

Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual

Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM

Resumen

El trigo representa uno de los cereales que más se producen y consumen en todo el mundo debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas. El trigo, al igual que la cebada y el centeno, contienen gluten, molécula que potencialmente puede resultar tóxica para algunos individuos. Los trastornos relacionados con el gluten representan un reto diagnóstico-terapéutico en la actualidad porque incluyen enfermedades que pueden tener complicaciones y efectos nocivos para la salud, como la enfermedad celiaca, hasta situaciones puramente sintomáticas, como la sensibilidad al gluten no celiaca. Se necesita una alta sospecha clínica y el conocimiento e interpretación de las pruebas diagnósticas (serología, biopsias y pruebas genéticas) para tener un abordaje apropiado. En México se estima que 1% de la población padece enfermedad celiaca, 0.7% alergia al trigo y la sensibilidad al gluten no celiaca varía de 1 hasta 25% en poblaciones especiales (intestino irritable, dispepsia). En la actualidad los pacientes con enfermedad celiaca comprobada deben someterse a una estricta dieta sin gluten por el riesgo potencial de complicaciones. Asimismo, si bien se recomienda este tipo de dieta a los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca, la falta de apego sólo condicionará recaídas sintomáticas. Por otra parte, aunque existe gran disponibilidad de dietas que excluyen el gluten, éstas no se recomiendan para la población general o en casos en los que no esté establecido propiamente el diagnóstico de algunos de los trastornos relacionados con el gluten.

PALABRAS CLAVE: trigo, gluten, sensibilidad, alergia, enfermedad celiaca.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):487-502.

Gluten-related disorders: Current state.

Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM

Abstract

Wheat is one of the most produced and consumed cereals worldwide because of its simplicity to be cultivated in different climatic conditions, its nutritional value and its organoleptic characteristics. Wheat, as barley and rye, contains a molecule which can potentially be toxic to some individuals, the gluten. Today gluten-related disorders represent a diagnostic and therapeutic challenge as they include diseases that

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

Recibido: 30 de noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. José María Remes Troche
jose.remes.troche@gmail.com
joremes@uv.mx

Este artículo debe citarse como

Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):487-502.

can have complications and deleterious health effects such as celiac disease, to purely symptomatic situations such as non-celiac gluten sensitivity (NGCS). A high clinical suspicion, as well as knowledge in the interpretation of diagnostic tests (serology, biopsy and genetic testing) are required to have an appropriate approach. In Mexico it is estimated that 1% of the population suffers celiac disease, 0.7% wheat allergy and NGCS can vary from 1% to 25% in special populations (irritable bowel syndrome, dyspepsia). At present proven celiac disease patients must undergo a strict gluten-free diet for the potential risk of complications. On the other hand in patients with NGCS, although this type of diet is recommended, lack of adherence will only lead to symptomatic relapse. Moreover, although there is a great availability of gluten free diets and products, these are not recommended for the general population or in cases in who the diagnosis of some of the gluten-related disorders is not properly established.

KEYWORDS: wheat; gluten sensitivity; allergy; celiac disease

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

Correspondence

Dr. José María Remes Troche
jose.remes.troche@gmail.com
joremes@uv.mx

ANTECEDENTES

Los trastornos relacionados con el gluten representan una serie de afecciones desencadenadas por la ingestión de cereales y granos en individuos genéticamente susceptibles o con predisposición autoinmunitaria.¹ El trigo es uno de los cereales que más se producen y consumen en todo el mundo debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas. El trigo, al igual que la cebada y el centeno, contiene dos grupos de moléculas que pudieran inducir o desencadenar síntomas digestivos: 1) los carbohidratos no digeribles y proteínas.² El gluten representa cerca de 80% de las proteínas del trigo, mientras que el 20% restante está constituido por glucoproteínas que actúan como las enzimas inhibidores de alfa-amilasa y tripsina, y la lecitina. Además, durante su proceso digestivo, el trigo libera péptidos bioactivos que pueden tener actividad agonista de opioides, denominados exorfinas.³ El gluten y los otros compuestos están implicados en la patogénesis de los trastornos relacionados con su ingesta y

el espectro clínico es variado y a veces difícil de identificar.

¿Qué es el gluten?

El gluten es una glucoproteína presente principalmente en trigo, cebada y centeno.⁴ Está constituido por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características físico-químicas en: a) prolaminas (solubles en alcohol), b) gluteninas (solubles en ácido y álcalis débiles), c) globulinas y d) albúmina. La gliadina, principal estimulante antigénico en los pacientes con susceptibilidad genética para padecer la enfermedad celiaca, es una prolamina rica en glutamina y prolina y es la responsable de darle la elasticidad y textura a las harinas.⁵ Hasta ahora se ha considerado que las gluteninas son inocuas, aunque estudios recientes señalan que las de peso molecular elevado pueden exacerbar los síntomas en algunos enfermos celíacos. La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia natural de proteasas en el intestino humano, condiciona la formación de segmentos peptídicos de diferente tamaño que, en condicio-

nes apropiadas, son capaces de ejercer efectos nocivos en la mucosa del intestino.⁶ Algunos aumentan la permeabilidad intestinal, otros son citotóxicos o altamente inmunogénicos. De cualquier forma, deben atravesar la barrera intestinal para ejercer sus efectos nocivos. La liberación de zonulina, una proteína de las uniones apretadas de los enterocitos, aumenta la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de moléculas a la submucosa.^{4,5} En la lámina propia la gliadina reacciona con la transglutaminasa tisular (tTg-2) que la desamina cambiando su carga positiva a negativa, lo que le confiere mayor afinidad con la membrana celular de macrófagos y células dendríticas que la presentan a linfocitos CD4+/HLA DQ2/DQ8.^{4,5} El linfocito T activado estimula, a través de linfocinas, interferón y factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de la inflamación a miofibroblastos, que producen metaloproteínas y linfocitos B que elaboran anticuerpos específicos (anticuerpos antitransglutaminasa tisular, antiendomiso y antigliadina). El resultado final es la inflamación persistente de la mucosa con hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades en los pacientes con enfermedad celiaca.^{4,5}

Asimismo, se ha demostrado que la lecitina y los inhibidores de la tripsina-amilasa (ITA) pudieran inducir alteraciones en la permeabilidad intestinal y una respuesta innata aberrante (no alérgica) que genera síntomas gastrointestinales crónicos, en ausencia o además del daño generado por la gliadina.² Por último, algunos componentes del trigo o de otros granos pudieran desencadenar una respuesta asociada con IgE de forma sistémica produciendo una reacción de tipo alérgico.⁷

