



Protocolo para el diagnóstico precoz de la ENFERMEDAD CELÍACA

Versión resumida

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud y constituye la versión resumida del documento: Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

Edición: 2018

Editado: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS)

NIPO: 731-18-022-0

Para citar este documento:

Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca (*Versión resumida*). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

Índice

Resumen	4
Siglas y Acrónimos	5
Autoría y Colaboraciones	6
Alcance y objetivos	9
I. Introducción	10
II. Protocolo de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca	11
II.1. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria	11
ALGORITMO I. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria	13
II.2. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Especializada	14
ALGORITMO II. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Especializada	16
III. Tratamiento	19
III.1. Dieta sin gluten	19
III.2. Suplementos (vitaminas y otros micronutrientes)	21
III.3. Nuevas estrategias terapéuticas	21
IV. Seguimiento de los pacientes en tratamiento	22
V. Enfermedad que no responde a la dieta sin gluten	25
Bibliografía	28
Anexos	35
Anexo 1. Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca	35

Resumen

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. A pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida al carácter sistémico de la enfermedad, con afectación de múltiples órganos y sistemas, y a la falta de especificidad de sus manifestaciones clínicas. Su prevalencia estimada en España oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta.

Un panel multidisciplinar, compuesto por médicos de las diferentes especialidades clínicas relacionadas con la enfermedad (incluyendo representantes de 12 Sociedades Científicas), otros profesionales sanitarios, metodólogos y representantes de los pacientes, ha desarrollado el presente protocolo de actuación para el diagnóstico precoz de la EC, promovido y financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Este documento constituye la actualización del protocolo con el mismo nombre publicado en el año 2008 por el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo.

El objetivo general de este protocolo asistencial, basado en la mejor evidencia científica disponible, es favorecer un mejor y más temprano diagnóstico de la patología, a la par que homogeneizar y aproximar al mejor conocimiento científico disponible las decisiones relacionadas con el abordaje de la enfermedad; contribuyendo de este modo tanto a la mejora de la calidad de vida de las personas celíacas, como a la sostenibilidad de los servicios sanitarios. Este protocolo contempla la asistencia que los médicos de atención primaria y de atención especializada del Sistema Nacional de Salud proporcionan a las personas de cualquier edad con sospecha o riesgo de padecer EC, centrándose en la detección precoz de la EC pero también abordando cuestiones clave que afectan a la atención de las personas celíacas relacionadas con el tratamiento, el seguimiento clínico de los pacientes, la refractariedad y la malignidad.

La presencia de anticuerpos circulantes específicos, cuando el paciente esté consumiendo gluten, y su desaparición tras suprimirlo de la dieta es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero no un criterio diagnóstico suficiente per se.

Salvo en pacientes pediátricos muy concretos, el diagnóstico requiere una biopsia duodenal que muestre los hallazgos clásicamente descritos para la EC: aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades, así como una respuesta clínica y humoral favorable a la retirada del gluten de la dieta.

Una dieta estricta sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas, normalización de las pruebas serológicas y resolución de las lesiones histológicas en la gran mayoría de los pacientes. Además, esta dieta por tiempo indefinido previene las complicaciones y reduce la morbi/mortalidad a largo plazo.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con el objetivo de vigilar y valorar su evolución de los síntomas y cumplimiento de la dieta y controlar el crecimiento en los niños. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos, mantienen títulos elevados de autoanticuerpos y/o tienen lesión duodenal persistente.

Palabras claves: enfermedad celíaca; diagnóstico; dieta sin gluten; protocolo clínico; práctica basada en la evidencia

Siglas y Acrónimos

Ac:	Anticuerpos
Anti-DGP:	Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (del inglés, <i>deamidated gliadin peptides</i>)
Anti-EmA:	Anticuerpos anti-endomisio (del inglés, <i>anti endomysium antibodies</i>)
Anti-TG:	Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (del inglés, <i>tissue transglutaminase</i>)
Anti-TG2:	Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2
ATI:	Inhibidores de alfa-amilasa-tripsina (del inglés, <i>amylase trypsin inhibitors</i>)
DSG:	Dieta sin gluten
EC:	Enfermedad celíaca
ECNR:	Enfermedad celíaca que no responde a la dieta sin gluten
HLA:	Antígeno leucocitario humano (del inglés, <i>human leukocyte antigen</i>)
IgA:	Inmunoglobulina A
IgG:	Inmunoglobulina G
LIE:	Linfocitos intraepiteliales
SG(T)NC:	Síndrome de intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca
SBI:	Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
SII:	Síndrome de intestino irritable
tTG:	Transglutaminasa tisular (del inglés, <i>tissue transglutaminase</i>)
TG2:	Transglutaminasa tipo 2 (del inglés, <i>transglutaminase 2</i>)

Autoría y Colaboraciones

Grupo de elaboración

Isabel Polanco Allué. Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y en Aparato Digestivo. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Miguel Montoro Huguet. Médico especialista en Aparato Digestivo. Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge, Huesca.

Fernando Fernández Bañares. Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERHED).

Eduardo Arranz Sanz. Médico especialista en Inmunología. Universidad de Valladolid-IBGM. Facultad de Medicina, Valladolid.

Luis Alberto Menchén Viso. Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Jose María García Ruiz de Morales. Médico especialista en Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de León, León.

Federico Arguelles Arias. Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Blanca Esteban Luna. Nutrición y Dietética. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, Madrid.

Nestor Benítez Brito. Dietista-Nutricionista. Instituto Canario de Investigación del Cáncer (FICIC). Investigador asociado al Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Luis Ortigosa Castillo. Médico especialista en Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

M^a del Mar Trujillo Martín. Metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Coordinación

Área Clínica

Isabel Polanco Allué. Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y en Aparato Digestivo. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

ipolanco@telefonica.net

Área Metodológica

M^a del Mar Trujillo Martín. Metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

mar.trujillomartin@sescs.es

Colaboración experta

Francisco Javier Amador Romero. Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de salud Los Angeles, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid.

M^a Luisa Arroba Basanta. Médico especialista en Pediatría. Centro de salud Pozuelo estación, Pozuelo de Alarcón, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid.

Guadalupe Blay Cortés. Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Policlínica Cruz Blanca, Zaragoza.

Noé Brito García. Metodólogo. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.

Pilar Díaz de Torres. Farmacéutica. Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Álvaro García Manzanares Vázquez de Agredos. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad. Real.

- Beatriz León Salas.** Metodóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.
- Izaskun Martín-Cabrejas.** Nutricionista y tecnóloga de alimentos. Departamento de calidad y seguridad alimentaria. Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).
- Venancio Martínez Suarez.** Médico especialista en Pediatría. Centro de salud El Llano, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Gijón.
- Elena Pérez Hoyos.** Farmacéutica. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), Castilla La Mancha.
- Mercedes Ricote Belinchon.** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de salud Mar Báltico, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid.
- Teresa Robledo de Dios.** Licenciada en Medicina y Cirugía. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Ana Rodríguez Sampedro.** Farmacéutica. Area de desarrollo de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC). La Coruña.
- Enriqueta Román Riechmann.** Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.
- Antonio Sarria Santamera.** Médico. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).
- Juan Ignacio Serrano Vela.** Biólogo. Servicio de Investigación y Formación, Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, Madrid.
- Pedro Serrano Aguilar.** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Servicio Canario de Salud (SESCS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).
- Ana Toledo Chávarri.** Metodóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.
- Elisenda Vílchez Cerezo.** Dietista-Nutricionista y Tecnóloga de alimentos. Associació Celiacs de Catalunya.

Desarrollo estrategia de búsqueda bibliográfica, consulta en bases de datos y gestión de la bibliografía:

- Estefanía Herrera Ramos.** Documentalista, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.
- Carlos González Rodríguez.** Ayudante documentación, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife

Revisión externa

Las siguientes personas han realizado la revisión externa de este documento, no obstante, esto no implica el acuerdo con la totalidad del presente documento:

- Maria Teresa Cenarro Guerrero.** Médico especialista en Pediatría. Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición en Atención Primaria. Centro de salud Ruiseñores, Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza.
- Maria Esteve Comas.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERHED).
- María van der Hofstadt Rovira.** Departamento Calidad y Seguridad Alimentaria. Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).
- Silvia Izquierdo Álvarez.** Facultativo Especialista de Área en la Sección de Genética Clínica y Reproducción Asistida del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
- Carmen Ribes Koninckx.** Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Grupo de investigación "Enfermedad Celíaca e Inmunopatología Digestiva". Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Fe, Valencia.
- Santos Santolaria Piedrafita.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital San Jorge, Huesca.
- Santiago Vivas Alegre.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Sociedades Científicas Colaboradoras

Este protocolo cuenta con el apoyo de las siguientes sociedades citadas por orden alfabético:

Asociación Española de Gastroenterología (AEG)

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)

Sociedad Española de Inmunología (SEI)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN-AP)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría, colaboración experta o revisión externa del Protocolo.

Asociaciones de pacientes colaboradoras

Associació Celiacs de Catalunya

Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten. Comunidad de Madrid

Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE)

Otras instituciones colaboradoras

Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN)

Declaración de intereses: Todos los autores, colaboradores y revisores externos de este Protocolo han firmado un documento en el que se han hecho explícitas las relaciones que puedan ser origen potencial de conflictos de interés.

Alcance y objetivos

Alcance

Población diana

Este protocolo clínico es aplicable fundamentalmente a personas de cualquier edad y sexo en riesgo de padecer EC o con síntomas de sospecha de EC, pero también personas con diagnóstico de EC.

Niveles asistenciales

Contempla la asistencia que los médicos de atención primaria y de atención especializada del Sistema Nacional de Salud proporcionan a las personas con sospecha o riesgo de padecer EC.

Proceso asistencial

Este documento se centra en la detección precoz de la EC pero también aborda cuestiones clave que afectan a la atención de las personas celiacas relacionadas con el tratamiento, el seguimiento clínico de la enfermedad, la refractariedad y la malignidad.

Profesionales a quienes va dirigido

Profesionales de la salud que tienen contacto directo con personas con sospecha o en riesgo de EC y han de tomar decisiones para atenderlas (pediatras, médicos de familia, gastroenterólogos, patólogos, endocrinólogos, dermatólogos, hematólogos, ginecólogos, neurólogos, reumatólogos, genetistas, inmunólogos clínicos, profesionales de la enfermería, dietistas-nutricionistas, especialistas en nutrición, farmacéuticos comunitarios y otros), sociedades científicas y gestores sanitarios. Asimismo, este documento está dirigido a las personas celiacas, sus familiares, asociaciones de pacientes y, en general, a cualquier interesado en el conocimiento de esta enfermedad.

Objetivo

El objetivo general de este protocolo asistencial basado en la evidencia es favorecer un mejor y más temprano diagnóstico de la patología, optimizar el abordaje de la enfermedad y contribuir a la mejora de la calidad de vida de los afectados.

I. Introducción

La EC es un trastorno sistémico de base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una variedad de manifestaciones clínicas dependientes de la ingestión de gluten, autoanticuerpos circulantes específicos, haplotipos HLA (antígeno leucocitario humano) DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 y enteropatía [1–6].

En general, la EC afecta a todos los grupos de edad, incluidos los ancianos, y la relación mujer/hombre es de 2:1 [7–9]. Sin embargo, más del 70% de los nuevos casos diagnosticados se producen en edades superiores a los 20 años [10].

