

**DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL GLUTEN ACORDE A
LOS PARÁMETROS SEROLÓGICOS, ENDOSCÓPICOS E
HISTOLÓGICOS EN UNA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA (GASTRONUTRIPED)
EN BOGOTÁ ENTRE ENERO DEL 2012 HASTA EL FEBRERO DEL
2018.**

Autora:

Yulli Amparo Castillo Ibarra

Residente de Pediatría

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina

Posgrado de Pediatría

Abril 2018

**DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL GLUTEN ACORDE A
LOS PARÁMETROS SEROLÓGICOS, ENDOSCÓPICOS E
HISTOLÓGICOS EN UNA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA (GASTRONUTRIPED)
EN BOGOTÁ ENTRE ENERO DEL 2012 HASTA EL FEBRERO DEL
2018**

Autora:

YULLI CASTILLO IBARRA

Residente de Pediatría

Asesores temáticos:

WILSON DAZA CARREÑO

Gastroenterólogo Pediatra

Magister en Nutrición Clínica

SILVANA DADÁN MUÑOZ

Nutricionista Dietista

Magister en Nutrición Clínica

Asesor Metodológico:

José De La Hoz

MD MSc Epidemiología

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina

Posgrado de Pediatría

Abril 2018

Firma de Director de Post Grados

Firma de Director del Programa

Firma de la Directora de Investigaciones

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

El ser humano a lo largo de su vida siempre va a necesitar personas a su lado, no son individuos solos, por lo que no se puede dejar de agradecer a mis profesores Wilson Daza y Silvana Dadán por confiar en mí para la realización de este trabajo con datos de su unidad y por regalarme sus conocimientos y tiempo para llevar a cabo esta investigación.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mis padres, ya que gracias a su esfuerzo he podido alcanzar el sueño de convertirme en médica y pediatra. Gracias brindarme su amor y empeño.

Guía de Contenido

1	Introducción.....	17
2	Marco teórico.....	18
2.1	Gluten.....	18
2.1.1	Desórdenes relacionados con el gluten.....	19
2.2	Enfermedad celiaca.....	19
2.2.1	Historia:.....	20
2.2.2	Epidemiología:.....	20
2.2.3	Factores de riesgo: (9-14).....	22
2.2.4	Factores protectores:.....	23
2.2.5	Factores ambientales:.....	23
2.2.6	Fisiopatología:.....	23
2.2.7	Tipos:.....	25
2.2.8	Clínica:.....	29
2.2.9	Condiciones autoinmune relacionadas:.....	32
2.2.10	Diagnóstico:.....	33
2.2.11	Déficit de inmunoglobulina A sérica:.....	33
2.2.12	Serología.....	34
2.2.13	Genética:.....	39
2.2.14	Pruebas de anticuerpos fecales:.....	40
2.2.15	Endoscopia:.....	40
2.2.16	Histología.....	40
2.2.17	Comparación de los tipos de enfermedad celiaca según histología, y serología.....	44
2.2.18	Diagnósticos diferenciales: (14).....	45
2.2.19	Tratamiento:.....	45
2.2.20	Complicaciones:.....	47
2.2.21	Evolución en el tiempo de trastornos clínicos producidos por la dieta libre de gluten (DLG). 48	
2.2.22	Nuevas terapias para tratamiento:.....	49
2.2.23	Seguimiento:.....	51
2.2.24	Pronóstico:.....	53
2.2.25	Factores protectores:.....	53
2.3	Sensibilidad al gluten no celiaca.....	53
2.3.1	Epidemiología:.....	54

2.3.2	Historia:.....	54
2.3.3	Fisiopatología:.....	54
2.3.4	Clínica:.....	56
2.3.5	Diagnóstico:.....	57
2.3.6	Desafío:.....	57
2.3.7	Tratamiento:.....	58
2.3.8	Seguimiento:.....	58
2.4	Alergia al trigo:.....	58
2.4.1	Epidemiología:.....	58
2.4.2	Fisiopatología:.....	59
2.4.3	Clínica (9).....	59
2.4.4	Diagnóstico:.....	60
2.4.5	Inmunocaps.....	61
2.4.6	Skin-prick test:.....	61
2.4.7	Tratamiento.....	62
2.4.8	Pronóstico:.....	63
3.	Problema.....	66
4.	Justificación.....	68
5.	Objetivos.....	70
a.	Objetivo general:.....	70
b.	Objetivos específicos:.....	70
6.	Metodología.....	71
a.	Tipo de estudio:.....	71
b.	Población:.....	71
c.	Muestra:.....	71
d.	Criterios de elección:.....	71
e.	Fuente de información:.....	72
f.	Materiales y métodos:.....	72
g.	Plan de análisis.....	73
h.	Aspectos éticos:.....	73
i.	Organigrama:.....	73
j.	Variables.....	74
k.	Sesgos.....	77

l.	Presupuesto:	77
7.	Resultados.....	79
a.	Aspectos generales.	79
i.	Características demográficas.	79
b.	Número de biopsias por año.....	80
c.	Estado nutricional.	80
d.	Diagnósticos presuntivos	83
e.	Genética	83
f.	Anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G.....	86
g.	Anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A.....	87
h.	Anticuerpos antiendomiso	88
i.	Anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina G	89
j.	Anticuerpos antigliadina Inmunoglobulina A.....	90
k.	Biopsia	91
l.	Diagnóstico definitivo en biopsia.....	94
m.	Clasificación Marsh	96
n.	Inmunocaps.....	96
o.	Relación entre tipificación Marsh e inmunocaps.....	97
p.	Skin-prick test.....	98
q.	Inmunoglobulina A.....	99
r.	Relación entre inmunoglobulina A y anticuerpos antitransglutaminasas tipo inmunoglobulina A.....	99
s.	Relación entre inmunoglobulina A y anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A. 100	
t.	Relación entre inmunoglobulina A y anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A.	101
u.	Desórdenes relacionados con el gluten	102
i.	Enfermedad celiaca.....	102
ii.	Iceberg de enfermedad celiaca.....	104
v.	Sensibilidad al gluten no celiaca	106
w.	Alergia al trigo	107
8.	Discusión	110
a.	Limitaciones del estudio	113
b.	Fortalezas del estudio	113
9.	Conclusiones	114