El espectro de los trastornos relacionados con el gluten

En la actualidad se reconocen varias afecciones asociadas con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, pero las más comunes son la

enfermedad celiaca y la sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca.^{8,9}

Enfermedad celiaca

Generalidades. La enfermedad celiaca, esprue celiaco o enteropatía sensible al gluten es una enfermedad que se caracteriza por absorción intestinal deficiente secundaria a la inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado causado por la exposición al gluten de la dieta, que afecta a individuos genéticamente predispuestos.⁸⁻¹⁰ Como se menciona en la definición, existen dos situaciones predominantes para la aparición de la enfermedad: la predisposición genética y el contacto con el antígeno (gluten y proteínas relacionadas).⁸⁻¹⁰ La asociación entre enfermedad celiaca y genes HLA clase II variedad DQ2 y DQ8 es bien conocida. El HLA-DQ2 se encuentra en 95% de los pacientes con enfermedad celiaca, mientras que el HLA-DQ8 en los restantes. Sin embargo, la prevalencia de HLA-DQ2 es alta en la población sana (25-30%), lo que sugiere que otros factores, distintos a los genes HLA, participan en la patogénesis.

El papel de los factores inmunológicos en la patogénesis de esta enfermedad es aún más complejo. Sin embargo, está bien documentado que la enfermedad celiaca tiene una franca asociación con otros padecimientos autoinmunitarios como la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y diabetes mellitus tipo 1, entre otras.⁸⁻¹⁰ Además, esta enfermedad se caracteriza por la producción de autoanticuerpos altamente sensibles y específicos, como los anticuerpos antigliadina (AAG), antiendomiso (AAE) y antitransglutaminasa tisular (AtTG).¹¹

Manifestaciones clínicas. El espectro clínico de la enfermedad celiaca es muy amplio, y si bien las manifestaciones gastrointestinales pueden

ser las más evidentes, existen manifestaciones extraintestinales que deben hacer sospechar la existencia de esta enfermedad (**Cuadro 1**). Estos casos con manifestaciones atípicas, potenciales o latentes son los que “están afuera” sin diagnóstico y con múltiples síntomas relacionados con una enfermedad con múltiples caras.⁸⁻¹⁰

En su forma típica, afecta a lactantes y preescolares y se hace aparente justo después de la ablactación con la introducción de cereales en la dieta, en la mayoría de los casos a los seis meses. Es común que el niño muestre incapacidad para ganar peso, anemia, anorexia, distensión abdominal y datos de deficiencias vitamínicas debido al síndrome de absorción intestinal deficiente condicionado por la atrofia de las vellosidades intestinales. Las evacuaciones son blandas, abundantes, fétidas y con esteatorrea.¹²

Los pacientes en los que se retrasa el diagnóstico tienen retardo en el crecimiento, talla baja, anemia por deficiencia de hierro y en casos extremos raquitismo. Algunas manifestaciones atípicas de esta enfermedad son la hipertransaminasemia, estomatitis aftosa recurrente, artralgias, defectos del esmalte dental y trastornos de la conducta, como depresión y problemas de aprendizaje. En los adolescentes y adultos las manifestaciones suelen ser más atípicas, con síntomas vagos e inespecíficos que parecen no tener relación con problemas del aparato digestivo. Por ejemplo, en un estudio realizado en Inglaterra casi la mitad de los pacientes que se diagnosticaron después de los 60 años habían tenido síntomas sugerentes de enfermedad celiaca 28 años antes de que se diagnosticara la enfermedad.¹³ La manifestación típica es con diarrea crónica y síndrome de absorción intestinal deficiente, astenia, adina-

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca

Hallazgos comunes o típicos	Hallazgos poco comunes, atípicos o infrecuentes	Afecciones asociadas	Complicaciones
Adultos Anemia por deficiencia de hierro Diarrea	Características generales Estatuta baja Pubertad tardía Características gastrointestinales Estomatitis aftosa recurrente Dolor abdominal recurrente Esteatorrea	Asociaciones establecidas Dermatitis herpetiforme Deficiencia de IgG A Diabetes mellitus tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmunitaria Síndrome de Sjögren Colitis microscópica Artritis reumatoide Síndrome de Down Nefropatía por IgA	Enfermedad celiaca resistente Enteropatía asociada con linfoma de células T Carcinoma de orofaringe, esófago y de intestino delgado Yeyunoileitis ulcerativa Esprue colagenoso
Niños Diarrea Distensión abdominal Retardo en el crecimiento	Características extraintestinales Anemia por deficiencia de ácido fólico Osteopenia y osteoporosis Hipoplasia del esmalte dental Deficiencia de vitamina K Hipertransaminasemia Trombocitosis Artralgias Polineuropatía Ataxia Epilepsia Infertilidad Abortos recurrentes Ansiedad y depresión Queratosis folicular Alopecia	Asociaciones posibles Enfermedad cardíaca congénita Pericarditis recurrente Sarcoidosis Fibrosis quística Hemosiderosis pulmonar Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria Enfermedad de Addison Lupus eritematoso sistémico Vasculitis Polimiositis Miastenia gravis Esquizofrenia	

mia, pérdida de peso y glositis. La esteatorrea indica enfermedad grave y extensa y es poco probable en los pacientes con afección limitada a la porción proximal del intestino delgado. Las anomalías hematológicas más comunes son: anemia microcítica por deficiencia de hierro (aunque puede haber también deficiencia de folatos y de vitamina B₁₂), cuerpos de Howell-Jolly y otras características de hipoesplenismo, así como prolongación de los tiempos de coagulación.

Pueden existir también problemas endocrinos, como talla baja, infertilidad primaria, abortos recurrentes, pubertad retrasada y menopausia temprana, osteopenia, osteoporosis y osteomalacia.

Aunque varias enfermedades se han asociado con la enfermedad celiaca, la más común es la dermatitis herpetiforme.⁹ Esta dermatosis se caracteriza por una erupción pápulo-vesicular pruriginosa. Las lesiones afectan predominantemente las superficies flexoras de codos y rodillas, pero pueden afectar también los glúteos, el sacro, la cara, el tronco y ocasionalmente alrededor de la boca. La mayoría de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen alteraciones histológicas en la mucosa del intestino delgado compatibles con enfermedad celiaca, aunque las manifestaciones clínicas son menos evidentes. La biopsia de piel muestra depósitos granulares de inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica. Esta erupción se alivia con la dieta sin gluten, aunque en algunos casos se requiere terapia oral con dapsona.