La prevalencia de la EC se sitúa en torno al 1% en los países occidentales [7,8]; no obstante, las mejoras en las herramientas diagnósticas y los exámenes cada vez más rigurosos sugieren que su prevalencia podría ser más elevada [9]. Inicialmente se consideró la EC como una patología que afectaba a individuos únicamente de origen caucásico, especialmente entre poblaciones de Europa y Norteamérica [11]. Sin embargo, en los últimos años, se han encontrado prevalencias similares en otros países [12,13]. En España se estima una prevalencia que oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta [14].

La forma de presentación en el niño difiere considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso del crecimiento son frecuentes en aquellos niños que son diagnosticados dentro de los primeros años de vida. En fases más avanzadas, el desarrollo de la enfermedad en la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales tales como amenorrea, anemia por déficit de hierro o ferropenia (incluso sin anemia), fatiga crónica, aftas bucales recurrentes, dermatitis herpetiforme, fracturas óseas ante traumatismos banales u osteopenia [4,6].

La presentación clínica de la EC en el adulto es heterogénea y depende en gran medida de la longitud del intestino afectado y de la intensidad de las lesiones histológicas [15]. Los pacientes con afectación de extensas áreas de intestino es más probable que presenten un cuadro de malabsorción florido, diarrea con esteatorrea y pérdida de peso (patrón «clásico»). Sin embargo, este cuadro es excepcional en el adulto y hasta un 21% de los casos diagnosticados en esta edad llegan incluso a presentar sobrepeso y un 12% obesidad. La EC del adulto se manifiesta con mayor frecuencia por un patrón «no clásico» [16–19] caracterizado por un conjunto de síntomas gastrointestinales inespecíficos. La enfermedad se descubre habitualmente entre la cuarta y sexta década de la vida, con una edad media de presentación alrededor de los 40-45 años [20]. En muchos casos, la enfermedad ha evolucionado de forma subclínica durante años. Algunas veces, los síntomas en la infancia no se consideraron suficientemente relevantes para promover un examen clínico orientado hacia este diagnóstico o no se relacionaron con la EC. En otros casos, la enfermedad ha permanecido latente sin ningún tipo de manifestación clínica hasta que, sin razón aparente o tras un factor ambiental precipitante (cambios en el patrón de alimentación, estrés, infección gastrointestinal o disbiosis), aparecen los primeros síntomas.

Las personas con mayor probabilidad de padecer EC son aquellas con familiares de primer grado con EC (riesgo genético) y aquellas que padecen otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, déficit selectivo de inmunoglobulina A, etc), ciertos trastornos neurológicos y psiquiátricos, u otras enfermedades (síndrome de Down, síndrome de Williams, síndrome de Turner, etc).

El diagnóstico de la EC exige de un alto índice de sospecha por parte del clínico. De hecho, a pesar de la elevada sensibilidad y especificidad de las herramientas no invasivas disponibles, hasta un 70% de los celíacos permanecen sin diagnóstico [21,22]. Ello obedece en gran medida a la heterogeneidad en los diferentes patrones de presentación mencionados, incluyendo aquellos que permanecen asintomáticos en el momento del diagnóstico.

II. Protocolo de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca

II.1. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria

La historia clínica y el examen físico son la piedra angular para orientar el diagnóstico en el ámbito de la Atención Primaria. Éste debe sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación de la enfermedad, además de la pertenencia a grupos de riesgo en función de cada paciente.

El índice de sospecha clínica para la EC sigue siendo bajo, especialmente en la población adulta. La presentación clásica en forma de diarrea crónica con clínica de malabsorción es inusual, siendo más frecuente la presencia de síntomas poco específicos (ver listado I).

La probabilidad de padecer EC aumenta en determinados grupos de riesgo (ver listado II). El conocimiento de estos grupos de riesgo es importante dado que un estudio serológico negativo no siempre excluye con seguridad la enfermedad (ver Algoritmo I).

II.1.1. Sospecha clínica

Ante la sospecha clínica, y después de confirmarse un patrón de dieta con gluten, debe solicitarse una determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG o anti-TG2) de clase IgA, así como los niveles plasmáticos de IgA sérica total. No es excepcional encontrar un déficit de esta inmunoglobulina en la población de celíacos.

Los marcadores serológicos (anti-TG2) resultan de elección para iniciar el despistaje de los pacientes con mayor probabilidad de presentar EC. Una serología negativa no permite excluir el diagnóstico de EC (de hecho, una proporción de pacientes con EC, que presentan formas histológicas leves e incluso con atrofia de vellosidades, no expresan anti-TG2 en el suero).

II.1.2. Serología positiva

La sensibilidad de la serología es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, ante la presencia de síntomas sugestivos y anticuerpos positivos, se debe derivar a un especialista en aparato digestivo o a un gastroenterólogo pediátrico.

II.1.3. Serología negativa

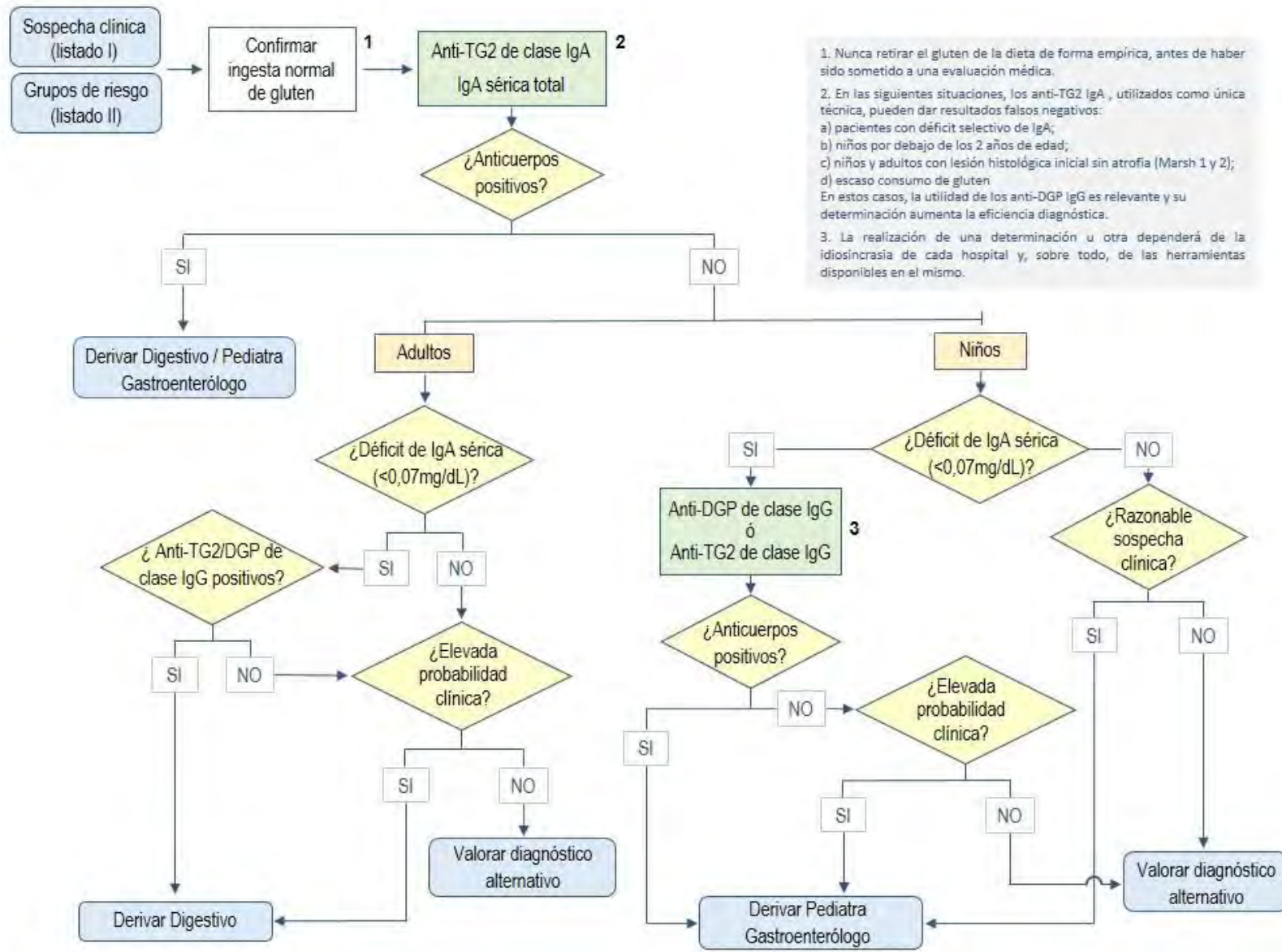
Antes de considerar una serología negativa, debe tenerse en cuenta que algunos pacientes celíacos poseen un déficit de IgA y ello puede condicionar un “falso negativo” en la determinación de anti-TG2 de clase IgA. Además, los niños menores de dos años pueden padecer una inmunodeficiencia transitoria que condicione también esta situación. Hoy en día, algunos pacientes han suprimido voluntariamente la ingesta de gluten, lo que puede propiciar un falso resultado negativo. Este aspecto debe ser tenido en firme consideración y ofrecer al paciente una reexposición al gluten (prueba de provocación) consistente en la administración de 8-10 g de gluten diarios (equivalente a 4 rebanadas de pan tipo baguette) durante un periodo no inferior a 3-4 semanas, antes de repetir la serología. Cuando esto ocurre en la edad pediátrica, se indica reintroducir una alimentación variada que contenga gluten y repetir la serología a los 2-3 meses.

En pacientes adultos, ante una serología negativa, que además cursa con déficit de IgA sérica, se debe solicitar anti-TG2 de clase IgG o antipéptidos desamidados de gliadina (anti-DGP) de clase IgG. Sólo en caso negativo se validará definitivamente la serología como negativa. No obstante, a pesar de este resultado, si el paciente cuenta con una

elevada sospecha clínica, especialmente en grupos de riesgo, sería conveniente derivar al especialista en aparato digestivo. Ante la presencia de anti-TG2 de clase IgG, derivar igualmente al especialista.

En pacientes pediátricos, ante una serología negativa, que además cursa con déficit de IgA sérica, se debe solicitar anti-TG2 de clase IgG y anti-DGP de clase IgG. Sólo en caso negativo, se validará definitivamente la serología como negativa. Sin embargo, a pesar de este resultado, si el paciente cuenta con una elevada sospecha clínica, especialmente en grupos de riesgo, sería conveniente derivar al pediatra gastroenterólogo. Ante la presencia de anti-TG2 de clase IgG ó anti-DGP de clase IgG, derivar igualmente al especialista.

ALGORITMO I. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria



II.2. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Especializada

Cuando los marcadores séricos son positivos, o bien siendo negativos existe una probabilidad clínica alta de sospecha de EC, se debe derivar el paciente al pediatra gastroenterólogo o al especialista en aparato digestivo según su edad (ver Algoritmo II).

II.2.1. Actitud a seguir

El especialista valorará, atendiendo a la historia clínica y el examen físico, la posible sospecha de EC. En primera instancia, deberá repetir una determinación de anti-TG2, y confirmar que los niveles plasmáticos de IgA sérica total son normales, además de corroborar la existencia de un patrón de dieta con gluten.

II.2.2. Serología positiva

En pacientes adultos, ante la presencia de una serología positiva, se debe indicar una biopsia del duodeno.