10. Bibliografia116

Guía de Tablas

Tabla 1. Frecuencia de la enfermedad celiaca en el mundo.....	21
Tabla 2 Enfermedades autoinmunes relacionadas con enfermedad celiaca	32
Tabla 3 Alimentos que contienen gluten y alimentos que no lo contienen	46
Tabla 4 Seguimiento a paciente con diagnóstico de enfermedad celiaca	52
Tabla 5 Comparación de serología y genética en las tres enfermedades.....	64
.....	65
Tabla 6 Variables.....	74
Tabla 7 Presupuesto.....	78
Tabla 8. Distribución del número de biopsias por año realizadas en Gastronutriped a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	80
Tabla 9. Estado nutricional de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.....	81
Tabla 11. Distribución de los anticuerpos antiendomisio tipo inmunoglobulina A y G solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	89
Tabla 12. Distribución de los anticuerpos anti gliadina tipo inmunoglobulina G solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	90
Tabla 13. Distribución de los anticuerpos anti gliadina tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	91
Tabla 14. Relación de biopsias con hipertrofia de las criptas en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	92
Tabla 15. Relación de biopsias con presencia de atrofia de las vellosidades en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.....	92
Tabla 16 Distribución del número de eosinófilos por campo en las biopsias de duodeno de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	93
Tabla 17. Diagnóstico definitivo en biopsia de esófago realizada en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	94
Tabla 18. Diagnóstico definitivo en biopsia de estómago realizada en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	95
Tabla 19. Diagnóstico definitivo en biopsia de duodeno realizada en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	95

Tabla 20. Clasificación Marsh en las biopsias solicitadas a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	96
Tabla 21. Relación de los inmunocaps solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	97
Tabla 22. Relación entre clasificación Marsh e inmunocaps en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	98
Tabla 23. Distribución de inmunocaps positivos entre los sujetos a quienes se les tipificó Marsh dentro del estudio de pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	98
Tabla 24. Relación entre inmunoglobulina A sérica y anticuerpos antitransglutaminasas tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.....	100
Tabla 25. Relación entre inmunoglobulina A sérica y anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.....	100
Tabla 26. Relación de inmunoglobulina A y anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped, Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	101
Tabla 27 Distribución de los paraclínicos en los pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero	103
Tabla 28. Distribución del diagnóstico de enfermedad celiaca por grupos etarios en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.....	104
Tabla 29. Estado nutricional en pacientes con enfermedad celiaca en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	104
Tabla 30. Distribución del diagnóstico de sensibilidad al gluten no celiaca por grupos etarios en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	107
Tabla 31. Distribución del estado nutricional en pacientes dignosticados con sensibilidad al gluten no celiaca en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	107
Tabla 33. Distribución del diagnóstico de alergia al trigo por grupos etarios en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.....	109
Tabla 34. Distribución del estado nutricional en pacientes dignosticados con alergia al trigo en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	109

Guía de Figuras

Figura 1 Iceberg enfermedad celiaca	21
Figura 2 Fisiopatología enfermedad célica	25
Figura 3 Manifestaciones extra intestinales	31
Figura 4 Sensibilidad y especificidad de anticuerpos en enfermedad celiaca	38
Figura 5 Microscopia de vellosidades del intestino	41
Figura 6 Algoritmo de enfermedad celiaca	44
Figura 7 Paraclínicos y tipos de enfermedad celiaca	44
Figura 8 Trastornos clínicos en enfermedad celiaca	49
Figura 9 Fisiopatología sensibilidad al gluten no celiaca	55
Figura 10 Comparación de desórdenes relacionados con el gluten	64
Figura 11. Rango de edad en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	79
Figura 12. Frecuencia por género en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	80
Figura 13. Distribución del estado nutricional por género de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	82
Figura 14. Distribución del estado nutricional por grupos etarios de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	82
Figura 15. Diagnóstico presuntivo en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten, en Gastronutriped. Enero 2012-Febrero 2018.	84
Figura 16. Distribución de los resultados de HLA DQ2 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	85
Figura 17. Frecuencia de los resultados de HLA DQ2 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	85
Figura 18. Distribución de los resultados de HLA DQ8 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	85
Figura 19. Frecuencia de los resultados de HLA DQ8 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	86
Figura 20. Distribución de los anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	86
Figura 21. Distribución de los resultados de anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	87

Figura 22. Distribución de los anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	88
Figura 23. Distribución de los resultados de anticuerpos antitrasglutaminasa tipo inmunoglobulina A en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	88
Figura 24. Distribución de los resultados de anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina G en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	90
Figura 25. Distribución de los resultados de anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	91
Figura 26.. Distribución de los resultados de inmunocaps tomados en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	97
Figura 27. Relación de los niveles de inmunoglobulina A tomada a los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	99
Figura 28. Distribución de los diagnósticos de enfermedad celiaca, alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celiaca en la población de pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	102
Figura 29. Distribución por género de la enfermedad celiaca en los pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018. ...	103
Figura 30. Iceberg de enfermedad celiaca de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018. ...	105
.....	105
Figura 31.. Distribución por género de la sensibilidad al gluten no celiaca en los pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.	106
Figura 32. Distribución por género de la alergia al trigo en los pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018. ...	108

Objetivo: Relacionar parámetros serológicos, endoscópicos e histológicos para evaluar la frecuencia de los desórdenes relacionados con el gluten en pacientes de 5 meses hasta 15 años de edad, en una Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Gastronutriped) en Bogotá, Colombia, entre enero del 2012 y febrero del 2018.

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo y transversal.

Población: Pacientes entre 5 meses y 15 años que consultaron a Gastronutriped IPS entre Enero del 2012 a Febrero de 2018.

Resultados: La frecuencia observada de los desórdenes relacionados con el gluten fue de 7.9% en conjunto. La frecuencia de enfermedad celiaca fue de 1.5%, la de sensibilidad al gluten no celiaca de 1.1% y de alergia al trigo de 5.4%. El déficit de inmunoglobulina A sérica se encontró en el 12.1% de los pacientes.

Conclusiones: Las frecuencias halladas para los desórdenes relacionados con el gluten están dentro de los rangos descritos por la literatura mundial. Es probable que se hayan presentado falsos negativos entre los pacientes estudiados para enfermedad celiaca, dada la alta frecuencia de deficiencia de inmunoglobulina A encontrada.

Palabras claves: Desórdenes relacionados con el gluten, Enfermedad celiaca, Sensibilidad al gluten no celiaca, Alergia al trigo.

Objective: To relate serological, endoscopic and histological parameters to evaluate the frequency of disorders related to gluten in patients from 5 months to 15 years of age, in a Unit of Gastroenterology, Hepatology and Pediatric nutrition (Gastronutriped) in Bogota, Colombia, between January 2012 and February 2018.

Type of study: Descriptive, retrospective and cross

Population: Patients between 5 months and 15 years who consulted Gastronutriped IPS between January 2012 and February 2018.

Results: The frequency of the disorders related to gluten was 7.9% as a whole. The frequency of celiac disease was 1.5%, the one of non-celiac gluten sensitivity was 1.1% and the one of wheat allergy was 5.4%. Serum immunoglobulin A deficiency was found in 12.1% of the patients.

Conclusions: The observed frequencies of the disorders related to gluten correlate with the ones described in the world literature. It is probable that there have been false negative results for celiac disease, as the immunoglobuline A deficiency presented a high frequency.