La gran variedad de manifestaciones clínicas implica que para establecer un diagnóstico debe tenerse un alto índice de sospecha. De acuerdo con el consenso de Oslo⁹ de las definiciones y términos relacionados con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, las variedades clínicas de la enfermedad celiaca son:

- A. *Enfermedad celiaca asintomática, subclínica o silente.* Estos sujetos sin síntomas frecuentemente son diagnosticados durante programas de escrutinio o pesquisas de la enfermedad y muchos de ellos son familiares de pacientes con enfermedad celiaca o condiciones de alto riesgo asociadas, como las enfermedades autoinmunitarias.
- B. *Enfermedad celiaca sintomática.* Individuos con manifestaciones clínicas, como distensión, dolor abdominal, diarrea o fatiga asociados con la ingesta de gluten y que tienen hallazgos histológicos característicos y serología positiva.
- C. *Enfermedad celiaca clásica o típica.* Individuos con manifestaciones gastrointestinales típicas, como diarrea, pérdida de peso y malabsorción, con anticuerpos positivos y biopsia diagnóstica. Estos pacientes frecuentemente tienen grados variables de desnutrición y deficiencias vitamínicas.
- D. *Enfermedad celiaca atípica.* Individuos con manifestaciones atípicas (pacientes con síntomas de intestino irritable, dispepsia, alteración de pruebas de función hepática) o extraintestinales (anemia, ataxia, infertilidad, osteoporosis, dermatitis herpetiforme) y que tienen alteraciones histológicas evidentes con serología positiva.
- E. *Enfermedad celiaca potencial.* Pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos y sin cambios histológicos característicos. Muchos de estos sujetos son familiares en primer grado de pacientes con diagnóstico ya establecido de enfermedad celiaca.
- F. *Enfermedad celiaca latente.* Pacientes con susceptibilidad genética, con anticuerpos

positivos pero sin manifestaciones clínicas o histológicas. De acuerdo con el consenso de Oslo,⁹ esta afección puede confundirse con la enfermedad celiaca potencial, por lo que se recomienda que este término ya no se utilice.

- G. *Enfermedad celiaca resistente.* Consiste en síntomas y malabsorción persistente con evidencia de atrofia a pesar de una dieta libre de gluten en los últimos 12 meses. Se reconocen en la actualidad dos variantes: la tipo I se caracteriza porque los fenotipos de los linfocitos intraepiteliales son normales, mientras que la tipo II se distingue por tener clonas aberrantes (no expresan CD3, CD4 ni CD8) y puede entonces asociarse con la aparición de linfomas.

Sensibilidad al gluten no celiaca

La sensibilidad al gluten no celiaca es una afección mal definida que agrupa a personas con síntomas similares a los del síndrome de intestino irritable y que carecen de los marcadores serológicos y de la predisposición genética que caracteriza a la enfermedad celiaca.¹ De acuerdo con el consenso de Oslo,⁹ el término sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) implica síntomas gastrointestinales que son precipitados por la ingesta de gluten en sujetos a los que se les ha excluido el diagnóstico de enfermedad celiaca mediante serología e histología. Esta afección, a diferencia de la enfermedad celiaca, se visualiza como una enfermedad sintomática en la que no existe ningún riesgo y ninguna complicación; sin embargo, se desconoce cuál es el efecto de la exclusión del gluten de la dieta a largo plazo en estos pacientes (**Cuadro 2**). Parece ser más frecuente (6% de la población) que la enfermedad celiaca y aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, se han descrito alteraciones en la permeabilidad intestinal y producción de interleucinas y otras citocinas

que sugieren, a diferencia de lo demostrado en personas con enfermedad celiaca, la participación preponderante de la inmunidad innata.¹⁴ Es posible que además del gluten, otras proteínas presentes en los cereales, como los inhibidores de la tripsina-amilasa, la lecitina y las exotoxinas sean responsables de esta enfermedad.^{15,16} Los inhibidores de la tripsina-amilasa tienen la capacidad de activar a linfocitos reguladores TLR4, lo que sugiere que la respuesta inmunitaria innata en el intestino delgado juega un papel fundamental en la inflamación y alteración de la permeabilidad intestinal de los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca.

El papel protagónico del gluten en la aparición de síntomas, sobre todo en las personas con sensibilidad al gluten no celiaca, ha provocado un crecimiento desmedido de la industria de alimentos libres de gluten que la ha convertido en una de las más rentables y lucrativas del mundo, sin justificación alguna.¹⁷ El conocimiento de que algunas personas tienen síntomas abdominales cuando consumen productos con gluten, pero sin criterios para integrar el diagnóstico de enfermedad celiaca, ha motivado numerosas reuniones con la idea de clasificar, de manera más apropiada, a los trastornos relacionados con la ingesta de gluten. En este grupo de enfermos, la sensibilidad al gluten no celiaca ha ido ganando un sitio importante. Por un lado, parece ser más frecuente que la enfermedad y, por el otro, es una fuente importante de ingresos porque personas sin una clara necesidad consumen productos libres de gluten.¹⁸

Alergia al trigo

La alergia al trigo es una afección mucho menos frecuente y se caracteriza por una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE que se distingue por la aparición de síntomas gastrointestinales, manifestaciones dermatológicas y sistémicas que, incluso, pudieran ser desencade-

Cuadro 2. Diferencia entre enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca

	Enfermedad celiaca	Sensibilidad al gluten no celiaca
Patogénesis	Autoinmunitaria (inmunidad adaptativa)	Reacción inmunológica no esclarecida, probablemente innata, reacción a otros compuestos diferentes al gluten
HLA	HLA DQ2/DQ8 (95% de los casos)	Desconocido
Auto anticuerpos		
Transglutaminasa tisular	++	--
Endomisiales	++	--
Gliadinas	++	Pueden estar positivos
Hallazgos histológicos	Linfocitosis intraepitelial, atrofia variable a severa	No existe enteropatía (ni atrofia ni linfocitosis)
Tiempo transcurrido entre la exposición al gluten y los síntomas	Semanas a años	Horas a días
Síntomas	Intestinales, extra intestinales, atípicos (Cuadro 1)	Dolor, distensión abdominal, a veces se confunde con síndrome de intestino irritable, fatiga, mente nublada

nadas por otros componentes del trigo diferentes al gluten.⁷ Esto es mucho menos común y se estima que ocurre en 0.1% de la población mundial (menos de 300,000 pacientes).⁷ Como en todas las alergias, la sensibilización antigénica ocurre desde el nacimiento y la fisiopatológica radica en reacciones cruzadas entre alérgenos, basófilos y mastocitos mediadas por IgE.

