

Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

Actualización de la detección, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca

Autor: Maureen M. Leonard, Anna Sapone, Carlo Catassi, Alessio Fasano. *JAMA*. 2017; 318(7):647-656.

Página 1

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad crónica; es una enteropatía inmunológica del intestino delgado iniciada por la exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos específicos contra la transglutaminasa tisular 2 (anti-tTG2), el endomisio y/o la gliadina.

Aunque hasta el 40% de la población es portadora de los genotipos HLA-DQ2 o HLA-DQ8, requeridos para el desarrollo de la EC, solo el 2% al 3% de los portadores desarrollan la enfermedad. La EC, antes considerada una condición gastrointestinal relativamente rara, afecta casi exclusivamente a niños de raza blanca; puede aparecer a cualquier edad y afectar a casi cualquier raza. Fue descrita por primera vez en 1887. En 1941, se planteó la hipótesis de que el agente agresor posible era el trigo.

La epidemiología, la presentación clínica, la fisiopatología y el manejo de la enfermedad han cambiado desde su descripción inicial. Hay fuertes indicios de que la EC es una enfermedad autoinmune provocada por la ingestión de gluten presente en el trigo, la cebada y el centeno, en individuos genéticamente predispuestos. Su prevalencia en la población general es del 1%, con diferencias regionales. La EC puede afectar a cualquier órgano o tejido humanos.

La **sensibilidad al gluten no celíaca** (SGNC) es un término utilizado para describir a los individuos que tienen signos o síntomas intestinales o extraintestinales, o ambos, relacionados con la ingestión de granos que contienen gluten, y que mejoran cuando éstos se eliminan de la dieta. La frecuencia de la SGNC se desconoce debido a la falta de biomarcadores validados, pero se piensa que es más común que la EC.

La **alergia al trigo**, el tercer trastorno relacionado con el gluten se define como una reacción inmunológica adversa de las células T helper tipo 2 a las proteínas del trigo y típicamente se presenta poco después de la ingestión de trigo, con signos de anafilaxia como hinchazón o picazón de la boca, garganta y piel; congestión nasal; ojos llorosos y dificultad respiratoria. La alergia al trigo es más común en los niños, con una prevalencia del 2% al 9%; en los adultos la prevalencia es del 0,5% al 3%.

► Métodos

Se hizo una revisión bibliográfica utilizando Cochrane Library MEDLINE y Google Académico.

► Resultados

⇒ Fisiopatología

◆ **El gluten como desencadenante ambiental de los trastornos relacionados con el gluten**

El gluten es una mezcla de gliadinas y gluteninas, proteínas complejas inusualmente ricas en prolinas y glutaminas que no son completamente digeridas por las enzimas intestinales. El producto final de esta digestión parcial es una mezcla de péptidos que pueden desencadenar respuestas del huésped (aumento de la permeabilidad intestinal y respuesta inmune adaptativa +/- innata) que se asemejan mucho a las desencadenadas por la exposición a patógenos gastrointestinales.

◆ **Eventos fisiológicos normales que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca**

◆ **Translocación del gluten desde la luz a la lámina propia (paracelular vs. transcelular).**

Estudios previos han demostrado que la gliadina puede provocar un aumento inmediato y transitorio de la permeabilidad intestinal. Este efecto de permeado es secundario a la unión de fragmentos de gliadina no digeribles específicos al receptor de quimiocina CXCR3, con la consiguiente liberación de zonulina, un modulador de las uniones estrechas intercelulares. Este proceso tiene lugar en todos los individuos que ingieren gluten.

En la mayoría, estos eventos no tienen consecuencias anormales. Sin embargo, en los individuos genéticamente

predispuestos, si el sistema de vigilancia inmunológica reconoce al gluten erróneamente como un patógeno, estos mismos eventos pueden conducir a un proceso inflamatorio.

Por lo tanto, este proceso fisiológico normal también es esencial para el desarrollo de la EC y la SGNC en individuos en riesgo. Por otra parte, hay evidencia de que durante la fase aguda de la EC, una vez que se ha perdido la tolerancia al gluten, éste también puede atravesar la barrera intestinal por la vía la transcelular a través del receptor de transferrina CD71.