Key words: Gluten related disorders, Celiac Disease, Non-celiac gluten sensitivity, wheat allergy.

1 Introducción

Los desórdenes relacionados con el gluten (DRG) comprenden un conjunto de entidades clínicas, en las que el inicio de los síntomas se asocia a la exposición al gluten (1). Pertenecen a este conjunto de trastornos: la enfermedad celiaca (EC), la alergia al trigo (AT) y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC). Cada una de ellas con una fisiopatología particular.

Tal como sucede en el resto del mundo, Colombia no es ajena a la frecuencia cada vez mayor con que estas entidades se presentan en la práctica clínica (1,2). Esto supone el reto de conocer a fondo el estado del arte en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los desórdenes relacionados con el gluten. No hacer el diagnóstico supone una pesada carga para los pacientes: gastos médicos elevados y recurrentes, tratamientos inefectivos, bajo rendimiento escolar, entre otros. De la misma forma, diagnosticar erróneamente a un paciente con algunos desórdenes relacionados con el gluten, lo obliga a regímenes dietarios estrictos, en ocasiones poco placenteros.

La literatura en Colombia sobre los desórdenes relacionados con el gluten en niños es prácticamente inexistente, algo difícil de comprender dada la gran cantidad de posgrados de pediatría y el número cada vez mayor de sujetos afectados, como ya se mencionó. Con este trabajo de investigación se pretende poner la primera piedra, a partir de la cual se construyan estudios de mayor impacto sobre los desórdenes relacionados con el gluten, que contribuyan a una mejor comprensión y, por tanto, un manejo más coherente e integral de la población pediátrica local.

2. Marco teórico

2.1 *Gluten*

El gluten es una proteína presente en el trigo, la cebada, el centeno, la avena, el sorgo y el maíz, representando alrededor del 80% del contenido proteico de estos cereales. En el caso particular del trigo, la composición está representada así: proteínas en un 8 - 17%, lípidos en un 5 - 10% y carbohidratos, entre ellos el almidón, en un 73 – 87%, siendo el gluten la proteína estructural principal (78 – 85% del total) (2,3).

Con un peso molecular entre 10 y más de 30kDa, el gluten se compone, a su vez, por dos fracciones, según su solubilidad en alcoholes acuosos: las solubles gliadinas (prolaminas I) -clasificadas como alfa, beta, gamma y omega, según su estructura primaria- y las poco solubles gluteninas (prolaminas II), compuestas por subunidades de alto y bajo peso molecular (67 a 88 kDa y 32 a 35 kDa, respectivamente) (3,4). Las gliadinas son polipéptidos monoméricos de 28 a 55 kDa, mientras que las gluteninas están compuestas por complejos poliméricos.

Tanto las gliadinas como las gluteninas son ricas en prolina y glutamina, aminoácidos no completamente hidrolizadas por las peptidasas intestinales, que solo logran hidrolizarlas hasta péptidos de 30 – 40 aminoácidos que mantienen potencial antigénico (2, 3,5), especialmente las secuencias ricas en los aminoácidos arriba mencionados.

2.1.1 *Desórdenes relacionados con el gluten*

Existen tres entidades clínicas que tienen en común una probada respuesta a la dieta libre de gluten, a saber: la enfermedad celiaca (EC), la alergia al trigo (AT) y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC), que en conjunto se conocen como desórdenes relacionados con el gluten (1, 2,5, 6, 7, 8)

La frecuencia de las tres entidades se ha observado que es de un 10 % en la población total. (5) En los últimos 20 años han aumentado de frecuencia estos tres desórdenes, lo cual podría estar explicado por cambios en los factores ambientales tales como el aumento del consumo de trigo, diferencia en los procesos de manejo del trigo, infecciones, mejora en las técnicas de diagnóstico y/o un mayor conocimiento de la enfermedad (5).

2.2 *Enfermedad celiaca*

Es una enteropatía crónica, sistémica del intestino delgado, mediada por el sistema inmune, se desencadena por la ingesta de gluten y prolaminas en personas genéticamente susceptibles al tener presencia de halotipos de antígenos leucitarios humanos conocidos como complejo de histocompatibilidad clase II a los que se les designa siglas como HLA - DQ2 y HLA-DQ8; esta patología se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos específicos contra transglutaminasa tisular 2 (anti-tTG2), endomisio, y/o péptido desaminado de gliadina (2-9-10); es conocida también como esprúe celiaco o esprúe no tropical (9).

2.2.1 *Historia:*

William Dicke, en 1941, presento la hipótesis del posible agente agresor de la enfermedad celiaca (2); en 1953 se hizo evidente la importancia del gluten en el origen de esta patología (11), pero en 1887 fue descrita por primera vez por Samuel Gee (2).

2.2.2 *Epidemiología:*

Es un trastorno genético muy común en ciertos países, en la última década aumentado su presencia mundial con un 0,5 a 1% de frecuencia (12); se presenta con más frecuencia en niños de raza blanca (2), con un 0,6 a un 0,8 % (12), un 4,5 % de frecuencia en los pacientes que poseen algún factor de riesgo para presentar esta enfermedad (9), y el 5% poseen herencia genética, la edad de mayor incidencia se ve en menores de 6 años.

En la tabla 1 se muestra la frecuencia con que se presenta la enfermedad celiaca a nivel mundial, observando mayor frecuencia en Algeria y Finlandia (5.6% y 2,4%, respectivamente). A pesar del aumento en la frecuencia de la presentación de esta condición, que en países como Estados Unidos llega a ser de cinco veces la reportada originalmente (13), en Colombia no hay datos con respecto a este punto. Si bien la enfermedad celiaca se presenta de forma predominante en personas de raza blanca, sujetos de todas las razas pueden padecerla (9).

En muchos estudios se ha utilizado el modelo de iceberg (Imagen 1) para mostrar la frecuencia de este desorden a nivel mundial, representa el número total de casos de enfermedad celíaca que se asemejarían al tamaño global del iceberg, la parte sumergida del iceberg corresponde a los casos no diagnósticos (la mayoría) y la parte que sobresale del agua (la minoría) a los diagnosticados (9-14).

Tabla 1. Frecuencia de la enfermedad celiaca en el mundo

	Prevalence, %
General Population	
Algeria	5.6
Argentina	0.6
Australia	0.4
Brazil	0.5
Burkina Fasu	0
Egypt	0.5
Finland	1.0-2.4
Germany	0.2
India	0.3-1.0
Iran	0.5-1.0
Ireland	0.8
Italy	0.9-1.0
Libya	0.8
The Netherlands	0.5
New Zealand	1.2
Portugal	0.7
Russia	0.2
Spain	0.3-1.4
Sweden	0.5-2.9
Tunisia	0.6
Turkey	0.6-1.0
United Kingdom	0.9-1.5
United States	0.3-0.9
Mean (weighted)	1.0

Tomado de: Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. A Review. JAMA; 2017; 318(7):267-256.