Epidemiología de los trastornos relacionados con el gluten en México

La población mexicana es una población muy especial, porque está compuesta en su mayoría de mestizos que tienen una proporción de genes en 56% de indígenas nativos de América, 40% caucásicos y 4% afroamericanos.¹⁹ En 2006 se reportó el primer estudio poblacional de detección serológica de enfermedad celiaca en suero de donadores de sangre sanos en México (n=1,009), demostrando una inesperada prevalencia alta de positividad para tTGA-IgA (3%).²⁰ Dos estudios posteriores demostraron que probablemente la prevalencia real varía entre 0.7

y 1% (IC95%, 1.6-3.2%).^{21,22} Un estudio más reciente de nuestro grupo encontró que 0.9% de la población mexicana puede tener enfermedad celiaca,²³ de manera que se estima que entre 800,000 y 1,000,000 de personas en México tienen enfermedad celiaca y pudieran beneficiarse de una dieta libre de gluten. Se considera que existen poblaciones susceptibles o grupos de alto riesgo de padecer enfermedad celiaca.

En México se ha determinado que 6% de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1,²⁴ 9% de los niños con diabetes mellitus tipo 1,²⁵ 3.5% de mujeres con infertilidad,²⁶ 3% de los pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable²⁷ e incluso 23% de los niños con síndrome de Williams-Beuren²⁸ padecen enfermedad celiaca.

Asimismo, la sensibilidad al gluten sin enfermedad celiaca es mucho más frecuente y se estima que entre 10 y 25% de la población pudiera tener síntomas relacionados con la ingesta de gluten clasificables como sensibilidad al gluten

sin enfermedad celiaca.^{1,4,5} En dos trabajos realizados por nuestro grupo, en sujetos con síntomas de síndrome de intestino irritable (n=336) y dispepsias (n=100) se estimó que la prevalencia de sensibilidad al gluten sin enfermedad celiaca fue de 24 y 25%, respectivamente.^{29,30}

En un estudio reciente, realizado en 1,238 sujetos de una población del estado de Sinaloa, mediante un cuestionario autoadministrado (sin valoración por serología ni diagnóstico médico) se estableció que 12% (10-13.5%) de los sujetos tenían reacciones adversas al ingerir gluten, pudiendo ser 0.7% alérgicos al gluten, 0.08% padecer enfermedad celiaca y 1% sufrir sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca.³¹

Diagnóstico

Respecto al diagnóstico de los trastornos relacionados con el gluten es claro que en cuanto a la enfermedad celiaca la piedra fundamental es la serología y los hallazgos histológicos. En la actualidad el diagnóstico de enfermedad celiaca debe sustentarse en el cuadro clínico, los hallazgos histológicos y la positividad a los anticuerpos asociados con la enfermedad. Los marcadores más utilizados en la actualidad son: a) anticuerpos antigliadina, b) anticuerpos antiendomiso y anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Hace algunos años, los anticuerpos antigliadina (IgA e IgG) fueron útiles para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca y para vigilar la respuesta al tratamiento dietético. Sin embargo, actualmente no se recomienda su uso debido a su baja especificidad, además de que existen pruebas con mayor capacidad diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso IgA es de 85-98% y 97-100%, respectivamente.^{11,32} Sin embargo, esta técnica resulta ser laboriosa, costosa y poco accesible, por lo que actualmente se considera a los anticuerpos antitransglutaminasa tisular la prueba más útil para diagnosticar enfermedad

celiaca.³² Esta prueba es más fácil de realizar, menos costosa y más accesible que las técnicas de inmunofluorescencia para detectar anticuerpos antiendomiso. Un hecho relevante que debe tomarse en cuenta cuando se desea establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca mediante ensayos serológicos que se basan en anticuerpos IgA es que una baja proporción de pacientes (2-5%) son deficientes de IgA; de manera que puede haber resultados falsos negativos. En estos casos se sugiere la realización de pruebas basadas en IgG, ya sea anticuerpos antigliadina, anticuerpos antiendomiso o anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

Hace poco se desarrollaron pruebas de nueva generación que permiten detectar péptidos deaminados sintéticos derivados de la gliadina que han demostrado tener mejor rendimiento diagnóstico que las pruebas anteriormente descritas.³³ Incluso las recomendaciones actuales sugieren combinaciones de pruebas que pudieran dar una certeza diagnóstica muy alta, por ejemplo IgA a-tTG + IgG a-DGP, que pudieran, incluso, evitar las biopsias duodenales.³⁴

Aunque se han descrito imágenes endoscópicas características, la principal utilidad de la panendoscopia es la toma de biopsias del duodeno. Ni la atrofia de las válvulas ni el aspecto festonado o saburral de la segunda porción del duodeno tienen la suficiente sensibilidad y especificidad para por sí solos establecer la posibilidad diagnóstica de enfermedad celiaca.

Las alteraciones histológicas de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad celiaca no tratada se caracterizan por aplanamiento de la mucosa con reducción en la altura de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. El espesor de la mucosa da la apariencia de estar engrosada debido a las criptas hiperplásicas y a la infiltración de la lámina propia por linfocitos intestinales y células plasmáticas. Otro hallazgo

característico es la infiltración intraepitelial por linfocitos intestinales. Debido al espectro clínico tan amplio en la actualidad se considera a la clasificación de Marsh-Oberhuber³⁵ la mejor forma de establecer el diagnóstico histopatológico de enfermedad celiaca (**Cuadro 3**).

Estudios de grandes poblaciones de pacientes celiacos han puesto en evidencia que 92 a 95% de los celiacos tienen el HLA-DQ2 (codificado por los alelos DRA1*0501, DQB1*0201), asociado con DR3 o DR5/DR7.³⁶ Los que no tienen este HLA son DR4/DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03, DQB1*03). Los escasos pacientes no DQ2 ni DQ8 tienen algún alelo de susceptibilidad, por lo que en la enfermedad celiaca la asociación con HLA es absoluta. No obstante, menos de 2% de las personas que portan este HLA padecen enfermedad celiaca, por lo que los genes HLA DQ2, DQ8 son necesarios, pero no suficientes, para la aparición de la enfermedad celiaca. La determinación de HLA en pacientes con enfermedad celiaca tienen un alto valor predictivo negativo, de manera que no tener el HLA DQ2 o DQ8 permite excluir la enfermedad celiaca con 99% de certeza.

