celiaca. Revisión sistemática.

Para realizar la búsqueda de información, los términos utilizados correspondientes a los Medical Subject Headings (MeSH), con diferentes combinaciones entre ellos fueron: “Neurologic”, “Celiac”, “Disease”, “Gluten”, “Manifestations” y “Diet”.

Los operadores booleanos empleados han sido “AND” y “OR” y el truncador “*”.

4.4 Estrategia de selección

La búsqueda y selección de artículos fue realizada analizando cada artículo por su título, resumen y texto completo, según los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 2. *Criterios de inclusión y exclusión de artículos. Elaboración propia.*

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|---|
| Estudios llevados a cabo en pacientes tanto adultos como pediátricos que presentan sintomatología neurológica asociada con la EC. | Estudios llevados a cabo en pacientes que presentan manifestaciones extraintestinales distintas a las neurológicas. |
| Artículos que incluyan las palabras claves en su título y resumen. | No tener relación directa con los objetivos que se pretenden conseguir en la revisión sistemática. |
| Revisiones sistemáticas publicadas en bases de datos científicas. | No cumplir escalas de calidad. Se realiza lectura crítica en base a criterios CASPe, considerándose válidos aquellos estudios con resultados superiores al 90%. |
| Artículos publicados en inglés o castellano. | Artículos publicados en otro idioma distinto al inglés o castellano. |
| Fecha de publicación del artículo con una antigüedad inferior a 10 años. (2014-2024) | Fecha de publicación del artículo con una antigüedad superior a 10 años. |
| Acceso al texto completo. | No acceso al texto completo. |

Manifestaciones neurológicas asociadas a la enfermedad celiaca. Revisión sistemática.

4.5 Variables a estudio:

De los artículos seleccionados para esta revisión sistemática se estudiaron las siguientes variables:

- Manifestaciones neurológicas.
- Edad de aparición de los síntomas.
- Datos diagnósticos.
- Beneficios de la dieta sin gluten.

4.6 Aspectos éticos:

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

5. RESULTADOS:

Tras la búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos basada en una lectura crítica de los artículos, una evaluación del riesgo de sesgos y un análisis exhaustivo de los datos, se han identificado un total de 101 registros en cinco bases de datos (Figura 2). Se eliminaron un total de 6 artículos por encontrarse en al menos dos bases de datos de forma simultánea. De los 95 artículos restantes, 65 se excluyeron tras la lectura de título y resumen. Finalmente se descartaron 21 artículos que, tras la lectura del texto completo, no cumplían los criterios de inclusión y exclusión expuestos.

Un total de 9 artículos fueron utilizados para realizar la presente revisión, cuyas características, conclusiones y nivel de evidencia se recogen en (Anexos).

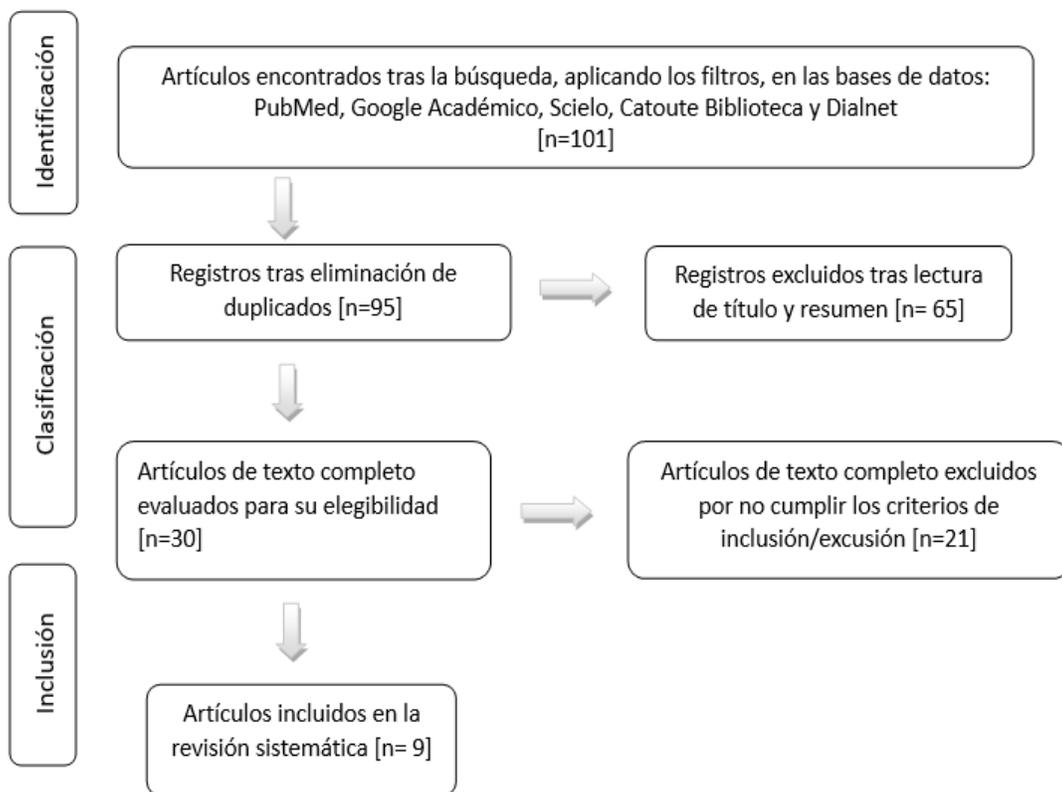


Figura 2. Diagrama de flujo de los artículos seleccionados. Elaboración propia.

5.1 Clasificación de los resultados:

Después de llevar a cabo el análisis clínico de cada artículo seleccionado, se procede a realizar una comparación entre los aspectos comunes y las diferencias entre ellos, basándose en los distintos aspectos en los que se han agrupado los resultados. En los anexos se muestran los principales objetivos y conclusiones más relevantes con relación a los artículos de esta revisión.

Diseño del estudio:

Los artículos recogidos para la realización del presente trabajo han sido revisiones sistemáticas basadas en estudios clínicos y un estudio transversal prospectivo.

Manifestaciones neurológicas de la EC:

En los artículos 1,2,3, se hace referencia a que en los últimos años se ha observado un cambio en la presentación clínica de la EC, caracterizado por una disminución de los síntomas clásicos de la enfermedad seguido de un incremento de manifestaciones extraintestinales tanto en niños como en adultos.

