



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

# Trastornos relacionados con la ingesta de gluten

L. Uscanga

*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"*

Recibido el 26 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

Durante los últimos años ha existido gran interés por los problemas que la ingesta de gluten ocasiona no sólo a los enfermos con enfermedad celiaca (EC) sino a otros grupos de pacientes (síndrome de intestino irritable) o personas sin enfermedad demostrable [sensibilidad a gluten no celiaca (SGNC)] que consideran que su consumo es dañino para la salud. El impacto es tan grande que en una publicación reciente el Dr. Alessio Fasano señaló que de acuerdo con estudios recientes se estima que en 1 año alrededor de 100 millones de norteamericanos consumirán alimentos libres de gluten. La cifra es impresionante si se toma en cuenta que en sentido estricto no más de 1%, cifra que equivale a la prevalencia de EC, requiere una dieta restrictiva.

Los estudios sobre trastornos relacionados con la ingesta de gluten abundaron en la DDW. A continuación hago una selección de los que considero más relevantes.

La búsqueda intencionada de casos se ha propuesto como la alternativa de diagnóstico más útil. Los familiares de los enfermos celiacos se incluyen entre la población con mayor riesgo y por tanto son candidatos a tamizaje. Lo que no se menciona en las guías clínicas es si el riesgo es el mismo en cualquier miembro de la familia. Singh P. y cols. realizaron un meta-análisis con todas las publicaciones que tuvieran la palabra clave "Enfermedad Celiaca", "Familiares de primer orden" y "Familia". Encontraron 649, de las que sólo 49 llenaron los criterios de selección. La prevalencia de autoanticuerpos, determinada por la positividad de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-tTg) o anti-endomisio (anti-EM), en 13,621 familiares de primer grado (FPG) fue

de 7.6% (IC 95%: 7.1-8%). El diagnóstico de EC (serología y biopsia) se estableció en 735 de 10,183 FPG incluidos en 39 estudios (prevalencia: 8.1%, IC 95%: 6.8-9.5%). La frecuencia de EC fue mayor entre hermanas que entre hermanos (18.8 vs. 12.1%,  $p = 0.06$ ) y las hijas mostraron mayor riesgo que los hermanos (18.6 vs. 12.1%,  $p = 0.03$ ). La prevalencia de EC en familiares de segundo grado fue de 2.3%. La frecuencia de EC estratificada por riesgos quedó de la siguiente manera: hermanas e hijas 1 en 6, hijos 1 en 8, hermanos 1 en 10 y padres 1 en 22.<sup>1</sup>

A pesar de los avances en los métodos de diagnóstico, la mayoría de los enfermos celiacos permanecen ocultos en el Iceberg Celiaco. Las explicaciones para este fenómeno que se ha reportado en todo el mundo varían pero quizá la más importante es la baja sospecha clínica. Vavricka y cols. realizaron un extenso estudio sistemático en un grupo no seleccionado de enfermos con EC en Suiza. Su objetivo era conocer los motivos del retraso en el diagnóstico. El análisis se hizo comparando los periodos transcurridos entre el inicio de síntomas y la primera consulta (retraso atribuido al paciente) y entre la primera consulta y el diagnóstico definitivo (retraso atribuido al médico). Evaluaron 1,637 casos (76% mujeres; edad media 41.1 años; edad media al diagnóstico 31 años). Encontraron un retraso en el diagnóstico de EC de 72.1 meses (mediana 18, IQR 4-72) que se atribuyó por igual a pacientes (39.5 meses, mediana 3, IQ 0-24) y médicos (39.6 meses, mediana 4, IQR 0-28). La edad promedio al diagnóstico fue similar entre mujeres y hombres (30.8 vs. 31.1 años). El tiempo al diagnóstico de EC fue de forma