La **Figura 1** muestra un algoritmo propuesto para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad celiaca. Asimismo, para el diagnóstico de sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca

y alergia al trigo es importante descartar que exista la enfermedad celiaca con base en estudios serológicos. Sin embargo, algunos pacientes que sufren sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca puede tener anticuerpos antigliadina positivos, pero siempre tendrán anticuerpos anti-tiendomisio y anticuerpos antitransglutaminasa tisular negativos.^{1,8,9} En términos histológicos los pacientes con sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca no tienen atrofia de vellosidades ni linfocitosis intraepitelial, pero se ha descrito que en estos casos la eosinofilia duodenal pudiera ser un hallazgo característico. En la **Figura 2** se propone un algoritmo diagnóstico para establecer el diagnóstico diferencial entre enfermedad celiaca, sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca y alergia al trigo.

Tratamiento

Beneficios y riesgos de una dieta sin gluten en enfermedad celiaca

No queda duda que todo sujeto con diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca debe someterse a una dieta estricta libre de gluten porque se ha demostrado que esto disminuye deficiencias nutricionales (por ejemplo, anemia por deficiencia de hierro), osteoporosis e incluso evita la aparición de neoplasias gastrointestinales, en especial los linfomas. Evidentemente existe alivio de los síntomas

Cuadro 3. Clasificación histopatológica de Marsh-Oberhuber para diagnóstico de enfermedad celiaca

Tipo Marsh	LIE/100 enterocitos-yeyuno	LIE/100 enterocitos-duodeno	Hiperplasia de criptas	Vellosidades
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	Incrementado	Normal
3a	>40	>30	Incrementado	Atrofia leve
3b	>40	>30	Incrementado	Marcada atrofia
3c	>40	>30	Incrementado	Atrofia completa

LIE: linfocitos intraepiteliales.

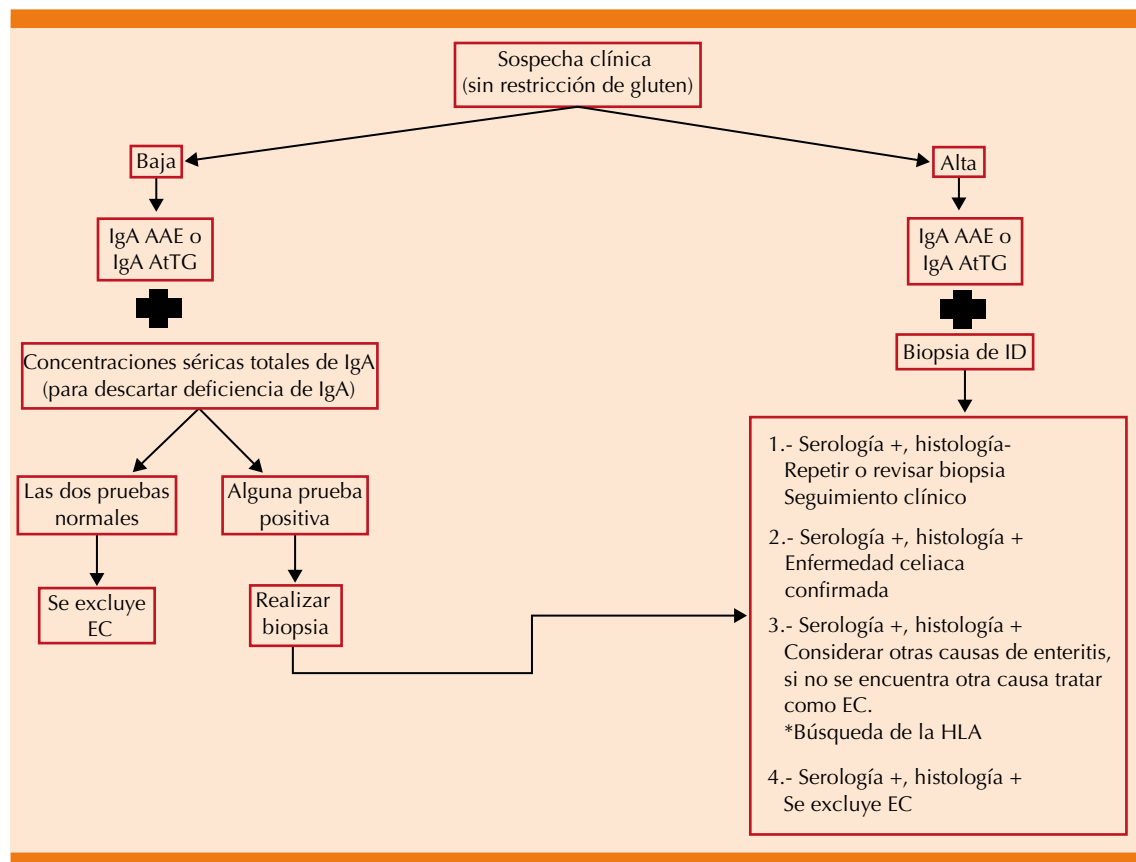


Figura 1. Algoritmo propuesto para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad celiaca. AAE: anticuerpos antiendomisio; AtTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; EC: enfermedad celiaca.

e incluso de algunas manifestaciones extra-intestinales o condiciones asociadas con la enfermedad celiaca. Incluso existe evidencia de que, contrario a lo que se piensa, los pacientes con enfermedad celiaca después de dejar el gluten aumentan de peso y de índice de masa corporal.^{37,38} Hace poco se describió que los pacientes con enfermedad celiaca que incrementan peso tienen riesgo de síndrome metabólico después de un año de llevar la dieta.³⁹ Aunque el mecanismo de por qué sucede es debatible (al menos parece que estos pacientes con enfermedad celiaca regresan a un estado de mejoría basal que los pone en riesgo de síndrome metabólico igual que la población

general), la dieta sin gluten es imperativa para los pacientes con enfermedad celiaca.