◆ **Respuesta Inmunológica innata.**

La **inmunidad innata** juega un papel importante al inicio de la EC y posiblemente también la SGNC. Citocinas como la interleucina (IL) y el interferón α pueden intervenir en la respuesta inmune innata a través de la polarización de las células dendríticas y la función de los linfocitos intraepiteliales.

Estos eventos mucosos junto con la brecha en la función de barrera epitelial secundaria a la liberación de gliadina mediada por la zonulina provoca el pasaje de péptidos no digeridos de la luz intestinal a la lámina propia. Una vez que la gliadina cruza la barrera epitelial, el reclutamiento de neutrófilos a través de la producción de IL8 o el efecto quimiotáctico de los neutrófilos provoca la pérdida de la tolerancia al gluten en individuos genéticamente susceptibles.

► **Eventos específicos en la patogénesis de la enfermedad celiaca**

◆ **Respuesta inmune adaptativa en la enfermedad celiaca**

La respuesta inmune adaptativa es la consecuencia de una interacción específica entre determinados péptidos del gluten y el antígeno de células T8 restringido al complejo de histocompatibilidad mayor clase II HLA-DQ2/8 y desempeña un papel en la patogénesis de la EC.

Las células de contacto T CD4⁺ en la lámina propia con gluten inducen su activación y proliferación, lo que lleva a la producción de citocinas proinflamatorias, metaloproteasas y factor de crecimiento de los queratinocitos, lo cual induce una hiperplasia de las criptas y el aplanamiento de las vellosidades secundario a la muerte de las células epiteliales intestinales inducida por los linfocitos intraepiteliales.

Se piensa que la hiperplasia de las criptas es la consecuencia de un desequilibrio entre el daño continuo a los tejidos debido al insulto autoinmune a la mucosa y la incapacidad de las células madre de compensarlo.

► **Eventos específicos en la patogénesis de la sensibilidad al gluten no celiaca**

La fisiopatología de la SGNC sigue siendo en gran medida desconocida. Además del gluten, se ha sugerido que los inhibidores de la α -amilasa/tripsina desempeña un papel clave en la respuesta inmune inmediata de los trastornos relacionados con el gluten.

Un estudio realizado por Sapone y col. halló que la sensibilidad al gluten individuos sin EC tiene una reducción importante de los marcadores de células T reguladoras en comparación con los pacientes de control y los pacientes con EC y, un aumento de los linfocitos intraepiteliales α y β , sin aumento de la expresión de genes relacionados con la inmunidad adaptativa de la mucosa intestinal.

Estos hallazgos sugieren un importante papel del sistema inmune innato intestinal en la patogénesis de la SGNC sin un aumento de la respuesta inmune adaptativa. Esta hipótesis también está avalada por la falta de enteropatía con aplanamiento de las vellosidades en la SGNC, una característica detectada en la EC como una señal de respuesta inmune adaptativa impulsada por el HLA.

► **Presentación clínica**

⋮ *La enfermedad apareció con la introducción del gluten, mientras que el momento de la presentación de los síntomas varió de acuerdo con la intensidad de la respuesta inmune.*

◆ **Enfermedad celiaca**

Históricamente, la presentación clásica de la EC ha sido la malabsorción que se manifiesta como diarrea y retraso del crecimiento en la infancia. Se presume que la enfermedad apareció con la introducción del gluten, mientras que el momento de la presentación de los síntomas varió de acuerdo con la intensidad de la respuesta inmune.

Sin embargo, el desarrollo de pruebas específicas no invasivas de elevada sensibilidad facilita una medición más precisa de la prevalencia de la EC, identificada en individuos y grupos en riesgo, y ayudó a establecer que la EC es una enfermedad sistémica autoinmune y que puede comenzar a cualquier edad, con manifestaciones gastrointestinales, extraintestinales, o ambas.

◆ **Manifestaciones intestinales**

Los síntomas gastrointestinales son más frecuentes en la población pediátrica. Es probable que los niños <3 años presenten diarrea, anorexia, distensión abdominal y retardo del crecimiento.

Los niños mayores y los adultos pueden presentar diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal o pérdida de peso.

◆ **Manifestaciones extraintestinales**

La etiología de las **manifestaciones extraintestinales** es atribuible a una combinación de inflamación crónica, deficiencias nutricionales y, posiblemente, una respuesta inmune adaptativa que se extiende desde la mucosa intestinal a otros tejidos y órganos.