La ingesta de gluten en pacientes con EC ocasiona lesiones neurológicas. En base a los artículos 1,4,5, estas lesiones aparecen debido a la respuesta inmunológica desencadenante que está mediada por la acción conjunta de anticuerpos de reacción cruzada y componentes humorales, lo que puede llegar a ocasionar enfermedades inmunitarias y neuropsiquiátricas, como esquizofrenia y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), además de provocar efectos tóxicos directos.

Estos efectos sobre el sistema nervioso (SN) según se cita en los artículos 1,2, incluyen neuropatía periférica que se presenta con hormigueo, dolor y entumecimiento por daño en los nervios, inicialmente en las manos y los pies y es la patología neurológica más común, llegando a representar aproximadamente una cuarta parte de las manifestaciones neurológicas en personas con EC. Por otro lado; la ataxia del gluten puede llegar a provocar desde dificultad para controlar brazos y piernas, inestabilidad en la marcha, mala coordinación, hasta

pérdida de habilidades motoras finas y se encuentra presente entre el 19% y 41% de los pacientes estudiados.

En la revisión llevada a cabo por Rouvroye MD. y al (2) se demostró infiltración linfocítica en varias biopsias nerviosas de pacientes con neuropatía, miopatía y epilepsia, lo que fundamenta la idea de que la etiología de la enfermedad está mediada por el sistema inmunológico y no está relacionada con deficiencias de vitaminas u oligoelementos.

Entre otras, las manifestaciones neurológicas más frecuentes en pacientes celiacos, tal como se muestran en los artículos 3,6,7, se encuentran las alteraciones de la marcha y trastornos del movimiento, como mioclonías, síndrome de las piernas inquietas (SPI), temblor postural, corea, distonías, parkinsonismo, cefalea y fibromialgia, patología crónica caracterizada por la presencia de dolor generalizado, debilidad muscular, disminución de la memoria y la atención y alteraciones del sueño.

La epilepsia de origen desconocido es la asociación neurológica más temprana conocida de EC en niños y se presenta comúnmente como convulsiones parciales (simples/complejas) que se originan en el lóbulo occipital. La prevalencia entre los casos clínicos sometidos a estudios en los artículos 4,8,9, se sitúa entre el 1,2%-5%, e incluyen pacientes con y sin patología cerebral, que pueden responder o no a fármacos antiepilépticos.

Edad de aparición de los síntomas:

La EC afecta a personas de todas las edades, incluyendo también a la población anciana y pediátrica. En la revisión realizada por Mearns ES. y al (1), que trata de evaluar la prevalencia y resultados clínicos tanto de la neuropatía periférica y ataxia cerebelosa, se expone que ambas patologías tienen una aparición aparentemente esporádica, que progresa de forma lenta y con una edad media de aparición de 55 y 53 años respectivamente.

Asimismo, diferentes estudios retrospectivos de esta misma revisión compararon directamente la prevalencia y el riesgo de neuropatía por edad e indicaron que la

neuropatía aparece con mayor frecuencia en poblaciones superiores a los 65 años oscilando entre el 4% y el 23% de los adultos y entre el 0% a 7% de los niños, cuyo riesgo de padecer esta patología incrementaba significativamente con cada diez años en la edad.

Tanto en los artículos 2,3, que hacen alusión a las manifestaciones neurológicas relacionadas con los trastornos del movimiento, los resultados de los estudios evidencian una mayor prevalencia en mujeres, a excepción de los pacientes con mioclonías (movimientos involuntarios repentinos, breves, similar a un shock, causado por la contracción muscular activa), cuya prevalencia es superior en hombres. La media de edad de aparición de los síntomas es de aproximadamente $52,4 \pm 12,3$ años.

Tabla 3. Edad media de los principales trastornos del movimiento en la EC.

| <i>Trastorno del movimiento</i> | <i>Edad de aparición</i> |
|---------------------------------|---|
| COREA | 57,4±12,9 años |
| SPI | No hay datos disponibles sobre la edad de aparición |
| MIOCLONO | 47,7 años ± 17,3 años |
| TEMBLOR PALATINO | 51,3 años ± 8,1 |
| DISTONÍA | 49,5 años ± 2,1 años. |
| TEMBLOR POSTURAL | 54,6 años ±14,9 años |
| PARKINSONISMO | 54,0±18,7 años |

En la revisión llevada a cabo por Zis P y al (6), en la que relaciona la asociación de la EC y distintas comorbilidades, la prevalencia media de padecer cefalea entre aquellos pacientes con EC fue del 26% en poblaciones adultas y del 18,3% en

poblaciones pediátricas. De la misma manera, expone que, en niños con cefalea idiopática, la prevalencia de EC es del 2,4%, mientras que actualmente no se dispone de datos para poblaciones adultas.

A través de los diferentes estudios que incluye la revisión de Julian T. y al (9), se demuestra que la prevalencia total de crisis epilépticas entre poblaciones exclusivamente pediátricas con celiaquía fue del 1,83%, mientras que en poblaciones adultas la prevalencia fue del 2,27%, siendo la edad media de aparición de los síntomas 12 años.

El estudio prospectivo realizado por Işıkay S. y al (8), sitúa el inicio de las crisis epilépticas en una media de edad de $10,6 \pm 3,8$ años (34,3% hombres, 65,7% mujeres), sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las edades y los géneros entre la población celiaca y los grupos control.

Las patologías neuropsiquiátricas tienen una asociación significativa con la ingesta de gluten, siendo el TDAH en los estudios realizados por Nagarajappa P. y al (4) una de las enfermedades más comunes en la edad pediátrica, y según los ensayos clínicos llevados a cabo por San Mauro-Martín I. y al (5), la esquizofrenia en la edad adulta.

La edad de los casos clínicos que padecieron fibromialgia en la revisión realizada por Acosta-Carreño RE. y al (7), incluyen pacientes desde los 25 hasta los 73 años

Datos diagnósticos:

Según se cita en el artículo 1, la creciente proporción de síntomas extraintestinales en el momento de la presentación de la EC puede resultar en un retraso diagnóstico prolongado, lo que termina ocasionando una disfunción neurológica de carácter permanente.

En uno de los estudios que recoge la revisión de Rouvroye MD. y al (2), dos pacientes fueron diagnosticados de celiaquía dos años después de las molestias neurológicas iniciales de entumecimiento progresivo, parestesias y contracciones musculares activas. En otro estudio del mismo autor se confirmó que siete casos de neuropatía periférica precedieron al diagnóstico de la EC.