En pacientes pediátricos, ante la presencia de clínica del espectro celíaco y serología positiva, se deberá valorar la cifra de anti-TG2 IgA. Si la cifra de anti-TG2 IgA es inferior a 10 veces el valor de corte, se hace necesario realizar una biopsia duodenal. En cambio, si el valor de anti-TG IgA es superior a 10 veces el valor de corte, se deberían solicitar tres pruebas adicionales: a) una segunda determinación de anti-TG2 IgA; b) un estudio genético que determine si están presentes los heterodímeros de riesgo HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o HLA DQ8; c) y un estudio de anticuerpos antiendomio (anti-EmA) de clase IgA. Si estas tres pruebas resultan positivas, puede establecerse un diagnóstico de EC sin necesidad de biopsia. No obstante, la presunción diagnóstica precisa la confirmación de una respuesta clara y satisfactoria a la dieta sin gluten (DSG). En caso de resultados negativos ante alguna de estas solicitudes, se debe realizar finalmente la biopsia para considerar el diagnóstico de EC.

En cualquier caso, a fin de evitar errores, cada laboratorio debe definir su punto de corte para establecer la indicación de biopsia duodenal.

II.2.3. Serología negativa

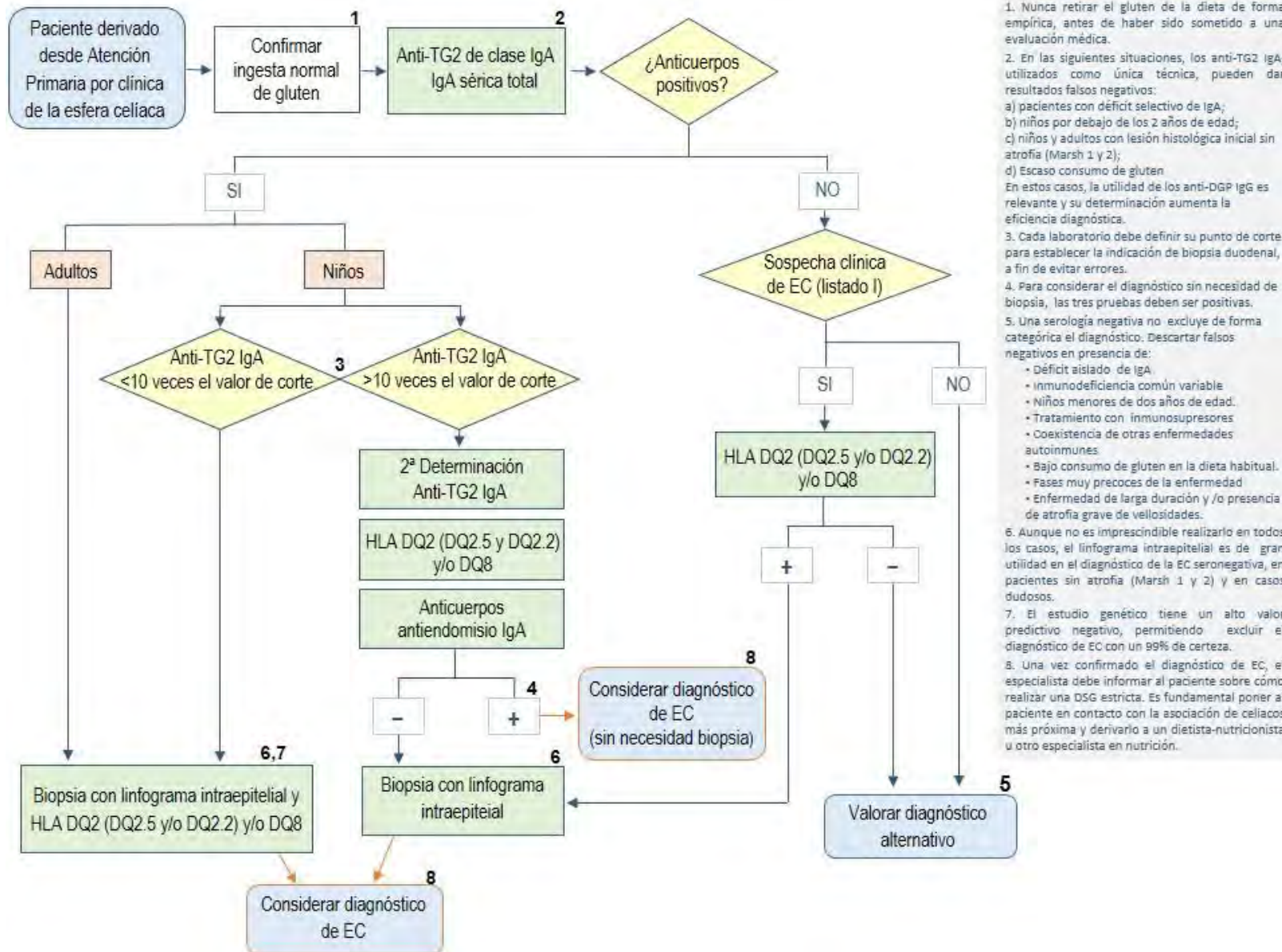
Un resultado negativo de la serología en un paciente con sospecha fundada de EC representa un desafío clínico ya que un porcentaje variable de pacientes con EC (2-15%) pueden ser seronegativos por diferentes razones (ver comentario asociado al algoritmo). Una vez excluido el déficit de IgA, la toma de inmunosupresores o la supresión voluntaria del gluten de la dieta (causas evidentes de seronegatividad), el protocolo a seguir difiere en función de la disponibilidad o no de pruebas avanzadas.

La detección de un linfograma intraepitelial con patrón celíaco por citometría de flujo o la demostración de depósitos subepiteliales de IgA anti-TG2 por inmunofluorescencia en un paciente con un haplotipo HLA de riesgo apoya un diagnóstico de EC aunque el resultado de la serología sea negativa. Si no se dispone de estas técnicas, la confirmación del diagnóstico comporta un proceso más largo y un mayor consumo de recursos ya que el diagnóstico definitivo requiere el cumplimiento de las siguientes condiciones: 1) Respuesta sintomática e histológica a la DSG (la resolución histológica puede tardar entre 1-2 años); 2) En casos dudosos, verificar la recidiva de los síntomas y de las lesiones tras una prueba de provocación. Ello obedece a que se han documentado casos de atrofia vellositaria que revierten de forma espontánea sin ninguna restricción dietética [23]. En tales casos, solo una prueba de provocación proporciona una evidencia clara a favor del diagnóstico al establecer una relación causal y definitiva, entre la reexposición y la recidiva. Las pruebas avanzadas mencionadas (p. ej. linfogramas) no resultan coste-efectivas si el test genético es negativo, ya que la EC queda prácticamente descartada.

II.2.4. Actitud tras el diagnóstico

Tras el diagnóstico de EC, se debe informar al paciente sobre cómo realizar un adecuado seguimiento de una DSG estricta. En estos casos, es fundamental la derivación del paciente a un dietista-nutricionista u otro especialista en nutrición y ponerlo en contacto con la asociación de celíacos más próxima, de manera que se asegure una correcta adecuación terapéutica a la DSG.

ALGORITMO II. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Especializada



Listado I. Síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes, según edad de presentación, que obligan a considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca

Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
Niño pequeño	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica • Falta de apetito • Nauseas, vómitos • Dolor abdominal recurrente • Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta • Laxitud • Irritabilidad • Apatía • Introversión, tristeza • Distensión abdominal • Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición/Malabsorción • Distensión abdominal • Hipotrofia muscular • Retraso póndero-estatural • Anemia ferropénica o déficit de hierro • Hipoproteinemia y/o hipocalcemia y/o hipoprotrombinemia • Hipertransaminasemia inexplicada • Otra bioquímica hepática anormal sin explicación • Pérdida de peso • Fatiga crónica • Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis • Defectos en el esmalte dental
Niño mayor/adolescente	<ul style="list-style-type: none"> • Nauseas o vómitos • Astenia, fatiga crónica • Estreñimiento • Dolor abdominal • Menarquia retrasada y/o retraso puberal • Irregularidades menstruales o amenorrea • Cefalea • Artralgias • Hábito intestinal irregular • Distensión abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia ferropénica • Talla baja • Aftas orales, hipoplasia del esmalte • Distensión abdominal • Debilidad muscular, calambres • Artritis, fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis • Queratosis folicular • Pérdida de peso • Fatiga crónica • Hipertransaminasemia inexplicada • Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis
Adulto	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica • Dispepsia • Dolor abdominal recidivante postprandial • Pérdida de peso • Síntomas que simulan SII • Vómitos recidivantes sin causa aparente • Estreñimiento • Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales) • Parestesias, tetania • Infertilidad, abortos recurrentes, amenorrea • Irritabilidad • Astenia, fatiga crónica • Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia • Esteatorrea • Distensión abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición con o sin pérdida de peso • Edemas periféricos • Talla baja • Neuropatía periférica • Miopatía proximal • Anemia ferropénica sin explicación • Hipoesplenismo • Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven) • Aftas orales recidivantes • Descenso de albúmina sérica • Disminución del tiempo de protrombina • Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (no explicada) • Hipertransaminasemia inexplicada

SII: síndrome de intestino irritable

Listado II. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca

Familiares asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca.

Pacientes con enfermedades asociadas:

<i>Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:</i>	<i>Trastornos neurológicos y psiquiátricos:</i>	<i>Otras asociaciones:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes <i>mellitus</i> tipo I • Tiroiditis autoinmune • Déficit selectivo de IgA • Enfermedad inflamatoria intestinal* • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico* • Enfermedad de Addison • Nefropatía por IgA • Hepatitis crónica autoinmune • Cirrosis biliar primaria • Artritis reumatoide • Psoriasis*, vitíligo* y alopecia areata* 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía progresiva • Síndromes cerebelosos • Demencia con atrofia cerebral • Leucoencefalopatía • Epilepsia con calcificaciones • Esquizofrenia • Neuropatía periférica o ataxia 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Down (12%) • Síndrome de Williams • Síndrome de Turner • Fibrosis quística* • Enfermedad de Hartnup • Cistinuria • Colitis microscópica • Cardiomiopatía • Fibromialgia

IgA: Inmunoglobulina A

* Se ha descrito coexistencia pero no está demostrada una asociación significativa

III. Tratamiento

III.1. Dieta sin gluten

A día de hoy, el único tratamiento eficaz de la EC consiste en llevar a cabo una DSG [24]. Para conseguir una DSG hay que excluir de la dieta el trigo; es decir, todas las especies del género *Triticum*, tales como trigo duro, trigo espelta y trigo *khrosan*; triticale (cereal obtenido por cruce de trigo y centeno), cebada, centeno o sus variedades híbridas y productos derivados. La mayoría de las personas celiacas pueden incluir la avena en su dieta alimentaria sin que tenga efectos nocivos para su salud. La comunidad científica realiza actualmente estudios e investigación sobre esta cuestión. Sin embargo, un importante motivo de preocupación es el hecho de que la avena se contamine con el trigo, el centeno o la cebada durante el transporte, almacenamiento y tratamiento de los cereales. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el riesgo de contaminación por gluten en los productos que contienen avena¹ [24].

El paciente recién diagnosticado debe entender que la DSG se basa en alimentos frescos, lo menos procesados posible, que en su origen no contienen gluten.