La piedra angular en el tratamiento de la enfermedad celiaca es el apego estricto a una dieta libre de gluten. Sin embargo, iniciar este tratamiento implica una modificación importante al estilo de vida de los individuos afectados (en especial si se trata de niños o adolescentes) y de los familiares cercanos. La presencia del gluten en los alimentos produce la textura blanda y suave que caracteriza al pan y sus derivados, de manera que los alimentos sin gluten son duros y a veces difíciles de masticar. Tratar de mantener una dieta sumamente restrictiva puede llegar a ser costosa, sobre todo si se consumen

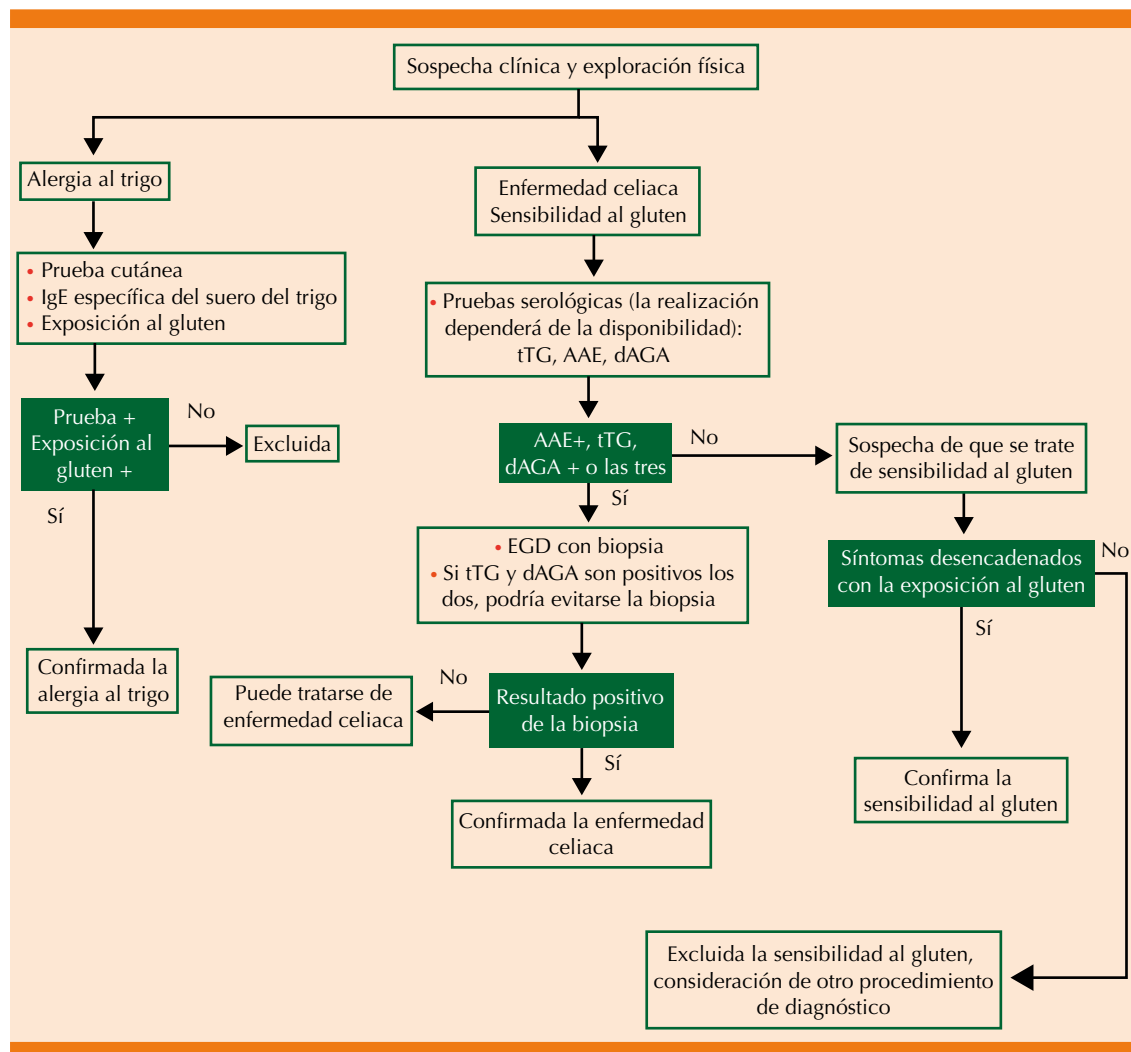


Figura 2. Abordaje de los trastornos relacionados con el gluten.

AAE: anticuerpos antiendomisio; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; dAGA: anticuerpos contra el péptido deaminado de gliadina.

productos comerciales catalogados como “libres de gluten”. En los últimos 10 años la industria procesadora de alimentos ha intentado producir una amplia variedad de alimentos de buena calidad “libres de gluten”. Sin embargo, esta opción, además de ser costosa, no está disponible en la mayor parte de los países subdesarrollados. El hecho de someter a los pacientes a una dieta de exclusión puede condicionar el sentimiento de exclusión social y los individuos pueden sentirse

emocionalmente susceptibles. Una buena idea es tratar de involucrar a otros miembros de la familia en este tipo de dieta.

Con frecuencia los clínicos no son capaces de decir al paciente qué debe contener una dieta libre de gluten, de manera que la mayoría de estos pacientes son referidos con nutriólogos clínicos. Después de un periodo de ajuste, la mayoría de las personas son capaces de manejar

bien su dieta sin ningún problema. Cerca de 70% muestra alivio de los síntomas después de dos semanas de tratamiento, aunque las alteraciones histológicas persisten por varios meses (dos a tres meses).^{8,9,15} En los niños la mejoría histológica es tal que la mucosa duodenal se recupera *ad integrum*; sin embargo, en los adultos casi la mitad muestra mejoría parcial. La principal causa de falta de mejoría es el poco apego a la dieta. Si a pesar de un seguimiento dietético apropiado no existe respuesta clínica, será necesario descartar otras posibilidades de diagnóstico. Algunos aspectos importantes en el manejo dietético de la enfermedad celiaca son:

- Aunque es fácil evitar los alimentos que obviamente contienen gluten (como panes, cereales, etc.), el gluten puede estar presente en algunos productos que parecen inocentes. Por ejemplo, comúnmente se agrega gluten en la preparación de productos con la finalidad de darles una consistencia blanda y más agradable, como el caso de los helados o las salsas.
- Debe buscarse intencionadamente en la etiqueta de los alimentos la presencia de gluten, en especial en los que se van a consumir por primera vez.
- La mayor parte de las bebidas alcohólicas no contienen gluten, a excepción de la cerveza y el *whisky*.
- Comer fuera de casa puede representar problemas, a menos que se especifique que se tiene la enfermedad y se evite la contaminación de los alimentos con gluten.
- Debe evitarse el consumo de avena en los pacientes con diagnóstico reciente. Sin embargo, la mayoría tolera cantidades pequeñas de este cereal (hasta 50 gramos al día) sin producir una respuesta inmunitaria.