Figura 1 Iceberg enfermedad celiaca



Tomado de: Enfermedad Celíaca. Una actualización para clínicos. Argentina Separata 2017; 25 (1):1-21.

2.2.3 Factores de riesgo: (9-14)

•Familiares: poseen el riesgo de 7 a 10%, distribuidos así: los hermanos 8,9 %, seguido por descendientes con un 7,9%, los padres con el 3% y parientes de segundo grado con 2% (9). La seroconversión de un familiar con anticuerpos negativos se ha estimado por debajo del 1%. (14)

- Anemia ferropénica inexplicada (3 a 15%)
- Deficiencia inexplicada de ácido fólico, hierro, o vitamina B12
- Reducción de la albumina
- Aumento inexplicado de las transaminasas séricas (2 a 9%)
- Osteoporosis y osteomalacia de aparición prematura (2 a 4%)
- Dolor o distensión abdominal recurrentes
- Erupciones cutáneas
- Otros trastornos autoinmunes:
 - Diabetes mellitus tipo 1 (2 a 15%)
 - Disfunción tiroidea (2 a 7%)
 - Enfermedad de Addison, hepatitis autoinmune (3 a 6%)
- Ataxia y neuropatía idiopática
- Síndromes de Down y Turner (7% cada uno)
- Síndrome de intestino irritable (3%)

Algunos autores consideran que la incorporación de cereales en la alimentación complementaria de los niños de manera inadecuada (antes de los 4 meses o después de los 6

meses de vida), puede influenciar en el inicio de estos trastornos relacionados con el gluten, aunque no se ha encontrado en estudios la relación (14).

2.2.4 *Factores protectores:*

Se consideraba que la lactancia materna podría ser un factor protector de la enfermedad celiaca, actualmente se ha descartado esta propuesta (14).

2.2.5 *Factores ambientales:*

En la actualidad se han identificado varios factores ambientales involucrados con la presentación de la enfermedad celiaca, entre los que se encuentra la toma o no de lactancia materna, si presentó infecciones en los primeros meses de vida, infección por rotavirus y el consumo de antibióticos, ya que se ha observado que estos pacientes presentan alteraciones en su microbiota normal, alterando la permeabilidad de la mucosa intestinal y así la absorción. Se han encontrado aumento en la población de bacterias Gram negativas y bifidobacterias, normales en la flora intestinal, en pacientes con enfermedad celiaca. Aún se desconoce los mecanismos por los cuales esta alteración puede desarrollar o aumentar el riesgo de esta enfermedad (11-14).

2.2.6 *Fisiopatología:*

Como ya se dijo anteriormente, la enfermedad celiaca se caracteriza por una respuesta inmune adaptativa aumentada, secundaria al ingreso del gluten al intestino, puesto que sus dos prolaminas, compuestas por gliadina y glutenina no son totalmente digeridas por las enzimas del intestino delgado quedando unos péptidos de 30 a 40 aminoácidos, que son digeridas por las bacterias en el colon, dando como resultado unas toxinas, las cuales atraviesan la barrera del intestino. La gliadina se une al receptor de quimiocina (CXCR3) y a la zonulina (modula las uniones intracelulares), siendo este el proceso normal que se

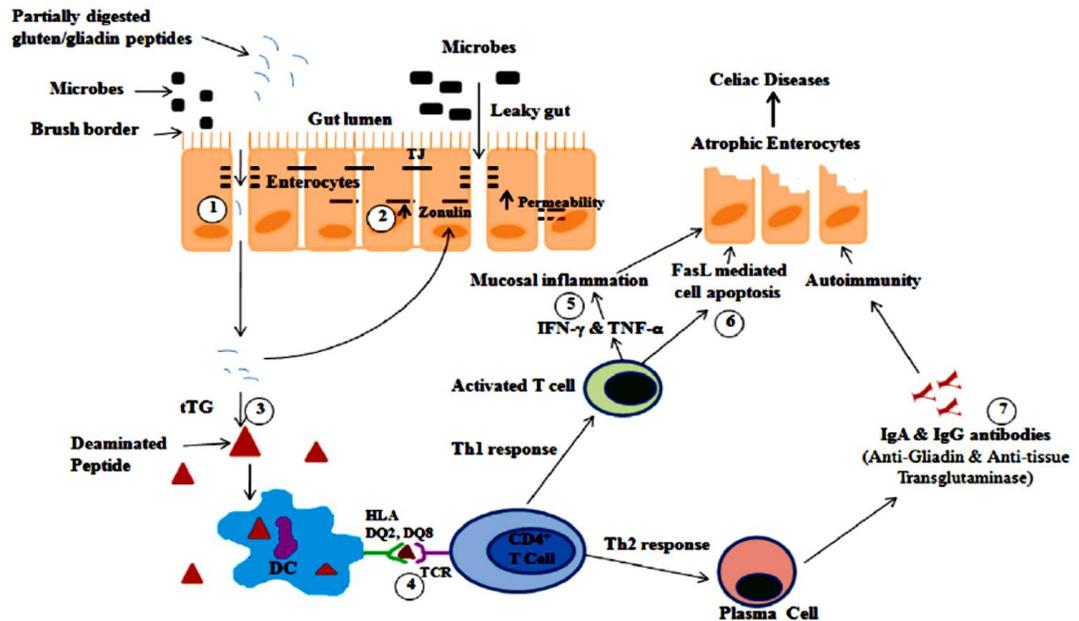
presenta en todas las personas sanas, pero en las personas con predisposición genética, se aumenta (figura 2).

Los péptidos de gliadina que se unen con los receptores CXCR3, son reconocidos por la Transglutaminasa 2 (TG2: enzima del espacio intracelular en la región subepitelial o en borde de cepillo) quien desamina a la gliadina; los epitopes más reconocidos son los α y γ de la gliadina aumentando su antigenicidad (9-14), permitiendo que se unan a los antígenos del antígeno leucocitario humano (HLA) denominados HLA DQ2 – HLA DQ 8, así mismo estos péptidos activan el sistema inmune innato, activando las zonulinas de manera desproporcionada, lo que altera las uniones en los enterocitos, aumentando la permeabilidad intestinal y permitiendo el ingreso de la gliadina, posteriormente se da activación de linfocitos intraepiteliales CD4 y CD8+; la *fase activa* de la enfermedad empieza con el inicio de la respuesta denominada Th1 (dominada por la producción de citoquinas proinflamatorias) y citosinas (IFN- γ , TNF- α , IL-18 o IL-21) acompañado del descenso de IL-10 y TGF- β y la producción de IL-15, lo que determinan el desarrollo de la inflamación y el daño mucoso (enteropatía), además de contribuir a la pérdida de tolerancia al gluten.