A continuación, se listan los productos que no contienen gluten:

- Arroz, maíz, tapioca, mijo, sorgo, teff, trigo sarraceno y quinoa (en grano, sin moler).
- Azúcar, miel y edulcorantes.
- Carnes y vísceras frescas y congeladas, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra.
- Frutas frescas, en almíbar, en compota y desecadas (a excepción de los higos secos que pueden contener gluten).
- Frutos secos crudos (los fritos o tostados pueden contener gluten), con y sin cáscara.
- Grasas: aceite y mantequilla tradicional.
- Hortalizas, verduras y tubérculos frescos, congelados y en conserva al natural.
- Huevos.
- Café en grano o molido, infusiones de plantas sin procesar, refrescos (naranja, limón, cola, etc.) y gaseosas.
- Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada fresca.
- Legumbres secas y cocidas en conserva al natural. Precaución con las lentejas, se deben revisar y quitar los granos de trigo en el caso de encontrar alguno.
- Pescados y mariscos frescos y congelados sin rebozar, en conserva al natural o en aceite.
- Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y en hebra, siempre envasadas (no molidas).
- Vinos y bebidas espumosas.
- Zumos naturales de fruta.

Los productos manufacturados como salsas, caldos preparados, helados, embutidos, golosinas, postres, néctares de fruta, etc., aunque en origen partan de ingredientes sin gluten, siempre tienen riesgo, ya que en su proceso de fabricación se puede producir una contaminación accidental con otros ingredientes que contienen gluten, al compartir las líneas de producción, de embalaje, entre otras.

¹ Desde hace un tiempo, se comercializan en España productos especiales sin gluten elaborados con avena. Según el Reglamento Europeo (UE) N° 828/2014, estos productos son aptos para celíacos si no superan los 20 miligramos de gluten por kg de producto. En este caso, deben estar etiquetados "sin gluten". Además, también se pueden encontrar algunos de estos productos certificados bajo el Sistema de Licencia Europeo, ELS.

La espiga barrada y el código alfa-numérico que la acompaña (Figura 1) es el símbolo internacional sin gluten y está actualmente regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS), quien delega en sus asociaciones miembros la concesión de su uso y control. Por tanto, aquellas industrias interesadas en emplear este símbolo en sus productos deben solicitar certificarse bajo el Sistema de Licencia Europeo (ELS-*European Licensing System*) “Espiga Barrada”. Estas industrias pueden ser tanto empresas fabricantes de productos alimenticios específicos para personas celíacas como aquellas empresas fabricantes de productos alimenticios ordinarios o convencionales que, sin ser específicos para personas celíacas, puedan ser consumidos por éstas. Siempre debe quedar garantizada la seguridad de ausencia de contaminación por gluten en el producto alimenticio.

Figura 1. Símbolo internacional sin gluten



Aunque en la actualidad el etiquetado del gluten en los productos alimenticios ha mejorado, a menudo los pacientes se sorprenden al descubrir que los productos etiquetados “sin gluten” pueden contener hasta 20 mg de gluten por kg de producto (20 partes por millón) según establece el Reglamento Europeo (UE) Nº 828/2014 [25]. De hecho, un consumo excesivo de estos productos es, con frecuencia creciente, la causa de no obtener una mejoría clínica.

Dado el carácter permanente de la DSG, es fundamental que el paciente celíaco se acostumbre a revisar el listado de ingredientes y la composición nutricional de los productos que compra. Estos deben estar etiquetados “sin gluten”, ya que de esta forma garantizan, según la legislación vigente, que el contenido en gluten está dentro de los límites permitidos, así como la ausencia de contaminación cruzada. No obstante, la composición de los productos “sin gluten” no siempre es la más adecuada, ya que, al no utilizar gluten, se incorporan otros ingredientes para mejorar su aspecto y palatabilidad, empleando en muchos casos grasas saturadas y azúcares. La elaboración de estos productos en casa es una buena opción, ya que de esta forma se puede controlar la calidad de los ingredientes.

Por otro lado, los productos especiales artesanales como pan, tartas, etc. se deben comprar en obradores asesorados que se dediquen exclusivamente a la elaboración de productos sin gluten, ya que si son elaborados en panaderías o pastelerías donde trabajan con cereales con gluten, el riesgo de contaminación es muy alto.

Si la dieta es variada y equilibrada no suelen producirse carencias nutricionales [26], aunque no siempre es así [27]. Además, al eliminar el gluten de la dieta, se dejan de consumir algunos productos que son ricos en fibra. Por este motivo, la DSG con frecuencia comporta una alteración del ritmo intestinal con tendencia al estreñimiento, tanto en la población infantil como en la adulta. Un mayor consumo de legumbres, hortalizas, verduras y frutas puede subsanar este problema [28].

Finalmente hay que tener en cuenta que algunos medicamentos pueden contener gluten como excipiente. Los prospectos de las especialidades afectadas deben incluir una advertencia del contenido de gluten, ya que su declaración es obligatoria (*Artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 y Circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) [29].

III.2. Suplementos (vitaminas y otros micronutrientes)

Los pacientes con EC presentan deficiencias nutricionales en el momento del diagnóstico y requieren con frecuencia una adecuada reposición de hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y vitamina B12. Los casos más graves con diarrea intensa y deshidratación requieren además hidratación endovenosa (e.v.) y en algunos casos de tetania reposición específica de gluconato cálcico (1-2 g e.v.) y magnesio. Algunos pacientes pueden precisar la administración de vitamina K por vía e.v. para mejorar el tiempo de protrombina en casos de diátesis hemorrágica. La administración de hierro oral puede ser controvertida, en casos de atrofia vellositaria. De hecho, en estos casos, la absorción suele ser pobre y no bien tolerada, aun cuando se optimicen las medidas para mejorar su tolerancia, tales como el empleo de dosis bajas, distribuidas en 2-3 dosis diarias y después de las comidas. En casos de anemia intensa y/o ferropenia refractaria al hierro oral (elevaciones < 1 g de Hb /mes), la administración de hierro endovenoso proporciona la dosis total necesaria, favorece un aumento rápido de la hemoglobina, una reposición rápida y efectiva de los depósitos de hierro y una menor tasa de efectos adversos [30].

Mención especial requiere el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis comúnmente asociadas a la EC no tratada. Este es un fenómeno contrastado incluso entre formas histológicamente leves, pero clínicamente relevantes de EC [31,32]. Un punto importante es insistir en la necesidad de una DSG estricta, ya que la adherencia a la DSG conlleva una mejoría en la densidad mineral ósea en una proporción importante de casos [33–37]. A ello debe asociarse un conjunto de medidas relacionadas con el estilo de vida [38,39]: evitar el consumo de tabaco y el abuso de alcohol, evitar la vida sedentaria, realizar ejercicio regular y ejercicios soportando peso, así como realizar una ingesta mínima diaria de 1500 mg de calcio (un vaso de leche desnatada contiene 300 mg), que únicamente se consigue mediante la administración de suplementos orales (existen fórmulas galénicas de calcio y vitamina D, sin gluten). La reposición de calcio y vitamina D es especialmente necesaria en pacientes con hiperparatiroidismo secundario [40]. Los pacientes con osteoporosis graves que no responden a la DSG, estilo de vida saludable y reposición de calcio y vitamina D pueden requerir formas más avanzadas de tratamiento con bifosfonatos, denosumab o teriparatida, en función de la gravedad e historia natural de la osteopatía metabólica. Tales casos deben ser tratados por un especialista en metabolismo óseo bien sea, reumatólogo, internista o endocrinólogo, y monitorizar su densidad mineral ósea cada 1-2 años [41–45].

Con alguna frecuencia los pacientes con EC requieren reponer otros micronutrientes tales como vitamina A, complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina), así como vitamina C y E, generalmente en forma de multivitamínico, dada la predisposición a desarrollar déficits de estos minerales y vitaminas. Algunos pacientes pueden beneficiarse igualmente de la reposición de cobre, zinc y magnesio [46].

III.3. Nuevas estrategias terapéuticas

El único tratamiento eficaz de la EC es y seguirá siendo una DSG estricta durante toda la vida, debiendo recomendarse tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos. Por el momento no hay ningún tratamiento complementario o alternativo a la dieta sin gluten que permita consumir algo de gluten o gluten con total libertad. Las investigaciones más avanzadas en este sentido se encuentran aún en diferentes fases de los ensayos clínicos y se basan en el bloqueo del aumento de la permeabilidad intestinal, en la inducción de tolerancia oral al gluten (“vacuna”), en terapia oral con enzimas degradadoras de gluten (“pastillas”) o en diferentes estrategias de inmunomodulación encaminadas a impedir la respuesta inmunológica adversa desencadenada por el gluten (bloqueo de la enzima TG2, bloqueo de las proteínas HLA DQ2 y DQ8, interrupción de señales mediadas por diferentes citoquinas, etc.).

IV. Seguimiento de los pacientes en tratamiento

Es preciso realizar un seguimiento médico periódico e indefinido de los pacientes con objeto de valorar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños, vigilar el cumplimiento de la dieta y la posible aparición de complicaciones (Figuras 2 y 3) [1–6]. Con independencia de la edad, la frecuencia de los controles variará con el momento de la enfermedad. Al principio del tratamiento, si fuera necesario, se harán mensualmente hasta la desaparición de los síntomas. El tiempo necesario hasta que los títulos de autoanticuerpos se normalizan depende del nivel inicial, pero, en general, se consigue en los 6-12 meses posteriores al inicio de la exclusión del gluten de la dieta. No obstante, su negativización puede ser más lenta.

En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de autoanticuerpos.

El carácter sistémico de la enfermedad aconseja un abordaje multidisciplinar. En todo caso, la consulta con el gastroenterólogo es necesaria inicialmente durante todo el proceso diagnóstico de la enfermedad, y posteriormente, para la monitorización y adecuada interpretación de los resultados de las pruebas solicitadas durante el seguimiento, así como para la identificación y correcto manejo de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Los objetivos principales del seguimiento a largo plazo del paciente celiaco incluyen:

- La confirmación del diagnóstico mediante la evaluación de la respuesta a una DSG estricta.
- La monitorización del grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas, reforzando en cada visita la importancia de su cumplimiento.
- La educación sobre la enfermedad y medidas de soporte.
- La detección precoz de enfermedades asociadas y/o complicaciones.

En el adolescente, la transferencia al especialista de adultos, debe realizarse en una época de la vida en la que el paciente presente estabilidad social y emocional, evitando periodos más inestables.

Un proceso de transición, planificado, continuo y con participación de los estamentos médicos, enfermería, dietista-nutricionista, psicólogo, familia y paciente facilita la continuidad asistencial, mejora la confianza del adolescente celíaco y asegura un adecuado seguimiento, mejorando la calidad de vida del paciente en un momento crítico de su vida.

La participación de dietistas-nutricionistas profesionales es de gran importancia en el manejo de la enfermedad a largo plazo y ayuda a que los pacientes sigan una dieta equilibrada, calibrada y nutricionalmente correcta. Así mismo, el abordaje multidisciplinar de la enfermedad garantiza una asistencia más individualizada.

Es de gran utilidad la colaboración desinteresada de las Asociaciones de Celíacos, que ofrecen a padres y pacientes información y asesoramiento sobre cómo llevar a cabo una dieta correcta, a la vez que facilitan una mejor comprensión y adaptación a la enfermedad.

Figura 2. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el adulto



^a Valorar hormona paratiroidea si hay evidencia de osteopenia

^b Laboratorio: Hemograma, pruebas de función hepática y renal, electrolitos, glucosa, proteínas totales, albúmina, hierro, calcio, magnesio, fósforo, folato, vitamina B12. TSH anual en pacientes asintomáticos.

^c Repetir cada año si se detecta osteoporosis en el momento del diagnóstico o cada 3-5 años si factores de riesgo.