En la revisión llevada a cabo por Vinagre-Aragón A. y al. (3), se confirmó el diagnóstico de celiaquía cuatro años más tarde de que el paciente comenzara a presentar episodios de parkinsonismo asimétrico de lado izquierdo. En otro estudio de la misma revisión, un paciente comenzó a padecer discinesia paroxística desde los seis meses, y no fue hasta los ocho años, cuando presentó un cuadro gastrointestinal, que se le diagnosticó de EC.

En el estudio prospectivo realizado por Işıkay S. y al (8), que trata de determinar la incidencia de diferentes manifestaciones neurológicas en niños, expone que en el 7% de los casos, las manifestaciones precedían al diagnóstico de celiaquía. Estos trastornos incluían cefalea, disfunción del tronco encefálico, autismo, ataxia cerebelosa, depresión y epilepsia.

Además, se ha comprobado a través de estudios electroencefalográficos en base a los artículos 8,9, una mayor prevalencia de actividad epileptiforme entre los pacientes con EC recién diagnosticados en comparación con los pacientes con EC previamente diagnosticados y los casos de control.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas podrían ser uno de los síntomas más tempranos de la EC. Según la revisión realizada por Nagarajappa P. y al. (4), entre los primeros síntomas de la celiaquía se encuentra el TDAH y retrasos en el desarrollo y habilidades motoras, que se originan debido a una malabsorción intestinal que causa un déficit de los micronutrientes esenciales para el desarrollo del SNC en los niños.

Tanto en los artículos 5,6,7, no se hace referencia al tiempo que transcurre desde el inicio de aparición de los síntomas neurológicos hasta el diagnóstico de la enfermedad.

Dieta sin gluten:

La ingesta de gluten podría ser la causa de algunas de las enfermedades neurológicas más frecuentes entre la población celiaca. En la siguiente tabla se muestran los beneficios patológicos y sintomatológicos de iniciar una dieta sin

gluten, recogidos por los diferentes autores de los artículos en los que se basa esta revisión sistemática:

Tabla 4. *Efectos de la dieta sin gluten en pacientes con trastornos neurológicos.*

| Autores, año y país | Efectos de la dieta sin gluten |
|--|--|
| Mearns ES. y al (2019) Suiza (12). | <p>La neuropatía periférica se asocia a un dolor crónico significativo y puede afectar negativamente a la salud mental. En un estudio prospectivo, la DSG estricta se asoció con una reducción del 89% en el riesgo de dolor neuropático periférico.</p> <p>En otro estudio de esta misma revisión con un periodo de seguimiento \geq de 20 años, informó que pacientes con EC a pesar del cumplimiento de una DSG desarrollaron neuropatía periférica. La gravedad fue leve (limitada a las piernas) en el 27%, moderada (afectación de los brazos, pero preservando el nervio radial) en el 40%, y grave (afectación del nervio radial) en el 33% de los casos.</p> |
| Rouvroye MD. y al (2020) Países Bajos (19). | <p>Los diferentes estudios de esta revisión demuestran que en pacientes con diagnóstico simultáneo de ataxia y EC, los síntomas neurológicos progresaron lentamente a pesar del inicio de una DSG. Otro estudio de esta misma revisión expone una mejoría de los síntomas neurológicos en un paciente con polineuropatía acompañada de parestesias dolorosas, atrofia muscular e inestabilidad en la marcha meses después de iniciar una DSG.</p> |
| Vinagre-Aragón A. y al (2018) Reino Unido (20). | <p>Esta revisión incluye un caso clínico en el que se expone una mejoría significativa en los movimientos coreiformes después de iniciar una DSG en el 71% de los pacientes sometidos a estudio.</p> <p>En relación con otros trastornos del movimiento, se informó que el 75% de los pacientes sometidos a distintos estudios con SPI, 66% con mioclonías y 33% con parkinsonismo mostraron una respuesta positiva a una dieta exenta de gluten.</p> |
| Nagarajappa P, Chavali SM, Mylavarapu M. (2023) EE.UU (21). | <p>En esta revisión sistemática se incluye estudios de pacientes celiacos con sintomatología neurológica y psiquiátrica, entre los que se encuentran pacientes pediátricos con epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos (TOC), síndrome de Tourette, regresión de habilidades motoras, debilidad aguda, marcha atáxica y disartria. Todos los estudios demuestran una mejoría clínicamente significativa de estos síntomas tras iniciar una dieta libre de gluten.</p> |
| San Mauro-Martín I, y al | <p>Uno de los estudios de esta revisión, sugiere que una dieta exenta de cereales</p> |

| | |
|--|---|
| <p>(2016), España (22).</p> | <p>con gluten puede ser beneficiosa tanto para pacientes psicóticos como esquizofrénicos, ya que los síntomas neuropsiquiátricos de dichos pacientes mejoraron al seguir una DSG y recayeron cuando se reintrodujeron los cereales con gluten en su dieta.</p> <p>En el caso de una paciente con síndrome de Down con depresión, anorexia, aplanamiento afectivo y comportamiento autista, tras 12 meses en seguimiento de DSG, obtuvo una gran mejoría tanto de los síntomas psicóticos como depresivos.</p> <p>En otro estudio prospectivo, la exposición a corto plazo al gluten indujo específicamente sentimientos frecuentes de depresión. Sin embargo, cuando se introdujo una DSG en estos pacientes mejoró su estado de ánimo y bienestar emocional.</p> |
| <p>Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. (2018), Reino Unido (23).</p> | <p>Numerosos estudios de cohortes informan una reducción significativa en la frecuencia de migrañas y cefalea al seguir una DSG. En una cohorte de 486 pacientes (niños y adultos), el 54% presentó dolor de cabeza. Hasta en el 75% de estos pacientes adultos, la DSG condujo a la resolución total de la cefalea. En los niños, las tasas de respuesta oscilaron entre el 69,2 y 100%.</p> |
| <p>Acosta-Carreño RE, Loya Herrera AP, Cervantes-Borunda MS. (2022), México (24).</p> | <p>En dos de los estudios que incluye esta revisión, se observó que en pacientes con fibromialgia; el nivel de dolor, la prescripción farmacológica, la fatiga y depresión disminuyó significativamente tras el cumplimiento estricto de una DSG.</p> <p>Los efectos de la DSG parecen estar asociados con efectos positivos en la sintomatología de la fibromialgia, tanto físicamente, así como en parámetros de salud mental y social (ansiedad, depresión, calidad del sueño y el retorno a la vida regular).</p> |
| <p>Işıkay S, Kocamaz H. (2015), Brasil (25).</p> | <p>En este estudio prospectivo, se determinó que, en 29 pacientes celíacos, con calcificaciones cerebrales y convulsiones resistentes a fármacos antiepilépticos, las crisis disminuyeron al seguir una dieta exenta de gluten.</p> |
| <p>Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P (2018). United Kingdom (26).</p> | <p>Entre los estudios que informaron la respuesta a la retirada de gluten de la dieta en una serie de pacientes con crisis epilépticas, el 53% de ellos respondieron a una DSG; reflejando la resolución/reducción de estos síntomas neurológicos y mejorando la absorción de fármacos antiepilépticos.</p> |

6.DISCUSIÓN:

Los efectos de la interacción anormal entre el sistema inmunológico y el gluten pueden expresarse no sólo a nivel del tracto digestivo (enfermedad celíaca), sino también como manifestaciones neurológicas en pacientes genéticamente predispuestos.