- El **retardo del crecimiento**, la baja estatura o el retraso de la pubertad puede ser la única manifestación de la EC en los niños.
- Los **defectos del esmalte dental** son comunes en los niños con EC desarrollada antes de los 7 años.
- La **anemia ferropénica** es una presentación común de la EC y se observa en el 32% de los adultos y el 9% de los niños.
- En las mujeres, los estudios sugieren un aumento del riesgo de **aborto**.
- Además de la **dermatitis herpetiforme**, las afecciones dermatológicas como urticaria, psoriasis y piel seca son más frecuentes en los pacientes con EC.
- Hasta el 22% de los pacientes con EC tienen manifestaciones **neurológicas o psiquiátricas**, o ambas.
- La **neuropatía periférica** es frecuente, en comparación con los controles sanos. La etiología puede ser atribuible a deficiencias nutricionales (como la deficiencia de vitamina B12), la inflamación crónica o un mecanismo inmunológico. En un estudio, la neuropatía fue diagnosticada en el 0,7% de los pacientes diagnosticados con EC, en comparación con el 0,3% de los controles.

La EC refractaria se define como la presencia de síntomas de malabsorción persistentes o recurrentes y atrofia de las vellosidades, a pesar de la adherencia estricta a una dieta libre de gluten durante un mínimo de 6 a 12 meses. Los pacientes con EC refractaria pueden llegar a desarrollar complicaciones graves aunque poco frecuentes como la **yeyunitis ulcerosa y el linfoma de células T** asociado a enteropatía.

◆ **Sensibilidad al gluten no celíaca**

Los síntomas de la SGNC clínica comienzan después de la ingestión de granos que contienen gluten. Los síntomas mejoran o desaparecen con la abstinencia de estos granos de la dieta, y los síntomas reaparecen después de la exposición al gluten, por lo general al cabo de horas o días.

La presentación clínica gastrointestinal de la SGNC se caracteriza por dolor abdominal, hinchazón, irregularidad intestinal (diarrea, estreñimiento, o ambos), mientras que las manifestaciones extraintestinales incluyen un síntoma que el paciente describe como "*cerebro nublado*" expresando lentitud del pensamiento, alteración de la memoria o reducción del nivel de alerta, junto con cefalea, artralgias y mialgias, fatiga, depresión, entumecimiento de los brazos o las piernas, dermatitis (eczema o erupciones) y anemia.

Manifestaciones intestinales y extraintestinales de la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca

Síntomas	Presentación de síntomas	
	_Enfermedad celíaca	Sensibilidad al gluten no celíaca
INTESTINALES		
Dolor abdominal %	+ (27,8)	+
Anorexia	+	+
Hinchazón	+	+
Constipación %	+ (20,2)	+
Diarrea %	+ (35,3)	+
Flatulencia	+	+
Intolerancia a la lactosa	+	+
Náusea	+	+
Reflujo gastroesofágico	+	+
Pérdida de peso	+	+
Vómitos	+	+
EXTRAIESTINALES	+	+
Anemia %	+ (32)	+

Ansiedad	+	+
Artralgias %	+ (29,3)	+
Artritis %	+ (1,5)	+
Ataxia	+	+
Hipoplasia del esmalte dental	+	-
Retardo puberal	+	-
Dermatitis herpetiforme	+	-
Depresión	+	+
Elevación de enzimas hepáticas	+	-
Erupción (por ej., eczema)	+	+
Fatiga %	+ (26,3)	+
“Nubosidad de conciencia”	+	+
Cefalea	+	+
Infertilidad	+	-
Irritabilidad	+	+
Anemia ferropénica	+	-
Úlceras bucales	+	-
Mialgias	+	+
Osteoporosis %	+ (5,5)	-
Pancreatitis	+	-
Neuropatía periférica %	+ (0,7)	+
Baja estatura	+ (1,0)	-

► Evaluación y diagnóstico

◆ Enfermedad celíaca

El aplanamiento de las vellosidades en la biopsia del intestino delgado puede establecer definitivamente el diagnóstico de EC

En los últimos 20 años hubo un incremento en la disponibilidad y uso de herramientas de precisión no invasivas para el diagnóstico de EC y su rendimiento ha sido revisado en forma global.