- Inicialmente es prudente evitar los productos lácteos porque los pacientes tienen deficiencia de lactasa secundaria a la atrofia intestinal. Después de tres a seis meses pueden reintroducirse estos alimentos.

Además de la dieta, los pacientes de diagnóstico reciente con datos de malabsorción grave deben recibir hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D. La administración de medicamentos inmunosupresores se reserva para casos resistentes y de difícil manejo.^{8,9} Los corticoesteroides (ya sea prednisona o prednisolona) pueden ser efectivos para controlar los síntomas en los pacientes con desnutrición grave que tienen hipoalbuminemia secundaria a enteropatía perdedora de proteínas o diarrea grave asociada con deshidratación, acidosis e hipocalcemia (crisis celiaca). Otra indicación rara es el choque anafiláctico después de que el enfermo recibe un reto con gluten.

Beneficios y riesgos de una dieta sin gluten en sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca, alergia al gluten y en población general

En el caso de los pacientes con alergia al trigo, la recomendación dietética es la exclusión de la dieta no nada más de gluten, sino también del trigo. En los pacientes con sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca, si bien no existen complicaciones crónicas ni mortalidad asociada, la dieta se recomienda para el alivio de los síntomas y en estos casos el apego, aunque no es estricto, dependerá de la frecuencia e intensidad de los síntomas.

Las dietas libres de gluten han adquirido mucha popularidad en los últimos años y la gama de alimentos sin gluten cada vez es más amplia en el mercado. Algunas celebridades han contribuido de gran manera en hacer más visibles estos productos y los posibles beneficios que pueden tener en la alimentación, incluida la pérdida de

peso. Pero, hasta qué punto es recomendable la dieta sin gluten, ¿sería una moda o una necesidad? Lo que es un hecho es que entre 2004 y 2011 el mercado para la venta de los productos libres de gluten creció anualmente cerca de 28%; las ventas alcanzaron cerca de 2.6 mil millones de dólares en 2012.¹⁶ Curiosamente las ventas se han incrementado en los sujetos que creen que tienen síntomas asociados con la ingesta de gluten, pero sin ser necesariamente pacientes con enfermedad celiaca, y por creer que una dieta sin gluten es más sana. A pesar de que se considera que una dieta sin gluten es más sana, la evidencia que apoyó esto es muy escasa y sólo sería válida en el caso de los pacientes con enfermedad celiaca. En algunos casos, los productos sin gluten pueden llegar a aportar más calorías o grasa en comparación con sus versiones con gluten. Asimismo, se debe considerar que la adopción de una dieta sin gluten sin enfermedad celiaca puede ser deficiente en diferentes aspectos y originar consecuencias negativas para la salud. Por ejemplo, sabemos que el trigo y otros cereales contienen almidones de tipo fructano, como la oligofructosa y la inulina, los cuales son benéficos para la creación de una microbiota saludable, ya que estos compuestos interactúan con las bacterias intestinales en el colon y pueden proteger el intestino contra afecciones inflamatorias y cardiovasculares e incluso contra algunos tipos de cáncer. El trigo es el cereal más consumido en Estados Unidos y aporta aproximadamente 70 y 78% de la oligofructosa e inulina, respectivamente, en las dietas típicas de América del Norte.^{40,41} Los carbohidratos no digeribles derivados del trigo disminuyen la glucemia posprandial y la insulinemia, reducen los triglicéridos en ayunas y disminuyen el peso corporal. La oligofructosa mejora el estado inmunológico, el metabolismo de los lípidos y la absorción de vitaminas y minerales.⁴²

Así pues, la dieta libre de gluten puede no ser adecuada para todos, ya que este tipo de dieta requiere un gran control para que no sea deficiente

en granos enteros y fibra, consecuentemente en prebióticos, ya que al eliminar granos de trigo, avena, cebada y centeno podría ocasionarse deficiencia de hierro, cinc, vitaminas del complejo B, ácido fólico y niacina.⁴³ En consecuencia, una persona que tiene baja ingesta de fibra tiene mayor probabilidad de aumentar de peso y desfavorecer su salud gastrointestinal (aumenta la probabilidad de estreñimiento) e incluso mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.⁴⁴

Un grupo que ha utilizado una dieta sin gluten para el control de los síntomas digestivos son los pacientes con síndrome de intestino irritable. Contrario a lo que se piensa, más que el gluten y los componentes del trigo la mayoría de estos pacientes mejoran cuando dejan de comer fructosa, oligosacáridos, disacáridos, maltodextrinas y polioles.⁴⁵ Por lo que evitar el gluten en esta población de sujetos pudiera tener más riesgos que beneficios. Recientemente se describió que consumir una dieta sin gluten puede modificar la microbiota intestinal produciendo así efectos nocivos. En un estudio de 10 voluntarios sanos que consumieron una dieta libre de gluten durante un mes se demostró que hubo disminución significativa de bifidobacterias, lactobacilos, *Clostridium lituseburense* y *Faecalibacterium prausnitzii* y un aumento significativo de enterobacterias y *E. coli*.⁴⁶ Contrario a este estudio, el aumento de la ingesta de trigo de grano entero se ha asociado con el incremento en microbiota que se reconoce causa efectos benéficos en la salud. Por ejemplo, en un ensayo doble ciego, aleatorizado, cruzado, consistente en dos dietas de tres semanas (con un periodo de lavado de dos semanas en el medio), 31 mujeres y hombres sanos añadieron a su dieta ya sea 48 g/día de grano entero de trigo al 100% o 48 g/día de cereal con salvado de trigo. Después de tres semanas de la dieta suplementada con 48 g/día de grano entero de trigo en el desayuno la concentración de bifidobacterias aumentó en 10%. La adición de salvado de trigo a las dietas habituales de los

sujetos no tuvo ningún efecto. El 100% de grano entero de trigo y el salvado de trigo aumentaron el número de lactobacilos en muestras fecales.⁴⁷

Por último, el gluten también puede estimular el sistema inmunitario en los seres humanos. Esto puede deberse, en parte, al muy alto contenido de glutamina del gluten (aproximadamente 40% de los aminoácidos totales). Se ha descrito que la suplementación con glutamina, por ejemplo, disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes después de cirugía.⁴⁸ En un pequeño estudio de nueve voluntarios sanos, cinco sujetos recibieron 3 g/día de hidrolizado de gluten de trigo durante 6 días y después de esto la actividad de las células asesinas naturales (NK) se incrementó significativamente (aproximadamente de 6 a 57%) en los cinco sujetos que recibieron el hidrolizado de gluten de trigo, pero no en los sujetos controles.⁴⁹ El aumento en la actividad las células NK mejora la vigilancia inmunitaria contra tumores e infecciones.