Si bien las principales manifestaciones neurológicas entre los pacientes celíacos según los artículos 1,2,4, son la neuropatía periférica y la ataxia por gluten, también se pueden presentar en forma de epilepsia, cefalea, alteraciones en la marcha, fibromialgia y trastornos neuropsiquiátricos como se muestra en los artículos 3,5,6,7,8,9.

Los artículos 8,9, indican que la epilepsia de origen desconocido es la asociación neurológica más temprana de la EC. Por otro lado, los autores de los artículos 3,4, afirman que el primer síntoma de los pacientes pediátricos podría ser un retraso en el desarrollo, incluyendo habilidades como el habla, la coordinación motora y el control de los esfínteres.

En los artículos 1,3,5,6,8, se evidencia que la etiología de ambas patologías se encuentra relacionada con factores hereditarios, reacciones adversas de medicamentos y desequilibrios metabólicos, aunque en el contexto de la EC se atribuye a procesos inflamatorios desencadenados por malabsorción intestinal, lo que ocasiona una respuesta inmunológica mediada por la acción conjunta de anticuerpos de reacción cruzada y componentes humorales. No obstante, las revisiones 2,4, señalan que se requiere una mayor investigación para profundizar en el mecanismo neuropatológico subyacente, a través de la caracterización del infiltrado de células inflamatorias y la identificación de los epítomos diana involucrados.

En todos los estudios incluidos no es posible determinar si factores como la presentación de la EC, el momento del diagnóstico o las diferencias en las técnicas utilizadas para la detección inciden en los resultados. Sin embargo, en los artículos 1,2,4 se evidencia que existe un retraso en el mismo, debido al

incremento de las manifestaciones extraintestinales de la patología y el retraso en la asociación de la sintomatología neurológica con la EC, como se muestra en los artículos 3,5,6,7,9.

A pesar de que en el momento del diagnóstico de gran parte de los ensayos 1,2,3,6, los marcadores serológicos de la patología fueron positivos, el estudio de anticuerpos recogidos en la revisión realizada por Nagarajappa P. y al (4), no mostró correlaciones con los hallazgos neurológicos. Es por ello, por lo que los artículos 4,8,9, coinciden en que para confirmar el diagnóstico en cualquier paciente con sospecha de EC, se requiere la realización de un examen histopatológico estableciendo el estadio de la lesión según la clasificación de Marsh (Tabla 13).

El cumplimiento de una DSG estricta puede dar como resultado una mejoría clínica de la sintomatología neurológica como se evidencia en los artículos 1,3,4,5,6,7,8,9. Sin embargo, en los artículos 1,2,4, que hacen referencia a las manifestaciones más comunes, neuropatía periférica y ataxia, este beneficio es menos claro. Esta heterogeneidad puede deberse a diferencias en el diseño de los estudios, incluida la evaluación de la adherencia a la DSG y los síntomas mencionados.

Respecto a la sintomatología epiléptica, la dieta exenta de gluten también puede llegar a disminuir las crisis de los pacientes que la presentan como se demuestra en las revisiones de los artículos 4,5,8. Aun así, varios estudios de la revisión realizada por DS. Julián T. y al (9), muestran que, a pesar de las mejoras en el control de las convulsiones con la DSG, no existe reducción en el tamaño de la calcificación cerebral, por lo que las crisis podrían repetirse en cualquier momento.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas como la depresión, ansiedad, psicosis... también pueden verse beneficiadas a través del seguimiento de una DSG como se muestra en los artículos 1,2,4. Por otro lado, en la revisión llevada a cabo por San Mauro-Martín I. y al (5), en un grupo de pacientes con trastorno del espectro autista (TEA) la dieta sin gluten fue un factor negativo que condujo a un mayor aislamiento social. Otro estudio del mismo autor también mostró una mejora

significativamente mayor en las medidas del perfil de estados de ánimo de tensión-ansiedad e ira-hostilidad en pacientes esquizofrénicos que siguieron una dieta a base de gluten.

Esto podría deberse a la falta de estudios con un diseño más clínico, que pudieran analizar las enfermedades individualmente respecto a su coexistencia con una DSG.

Los efectos de la dieta libre de gluten en pacientes con alteraciones de la marcha, cefalea y fibromialgia, como muestran las revisiones 3,6,7, parecen estar asociados con resultados beneficiosos tanto en un sentido físico, como en parámetros de salud mental y social (dolor, fatiga, síntomas gastrointestinales, ansiedad, depresión, calidad del sueño y el retorno a la vida regular). No obstante, para algunos autores de estas mismas revisiones, la adherencia a la dieta libre de gluten como tratamiento para estas patologías no es recomendable, dado que requiere una mayor investigación de sus posibles efectos adversos.

Debido a ello se sugiere que se elaboren más revisiones científicas que incrementen el conocimiento en esta línea de investigación, así como un seguimiento más estricto de la adherencia a esta dieta. Para ello existen distintas técnicas, como el cuestionario de adherencia a la dieta sin gluten (Tabla 14).

6.1 Esquema DAFO:

El esquema DAFO realizado a continuación (Figura 3), muestra las características internas y externas objetivadas tras la realización de la presente revisión sistemática. Las características internas hacen referencia a las debilidades y fortalezas. Las características externas, corresponden con las amenazas y las oportunidades encontradas durante la realización del trabajo.



Figura 3: Esquema DAFO. Elaboración propia.

6.2 Implicación en la práctica clínica:

Conocer los principales síntomas neurológicos de la EC se considera una cuestión relevante para mejorar las competencias de los profesionales sanitarios y aumentar el conocimiento sobre este tema de la población general, contribuyendo así al avance hacia la realización de un correcto diagnóstico y tratamiento precoz, seguimiento y control de los pacientes que presentan esta enfermedad.