Los linfocitos B activados son los encargados de la liberación de anticuerpos antigliadinas (AGA) y antitransglutaminasa tisular (tTG) (9-14). Al entrar en contacto con los linfocitos CD 4 se da una cascada de citoquinas proinflamatorias y factor de crecimiento de queratinocitos trayendo la hiperplasia de las criptas (9). La *fase de remisión* se caracteriza por la desaparición de los procesos anteriores nombrados (9).

Se ha encontrado otros péptidos que pueden activar el sistema inmune, dentro de los cuales se encuentran los inhibidores de la alfa amilasa/tripsina (ATI). Que también activan la respuesta inmune innata, gatillando la liberación de citoquinas proinflamatorias. (5)

Figura 2 Fisiopatología enfermedad celiaca



Tomado de: Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. JFS. 2017;82 (2):270-277.

2.2.7 Tipos:

En la actualidad solo se toma en cuenta la clasificación de enfermedad celiaca sintomática, enfermedad celiaca potencial y riesgo genético de presentar enfermedad celiaca. En el listado siguiente se nombran todas la clasificaciones que en el transcurso de los años se han venido usando para tenerlos presente.

A. Enfermedad celíaca clásica:

Se presenta entre los 6-18 meses de edad. (2)

Histológicamente se caracteriza por:

- Atrofia de vellosidades

- Hiperplasia de criptas.

Síntomas:

- Retardo pondoestatural (Pérdida de peso, baja estatura)
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal recurrente
- Atrofia muscular
- Hinchazón o distensión abdominal se relaciona con intestino irritable
- Hipoproteinemia
- Irritabilidad y descontento
- Anemia por deficiencia de hierro

B. Enfermedad celiaca no clásica:

Puede ser monosintomática u oligosintomática gastrointestinal, o con baja intensidad, se caracteriza por su prevalencia en los síntomas extraintestinales. Se presenta en > 5 años de edad y adultos (11).

Síntomas:

- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Fatiga crónica
- Anemia ferropénica
- Migraña crónica
- Dermatitis herpetiforme

- Neuropatía periférica
- Deficiencia de ácido fólico
- Reducción de la densidad ósea
- Infertilidad inexplicada
- Menarca tardía
- Aborto inexplicado

C. Enfermedad celiaca silenciosa o asintomática:

Presenta alteraciones histológicas y serológicas pero, sin presentar sintomatología.

Es característica de pacientes a quienes familiares ya han sido diagnosticados con enfermedad celiaca (11).

D. Enfermedad celiaca latente:

Son asintomáticos a pesar que consumen gluten, con serología positiva sin cambios histológicos. La dieta libre de gluten les da mejoría en su calidad de vida.

(14)

E. Enfermedad celiaca potencial:

Pacientes que nunca han sido diagnosticados pero, poseen HLA DQ2/DQ8 positivos con histología normal (11).

F. Riesgo genético de presentar enfermedad celiaca.

Son todos los pacientes que poseen HLA DQ2 y/o HLA DQ8 positivos sin tener alteraciones en la mucosa intestinal o sin anticuerpos positivos.

G. Enfermedad celiaca refractaria:

Poseen síntomas de malabsorción persistentes o recurrentes con atrofia de vellosidades, a pesar de la estricta dieta libre de gluten por 6 a 12 meses. (2) Se ha evidenciado que 5 a 30 % de los pacientes no responde a la supresión del gluten de la dieta (11).

Esto podría presentarse ya que la dieta libre de gluten es complicada, puesto que pueden presentar contaminaciones cruzadas con algunos medicamentos o alimentos procesados, al ser un ingrediente oculto. Se ha observado que la serología puede ayudarnos a evaluar el seguimiento de la estricta dieta puesto que no disminuyen si no se está llevando de manera correcta.

Entre las razones que expliquen la persistencia de síntomas están (11):

- Ingesta inadvertida de gluten (esta es la razón más frecuente)
- Diagnóstico equivocado
- Intolerancia a la lactosa o a la fructosa
- Otras intolerancias a alimentos
- Insuficiencia pancreática
- Colitis microscópica
- Sobreplación bacteriana
- Colitis colagenosa o esprúe del colágeno
- Síndrome del colon irritable
- Yeyunitis ulcerosa
- Linfoma de células T asociado a enteropatía

Los pacientes con enfermedad celiaca pueden estar asociados a (11-14):

- Deficiencia de hierro (28%)
- Deficiencia de folato (14%)
- Deficiencia de vitamina B12 (1%)
- Deficiencia de vitamina D (27%)

2.2.8 *Clínica:*

El inicio de los síntomas puede ser más prolongado y variar de días a semanas, la intensidad de los síntomas es directamente proporcional a la respuesta inmune. Los pacientes pueden tener manifestaciones intestinales y extra intestinales o mixtas.

El síntoma más frecuente en pediatría es el dolor abdominal con 90% (5) como manifestación gastrointestinal y como extra intestinal se encuentra la anemia ferropénica; al momento del diagnóstico se ha observado un 12 % de los pacientes presentan hipertransaminemia quienes después de dieta libre de gluten, la mayoría tendrán niveles normales dentro de 4 a 8 meses post inicio de dieta (10).

La Sociedad norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y la Sociedad europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, recomiendan evaluar a los familiares de primer grado con o sin signos o síntomas relacionados con la enfermedad celíaca, ya que tienen 15 a 25 veces más riesgo de presentar esta patología, y así mismo recomienda realizar pruebas a los 3 años de vida si hay familiares con diagnóstico de enfermedad celíaca (10).

2.2.8.1 *Intestinales:*

- <3 años pueden presentar: diarrea, pérdida de apetito, distensión abdominal y falla de medro.