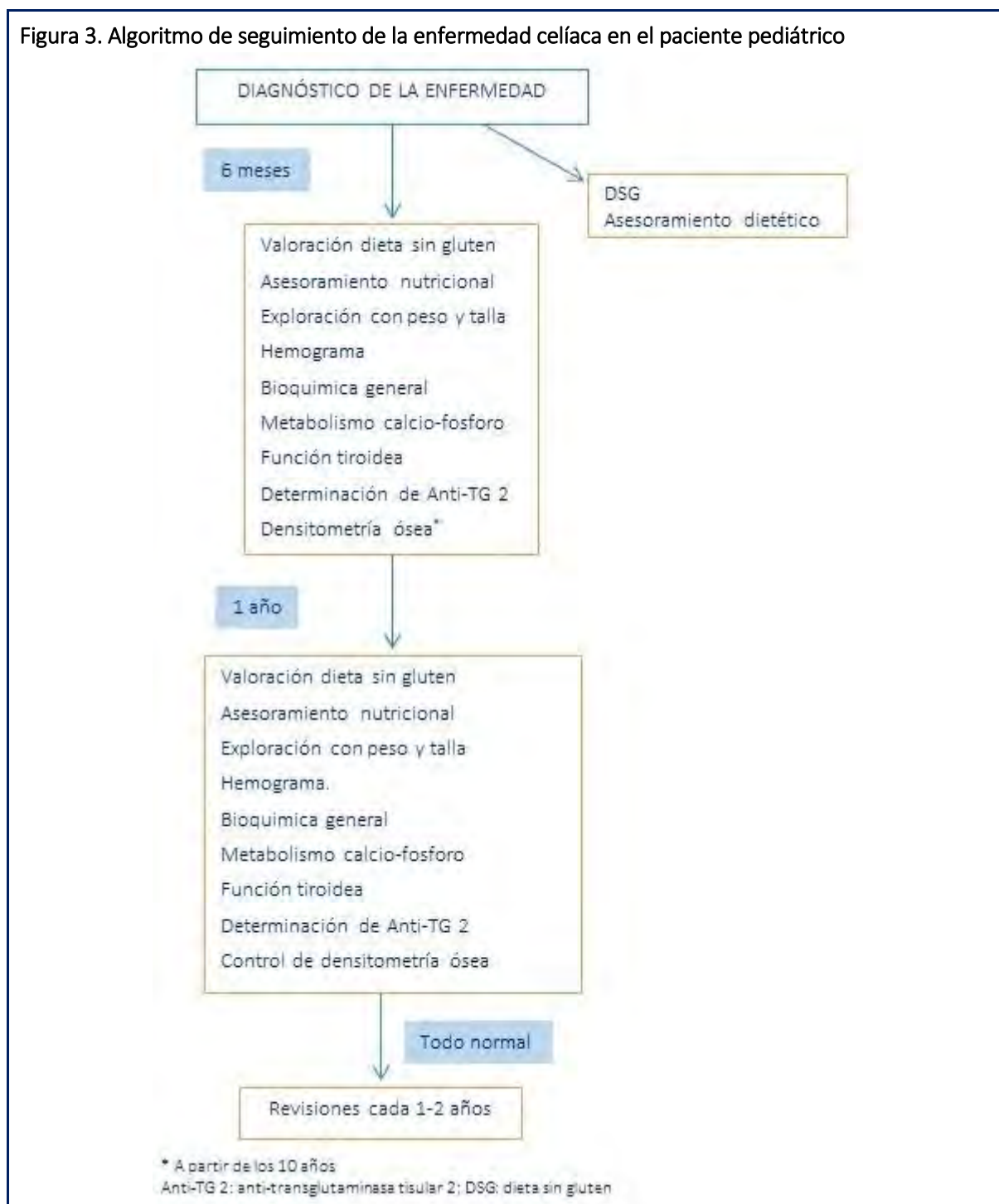
^d Repetir en 1-2 años tras el inicio de la DSG según respuesta (ver texto).

^e Respuesta adecuada: Remisión clínica y negativización serológica; No respuesta: Persistencia de los síntomas y/o déficits nutricionales y/o positividad serológica y/o atrofia vellositaria.

Anti-TG2: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2; DSG: dieta sin gluten; IMC: índice de masa corporal; TSH: tirotrópina.

Fuente: M.E. Lauret Braña, I. Pérez Martínez, L. Rodrigo Sáez. Seguimiento del paciente celíaco adulto. En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Ergon, Madrid, 2017: 83-93.

Figura 3. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el paciente pediátrico



Fuente: M.J. Martínez Gómez. Seguimiento del paciente pediátrico. En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Ergon, Madrid, 2017: 67-71.

V. Enfermedad que no responde a la dieta sin gluten

El término EC no respondedora a la DSG (ECNR) es una entidad clínica definida por la persistencia de síntomas, signos o anomalías de laboratorio típicas de EC, a pesar de la adherencia a la DSG, por un periodo comprendido entre 6-12 meses [47,48]. Debe distinguirse entre no respondedores «primarios», -cuando el diagnóstico inicial no se acompaña de un alivio notable de los síntomas tras la DSG-, de aquellos otros que vuelven a presentar síntomas, tras un periodo libre de manifestaciones clínicas, (no respondedores «secundarios»). La proporción de pacientes con ECNR difiere según se trate de formas seropositivas (10%) o seronegativas. En el último grupo, no existen datos procedentes de estudios metodológicamente plausibles, debido, en gran medida, a la falta de una definición clara de los criterios que permiten establecer un diagnóstico fiable de EC en este grupo [49].

El primer paso es siempre revisar los criterios que permitieron establecer la sospecha clínica. A favor de un diagnóstico consistente se citan los siguientes:

- 1) Presencia de signos histológicos compatibles, tras la revisión por un patólogo experto.
- 2) Presencia de antecedentes familiares de 1º grado.
- 3) Coexistencia de otras enfermedades autoinmunes.
- 4) Positividad de anticuerpos anti-TG2, antiendomiso o anti-DGP, de clase IgA (o clase IgG en casos de déficit de IgA), en algún momento en el curso de la enfermedad.
- 5) Presencia de los haplotipos DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 del sistema HLA.
- 6) Respuesta clínica, serológica y/o histológica inicial a la DSG (criterio aplicable únicamente a no respondedores secundarios).

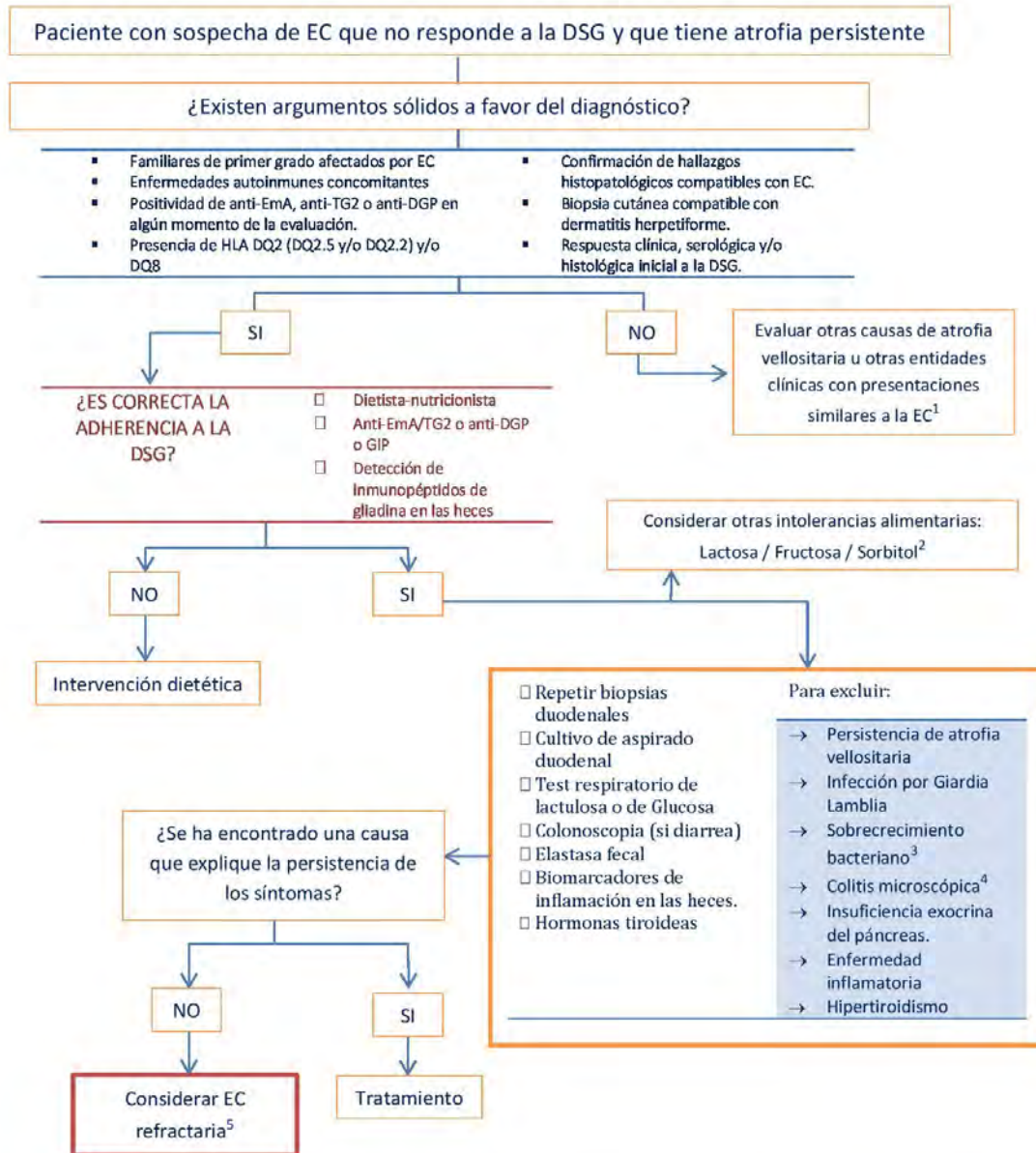
Todos estos parámetros apoyan fuertemente el diagnóstico. Se debe ser cauteloso, sin embargo, en el grupo de pacientes con sospecha clínica de EC que son seronegativos, especialmente cuando la lesión histológica es una duodenitis linfocítica (Marsh-Oberhuber 1) o una atrofia vellositaria leve (Marsh-Oberhuber 3a). En estos casos, el diagnóstico adquiere mayor fortaleza si se demuestra la presencia de depósitos subendoteliales de transglutaminasa IgA [50,51], un patrón inmunofenotípico característico de EC en un linfograma intraepitelial obtenido por citometría de flujo [52-55] o la reaparición de lesiones histológicas típicas tras reintroducir el gluten en pacientes que respondieron clínica e histológicamente a la DSG [49].

La falta de respuesta a la DSG en un caso con sospecha clínica bien fundada de EC (ver más arriba) aconseja seguir los siguientes pasos:

- 1) Consideraciones dietéticas: la causa más común de ECNR es la falta de adherencia a la DSG. Con frecuencia se trata de falta de concienciación o de ingestiones inintencionadas [56-58]. De ahí, la importancia del asesoramiento por dietistas-nutricionistas y de Asociaciones de pacientes cuando estos pacientes inician la DSG. Actualmente existen test inmunológicos capaces de detectar péptidos de la gliadina en las heces y orina de personas que han tomado gluten en los días previos [59-61]. Por otro lado, existen pacientes con EC cuyos síntomas dependen además de una intolerancia a disacáridos (lactosa, fructosa y/o sorbitol), aspecto que debe ser adecuadamente investigado para excluir esta posibilidad [62,63].