CONCLUSIONES

Los trastornos relacionados con el gluten representan un reto diagnóstico-terapéutico en la actualidad ya que incluyen enfermedades que pueden tener complicaciones y efectos nocivos para la salud, como la enfermedad celiaca, hasta situaciones puramente sintomáticas como la sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca. Se necesita una alta sospecha clínica y el conocimiento e interpretación de las pruebas diagnósticas para tener un abordaje apropiado. En la actualidad los pacientes con enfermedad celiaca comprobada deben someterse a una estricta dieta sin gluten, mientras que en los pacientes con sensibilidad a gluten sin enfermedad celiaca, si bien se recomienda este tipo de dieta, la falta de apego sólo condicionaría recaídas sintomáticas. Asimismo, aunque existe una gran disponibilidad de dietas que excluyen el gluten, éstas no se recomiendan

para la población general o en casos en los que el diagnóstico de algunos de los trastornos relacionados con el gluten no esté establecido propiamente.

Conflictos de interés

El Dr. José María Remes-Troche es miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Almirall. Ponente para Takeda, Asofarma, Alfa-Wasserman, Almirall y Astra-Zeneca.

Financiamiento

Este trabajo fue realizado con el apoyo del CONACYT con el Fondo S000820151, proyecto 262023.

REFERENCIAS

1. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148(6):1195-204.
2. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015;148(6):1158-74.
3. Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. Other dietary confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis* DOI 371401.
4. Piezak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. *JPEN J Parental Enteral Nutr* 2012;36(suppl 1):68S-75S.
5. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(Suppl 1):S7-9.
6. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012 20;367(25):2419-26.
7. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015;148(6):1120-31.
8. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839-5.
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
10. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015 May;148(6):1175-86.
11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical

- guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013 May;108(5):656-76.
12. Sotelo Cruz N, Calderón de la Barca AM, Hurtado Valenzuela JG. Celiac disease in children from the northwest of Mexico: clinical characteristics of 24 cases. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(4):211-8.
13. Gray AM, Papanicolaou N. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of celiac disease: results of a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010;10:105.
14. 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;12:85.
15. Sanders DS, Aziz, I. Non celiac wheat sensitivity: Separating the wheat from the chaff. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1908-1912.
16. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadji-vassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
17. Marcason W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc* 2011;111(11):1786.
18. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, Bratlie JE, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2013;108:842-850.
19. Lisker R, Perez-Briseno R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990;62:791.
20. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697-700.
21. Valcarce-Leon JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 7):S96.
22. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006;130(suppl 2):A-668.
23. Remes-Troche JM, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: an update. *Am J Gastroenterol* 2013;108(2):283-4.
24. Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodríguez-Vallejo F, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican Mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):460-5.
25. Worona L, Coyote N, Valencia P. Prevalencia de la enfermedad celiaca en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I del Hospital Infantil de México. *Rev Mex Gastroenterol* 2009; 74(Supl 2):67.
26. Remes-Troche JM, Sánchez-Vargas LA, Ríos-Gálvez S, González-Sicilia E, et al. Escrutinio de enfermedad celiaca en pacientes con diagnóstico previo de infertilidad. un estudio prospectivo en población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78 Supl 2:27-30.
27. Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, Azamar-Jacome AA, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(7):994-1000.
28. Sánchez-Maza YJ, Ríos-Gálvez S, Aedo-Garcés MR, Meixueiro-Daza A, et al. Enfermedad celiaca y síndrome de Williams-Beuren. Estudio de la Primera Cohorte de Pacientes Mexicanos y sus Familiares. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(Supl 2):31-62.
29. Remes-Troche JM, Aedo-Garcés MR, Azamar-Jacomé AA, Vivanco M, Meixueiro-Daza A, Roesch-Dietlen F, et al. Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) en pacientes con dispepsia no investigada. un análisis prospectivo mediante serología y biopsia duodenal. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(Supl 2):31-62.
30. Treviño-Torres LE, Aedo-Garcés MR, Azamar-Jacomé AA, Vivanco M, et al. Prevalencia de sensibilidad a la lactosa y al gluten en pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable de acuerdo a criterios de Roma III. *Rev Gastroenterol Méx* 2012;77(Supl 3):32.
31. 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 21;7(7):6000-15.
32. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015;3(2):106-20.
33. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-1117.
34. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010 7;16(25):3144-52.
35. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185e94.
36. Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D. Immunogenetic pathogenesis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(7):36.
37. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. Body mass index in celiac disease. Beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(4): 267-271.
38. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2356-2359.

39. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(4):352-9.
40. van Loo J, Coussement P, de Leenheer L, Hoebeigs H, Smits G. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35(6):525-552.
41. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, Ahuja JKC. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J Nutr* 1999;129(7 suppl):1407S-1411S.
42. Harris KA, Kris-Etherton PM. Effects of whole grains on coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(6):368-376.
43. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V, et al. Effect of wheat bran on serum lipids: Influence of particle size and wheat protein. *J Am Coll Nutr* 1999;18(2):159-165.
44. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Augustin LS, et al. High-protein diets in hyperlipidemia: Effect of wheat gluten on serum lipids, uric acid, and renal function. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):57-63.
45. Biesiekirski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-328.
46. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009;102(8):1154-1160.
47. Costabile A, Klinder A, Fava F, Napolitano A, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A double blind, placebo-controlled, crossover study. *Brit J Nutr* 2008;99(1):110-120.
48. Novak F, Heyland DK, Avenall A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30(9):2022-2029.
49. Horiguchi N, Horiguchi H, Suzuki Y. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69(12):2445-2449.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.