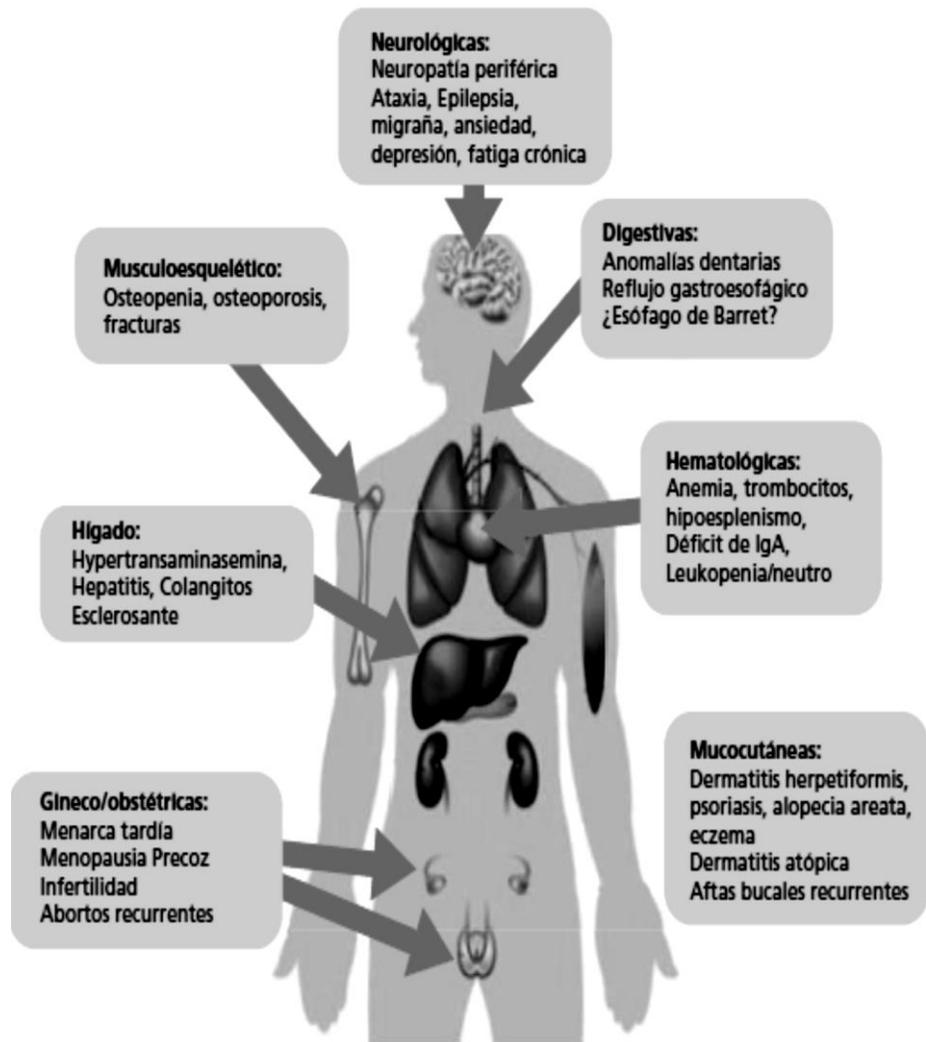
- Niños > 3 años pueden presentar: diarrea, distensión abdominal estreñimiento, dolor abdominal y pérdida de peso.

2.2.8.2 *Extra intestinales:*

Se presentan por inflamación crónica y desnutrición; a continuación se enumeran algunas entidades extraintestinales que pueden presentar los pacientes.

- Falla de medro
- Pubertad tardía
- Daño del esmalte dental (antes de los 7 años)
- Anemia (9%)
- Dermatitis herpétiforme
- Urticaria
- Psoriasis
- Xerodermia
- Neurológicas (22%)
- Neuropatía por déficit de vitamina B12
- Psiquiátricas

Figura 3 Manifestaciones extra intestinales



Tomado de: Bai, Julio C. Enfermedad Celíaca. Una actualización para clínicos. Argentina Separata 2017; 25 (1):1-21.

2.2.9 Condiciones autoinmune relacionadas:

La enfermedad celiaca se relaciona con otras condiciones autoinmunes, que pueden presentarse hasta en un 20% de los casos (5) en la tabla 2 se nombran algunas entidades.

Tabla 2 Enfermedades autoinmunes relacionadas con enfermedad celiaca

Enfermedades autoinmunes	Frecuencia en la población
Anemia	12-69%
Hepatitis autoinmune	2%
Enfermedad tiroidea autoinmune	26%
Síndrome de fatiga crónica	2%
Dermatitis herpetiforme	25%
Síndrome de Down	12% más frecuente
Ataxia Gluten	10-12%
Cardiomiopatía Dilatada idiopática	5.70%
Artritis idiopática juvenil	1.5-6.6%
Enfermedad del hígado	10%
Colitis linfocítica	15-27%
Colitis microscópica	4%
Neuropatía periférica	10-12%
Cirrosis biliar primaria	3%
Síndrome de Sjogren	3%
Diabetes tipo I	8-10%
Infertilidad inexplicable	12%
Tiroiditis autoinmune	3—4 veces
Síndrome de Turner	Más frecuente
Síndrome de William	Más frecuente
hipertransaminemia	12%

Tomado de: Avances en Terapéutica de Enfermedades Celíacas. JOJCS.2017; 5(3) 555663: 001-005.

En las manifestaciones dermatológicas más importantes se encuentra la dermatitis herpetiforme, se presenta más en adultos o adolescentes mayores, rara vez se encuentra en la infancia (11), caracterizada inicialmente por lesiones difusas, simétricas con eritema, posteriormente se convierten en placas urticariformes y/o pápulas, luego aparecen vesículas herpetiformes; afectan a codos (90%), rodillas (30%), hombros, glúteos, región sacra y cara (10).

2.2.10 Diagnóstico:

El diagnóstico se basa en la presencia de una serología específica positiva y el concomitante hallazgo de una enteropatía característica en la biopsia intestinal (duodenal) en el paciente que consume gluten. (10)

Los paraclínicos se deben solicitar a los pacientes que no se mejora la sintomatología y no se encuentra otra causa a los síntomas menos típicos: estreñimiento, falla de medro, anemia, fatiga, artralgia y enzimas hepáticas elevadas.

Se recomienda que si los pacientes no responden a tratamiento oral para anemia ferropénica, se les haga estudios de enfermedad celíaca, puesto que se encuentra un 28% de ellos con déficit de hierro y 9 % con anemia, como síntoma de enfermedad celíaca. (2)

2.2.11 Déficit de inmunoglobulina A sérica:

Se encuentra en pacientes que poseen inmunoglobulina A sérica < 5 mg, se ha evidenciado una frecuencia elevada en pacientes con Enfermedad Celíaca, se estima que es de 1:40 paciente que sufren enfermedad celíaca (15). Es la inmunodeficiencia primaria más común (10-16 veces) en pacientes con trastornos gastrointestinales.

Se conoce que los pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina A y con sospecha de enfermedad celíaca no pueden ser evaluados con pruebas de anticuerpos específicos del

tipo A (o cualquier otra prueba basada en inmunoglobulina A). En el caso de tener déficit de inmunoglobulina A, cualquier resultado positivo de los Anticuerpos antiendomiso Inmunoglobulina G o de Anti-transglutaminasa Inmunoglobulina G o péptido gliadina desaminado Inmunoglobulina G se consideran como diagnósticos de enfermedad celiaca.