En niños existe una mayor probabilidad de padecer presentaciones atípicas de la enfermedad, por lo que es crucial que los médicos tengan un umbral de sospecha más bajo, ya que un diagnóstico erróneo puede resultar en la prescripción de medicamentos innecesarios y potencialmente tóxicos. En este sentido, es

importante comprender los efectos beneficiosos que se pueden llegar a conseguir a través del cumplimiento estricto de una DSG para reducir costes directos en salud y minimizar los factores de riesgo asociados a dichas patologías.

6.3 Futuras líneas de investigación:

Desarrollar, invertir recursos y dar una mayor visibilidad a la relación existente entre la enfermedad celiaca y los trastornos neurológicos podría suponer el primer paso para redirigir el Sistema de Salud Nacional hacia un mayor conocimiento y concienciación de los riesgos reales de este tipo de enfermedades, lo que en última instancia podría llevar a una disminución en la incidencia de casos.

Tras el análisis de los estudios seleccionados, se evidencia la necesidad de seguir investigando el mecanismo neuropatológico subyacente que provoca que cada vez haya una mayor prevalencia de estos síntomas entre la población celiaca, así como implantar herramientas de diagnóstico con mayor eficacia e innovadoras, para que éste pueda establecerse de una forma más diferencial y precoz. De esta manera se podría llevar a cabo una implementación de la DSG cuanto antes y por consiguiente disminuir los síntomas neurológicos existentes asociados a la enfermedad.

7. CONCLUSIONES:

De acuerdo con los artículos analizados en esta revisión sistemática, existe evidencia clara de que varias afecciones neurológicas (neuropatía periférica, ataxia, alteraciones de la marcha, TDAH, epilepsia, cefalea, retrasos en el desarrollo, fibromialgia...) no solo tienen una asociación significativa con el gluten, sino que también se postula y sustenta cada vez con más estudios, los beneficios patológicos y sintomatológicos de iniciar una dieta exenta de gluten en los pacientes que presentan estas patologías.

Actualmente, existe un incremento de los síntomas extraintestinales de la enfermedad en comparación con la presentación clásica. Es por ello, que gran parte de las manifestaciones neurológicas preceden al diagnóstico de la patología. Tras analizar los resultados de los estudios, se puede concluir que estableciendo un diagnóstico precoz y diferencial de la EC (basado en un correcto cribado, con una combinación de técnicas serológicas, de biopsia y de imagen), y por consiguiente iniciando una dieta libre de gluten, se consigue disminuir o erradicar por completo los trastornos neurológicos más comunes asociados a la enfermedad.

La ingesta de gluten podría ser la causa de algunas de las principales enfermedades neurológicas revisadas. Sin embargo, se necesita una mayor investigación y ensayos clínicos para conocer más a fondo el mecanismo neuropatológico subyacente, ya que la evidencia actual no hace referencia a la naturaleza de la infiltración linfocítica que desencadena las respuestas inmunitarias características de la patología.

8.BIBLIOGRAFÍA:

1. Franken Morales SS, García Orrego AM. Enfermedad Celíaca más allá de una enteropatía. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2021 [citado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms216d.pdf>
2. Moscoso F, Quera R. Enfermedad Celiaca: Revisión. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2015 [citado el 5 de mayo de 2024]; 26(5):613–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.09.007>
3. Hernández Rodríguez N, Martínez Fernández S, Ruiz Ondiviela B, Gargallo Cuartielles J, Mallén García S, Delgado Carcavilla T. Celiaquía en adultos: una revisión sistemática. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. 2021 [citado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/celiaquia-en-adultos-una-revision-sistemica/>
4. Villanueva Sola S. Patologías relacionadas con la ingesta de gluten [TFG] Soria: Universidad de Valladolid; 2020. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/51966/TFG-O-2024.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. García Sánchez D. Microbiota intestinal y enfermedad celiaca [TFG]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2021. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/48697/TFG-M-N2377.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Gordillo A. Gluten y celiacía [Internet]. Clínica Medicina Integrativa; 2022 [citado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.medicinaintegrativa.com/gluten-y-celiaquia>
7. Estévez V, Araya M. La dieta sin gluten y los alimentos libres de gluten. Rev Chil Nutr [Internet]. 2016 [citado el 5 de mayo de 2024]; 43(4):14–14. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v43n4/art14.pdf>

8. Protocolo para el diagnóstico precoz de la [Internet]. Gob.es; 2018 [citado el 5 de mayo de 2024]; 1(1): 31-49. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiarquia/enfermedadCeliaca.pdf>
9. Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. Prevalencia y características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular. Semergen [Internet]. 2016 [citado el 5 de mayo de 2024]; 42(8):514–22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-prevalencia-caracteristicas-enfermedad-celiaca-fachada-S1138359315003317>
10. Mier Bedia, A. El paciente con enfermedad celiaca desde la perspectiva enfermera [TFG]. Valdecilla: Universidad de Cantabria; 2020. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/20037/MIER%20BEDIA%20C%20ANA.pdf>
11. ¿Qué es el gluten? [Internet]. FACE; 2018 [citado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://celiacos.org/enfermedad-celiaca/que-es-el-gluten/>
12. Mearns E, Taylor A, Thomas K, Puglielli S, Leffer D, Sanders D et al. Neurological manifestations of neuropathy and ataxia in celiac disease: A systematic review. Nutrients [Internet]. 2019 [citado el 5 de mayo de 2024]; 11(2):380. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759885/>
13. Celiacossevilla.org. Guía para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca en Andalucía [Internet]. 2023 [citado el 6 de mayo de 2024]; 1(1):9-20. Disponible en: <https://celiacossevilla.org/wp-content/uploads/2023/07/GUIA-PARA-EL-DIAGNOSTICO-Y-SEGUIMIENTO-DE-LA-ENFERMEDAD-CELIACA-EN-ANDALUCIA.pdf>
14. Serra Colina J. Enfermedad Celiaca. Aspectos diagnósticos, endoscópicos y terapéuticos [Internet]. 2023 [citado el 6 de mayo de 2024]. Disponible en:

<https://jorcienciapdcl.sld.cu/index.php/jprofesores2023/jprofesores2023/paper/viewFile/518/876>