global mayor en mujeres que en hombres (76.1 vs. 56.4,  $p = 0.026$ ) y, de manera interesante, atribuible más a los médicos que a las enfermas (43.5 vs. 25.1,  $p < 0.001$ ). El retraso en el diagnóstico fue mayor en personas con 30 años o más y se asoció con una mejoría clínica más lenta.<sup>2</sup> Páez y cols. compararon las características clínicas y el tiempo que tomó establecer el diagnóstico de EC en 101 adultos atendidos en un centro de referencia. Los enfermos fueron categorizados de acuerdo con si tenían ( $n = 52$ ) o no ( $n = 49$ ) síntomas de tubo digestivo. En cada caso evaluaron variables demográficas, índice de masa corporal, hemoglobina, hematocrito, ferritina, hierro, vitamina B12, folatos, 25-OH vitamina D, TSH, AST y ALT. El tiempo, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo fue significativamente mayor en los enfermos sin síntomas de tubo digestivo (42 vs. 2.3 meses,  $p < 0.001$ ). Los enfermos sin molestias digestivas tuvieron más anemia, alteraciones tiroideas y óseas que los sujetos celíacos con síntomas típicos.<sup>3</sup>

Aprovechando la seroteca del Sistema de Vigilancia Médica del Departamento de Defensa Norteamericano, investigadores de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, analizaron la evolución de los autoanticuerpos celíacos (anti-tTg y anti-EMA) antes del diagnóstico definitivo de la enfermedad. El informe es preliminar e incluyó a 100 personas con EC. En cada caso analizaron la existencia previa de autoanticuerpos en sueros tomados desde que cada individuo ingresó al servicio militar (muestra más tardía) y a los 4 y 2 años antes de que se estableciera el diagnóstico de EC. Los resultados son interesantes: 66 de los 100 enfermos tuvieron al menos un autoanticuerpo positivo en promedio 8.8 años antes del diagnóstico definitivo (un caso 19.9 años antes). De manera interesante demuestran que 6 de los 44 que inicialmente fueron negativos tuvieron seroconversión.<sup>4</sup>

El creciente interés por la EC ha condicionado que muchas personas, con o sin consejo médico, sigan una dieta sin gluten. El problema no es trivial ya que se ha demostrado que las dietas restrictivas ocasionan graves complicaciones nutricionales. En este sentido tenemos que aceptar que en el momento actual lo óptimo sería tener un alto índice de sospecha clínica e interpretar de manera juiciosa los resultados de los autoanticuerpos, no sólo en su calidad (positivo/negativo) sino en sus niveles, y sobre todo los de los estudios histopatológicos que con cierta frecuencia informan linfocitosis intraepitelial y datos compatibles con EC. En todo caso debe tenerse presente la prevalencia de EC, que en nuestro medio es de 0.7%. En otras palabras si el infradiagnóstico es malo, el sobrediagnóstico no es mejor. Ianiro y cols. analizaron el impacto de sobrediagnosticar EC en grupo de 55 enfermos que fueron enviados a una clínica de referencia por duda diagnóstica. La mayoría (87%) llevaba una dieta sin gluten y el diagnóstico de EC se había autoestablecido en 30% de los casos. Todos fueron reevaluados. Los enfermos que ya seguían una dieta sin gluten se estudiaron después de recibir dieta normal durante 8 semanas. Hicieron autoanticuerpos, revisión del material histológico y, en casos seleccionados, DQ2/DQ8. En 43 casos (78%) se descartó EC. Los 12 enfermos (22%) que sí tuvieron EC mostraron invariablemente autoanticuerpos positivos (tTg IgA y EM) y atrofia de vellosidades intestinales.<sup>5</sup>