La Sociedad europea de gastroenterología hepatología y nutrición pediátrica recomienda (6-8):

- a) verificar los niveles sérico de Inmunoglobulina A, a los pacientes que se les va a realizar pesquisa de la enfermedad
- b) Realizar las pruebas basadas en anticuerpos tipo Inmunoglobulina G a los pacientes con déficit de Inmunoglobulina A

2.2.12 Serología

El objetivo de las pruebas serológicas ha sido confirmar la enfermedad y también se ha utilizado para hacer tamizaje en personas con riesgo o identifica a los pacientes que requieren biopsia. Los Anticuerpos Inmunoglobulina A e Inmunoglobulina G de transglutaminasa tisular con alta sensibilidad y especificidad (14). Anticuerpos Inmunoglobulina A e Inmunoglobulina G antiendomiso poseen 98 % Anticuerpos antigliadina Inmunoglobulina A y Inmunoglobulina G sensibilidad y especificidad similar a AntifTG

Se divide en dos grupos:

2.2.12.1 Autoanticuerpos:

2.2.12.1.1 Anticuerpos anti transglutaminasa tisular (11):

- Se produce en el intestino.

- Inmunoglobulina G se aumenta cuando hay alteración de inmunoglobulina A
- Se detectan por ELISA
- Valores de referencia < 10 U/ml normal, y si es >10 U/ml se considera positivo
- Posee una sensibilidad de 97% y especificidad de 96%
- En caso de déficit de Inmunoglobulina A se debe solicitar inmunoglobulina G
- Se considera como la prueba más rentable y confiable para diagnóstico de enfermedad celiaca.

2.2.12.1.2 *Anticuerpos antiendomiso (11):*

- Los anticuerpos se unen al endomiso (Tejido conjuntivo que se encuentra al rededor del musculo liso).
- Se identifica visualizando los anticuerpos mediante inmunofluorescencia.
- Su presencia en el examen ya se considera anormal.
- Se usan para confirmar diagnostico ante unas anticuerpos antitransglutaminasas positivas.
- Inmunoglobulina A es el más específico para enfermedad celiaca.
- Posee una especificidad del 100% y sensibilidad de 94%
- Habla de enfermedad activa.
- Por su alto costo se debe usar como método para confirmar,
- En déficit de Inmunoglobulina A presenta falsos negativos en niños mayores de 2 años,

2.2.12.2 *Anticuerpos dirigidos contra los agentes agresores:*

2.2.12.2.1 *Anticuerpos antigliadina (11):*

- Gliadina (proteína del trigo) que se desmina y producen antígenos.
- No se recomiendan por baja sensibilidad y especificidad
- Se considera positiva si esta > a 12 UI/ml
- Únicos marcador presente en sensibilidad al gluten no celiaca
- No se recomiendan para el diagnóstico inicial de enfermedad celiaca

2.2.12.2.2 *Péptido gliadina desaminados (11):*

- Péptidos sintéticos de gliadina diseminada
- Poseen mayor sensibilidad y especificidad que los anticuerpos anti gliadinas.
- Su nivel de exactitud es alto en población riesgo.
- La Inmunoglobulina G tiene alta sensibilidad y especificidad para enfermedad celiaca.
- Ayuda a detectar enfermedad celiaca en caso que los anticuerpos antitransglutaminasas están negativas.
- Con la introducción de anticuerpos antitransglutaminasas y péptido gliadina desaminado se aumentó la sensibilidad para detectar pacientes con enteropatía leve (Marsh ≥ 2)
- Tienen un comportamiento similar a Inmunoglobulina A anti transglutaminasa ,

- Son de gran utilidad para los niños menores de 3 años ya que en ellos los anti transglutaminasa tiene mal desempeño)

Se ha observado que el uso de dos pruebas de manera simultánea (ej. péptidos desaminados de gliadina con anticuerpos antitransglutaminasas inmunoglobulina A e Inmunoglobulina G,) proporciona más especificidad, por lo que la combinación de las pruebas mejora la detección de casos, aunque para los pacientes con alto riesgo se puede solicitar cualquiera (9).

Si el paciente presenta déficit de Inmunoglobulina A se debe solicitar anticuerpos antitransglutaminasas, anticuerpos antiendomiso y péptido gliadina desaminado inmunoglobulina G y si salen positivos es indicación de biopsia para confirmar el diagnóstico

Si se sospecha se debe solicitar:

1. Si el paciente cursa con infección puede haber elevación de anticuerpos antitransglutaminasas, por lo que se debe esperar hasta la mejoría clínica de la infección, para tomar nuevos exámenes y decidir si endoscopia o no (10)
2. Los pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas pueden tener antitransglutaminasas inmunoglobulina A elevadas y usualmente presenta anticuerpos antiendomiso inmunoglobulina A negativo. (10)
3. Si el anticuerpo antitransglutaminasas inmunoglobulina A se encuentra < de 3 veces del límite superior de lo normal, se debe tomar anticuerpo antiendomiso inmunoglobulina A y si este es positivo, tomar biopsia o si es negativo, no se debe tomar biopsia sino se debe tomar nuevamente la prueba en 6-12 meses. (10)

4. Anticuerpos antitransglutaminasas y anticuerpos antiendomiso inmunoglobulina A e inmunoglobulina G por posible déficit de Inmunoglobulina A debido a su frecuencia en enfermedad celíaca (5).

Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPEGHAN) y Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPEGHAN), recomiendan que si el niño presenta síntomas compatibles con enfermedad celiaca y con títulos altos positivo de anticuerpos específicos (anticuerpo anti-transglutaminasa del tipo Inmunoglobulina A de 10 veces el valor superior de la normalidad), (14) se debe solicitar anticuerpos antiendomiso inmunoglobulina A para confirmar y una prueba genética para evaluar la presencia de HLA y si son positivos, se confirma enfermedad celiaca y no se requiere biopsia. (10)

Figura 4 Sensibilidad y especificidad de anticuerpos en enfermedad celiaca

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
IgA AGA *	<70–91	80–95
IgG AGA *	17–100	80–95
IgA EMA *	75–100	98–100
IgA tTG *†	75–95	91–99
IgA DGP *†	82–96	93–96
IgG DGP †	70–95	99–100
IgA + IgG DGP †	76–97	96–99
IgA e IgG DGP y tTG †	83–100	88–93

Tomado de: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad celíaca. Abril de 2012

2.2.13 Genética:

Es el estudio de los genes que codifican el complejo de histocompatibilidad clase II, entre los más importantes que se han encontrado son el HLA DQ2 y HLA DQ8, en los últimos estudios se ha evidenciado alteraciones en el gen MYO9B, el cual está siendo estudiado como predictor de respuesta a dieta libre de gluten. La presencia de HLA es una condición necesaria, pero no es un factor suficiente para el desarrollo de la enfermedad celíaca, en cambio su ausencia excluye la presencia de la enfermedad celiaca, (14) no se deben usar como prueba inicial, solo se usa como prueba inicial cuando se evalúen personas asintomáticas con mayor riesgo de enfermedad celiaca. En aquellos que son negativos para los alelos DQ2 y DQ8, no es necesario realizar más pruebas (10),

Se ha evidenciado que el 40% de la población son portadores del genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8, necesario para presentar enfermedad celíaca, pero solo del 2.3 por ciento de estos desarrollan la enfermedad. (2) El 95% de los pacientes con enfermedad celiaca poseen el HLA DQ2 (factor que identifica enfermedad celiaca) y 5% restante poseen HLA DQ 8 (factor de riesgo). Los pacientes que poseen el HLA DQ2 el 1 a 3 % desarrollan enfermedad celiaca.