- 2) Si no logra identificarse una causa dietética, es preceptivo realizar una nueva biopsia duodenal a fin de verificar el resultado de la DSG sobre las alteraciones morfológicas detectadas antes de iniciar la DSG. Existen dos opciones:
- a. La enteropatía ha curado o ha mejorado de forma notable: en tales casos, la DSG ha mejorado la lesión histológica y probablemente existe una condición asociada que justifica la persistencia de los síntomas. Las más frecuentemente observadas son el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) [64,65], alergias alimentarias, la insuficiencia exocrina del páncreas [66], la colitis microscópica (hasta 50 veces más frecuente entre la población de celíacos comparados con la población general) [67] y el propio SII. Estas posibilidades etiológicas deben ser adecuadamente exploradas, incluyendo la realización de una colonoscopia con toma de biopsias escalonadas, cuando la diarrea es un síntoma predominante. Si se demuestra alguna de las condiciones clínicas mencionadas debe ser adecuadamente tratada (rifaximina en el SBI, enzimas pancreáticas si existe insuficiencia exocrina del páncreas o budesonida en la colitis microscópica, respectivamente).
 - b. La enteropatía no ha mejorado: en esta situación es obligado consultar con un patólogo experto para excluir otras causas conocidas de atrofia vellositaria [68], a la vez que considerar entidades como la atrofia vellositaria inducida por fármacos (olmesartán, candesartán) [69,70], SBI [64,65], infestaciones parasitarias (*Giardia lamblia* puede ser investigada en el jugo duodenal aprovechando el procedimiento de la endoscopia, si la determinación del antígeno de *Giardia* en heces ha sido negativo) [71,72]; enteropatía autoinmune [73,74] y enfermedad de Crohn [75,76], entre otros. Si la investigación de estas causas de enteropatía es negativa, el clínico debe plantearse la posibilidad de una enfermedad celíaca refractaria [77,78]. El lector puede consultar un algoritmo de actuación en la Figura 4.

Figura 4. Algoritmo de actuación ante el paciente con sospecha de enfermedad celíaca que no responde a la dieta sin gluten



1. La reevaluación histopatológica debe ser llevada a cabo por patólogos expertos a fin de revisar el diagnóstico etiológico y excluir otras causas de atrofia vellositaria: enfermedad de Whipple, enteropatía autoinmune, parasitosis, mastocitosis, abetalipoproteinemia, enfermedad de Crohn, hipogammaglobulinemia, vasculitis, amiloidosis, enfermedad del injerto contra el huésped. Considerar siempre la posibilidad de atrofia vellositaria relacionada con fármacos (olmesartán).
2. La intolerancia a azúcares puede explicar síntomas persistentes con o sin atrofia de vellosidades.
3. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es causa de enteritis linfocítica y atrofia vellositaria focal y parcheada.
4. La colitis microscópica es 50 veces más frecuente entre los pacientes con enfermedad celíaca.
5. Distinguir tipo 1 y 2 (aplicar técnicas de inmunohistoquímica, linfogramas intraepiteliales por citometría de flujo o análisis molecular para la identificación de poblaciones linfocitarias aberrantes).

Anti-EMA: anticuerpos antiendomiso; anti-TG2: anti-transglutaminasa tisular tipo 2; anti-DGP: anti-peptidos de gliadina desaminada; DSG: dieta sin gluten; EC: enfermedad celíaca; GIP: Polipéptido inhibidor gástrico; HLA: antígeno leucocitario humano

Fuente: Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease. J Gastrointest Liver Dis. 2012;21(2):197-203.

Bibliografía

1. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4):352–86.
2. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28.
3. NICE. Coeliac disease: recognition, assessment and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. 145 p. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/resources/coeliac-disease-recognition-assessment-and-management-pdf-1837325178565>
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IRR, Mearin MLL, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012 Jan;54(1):136–60.
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(5):656.
6. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20153147.
7. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int. Rev. Immunol.* 2011 Aug 29;30(4):219–31.
8. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N. Engl. J. Med.* 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
9. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Sep 4;26(9):1217–25.
10. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996 Jan;8(1):63–89.
11. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):330–54.
12. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011 Oct;53(4):429–34.
13. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Jun;31(6):1095–101.
14. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011 Feb;33(4):477–86.
15. Argüelles F, Quero F. Manifestaciones clásicas de la enfermedad celiaca. In: Polanco Allué I, editor. *Enfermedad celiaca: presente y futuro*. Madrid: Ergon; 2017. p. 13–8.
16. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome–type Symptoms in Patients With Celiac Disease: A Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Apr;11(4):359–365.e1.
17. Esteve M, Carrasco M. Peculiaridades de la enfermedad celíaca en el adulto. In: Polanco Allué I, editor. *Enfermedad celiaca: presente y futuro*. Madrid: Ergon; 2017.
18. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
19. Kelly CP. Celiac disease. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Elsevier-SANDERS; 2016. p. 1849–72.
20. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, 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 Feb 10;163(3):286–92.
21. Polanco Allué I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico. Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Madrid: Dirección General Salud Pública y Alimentación; 2006.

22. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1454–60.
23. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014 Jan;26(1):33–9.
24. Comino I, Moreno M de L, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2015 Nov 7;21(41):11825–31.
25. Union Europea. Reglamento de Ejecución (UE) N° 828/2014 de la Comisión de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2014/228/L00005-00008.pdf>
26. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2015 Apr 11;3(2):121–35.
27. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin. Nutr.* 2016 Dec;35(6):1236–41.
28. Polanco Allué I (ed). Libro blanco de la enfermedad celíaca. Madrid: ICM; 2008.
29. AEMS. Circular 2/2008 “Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano” [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf
30. Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S, et al. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. *Transfusion.* 2016 Nov;56(11):2720–6.
31. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut.* 2006 Dec 1;55(12):1739–45.
32. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014 Jan;30(1):16–24.
33. Mautalen C, González D, Mazure R, Vázquez H, Lorenzetti MP, Maurino E, et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 Feb;92(2):313–8.
34. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut.* 1996 Mar;38(3):322–7.
35. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000 Jan;14(1):35–43.
36. Blazina Š, Bratanič N, Čampa AŠ, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone.* 2010 Sep;47(3):598–603.
37. Vazquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 Jan;95(1):183–9.
38. Passananti V, Santonicola A, Bucci C, Andreozzi P, Ranaudo A, Di Giacomo D V, et al. Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Dig. Liver Dis.* 2012 May;44(5):379–83.
39. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J. Hum. Nutr. Diet.* 2005 Jun;18(3):163–9.
40. Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years’ follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000 Mar;35(3):274–80.
41. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003 Mar;124(3):795–841.

42. Lacativa PGS, Farias MLF de. Osteoporosis and inflammation. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010 Mar;54(2):123–32.
43. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008 May 1;57(5):684–94.
44. Mulder CJ, Cardile AP, Dickert J. Celiac disease presenting as severe osteopenia. *Hawaii Med. J.* 2011 Nov;70(11):242–4.
45. Mana DL, Zanchetta MB, Zanchetta JR. Retreatment with teriparatide: our experience in three patients with severe secondary osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2017 Apr 14;28(4):1491–4.
46. Jones PE, Peters TJ. Oral zinc supplements in non-responsive coeliac syndrome: effect on jejunal morphology, enterocyte production, and brush border disaccharidase activities. *Gut.* 1981 Mar;22(3):194–8.
47. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007 Apr;5(4):445–50.
48. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):2016–21.
49. Dore MP, Pes GM, Dettori I, Villanacci V, Manca A, Realdi G. Clinical and genetic profile of patients with seronegative coeliac disease: the natural history and response to gluten-free diet. *BMJ open Gastroenterol.* 2017 Jul 17;4(1):e000159.
50. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010 Aug;44(7):483–8.
51. Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmun. Rev.* 2010 Sep;9(11):744–9.
52. Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, Rosinach M, González C, Alsina M, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS One.* 2014 Jul 10;9(7):e101249.
53. Valle J, Morgado JMT, Ruiz-Martín J, Guardiola A, Lopes-Nogueras M, García-Vela A, et al. Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017 Oct 24;5(6):819–26.
54. Sánchez-Castañón M, Castro BG, Toca M, Santacruz C, Arias-Loste M, Iruzubieta P, et al. Intraepithelial lymphocytes subsets in different forms of celiac disease. *Autoimmun. Highlights.* 2016 Dec 23;7(1):14.
55. Pesce G, Pesce F, Fiorino N, Barabino A, Villaggio B, Canonica GW, et al. Intraepithelial gamma/delta-positive T lymphocytes and intestinal villous atrophy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996 Jul;110(3):233–7.
56. Hall NJ, RUBIN G, CHARNOCK A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009 Aug 15;30(4):315–30.
57. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that Influence Adherence to a Gluten-Free Diet in Adults with Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2008 Jun 7;53(6):1573–81.
58. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br. J. Nutr.* 2009 Sep;102(6):882.
59. Moreno M, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients.* 2017;9(1):46.
60. Moreno M de LM de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017 Feb;66(2):250–7.
61. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Mar 1;95(3):670–7.
62. Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2012;21(2):197.
63. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology.* 1997 Jun;112(6):1830–8.

64. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am. J. Gastroenterol.* 2003 Apr;98(4):839–43.
65. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009 Feb;43(2):157–61.
66. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Feb 1;25(3):265–71.
67. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, et al. Microscopic Colitis—Defining Incidence Rates and Risk Factors: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008 Jan;6(1):35–40.
68. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Dig. Liver Dis.* 2011;43:S395.
69. De Bortoli N, Ripellino C, Cataldo N, Marchi S. Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017 Nov 2;16(11):1221–5.
70. Lourenço LC, Carvalho E Branco J, Santos L, Martins A, Reis J. Sprue-Like Enteropathy Associated with Olmesartan: An Unrecognized Emerging Drug-Induced Enteropathy? *GE Port. J. Gastroenterol.* 2016 Nov;23(6):335–6.
71. Oberhuber G, Stolte M. Giardiasis: analysis of histological changes in biopsy specimens of 80 patients. *J. Clin. Pathol.* 1990 Aug;43(8):641–3.
72. Arévalo F, Aragón V, Morales L D, Morales Caramutti D, Arandia J, Alcocer G. [Duodenal villous atrophy, an unexpectedly common finding in giardia lamblia infestation]. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 30(4):272–6.
73. Umetsu SE, Brown I, Langner C, Lauwers GY. Autoimmune enteropathies. *Virchows Arch.* 2017 Oct 11;[Epub ahead of print].
74. Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal Biopsy Findings of Autoimmune Enteropathy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014 Oct;38(10):1319–29.
75. Lail G, Tasneem AA, Butt MO, Luck NH, Laeq SM, Abbas Z, et al. Coexistence of Celiac and Crohn’s Disease in a Patient Presenting with Chronic Diarrhea. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016 Jun;26(6):536–8.
76. Karoui S, Boubaker J, Hamzaoui S, Ben Yaghlene L, Filali A. [Association of asymptomatic celiac disease and Crohn’s disease]. *Ann. Med. Interne (Paris).* 2000 Sep;151(5):411–2.
77. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 May 5;106(5):923–8.
78. Weinstein WM, Saunders DR, Tytgat GN, Rubin CE. Collagenous sprue--an unrecognized type of malabsorption. *N. Engl. J. Med.* 1970 Dec 10;283(24):1297–301.
79. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet (London, England).* 1978 Jun 24;1(8078):1358–9.
80. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology.* 1980 Nov;79(5 Pt 1):801–6.
81. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch. Dis. Child.* 2012 Jan;97(1):12–6.
82. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 Oct 31;107(10):1538–44.
83. Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KDK, Fell JW. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2015 Feb;25(1):37–45.
84. Golley S, Corsini N, Topping D, Morell M, Mohr P. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr.* 2015 Feb 17;18(3):490–9.
85. Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY. Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012. *Dig. Dis. Sci.* 2015 Jun 11;60(6):1738–42.