Sensibilidad a gluten no celíaca (SGNC) es un término en busca de enfermedad. A diferencia de lo que ocurre con la EC, no tenemos un biomarcador que excluya su posibilidad o

criterios de diagnóstico universalmente aceptados y agrupa a una serie de enfermos, la mayoría con síndrome de intestino irritable con o sin predominio en diarrea, que tienen en común el hecho de mejorar cuando suspenden la ingesta de alimentos que contienen trigo, cebada o centeno. Elli y cols. presentaron los resultados del estudio GLUTOX (NCT01864993), un ensayo multicéntrico prospectivo, comparativo, controlado y cruzado que evaluó la respuesta clínica y las alteraciones bioquímicas en un grupo de enfermos con trastornos funcionales digestivos que mejoraban cuando seguían una dieta sin gluten. En todos los casos excluyeron EC y alergia al gluten. De manera inicial todos fueron invitados a seguir una dieta sin gluten durante 21 días. Aquellos que tuvieron una mejoría sintomática significativa que los autores definieron como una disminución de 3 o más puntos en una escala visual análoga aplicada antes y después de la dieta fueron sorteados para recibir 5.6 g diarios de gluten o placebo administrados en cápsulas. Después de un periodo de lavado los pacientes recibieron la asignación contraria. Sólo aquellos que reportaron que sus molestias empeoraron mientras consumían gluten fueron considerados con SGNC. Incluyeron 100 enfermos (90 mujeres, edad promedio  $39 \pm 11$  años, IMC  $22 \pm 3$ ). Ochenta y uno (72 mujeres, edad promedio  $39 \pm 10$  años, IMC  $22 \pm 4$ ) mejoraron de manera notable cuando siguieron la dieta libre de gluten (EVA =  $7.5 \pm 2.5$  vs.  $3.3 \pm 2.2$  antes y después de la dieta, respectivamente;  $p = 0.001$ ) y fueron sorteados para la segunda fase del estudio. Veinticinco (24 mujeres, edad promedio  $39 \pm 11$ , IMC  $23 \pm 4$ ) reportaron empeoramiento sintomático cuando consumieron gluten y fueron clasificados como SGNC. Ningún parámetro bioquímico o característica demográfica se asoció con la mala respuesta clínica. Los resultados tampoco fueron influidos por el orden de la asignación (placebo o gluten).<sup>6</sup> Los resultados de este estudio multicéntrico validan observaciones previas y permiten avizorar la posibilidad de encontrar un método de diagnóstico para este creciente grupo de enfermos. Por otro lado, utiliza sólo gluten en forma de cápsulas disminuyendo el efecto nocevo y evadiendo la posibilidad de que otros componentes del trigo, principalmente carbohidratos (FODMAP) o inhibidores de enzimas (ATI), sean los verdaderos causantes de los síntomas. Aunque en este sentido habrá que señalar que proteínas inhibitoras de amilasa-tripsina (ATI) pueden contaminar el gluten y que éstas se han involucrado en la patogenia de otras enfermedades inflamatorias del intestino.

## Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento.

## Conflicto de intereses

El autor manifiesta que no tiene ningún tipo de conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of celiac disease in the first and second degree relatives of patients with celiac disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148(Issue 4):S283.

2. Vavricka SR, Schoepfer A, Frei P, et al. The diagnostic delay in celiac disease is significantly increased in women due to doctor's but not patient's delay. *Gastroenterology* 2015; 148 (Issue 4): S641.
3. Paez MA, Gramelspacher AM, Sinacore J, et al. Delay in diagnosis of celiac disease in patients without gastrointestinal complaints. *Gastroenterology* 2015; 148(Issue 4):S286.
4. Choung RS, Porter CK, Marietta E, et al. Exploring the immunologic evolution in the preclinical stage of Celiac Disease (prior to diagnosis). *Gastroenterology* 2015; 148(Issue 4):S641.
5. Ianiro G, Bruno G, Bibbò S, et al. High rates of prior celiac disease overdiagnosis among patients referring to an Italian tertiary care center. *Gastroenterology* 2015; 148(Issue 4):S286.
6. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Results from the 'GLUTOX' trial: A randomised, double blind, placebo controlled crossover study on 'non celiac gluten sensitivity'. *Gastroenterology* 2015; 148(Issue 4):S28.