En la práctica, la medición de los anticuerpos IgA en el suero para la transglutaminasa tisular (anti-tTG) (o la clase IgG en pacientes con deficiencia de IgA) es un excelente procedimiento de detección con elevada sensibilidad y especificidad, siendo considerada la prueba de primera selección para los pacientes con sospecha de EC.

La determinación del anticuerpo antiendomiso IgA tiene un 98% de especificidad para la EC activa, pero debe utilizarse solo como prueba confirmatoria debido a su costo y la subjetividad de su interpretación, lo que puede contribuir a una sensibilidad más variable. Los anticuerpos IgA anti gliadina tienen una sensibilidad y especificidad parecida a la de los anticuerpos IgA anti-tTG y deben ser utilizados como prueba de cribado inicial para los pacientes con deficiencia de IgA.

Dada la elevada precisión de las pruebas disponibles, para evaluar la EC ya no se recomienda utilizar la primera generación de anticuerpos anti gliadina nativa. La determinación de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 para evaluar una posible EC puede ser útil cuando hay discrepancias en los hallazgos serológicos e histológicos, porque la enfermedad, excepto en raros casos, no puede desarrollarse en individuos con HLA-DQ2 y HLA-DQ8 negativos.

El aplanamiento de las vellosidades en la biopsia del intestino delgado puede establecer definitivamente el diagnóstico de EC por lo que la North American Society for Pediatric Gastroenterology, la Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) y el American College of Gastroenterology (ACG) recomiendan tener este signo en consideración. Los cambios histológicos característicos asociados a la EC son el mayor número de linfocitos intraepiteliales (>25/100 enterocitos), el alargamiento de las criptas y la atrofia parcial o total de las vellosidades.

La *European Society for Pediatric Gastroenterology and Hepatology* (ESPGHAN) propuso un algoritmo para niños que cumplen con los criterios específicos, en quienes la biopsia no está recomendada. Para omitir la biopsia, los niños deben tener signos y síntomas de EC, anticuerpos anti-tTG positivos en un mayor a 10 veces el límite superior normal, con anticuerpos antiendomiso positivos obtenidos en otro momento diferente del que se hallaron los anticuerpos anti-tTG y, un genotipo HLA compatible con EC.

Los procedimientos diagnósticos específicos como la enteroscopia con doble balón, la videoendoscopia con cápsula y la resonancia magnética se utilizan raramente y pueden estar indicadas en el estudio diagnóstico de la EC complicada, cuando existen discrepancias entre los resultados de la serología y la histología o cuando un paciente con EC tiene persistencia o empeoramiento de los síntomas a pesar de seguir una dieta libre de gluten.

◆ Sensibilidad al gluten no celíaca

Aún no se han identificado biomarcadores específicos y validados para la SGNC. Los médicos deberían sospechar esta

patología en pacientes que presentan síntomas gastrointestinales o extraintestinales que parecen mejorar con una dieta libre de gluten. Puesto que estos síntomas también se pueden ver en los pacientes con EC y, en menor medida con alergia al trigo, estas condiciones tienen que ser excluidas primero mediante pruebas serológicas e histológicas para luego centrarse en la sospecha de la SGNC.

Hasta que se identifiquen y validen biomarcadores, el diagnóstico de SGNC se confirma mediante estudios con reto de gluten doble ciego. En un contexto clínico, los médicos pueden solicitar una prueba de gluten cegada durante la cual al paciente se le da alrededor de 8 g de gluten (aproximadamente 2 rebanadas de pan) o placebo durante 1 semana, cada uno separado por un período de lavado de gluten de 1 semana.

Los síntomas se monitorean a lo largo del reto. En general, el reto no cegado no es factible en un entorno clínico; por lo tanto, para los pacientes con síntomas fluctuantes se puede hacer la evaluación sintomática comparando a pacientes adherente vs. no adherentes que siguen una dieta libre de gluten durante al menos 1 semana.

► Tratamiento

Actualmente, el único tratamiento para los trastornos relacionados con el gluten sigue siendo la dieta estricta sin gluten, pero la duración es diferente según sea el trastorno. Se ha sugerido que la SGNC puede ser una condición transitoria. Por lo tanto, el consejo de los expertos es que antes de probar de nuevo la tolerancia al gluten, la dieta libre de gluten debe cumplirse durante un lapso determinado, por ejemplo, 12 a 24 meses. Según la gravedad de los síntomas, algunos pacientes sensibles sin EC pueden optar por una dieta sin gluten indefinidamente.