15. Celicidad. Clasificación Marsh: los grados de lesión del intestino en celíacos [Internet]. 2015 [citado el 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://celicidad.net/clasificacion-marsh-los-grados-de-lesion-del-intestino-en-celiacos/>
16. Coronel C, Romero AS, Guisado MC. Enfermedad celiaca [Internet]. Pediatría integral; 2020 [citado el 6 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-12/enfermedad-celiaca-2/>
17. Materiales – Redcaspe [Internet]. Redcaspe.org [citado el 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://redcaspe.org/materiales/>
18. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2014 [citado el 6 de mayo de 2024]; 31(6):705–18. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600011
19. Rouvroye MD, Zis P, Van Dam A-M, Rozemuller AJM, Bouma G, Hadjivassiliou M. The neuropathology of gluten-related neurological disorders: A systematic review. Nutrients [Internet]. 2020 [citado el 8 de mayo de 2024]; 12(3):822. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244870/>
20. Vinagre-Aragón A, Zis P, Grunewald R, Hadjivassiliou M. Movement disorders related to gluten sensitivity: A systematic review. Nutrients [Internet]. 2018 [citado el 8 de mayo de 2024];10(8):1034. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096784/>

21. Nagarajappa P, Chavali SM, Mylavarapu M. Pathological manifestations of gluten-related neuro-psychiatric disorders and the impact of gluten-free diet in a pediatric age group: A systematic review. Cureus [Internet]. 2023 [citado el 8 de mayo de 2024]; 15(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38022342/>
22. San Mauro-Martín I, Garciano-Vilar E, Collado-Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ. Can gluten contribute to degenerative and neuronal diseases? Still no evidence based results. Dialnet [Internet]. 2016 [citado el 8 de mayo de 2024]; 1(1):3-12. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5599491>
23. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. Nutrients [Internet]. 2018 [citado el 8 de mayo de 2024]; d10(10):1445. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301194/>
24. Acosta-Carreño RE, Loya-Herrera AP, Cervantes-Borunda MS. Determinación de los efectos de una dieta libre de gluten para disminuir la sintomatología de la fibromialgia: una revisión sistemática. Dialnet [Internet]. 2022 [citado el 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8604873>
25. Işıkay S, Hizli Ş, Çoşkun S, Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. Arq Gastroenterol [Internet]. 2015 [citado el 9 de mayo de 2024]; 52(4):272–7. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ag/a/CgQjvgRSMKXPZPVy6LNJdpJ/?lang=en>
26. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. J Neurol [Internet]. 2019 [citado el 9 de mayo de 2024]; 266(7):1557–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167878/>

27. Herramienta DAFO [Internet]. Ipyme.org. [citado el 13 de mayo de 2024].
Disponible en: <https://dafo.ipyme.org/Home>
28. Ursua HO. Pruebas para diagnosticar celiacía [Internet]. Disfrutando sin Gluten. 2017 [citado el 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.disfrutandosingluten.es/info-celiacua/enfermedad-celiaca/pruebas-para-diagnosticar-celiacua-y/>
29. Montes J. Errores en el diagnóstico de la enfermedad celiaca [Internet]. Julia Montes Nutrición. 2018 [citado el 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://juliamontesnutricion.es/errores-en-el-diagnostico-de-la/>
30. Llanos O, Matzumura M, Tagle M, Huerta-Mercado J, Cedrón H, Scavino Y, et al. Enfermedad celiaca: estudio descriptivo en la Clínica Anglo Americana. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2012 [citado el 13 de mayo de 2024]; 32(2):134–40. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292012000200003
31. Fueyo-Díaz R, Gascón-Santos S, Asensio-Martínez Á, Sánchez-Calavera MA, Magallón-Botaya R. Adaptación transcultural y validación del Celiac Dietary Adherence Test: un cuestionario sencillo para determinar la adherencia a la dieta sin gluten. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2016 [citado el 23 de mayo de 2024]; 108(3):138–44. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082016000300006&script=sci_arttext&tlng=es

ANEXOS:

Tabla 5. Extracción de datos de los artículos 1 y 2.

| AUTORES | TIPO DE MUESTRA | MUESTRA | OBJETIVOS | CONCLUSIONES | N.E Y G.R (18). |
|--|---------------------------------|--|--|--|------------------------|
| Mearns ES. y al (2019) Suiza (12). | R.S: 16 artículos cuantitativos | Pacientes con EC que presentan complicaciones neurológicas asociadas a la ataxia del gluten y neuropatía periférica. | Mejorar las estrategias en el manejo y detección temprana de la EC en este tipo de pacientes, mediante la evaluación de la prevalencia y los resultados clínicos de dichas manifestaciones neurológicas. | <p>Existe un mayor riesgo de padecer ataxia y neuropatía periférica relacionadas con el gluten en pacientes con EC.</p> <p>La detección temprana de la patología y el cumplimiento riguroso de una DSG en pacientes diagnosticados de EC ayuda a reducir los síntomas neurológicos y la probabilidad de manifestaciones potencialmente graves de la enfermedad.</p> | 1A |
| Rouvroye MD. y al (2020) Países Bajos (19). | R.S: 32 artículos cuantitativos | Estudios patológicos realizados en pacientes celiacos que presentan sintomatología asociada a enfermedades neurológicas. | Estudiar los hallazgos neuropatológicos existentes relacionados con el gluten con el fin de ampliar la comprensión sobre la fisiopatología de la EC. | <p>Los resultados neuropatológicos asociados al gluten se encuentran ampliamente extendidos, no limitándose únicamente al cerebelo.</p> <p>La evidencia actual sugiere que la causa sean respuestas inmunológicas que implican tanto componentes humorales como mediados por células, aunque se precisa una mayor investigación para comprender cómo el gluten y estas respuestas inmunológicas afectan al S.N, además de cómo poder desarrollar tratamientos más efectivos para estos trastornos.</p> | 1A |

R.S: Revisión sistemática N.E: Nivel de evidencia G.R: Grado de recomendación

Tabla 6. Extracción de datos de los artículos 3 y 4.

| AUTORES | TIPO DE MUESTRA | MUESTRA | OBJETIVOS | CONCLUSIONES | N.E Y G.R (18). |
|---|---------------------------------|--|--|--|------------------------|
| Vinagre-Aragón A. y al (2018) Reino Unido (20). | R.S; 48 artículos cuantitativos | Pacientes con EC que presentan síntomas neurológicos relacionados con diferentes trastornos del movimiento. | Analizar la relación entre la sensibilidad al gluten y distintos trastornos del movimiento, así como determinar la eficacia de la DSG en su tratamiento. | Las manifestaciones neurológicas, incluidos los trastornos del movimiento, pueden preceder al diagnóstico de la EC. Determinados trastornos del movimiento pueden mejorar o desaparecer después de la eliminación del gluten de la dieta, por lo que el diagnóstico temprano de estas alteraciones debería conducir rápidamente a la implementación de la DSG. | 1A |
| Nagarajappa P, Chavali SM, Mylavarapu M. (2023) Estados Unidos (21). | R.S: 19 artículos cuantitativos | Pacientes celiacos comprendidos entre 1-18 años, con sintomatología neurológica y psiquiátrica, en cumplimiento de una DSG | Explorar la asociación y patogénesis de la sensibilidad al gluten que causa manifestaciones extraintestinales, principalmente neurológicas, además de examinar los efectos positivos de estos pacientes al seguir una DSG. | Un diagnóstico erróneo de los síntomas neurológicos de la EC puede dar lugar a la prescripción de medicamentos innecesarios y potencialmente tóxicos. Existe evidencia de que varias afecciones neurológicas (neuropatía, TDAH, epilepsia, SPI y retrasos en el desarrollo) no solo tienen una asociación significativa con la EC, sino que también pueden beneficiarse potencialmente de una dieta exenta de gluten. | 1A |