86. Ontiveros N, López-Gallardo JA, Vergara-Jiménez MJ, Cabrera-Chávez F. Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. *Nutrients*. 2015 Jul 21;7(7):6000–15.
87. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012 Dec 7;10(1):13.
88. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013 Sep 26;5(10):3839–53.
89. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun 18;7(6):4966–77.
90. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J. Pediatr*. 2015 Apr;166(4):805–11.
91. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR, Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014 May 23;12(1):85.
92. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2011 Mar 11;106(3):508–14.
93. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am. J. Gastroenterol*. 2012 Dec 24;107(12):1898–906.
94. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):320–8.
95. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015 Sep;13(9):1604–12.
96. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, et al. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015 Oct;42(8):968–76.
97. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella M, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016 Feb 8;8(2):84.
98. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2015 Jun 5;7(6):4542–54.
99. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, Catassi G, Verma AK, Gatti S, et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol*. 2017 Sep 5;8:621.
100. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017 Nov 21;9(11):1268.
101. Tilg H, Koch R, Moschen AR. Proinflammatory wheat attacks on the intestine: alpha-amylase trypsin inhibitors as new players. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1561-3-4.
102. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1100–13.
103. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2015 Jun;29(3):469–76.
104. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med*. 2012 Dec 17;209(13):2395–408.
105. Dalla Pellegrina C, Perbellini O, Scupoli MT, Tomelleri C, Zanetti C, Zoccatelli G, et al. Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2009 Jun 1;237(2):146–53.

106. Miyake K, Tanaka T, McNeil PL. Lectin-based food poisoning: a new mechanism of protein toxicity. *PLoS One*. 2007 Aug 1;2(8):e687.
107. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am. J. Gastroenterol*. 2014 Jan 19;109(1):110–9.
108. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):67–75.
109. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014 Jan 21;11(4):256–66.
110. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2011 Apr;24(2):154–76.
111. Tavakkoli A, Lewis SK, Tennyson CA, Lebwohl B, Green PHR. Characteristics of Patients Who Avoid Wheat and/or Gluten in the Absence of Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci*. 2014 Jun 28;59(6):1255–61.
112. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*. 2011 Mar 9;9(1):23.
113. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, 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.
114. Brottveit M, Beitnes A-CR, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen F-E, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol*. 2013 May 16;108(5):842–50.
115. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance). *J. Clin. Gastroenterol*. 2012 Sep;46(8):680–5.
116. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 2016 Dec;65(12):1930–7.
117. Natividad JM, Huang X, Slack E, Jury J, Sanz Y, David C, et al. Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. *PLoS One*. 2009 Jul 31;4(7):e6472.
118. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, et al. Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease. *Clin. Dev. Immunol*. 2012;2012:1–12.
119. Passos M do CF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive disease. *Arq. Gastroenterol*. 54(3):255–62.
120. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, 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.
121. Sanz Y. Microbiome and Gluten. *Ann. Nutr. Metab*. 2015 Nov 26;67(2):28–41.
122. Giacomini P, Zakrzewski M, Jenkins TP, Su X, Al-Hallaf R, Croese J, et al. Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. *Sci. Rep*. 2016 Nov 9;6(1):36797.
123. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin. Nutr*. 2015 Apr;34(2):189–94.
124. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2015 Dec 10;7(12):10417–26.
125. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut*. 2016 Jan;65(1):169–78.
126. Daulatzai MA. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2015;14(1):110–31.
127. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015 May;41(9):807–20.
128. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am. J. Gastroenterol*. 2014 May

- 11;109(5):741–6.
129. Carroccio A, Soresi M, D’Alcamo A, Sciumè C, Iacono G, Geraci G, et al. Risk of low bone mineral density and low body mass index in patients with non-celiac wheat-sensitivity: a prospective observation study. *BMC Med.* 2014 Nov 28;12(1):230.
 130. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, Serologic, and Histologic Features of Gluten Sensitivity in Children. *J. Pediatr.* 2014 Mar;164(3):463–7.
 131. Carroccio A, D’Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, et al. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. *Gastroenterology.* 2015 Sep;149(3):596–603.
 132. Volta U, Caio G, De Giorgio R. Is Autoimmunity More Predominant in Nonceliac Wheat Sensitivity Than Celiac Disease? *Gastroenterology.* 2016 Jan;150(1):282.
 133. Valerii MC, Ricci C, Spisni E, Di Silvestro R, De Fazio L, Cavazza E, et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. *Food Chem.* 2015 Jun 1;176:167–74.
 134. Barbaro M, Cremon C, Caio G, Al. E. Increased zonulin serum levels and correlation with symptoms in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea. *United Eur. J Gastroenterol.* 2014;2(suppl 1):A555.
 135. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006 Dec 1;55(12):1746–53.
 136. Not T, Zibera F, Vatta S, Quaglia S, Martelossi S, Villanacci V, et al. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut.* 2011 Nov 1;60(11):1487–93.
 137. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell. Mol. Immunol.* 2013 Sep 10;10(5):383–92.
 138. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 May 10;107(5):657–66.
 139. Løvik A, Skodje G, Bratlie J, Brottveit M, Lundin KEA. Diet adherence and gluten exposure in coeliac disease and self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Clin. Nutr.* 2017 Feb;36(1):275–80.
 140. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell. Mol. Immunol.* 2011 Mar 31;8(2):96–102.
 141. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Jan 2;11(1):9–18.
 142. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Mar;15(3):339–48.

Anexos

Anexo 1. Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca

La «intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca», también llamada «sensibilidad al gluten no celíaca», se aplica a aquellas personas que presentan un conjunto de síntomas que responden claramente a la retirada del «gluten», reapareciendo rápidamente tras su reintroducción, en ausencia de autoanticuerpos específicos de la EC (anti-TG2 y anti- EmA) y sin que se aprecie daño mucoso en la biopsia intestinal. Puesto que la EC y la alergia al trigo cursan igualmente con síntomas gluten-dependientes, estas entidades deben ser convenientemente excluidas antes de aplicar este término [18].

El primer caso descrito en la literatura fue publicado en *The Lancet* (1978) [79], y correspondía a una mujer de 43 años de edad con una historia de diarrea de 4 meses de evolución con normalidad de todas las exploraciones, incluyendo el examen histológico del yeyuno. Tras ensayar diversos tratamientos (tetraciclinas, tranquilizantes), la diarrea remitió finalmente una vez que se retiró el gluten de los alimentos. Una biopsia yeyunal tomada 6 semanas después de reintroducir el gluten, seguía mostrando una mucosa normal, pese a que la diarrea había recidivado. Los autores nombran el término «*Gluten sensitivity*» para describir este cuadro. Dos años después, un grupo de gastroenterólogos ingleses, publican en *Gastroenterology* [80] una serie de 9 mujeres, con clínica de diarrea incapacitante, incluso nocturna, asociada en algunos casos a síntomas extradigestivos (astenia, ánimo deprimido, aftas orales...) que igualmente desaparecieron tras la retirada del gluten, reapareciendo tras la prueba de provocación. Tampoco en este caso se documentaron cambios histológicos en la mucosa yeyunal (salvo un incremento en el recuento de linfocitos intraepiteliales-LIE en algunos casos) [80].

En las últimas décadas es creciente el número de pacientes que retiran el gluten de su dieta habitual, por entender que sus síntomas revierten o se atenúan notablemente tras su supresión, sin que hayan sido sometidos a una evaluación médica específica [23,81–86]. Todo ello añade enormes dificultades para discernir la verdadera naturaleza de la condición clínica real padecida por el paciente. Por este motivo, en los últimos años se han promovido tres conferencias de consenso en el Reino Unido [87], Alemania [88] e Italia [89] donde se han definido las características clínicas de este síndrome y su proceso diagnóstico. A continuación, se describe brevemente el estado actual del conocimiento en este campo:

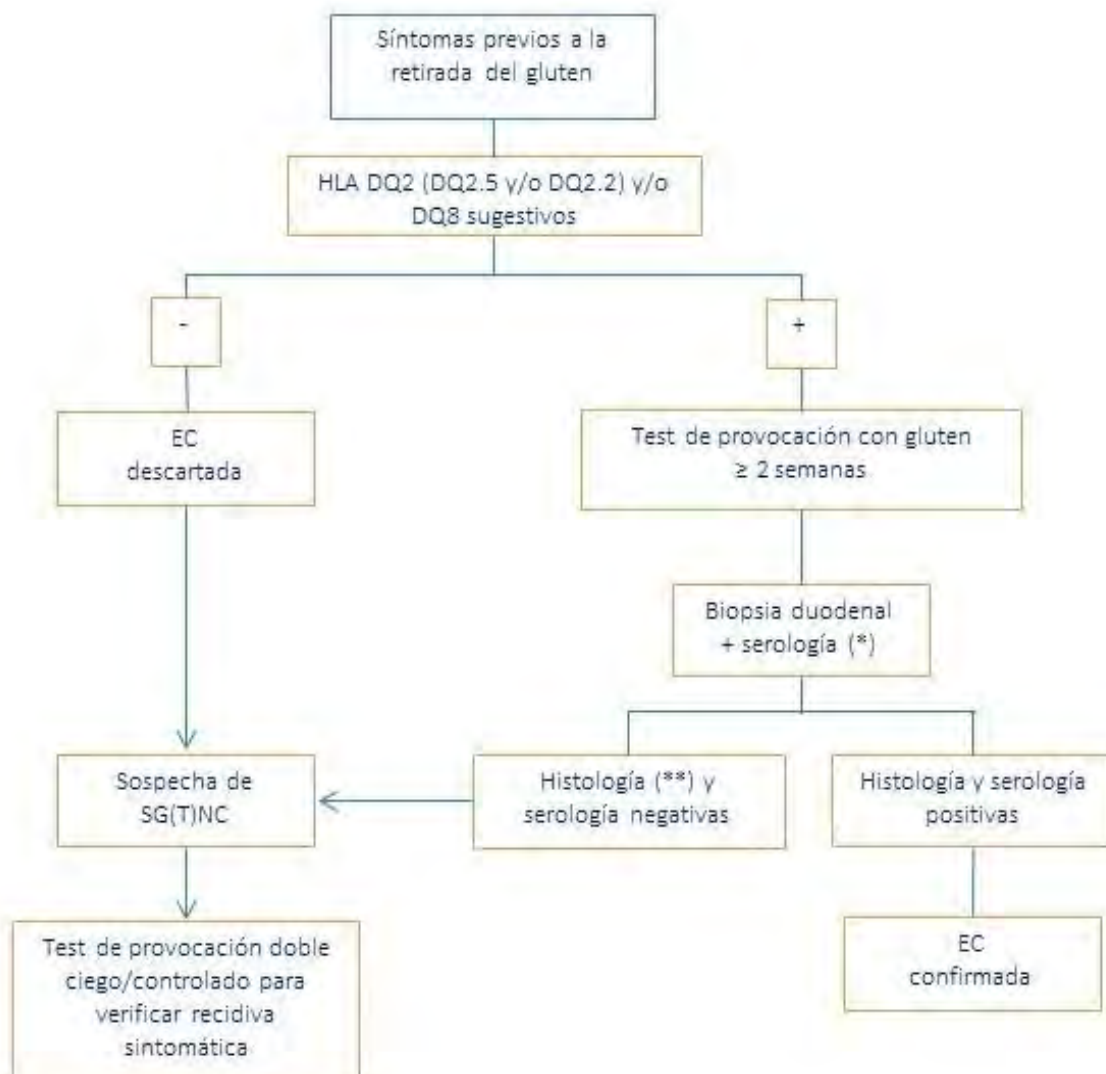
- 1) La prevalencia de la sensibilidad al gluten no celíaca se desconoce en gran medida debido a la ausencia de biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico certero. Se han comunicado cifras del 0,6% en EE.UU [82], 7,3% en Australia [84] y 13% en el Reino Unido [23]. Es mucho menos frecuente en la edad pediátrica [90] y claramente más frecuente en la mujer frente al varón (5:1) [88,91].
- 2) El término «sensibilidad al gluten no celíaca» es probablemente engañoso, dado que no es seguro que sea el gluten el desencadenante de los síntomas en estos pacientes. El análisis de los resultados de 10 estudios que han analizado los efectos del gluten sobre los síntomas en un diseño doble-ciego y controlado sobre una población de 1312 adultos muestran que el gluten solo fue responsable de los síntomas en aproximadamente el 16% de los pacientes [92–98], en tanto que una revisión sistemática y un metaanálisis más reciente sitúa esta cifra en el 30% (7-77%) [99,100].
- 3) Entre un 2-4% del contenido proteico del trigo está constituido por inhibidores de alfa-amilasa-tripsina (ATI), habiéndose identificado hasta 17 especies diferentes en las modernas variedades de trigo. Estudios experimentales han demostrado que los ATI son potentes activadores de varias células inmunes tales como macrófagos y células dendríticas a través de receptores Toll-like 4 (RTL-4) (una familia de proteínas transmembrana que reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos) y de células mieloides de los nódulos linfáticos del mesenterio. La ingestión de elevadas concentraciones de ATI contenidos en el grano de trigo