Para los pacientes con EC, la implementación de una dieta libre de gluten estricta es la única opción; pero la adherencia a dicha dieta puede ser difícil debido a las cantidades de gluten que pueden estar presentes en alimentos sin gluten.

Los vestigios de gluten en estos alimentos pueden ser tan dañinos como la falta de adherencia a la dieta libre de gluten. Según la opinión de expertos, los pacientes con diagnóstico de trastorno relacionado con el gluten deben ser monitoreados por un gastroenterólogo o un dietista experimentado, para asesorar al paciente y a la familia acerca de la adopción de dicha dieta.

◆ Manejo agudo y a largo plazo: seguimiento y resultados en los pacientes con enfermedad celíaca

En los pacientes con EC se deben evaluar los marcadores nutricionales al momento del diagnóstico, y los hallazgos anormales deben volver a evaluarse después de 1 año de adherencia a la dieta libre de gluten. En el momento del diagnóstico, hasta el 28% de los niños con EC presentan una deficiencia nutricional, como la deficiencia de hierro (28%), folato (14%), vitamina B12 (1%) o vitamina D (27%). Es probable que los adultos con EC tengan deficiencia nutricional, como folato (20%), B12 (19%) o zinc (67%).

En un estudio, el 32% presentaba anemia ferropénica. El crecimiento debe ser monitoreado rutinariamente. Las pautas actuales recomiendan el seguimiento de las pruebas serológicas para evaluar como marcadores alternativos la recuperación mucosa en los niños. Las recomendaciones también apoyan el uso de la absorción de rayos X de energía dual para mujeres y hombres >30 años con diagnóstico de EC.

◆ Seguimiento serológico en pacientes con enfermedad celíaca

Los niveles de autoanticuerpos específicos para EC deben medirse cada 6 a 12 meses después del inicio de la dieta sin gluten, hasta que se han normalizado. Una vez normalizados, se asume que la mucosa se ha recuperado secundariamente a la adherencia diaria.

Aunque las guías actuales de la ACG, NASPGHAN y ESPGHAN avalan y recomiendan el uso de la serología como un marcador de la adherencia a la dieta y la recuperación mucosa, estas pruebas no han sido validadas para este propósito. Por otra parte, se ha informado que la sensibilidad del tTG IgA para identificar la enteropatía persistente después de que un paciente con EC ha comenzado la dieta sin gluten es del 43% al 83%.

◆ Biopsia Intestinal en pacientes con enfermedad celíaca

Las pruebas serológicas disponibles actualmente pueden ser inadecuadas para predecir la recuperación mucosa en pacientes con EC que cumplen con la dieta sin gluten. En EE. UU., la Food and Drug Administration ha dado prioridad a la necesidad de desarrollar puntos finales para evaluar la recuperación mucosa en pacientes con EC. Aunque los datos de la recuperación mucosa en los niños son limitados, los datos anteriores sugirieron una curación más completa y más rápida en los niños que en los adultos.

Los datos más recientes sugirieron que el 5% al 19% de los niños con EC que siguen una dieta sin gluten pueden tener una enteropatía persistente a pesar del cumplimiento de dicha dieta durante al menos 1 año. Independientemente del tTG IgA, el 25% al 40% de los adultos no alcanzaron la recuperación mucosa después de 2 años de seguir una dieta libre de gluten. El aplanamiento vellosos fue más común en los pacientes mayores y hombres y menos frecuente en los pacientes con mayor nivel educativo.

Dados estos hallazgos, en algunos centros especializados se recomienda hacer el seguimiento endoscópico para asegurar la recuperación en pacientes adultos. Actualmente, las opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de EC y persistencia del aplanamiento de las vellosidades a pesar de la dieta libre de gluten incluyen la aplicación de la dieta de eliminación de la contaminación con gluten, solo compuesta por frutas frescas, verduras, carne y pocos condimentos o, el tratamiento con inmunosupresores como la budesonida.

Estas intervenciones deben ser aplicadas y monitoreadas por un gastroenterólogo experimentado en EC, porque para evaluar la respuesta al tratamiento se consideran tanto la mejoría de los síntomas como la resolución de la enteropatía.