Tabla 7. Extracción de datos de los artículos 5 y 6.

| AUTORES | TIPO DE MUESTRA | MUESTRA | OBJETIVOS | CONCLUSIONES | N.E Y G.R (18). |
|--|---------------------------------|--|--|---|------------------------|
| San Mauro-Martín I, y al (2016), España (22). | R.S; 16 artículos cuantitativos | Pacientes con EC que presentan trastornos neurológicos, incluyendo la esquizofrenia, el autismo, cefalea, la ataxia del cerebelo y otras enfermedades del SNC. | Evaluar la relación entre la sensibilidad al gluten y diferentes patologías neurológicas y mentales, así como observar los beneficios de la DSG en pacientes con estos trastornos. | <p>La interacción disfuncional entre el sistema inmunológico y el gluten puede manifestarse no solo a nivel intestinal, como se observa en la enfermedad celíaca, sino también a nivel cerebral, contribuyendo al desarrollo de trastornos neurológicos, en individuos genéticamente susceptibles.</p> <p>La mayoría de los estudios publicados indican mejoras estadísticamente significativas en la manifestación de síntomas neurológicos en aquellos pacientes que siguieron una DSG.</p> | 1A |
| Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. (2018) Reino Unido (23). | R.S: 40 artículos cuantitativos | Población celíaca diagnosticada con dolor de cabeza idiopático. | Establecer la relación existente entre la EC y la cefalea mediante pruebas de imagen y la respuesta a la DSG. | <p>Existe una mayor prevalencia de dolor de cabeza idiopática entre los pacientes con EC.</p> <p>Las calcificaciones cerebrales, así como anomalías de la sustancia blanca son frecuentes en pacientes con dolores de cabeza relacionados con la EC.</p> <p>La DSG representa un tratamiento efectivo para aliviar las patologías acompañantes a la enfermedad, por lo que debe ofrecerse lo antes posible para conseguir una mejora de la sintomatología y calidad de vida de los pacientes.</p> | 1A |

Tabla 8. Extracción de datos de los artículos 7,8,9.

| AUTORES | TIPO DE MUESTRA | MUESTRA | OBJETIVOS | CONCLUSIONES | N.E Y G.R (18). |
|---|---------------------------------|---|---|---|------------------------|
| Acosta-Carreño RE, Loya Herrera AP, Cervantes-Borunda MS. (2022). México (24). | R.S: 4 artículos cuantitativos | Pacientes que presentan fibromialgia. | Analizar la efectividad de seguir una DSG sobre la sintomatología de pacientes con fibromialgia. | Los efectos de seguir una DSG parecen estar relacionados con mejoras en los síntomas de la fibromialgia, tanto en términos físicos como en aspectos de salud mental y social... Se precisa de una mayor investigación para adaptar intervenciones nutricionales que disminuyan los síntomas de la fibromialgia. | 1A |
| Işikay S, Kocamaz H. (2015), Brasil (25). | E.D transversal prospectivo | 297 pacientes, con una media de edad 10,04 ± 4,11 años diagnosticados de EC. | Determinar la incidencia de diferentes manifestaciones neurológicas en niños con EC en el momento del diagnóstico de la enfermedad. | Se debe considerar la posibilidad de que la EC esté subyacente cuando se presentan síntomas neurológicos de causa desconocida y/o que no responden al tratamiento. Se ha sugerido que la autoinmunidad desencadenada por la similitud molecular entre la gliadina y las proteínas del S.N puede influir en las manifestaciones neurológicas asociadas con la EC. | 2B |
| DS Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P (2018). Reino Unido (26). | R.S: 75 artículos cuantitativos | Pacientes diagnosticados con epilepsia de etiología desconocida que presentan sensibilidad al gluten. | Establecer la prevalencia de epilepsia en pacientes con EC, así como identificar y describir los diferentes tipos de síndromes epilépticos que se manifiestan en estos casos. | Se observa una mayor prevalencia de epilepsia entre pacientes diagnosticados de celiaquía que no presentan ningún tipo de síntoma gastrointestinal. La DSG se muestra como un tratamiento efectivo para la epilepsia en individuos con EC. Las calcificaciones cerebrales son la presentación epiléptica que más se asocian con la EC. | 1A |

E.D: estudio descriptivo

Tabla 9. Niveles de evidencia y grados de recomendación de Joanna Briggs ¹⁸.

| LEVELS OF EVIDENCE FOR EFFECTIVENESS | |
|--|--|
| Level 1 – Experimental Designs | <p>Level 1.a – Systematic review of Randomized Controlled Trials (RCTs). Level 1.b – Systematic review of RCTs and other study designs. Level 1.c – RCT. Level 1.d – Pseudo-RCTs.</p> |
| Level 2 – Quasi-experimental Designs | <p>Level 2.a – Systematic review of quasi-experimental studies. Level 2.b – Systematic review of quasi-experimental and other lower study designs. Level 2.c – Quasi-experimental prospectively controlled study. Level 2.d – Pre-test – post-test or historic/retrospective control group study.</p> |
| Level 3 – Observational – Analytic Designs | <p>Level 3.a – Systematic review of comparable cohort studies. Level 3.b – Systematic review of comparable cohort and other lower study designs. Level 3.c – Cohort study with control group. Level 3.d – Case – controlled study. Level 3.e – Observational study without a control group.</p> |
| Level 4–Observational–Descriptive Studies | <p>Level 4.a – Systematic review of descriptive studies. Level 4.b – Cross-sectional study. Level 4.c – Case series. Level 4.d – Case study.</p> |
| Level 5 – Expert Opinion and Bench Research | <p>Level 5.a–Systematic review of expert opinion Level 5.b– Expert consensus Level 5.c – Bench research/ single expert opinion</p> |