provoca inflamación por este mecanismo [101–104]. La aglutinina del germen del trigo es un pesticida natural que funciona como proteína ligada a carbohidratos capaz de inhibir la reparación de las células epiteliales a la vez que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias provocando síntomas gastrointestinales [105,106]. Finalmente, los carbohidratos fermentables (oligo, di, monosacáridos y polioles- FODMAPS) son causa de síntomas tales como distensión abdominal y diarrea osmótica y están presentes en muchos productos alimentarios que contienen fructanos, tales como el trigo [107–110]. Por todo ello, actualmente se considera que el término «sensibilidad al gluten no celíaca» debería ser sustituido por el de «Síndrome de intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca»-SG(T)NC, ya que ni es el gluten el responsable de los síntomas en todos los casos, ni existe un mecanismo de sensibilidad demostrada en la patogenia de aquéllos [90,93,111]. Por tanto, en lo sucesivo lo nombraremos siempre como SG(T)NC.

- 4) En la patogenia del SG(T)NC influyen tanto alteraciones de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa que producen alteraciones en la barrera epitelial y la permeabilidad de la mucosa intestinal. Ello favorece la translocación de bacterias y antígenos de la dieta contribuyendo a configurar un escenario de inflamación local y sistémica (de ahí la elevada prevalencia de manifestaciones extraintestinales) [112–116]. Fenómenos de disbiosis ligados al estilo de vida occidental (estrés, vida sedentaria, consumo de alimentos procesados, abuso de antibióticos) probablemente juegan un papel coadyuvante en la patogénesis de este trastorno contribuyendo a la inflamación [117–122].
- 5) Clínicamente el SG(T)NC se caracteriza por un conjunto de síntomas digestivos y extradigestivos que aparecen pocas horas después de la ingestión de gluten/trigo [115]. Los síntomas digestivos se solapan con los del SII e incluyen dispepsia, distensión y dolor abdominal (80%) y alteraciones en el hábito intestinal, tanto diarrea como estreñimiento (50%) [123–125]. Una elevada proporción manifiestan intolerancia a la lactosa y en menor grado a la fructosa [91]. Un porcentaje menor de pacientes (30-50%) presentan otras manifestaciones gastrointestinales como pirosis, vómitos, aerofagia y estomatitis aftosa [89,91]. Entre los síntomas extradigestivos más frecuentes se incluyen manifestaciones neurológicas (30-50%) tales como cefalea, ansiedad, mente “nublada” (falta de concentración, reducción del nivel de alerta, lentitud ideatoria, alteraciones en la memoria) [126], y entumecimiento en las extremidades, así como artromialgias y síntomas similares a la fibromialgia. Es frecuente, asimismo observar dermatitis y *rash* cutáneo (30%). Hasta un 80% refieren astenia, debilidad y alteraciones del ánimo (ansiedad o depresión) que pueden llegar a requerir tratamiento farmacológico [91]. Algunos pacientes presentan anemia o ferropenia. Finalmente, un 10% de los pacientes presentan rinitis o asma y hasta un 20% alergias alimentarias mediadas por IgE, incluyendo a la proteína de la leche y marisco [91]. Una revisión sistemática de la literatura demuestra alteraciones de laboratorio sugestivas de malabsorción, incluyendo niveles bajos de ferritina (16-23%), vitamina D (11-16%) y déficit de folato (7-11%) [23,91,127,128]. Igualmente se han descrito casos de osteopenia [129]. Cabe destacar que una proporción de pacientes con SG(T)NC presentan antecedentes familiares de EC [23,91,93,129].
- 6) El proceso diagnóstico del SG(T)NC es complejo y debe fundamentarse en los siguientes pasos [89]:
 - [1] Descartar la presencia de EC mediante las correspondientes investigaciones serológicas y estudio histológico de la mucosa duodenal (la presencia de atrofia vellositaria y/o de autoanticuerpo específicos en sangre excluye el diagnóstico), así como la alergia al trigo (IgE sérica y pruebas cutáneas negativas). Para los pacientes que habían retirado el gluten de la dieta puede ser útil investigar los haplotipos DQ2-DQ8 del sistema HLA e indicar biopsia duodenal únicamente en los casos positivos, ya que el valor predictivo negativo del test genético se aproxima al 100%. Los casos positivos requerirían una prueba de provocación con gluten durante al menos 2 semanas (idealmente 4-6) antes de proceder con las investigaciones serológicas y el estudio histológico (ver algoritmo al final). Nótese que a diferencia de la EC, la prevalencia de HLA DQ2 o DQ8 entre la población de pacientes con SG(T)NC es de alrededor del 50% [23,112,115,128,130], comparados con un 30-40% en población general.

- [2] Verificar la regresión de los síntomas tras la retirada del gluten de la dieta. Para ello resulta de utilidad una ponderación objetiva de la magnitud de los síntomas de acuerdo con la escala de síntomas gastrointestinales (GSRS) modificada, que incluye además un listado de síntomas extraintestinales [89].
- [3] Reproducir los síntomas tras la reintroducción de gluten en la dieta mediante una prueba de provocación doble-ciego controlada basada en la administración de gluten *versus* placebo durante una semana, y posteriormente, tras una semana de lavado, repetir la provocación mediante la administración de placebo *versus* gluten. Los estudios que han utilizado este sistema subrayan la elevada frecuencia de efecto «nocebo» (aparición de efectos secundarios desagradables e indeseables tras la administración de un compuesto farmacológicamente inerte, como consecuencia de las expectativas pesimistas del sujeto respecto a sus potenciales efectos adversos).
- [4] Se han propuesto numerosos biomarcadores potenciales para identificar pacientes con SG(T)NC; entre ellos la presencia de anticuerpos antigliadina de clase IgG, presentes entre el 25-50% de los casos en algunas series [131,132] y que se normalizan rápidamente tras la supresión del gluten en la dieta, o antigliadina de clase IgM [116] que resultarían más específicos. Otros biomarcadores que se han estudiado son los siguientes: a) células mononucleares de sangre periférica estimuladas con extracto de trigo (estimulan la secreción de la quimiocina CX-CL10) [133]; b) Medida de la densidad de mastocitos en la mucosa duodenal; c) Medición de proteínas séricas tales como sCD14 (niveles de CD4 soluble), proteínas ligadas a LPS (LBP) y/o niveles circulantes de FABP2 (un indicador de disrupción de la barrera epitelial y de translocación bacteriana en la mucosa intestinal) que descienden tras la retirada del gluten en pacientes con SG(T)NC; d) Zonulina (un indicador de permeabilidad intestinal), cuyos niveles séricos descienden en pacientes con SG(T)NC portadores de HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y/o DQ8 tras la retirada del gluten [134]; e) La presencia de anti-TG en el cultivo del aspirado duodenal o de depósitos subendoteliales de IgA en el cultivo de la mucosa duodenal en pacientes con SG(T)NC, HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y/o HLA DQ8 y aumento de LIE constituyen un subgrupo de pacientes que podrían evolucionar a EC [135,136]. Finalmente, una proporción variable de pacientes (26-96%) con SG(T)NC presentan un aumento de los LIE en la mucosa duodenal [93,112,115,130]. Estos linfocitos, sin embargo, no expresan el receptor de células T γ/δ que es un marcador típico de las células T presentes en la EC [112].
- 7) El tratamiento de la SG(T)NC se fundamenta, al igual que en la EC, en seguir una DSG teniendo en cuenta los siguientes postulados y recomendaciones:
- La DSG se basa en la exclusión del trigo y otros cereales como cebada, centeno, avena y *triticale*, debiendo ser reemplazados por arroz, maíz, alforfón (trigo sarraceno), mijo, teff y algunas variedades de avena identificadas “sin gluten”. También se pueden reemplazar por pseudocereales como la quinoa o el amaranto y legumbres como la soja. Algunos pacientes que se adhieren bien a la DSG pueden presentar exacerbación de los síntomas cuando consumen aditivos químicos, como glutamatos, sulfatos y nitratos, que desencadenan síntomas similares al SII [137,138].
 - Los efectos de ingestiones inintencionadas de pequeñas cantidades de gluten o los efectos de la contaminación cruzada no han sido bien establecidos en esta población, y, de hecho, es muy probable que el espectro de sensibilidad o intolerancia al trigo pueda variar de unos pacientes a otros [139].
 - La probabilidad de que los pacientes con SG(T)NC puedan tolerar de nuevo pequeñas cantidades de gluten con el paso del tiempo es un aspecto que requiere de estudios bien diseñados. Hasta el momento, la mayoría de los pacientes en quienes se ha reintroducido el gluten pasados 2 años desde su supresión, ha experimentado una recidiva sintomática [87-89,140-142].

Algoritmo de actuación ante sospecha de SG(T)NC en pacientes que evitan el gluten sin una evaluación médica previa



* Anti-TG2 (IgA)/EmA o anti-DGP.

** Los casos de enteritis linfocítica seronegativa se incluyen en el concepto de SG(T)NC salvo que se demuestre un patrón inmunofenotípico característico de EC en un linfograma intraepitelial.

Anti-TG2 (IgA): anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 de clase IgA; Anti-EmA: anticuerpos anti-endomisio ; Anti-DGP: anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada; EC: enfermedad celiaca; HLA: antígeno leucocitario humano; SG(T)NC: síndrome de intolerancia al trigo no celiaca

Fuente: i) Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G et al. How the diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) should be confirmed: the Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015; 18; 7: 4966-77. ii) Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell. Mol. Immunol.* 2013 Sep 10;10(5):383-92.