► **Pronóstico de la enfermedad celíaca**

La aplicación de la dieta libre de gluten es el único tratamiento de la EC y, por lo tanto, previene una posible morbilidad y mortalidad asociadas a ella si no es tratada.

◆ **Morbilidad**

Las investigaciones de Cosnes et al. sugieren que la dieta sin gluten en pacientes con EC puede ir asociada a un efecto protector contra enfermedades autoinmunes como la enfermedad tiroidea. Los investigadores informaron un menor riesgo acumulado de desarrollar enfermedad autoinmune posterior en pacientes que siguieron una dieta libre de gluten en comparación con los pacientes diagnosticados con EC que no siguieron una dieta libre de gluten durante al menos 10 años.

Por otra parte, 2 estudios italianos muestran que una dieta libre de gluten puede disminuir la prevalencia de autoanticuerpos tiorideos; sin embargo, si esta conducta protege contra el hipotiroidismo o el hipertiroidismo aun no tiene respuesta.

Los hombres con EC no diagnosticada tienen una tasa más elevada de osteoporosis e hipotiroidismo y menor índice de masa corporal, y niveles inferiores de ferritina y colesterol en comparación con las mujeres con EC no diagnosticada. Por último, como posibles resultados adversos del embarazo se ha informado infertilidad y aborto recurrente.

◆ **Mortalidad**

Varios estudios han examinado la mortalidad en la EC no diagnosticada. Algunos mostraron una mayor mortalidad, mientras que otros no. Recientes metanálisis sugirieron que el riesgo de malignidad general en pacientes con EC no diagnosticada fue elevado, en comparación con el riesgo general de los controles de la población general. Sin embargo, algunos cánceres, como los linfoproliferativos y gastrointestinales se siguen asociando a la EC.

► **Preguntas prácticas**

≈ *¿Deben hacerse estudios de detección en los familiares de un paciente con enfermedad celíaca?*

Los familiares de primer grado de los pacientes con EC tienen de 15 a 25 veces mayor frecuencia de desarrollo de la enfermedad, según su genética, en comparación con las personas sin familiares de primer grado con EC. Por esta razón, la ACG, la NASPGHAN, y la ESPGHAN sugieren hacer el cribado en los familiares del primer grado con o sin signos o síntomas relacionados con la EC.

Las recomendaciones incluyen la iniciación de los estudios a los 3 años de edad y si los resultados de las pruebas serológicas son negativos, repetir la prueba a lo largo de la vida del paciente. LA US Preventive Services Task Force recientemente ha recomendado no hacer el cribado en pacientes asintomáticos con o sin mayor riesgo conocido de EC, incluyendo a los familiares, debido a la escasa evidencia sobre los beneficios y daños que trae este cribado.

≈ *¿Cuándo se debe verificar HLA-DQ2 y HLA-DQ8?*

Clínicamente, las pruebas genéticas para HLA-DQ2 y HLA-DQ8 pueden ser útiles para determinar si el cribado será útil en pacientes de grupos de alto riesgo, como los familiares o pacientes con afecciones comórbidas como la enfermedad tiroidea autoinmune. También es posible utilizarlo para los pacientes que ya siguen una dieta libre de gluten y en quienes no se ha evaluado con exactitud la presencia de EC y en quienes el gluten va a ser reintroducido en su dieta para una reevaluación diagnóstica exacta. En estos casos, si los pacientes no son portadores de los genes HLA-DQ2 o HLA-DQ8, entonces no requieren más estudios diagnósticos para evaluar la EC.

Las pruebas genéticas celíacas pueden ser útiles en casos complicados como los pacientes con signos y síntomas sugestivos de EC e histología compatible pero sin serología positiva para solidificar un diagnóstico. Si se descubre que los pacientes tienen rasgos genéticos compatibles pero los otros resultados de las pruebas son normales, esto los ubica entre casi el 40% de la población general portadora de estos genes. Estos pacientes deben continuar con una dieta que contenga gluten a menos que se les diagnostique un trastorno relacionado con el gluten.

≈ *¿Cómo hacer el diagnóstico de enfermedad celíaca? ¿Qué estudio serológico debe hacerse?*

En los pacientes que presentan signos y síntomas compatibles con EC o que pertenecen a un grupo de alto riesgo, los clínicos deben comenzar con pruebas serológicas. Para evaluar la EC y la SGNC deben considerarse los signos, síntomas, historia familiar, historia clínica y resultados serológicos. En el momento en que se hacen las pruebas serológicas, los pacientes deben haber estado siguiendo una dieta con contenido de gluten durante al menos unos meses.