Tabla 10. Ítems de valoración según metodología Caspe ¹⁷.

| Ítem | Preguntas |
|---|--|
| A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos? | |
| 1 | ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? |
| 2 | ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? |
| 3 | ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes? |
| 4 | ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? |
| 5 | Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? |
| B/ ¿Cuáles son los resultados? | |
| 6 | ¿Cuál es el resultado global de la revisión? |
| 7 | ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto? |
| C/¿Son los resultados aplicables en tu medio? | |
| 8 | ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? |
| 9 | ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión? |
| 10 | ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? |

Tabla 11. Resultados de valoración según metodología Caspe ¹⁷.

| Ítem | Art.1 | Art.2 | Art.3 | Art.4 | Art.5 | Art.6 | Art.7 | Art.8 | Art.9 |
|---------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 2. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 3. | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí | No | No | Sí |
| 4. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 5. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 6. | La DSG disminuye los síntomas neurológicos asociados a la enfermedad celiaca. | | | | | | | | |
| 7. | En el 100% de los estudios analizados encontramos un efecto beneficioso de la DSG. | | | | | | | | |
| 8. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 9. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 10. | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Total: | 100% | 100% | 100% | 100% | 90% | 100% | 90% | 90% | 100% |

Tabla 12. Formas clínicas de la enfermedad celiaca ²⁸.

| | Predisposición Genética | Síntomas Signos | Anticuerpos | Biopsia Intestinal |
|------------------|-------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| Clásica | + | + | + | + |
| Silente | Compatible | No | + | Compatible |
| Latente | Compatible | Sí / No | Sí / No | No Evolucionará hacia sí |
| Potencial | Compatible | Sí / No | Sí | No |

(*) Algunos adultos pueden presentar anticuerpos negativos, siendo celiacos.

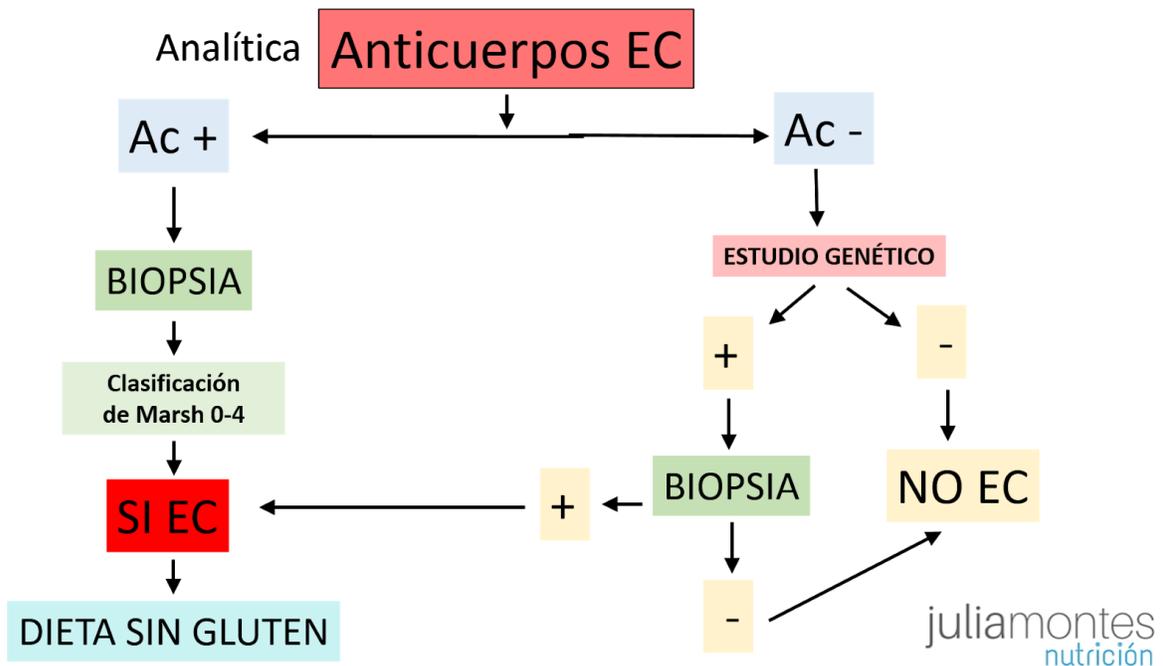


Figura 4. Criterios diagnósticos de la EC ²⁹.

Tabla 13. Clasificación de Marsh ³⁰.

| MARSH | LIE | Vellosidades | Criptas |
|-------|------------|-----------------|-------------|
| 0 | <40 | Normal | Normal |
| 1 | >40 | Normal | Normal |
| 2 | >40 | Normal | Hipertrofia |
| 3 A | >40 | Atrofia leve | Hipertrofia |
| 3 B | >40 | Atrofia marcada | Hipertrofia |
| 3 C | >40 | Atrofia total | Hipertrofia |
| 4 | Hipoplasia | | |

Tabla 14. Cuestionario de adherencia a la dieta sin gluten ³¹.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ¿Te has encontrado con poca energía en las últimas cuatro semanas? | En ningún momento | En pocos momentos | En algunos momentos | En muchos momentos | En todo momento |
| ¿Has tenido dolores de cabeza en las últimas cuatro semanas? | En ningún momento | En pocos momentos | En algunos momentos | En muchos momentos | En todo momento |
| Soy capaz de seguir la dieta sin gluten cuando como fuera de casa. | Totalmente de acuerdo | Parcialmente de acuerdo | Término medio | Parcialmente en desacuerdo | Totalmente en desacuerdo |
| Antes de hacer algo, valoro cuidadosamente las consecuencias. | Totalmente de acuerdo | Parcialmente de acuerdo | Término medio | Parcialmente en desacuerdo | Totalmente en desacuerdo |
| No me considero un fracaso | Totalmente de acuerdo | Parcialmente de acuerdo | Término medio | Parcialmente en desacuerdo | Totalmente en desacuerdo |
| ¿Qué importancia tiene para tu salud la ingesta accidental de gluten? | Muy importante | Importante | Término medio/No estoy segura/o | Poco importante | Nada importante |
| En las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces has comido a propósito alimentos que contengan gluten? | 0 (nunca) | 1-2 | 3-5 | 6-10 | >10 |

| | |
|----------------|--|
| 7 puntos | Excelente adherencia a la DLG |
| 8 a 12 puntos | Buena adherencia a la DLG |
| 13 a 17 puntos | Cumplimiento insuficiente/inadecuado de la DLG |
| >17 puntos | Cumplimiento deficiente de la DLG |