≈ *¿Cuáles son las manifestaciones más comunes en la presentación de la enfermedad celíaca?*

La presentación clínica de la EC es heterogénea; por lo tanto, no hay una presentación "típica". Las pruebas para la EC deben ser consideradas en pacientes con manifestaciones gastrointestinales como dolor abdominal, hinchazón, diarrea y constipación. Las manifestaciones como anemia, artralgias, osteoporosis, neuropatía, fatiga y cefalea son frecuentes.

En los pacientes pediátricos, las pruebas están indicadas en aquellos con retraso del crecimiento, pubertad tardía o defectos del esmalte dental.

≈ *¿Qué tan comunes son los signos y síntomas de anemia ferropénica u osteoporosis? ¿Qué pacientes con anemia ferropénica u osteoporosis deben ser evaluados para la enfermedad celíaca?*

Al momento del diagnóstico, casi el 28% y el 9% de los niños puede presentar deficiencia de hierro y anemia ferropénica, respectivamente. Hasta el 32% de los adultos se presenta con anemia ferropénica, siendo la segunda presentación clínica más común después de la diarrea. En los pacientes con anemia ferropénica inexplicada o que no responden a la terapia con hierro se debe investigar la presencia de EC.

En los adultos, la osteoporosis puede estar en el 10% de los pacientes con diagnóstico de EC. Sin embargo, la frecuencia a la cual los pacientes se presentan con osteoporosis es probable que no sea reportada, dado que la mayoría de los casos de osteoporosis no se hará evidente hasta e que se produzca una complicación clínica como puede ser una fractura espontánea. Por lo tanto, los médicos deben tener un umbral bajo para hacer las pruebas de EC en niños y adultos con síntomas inexplicables, con fracturas reiteradas o espontáneas.

≈ *¿La dieta libre de gluten puede ser un tratamiento para las situaciones que no pertenecen a los trastornos relacionados con el gluten?*

No hay evidencia científica que sugiera que una dieta sin gluten es parte de un estilo de vida saludable o que puede ser útil para tratar el sobrepeso o la obesidad. La digestibilidad incompleta del gluten puede explicar por qué algunas personas experimentan una mejoría inespecífica después de comenzar la dieta sin gluten.

Por otra parte, los cereales que contienen gluten, especialmente el trigo, también son fuente de FODMAP (oligosacáridos fermentables, disacáridos y monosacáridos y polioles), un grupo de alta fermentabilidad, pero los carbohidratos y los polioles de cadena corta son mal absorbidos.

La reducción de FODMAP asociada a la dieta libre de gluten explica, al menos en parte, por qué algunos pacientes afectados con síntomas del intestino irritable dicen mejorar después de iniciar una dieta sin gluten. El autodiagnóstico de SGNC debe ser desalentado para evitar diagnósticos erróneos y un tratamiento inapropiado.

⇒ Conclusiones

La EC y la SGNC son comunes. Aunque ambas condiciones se tratan con una dieta libre de gluten, la distinción entre ambas es importante para la terapia a largo plazo. Los pacientes con EC deben ser seguidos de cerca para supervisar la adherencia a la dieta, las deficiencias nutricionales y el desarrollo de posibles comorbilidades.

Referencias bibliográficas

1. Ludvigsson JF, Leffer DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
2. Leonard MM, Serena G, Sturgeon C, Fasano A. Genetics and celiac disease: the importance of screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(2):209-215.
3. Dicke W. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1941;85:1715-1716.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1): 136-160.
5. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1057-1063.
6. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-292.

7. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975-3992.
8. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
9. Silano M, Vincentini O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Curr Med Chem*. 2009;16(12):1489-1498.
10. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-2279.
11. Jelinkova L, Tuckova L, Cinova J, Flegelova Z, Tlaskalova-Hogenova H. Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF-alpha through a mechanism involving NF-kappaB. *FEBS Lett*. 2004;571(1-3):81-85.
12. Lammers KM, Khandelwal S, Chaudhry F, et al. Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*. 2011;132(3):432-440.
13. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, et al. 31-43 amino acid sequence of the alpha-gliadin induces anti-endomysial antibody production during in vitro challenge. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(11):1099-1102.
14. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384.
15. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2008;205(1):143-154.
16. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):425-435.
17. Barone MV, Troncone R, Auricchio S. Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20518-20537.
18. Lammers KM, Chieppa M, Liu L, et al. Gliadin induces neutrophil migration via engagement of the formyl peptide receptor, FPR1. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138338.
19. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. 2015;27(5):343-352.
20. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, et al. The interaction among microbiota, immunity, and genetic and dietary factors is the condicio sine qua non celiac disease can develop. *J Immunol Res*. 2015;2015:123653.
21. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):367-377.
22. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012; 209(13):2395-2408.
23. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(1):75-80.
24. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(1):39-54.
25. Andersen DH. Celiac syndrome; the relationship of celiac disease, starch intolerance, and steatorrhea. *J Pediatr*. 1947;30(5):564-582.
26. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005;128(4)(suppl 1):S25-S32.
27. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42(7):530-538.
28. Fasano A, Catassi C. Clinical practice: celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419-2426.
29. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-571.
30. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2360-2365.
31. Ludvigsson JF, Ansved P, Falth-Magnusson K, et al. Symptoms and signs have changed in Swedish children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(2):181-186.
32. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(5):528-531.
33. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Mich Dent Assoc*. 2011;93(10):42-46.
34. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007;82(11):996-1000.
35. Wessels MM, van Veen II, Vrieling SL, Putter H, Rings EH, Mearin ML. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatr*. 2016;169: 55-60.

36. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:16.
37. Tersigni C, Castellani R, deWaure C, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-593.
38. Ludvigsson JF, Lindelof B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2010-2016.
39. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol*. 2008;64 (3):332-343.
40. Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1-2):171-175.
41. Thawani SP, Brannagan TH III, Lebowitz B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of neuropathy among 28,232 patients with biopsy-verified celiac disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(7):806-811.
42. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. 2010;59(4):547-557.
43. Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):680-685.
44. Giersiepen K, Legemann M, Stuhldreher N, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):229-241.
45. Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(11):655-663.
46. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19.
47. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5): 656-676.
48. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(7):572-577.
49. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1195-1204.
50. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, et al Evidence-informed expert recommendations for the management of celiac disease in children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20153147.
51. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128(4)(suppl 1):S135-S141.
52. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:173082.
53. Vecsei E, Steinwendner S, Kogler H, et al. Follow-up of pediatric celiac disease: value of antibodies in predicting mucosal healing, a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14:28.
54. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, et al. Value of IgA tTG in predicting mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):286-291.
55. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, et al. Factors associated with villous atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1084-1093.
56. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):712-714.
57. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion*. 2002;66(3):178-185.
58. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412-1420.
59. Lebowitz B, Murray JA, Rubio-Tapia A, Green PH, Ludvigsson JF. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):488-495.
60. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa EL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:40.
61. Jamma S, Leffler DA, Dennis M, et al. Small intestinal release mesalazine for the treatment of refractory celiac disease type I. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):30-33.
62. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al; Groupe D'Etude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the

63. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137(2):263-265.
64. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1742-1748.
65. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(2):183-187.
66. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 2000;46(3):332-335.
67. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology.* 2009;137(1):88-93.
68. Canavan C, Logan RF, Khaw KT, West J. No difference in mortality in undetected celiac disease compared with the general population: a UK cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(8):1012-1019.
69. Godfrey JD, Brantner TL, BrinjikjiW, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology.* 2010;139(3):763-769.
70. Tio M, CoxMR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(5):540-551.
71. Elfstrom P, Granath F, YeW, Ludvigsson JF. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(1):30-36.
72. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med.* 2003;115(3):191-195.
73. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al; SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-1303.
74. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al; US Preventive Services Task Force. Screening for celiac disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2017;317(12):1252-1257.
75. Choung RS, Murray JA. The US Preventive Services Task Force recommendation on screening for asymptomatic celiac disease: a dearth of evidence. *JAMA.* 2017;317(12):1221-1223.
76. Green PH, Krishnareddy S, Lebowhl B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig Dis.* 2015;33(2):137-140.
77. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients.* 2017;9(3):E292.

Clinical Review & Education Review Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity 656