Los genes del sistema antígeno leucocitario humano (HLA) -DQA1 y HLADQB1 son los que se encargan de presentar los péptidos de gluten ante células inmunológicas, por lo que son llamados como el factor genético más importante en el desarrollo de la enfermedad celíaca.

Se ha identificado que los pacientes con enfermedad celiaca (95%) han encontrado variantes de DQ2 codificado por alelos DQA1 * 05 / DQB * 02 y 5% portan DQ8 codificado por alelos DQA1 * 03 / DQB1 * 03:02. (3)

2.2.14 *Pruebas de anticuerpos fecales:*

Sociedad norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y Sociedad europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica no los recomienda, por no ser confiables, no se deben usar en ningún caso (10).

2.2.15 *Endoscopia:*

Los hallazgos característicos en la endoscopia incluyen:

- Pliegues festoneados, fisuras y un patrón en mosaico
- Pliegues aplanados
- Pliegues de menor tamaño y / o desaparición de los pliegues al hacerse una insuflación máxima (9)

Hay que tener presente que muchos pacientes sintomáticos con enfermedad celíaca pueden no evidenciar estas anomalías macroscópicas y la mucosa tener una apariencia normal (50%) (14).

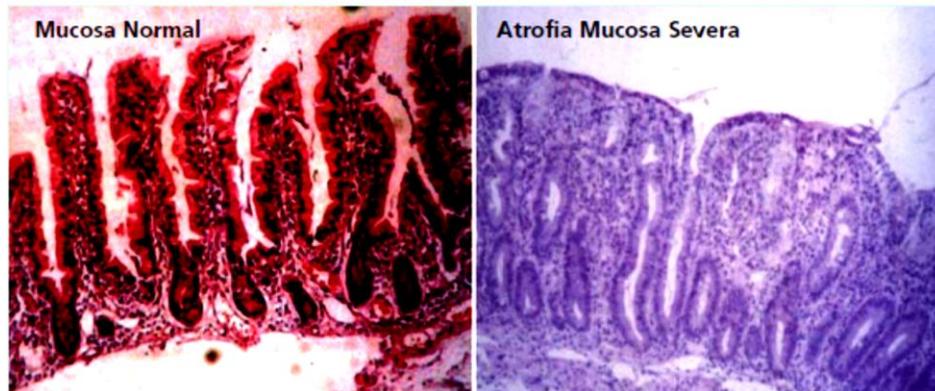
2.2.16 *Histología*

La altura de los enterocitos normales es de 29.34 μm , el número normal de linfocitos intraepiteliales (LIE) es < 20 linfocitos por 100 enterocitos, si se encuentran entre 25- 29 linfocitos por 100 enterocitos se considera como límite, pero si están más de 30 linfocitos por 100 enterocitos se considera patológico.

2.2.16.1.1 *Características histológicas generales:*

1. Disminución de la altura de enterocitos
2. Hiperplasia de las criptas
3. Atrofia de vellosidades
4. Aumento en el conteo de linfocitos T intraepiteliales

Figura 5 Microscopia de vellosidades del intestino



A: mucosa normal.

B: atrofia severa de vellosidad

Tomado de: Enfermedad Celíaca. Una actualización para clínicos. Argentina Separata 2017; 25 (1):1-21

2.2.16.1.2 Clasificación de Marsh de los hallazgos histológicos en la enfermedad celíaca

- Marsh 0: Mucosa preinfiltrativa; arquitectura de la mucosa es normal sin infiltración linfocítica intraepitelial significativa. Se presenta hasta el 30% de los pacientes con dermatitis herpetiforme (9),
- Marsh 1: Enteritis linfocítica: arquitectura de la mucosa normal (imagen 4) con una marcada infiltración del epitelio veloso por linfocitos definido arbitrariamente por más de 30 linfocitos por 100 de enterocitos.
- Marsh 2: Enteritis linfocítica con hiperplasia de las criptas: linfocitosis intraepiteliales y elongación con ramificación de las criptas, en las que hay un aumento de la proliferación de células epiteliales. No atrofia de vellosidades. Se ve en el 20% de los pacientes con dermatitis herpetiforme (9).

- Marsh 3: Linfocitosis intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de vellosidades (imagen 4). Hay 3 etapas distintas de atrofia vellositaria (40% de los pacientes) (9).
 - Marsh 3 A: atrofia vellositaria parcial; las vellosidades son romas y acortadas, se clasifican como atrofia vellositaria parcial si las vellosidades-criptas relación fue menor que 1: 1
 - Marsh 3 B: atrofia de vellosidad subtotal; las vellosidades son claramente atróficas, pero aún reconocibles.
 - Marsh 3 C: atrofia de vellosidad total; las vellosidades son rudimentarias o ausentes y la mucosa se parece a la mucosa colónica.

Hay lesiones tempranas que se pueden observar con vellosidades normales pero con aumento en linfocitos T intraepiteliales; en el momento de la realización de la biopsias, el gastroenterólogo debe tener en cuenta que al principio de la enfermedad, las alteraciones histológicas se pueden presentar una distribución en parches y que la gravedad va disminuyendo a medida que se aproxima a intestino delgado distal, por lo tanto el daño proximal puede ser leve; en relación a lo anterior se recomienda tomar cuatro muestras de biopsia así: tres de la segunda parte del duodeno, distalmente a la papila, y uno del bulbo duodenal (10), puesto que este, puede ser el único sector de la mucosa comprometido, lo cual se presenta hasta en el 12% de pacientes (14). Si la biopsia es negativa, se debe tomar una nueva, si los anticuerpos son positivos (anticuerpos antiendomiso) (9).

La sociedad Europea para Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica sugiere en los casos con clínica clásica, con anti transglutaminasa > 10 veces el valor de corte,

anticuerpos antiendomiso positivo y HLA DQ2-DQ8 presentes, podría evitarse hacer biopsias duodenales (10). Así mismo la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica junto con la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, comentan que la biopsia post-tratamiento no es recomendada para el diagnóstico, puesto que la serología sirve para hacer seguimiento a los pacientes ya que se negativizan, si los pacientes están siguiendo estrictamente el tratamiento (10).

Los cambios histológicos son característicos de la enfermedad celiaca pero no son patognomónico, puesto que estos hallazgos se pueden presentar en otras condiciones como lo son enfermedad tropical, infecciones parasitarias, la inmunodeficiencia común variable, empleo de algunos medicamentos (ej. Metotrexato, etc.) y algunas formas de alergia a los alimentos (por ejemplo: Proteína de la leche de vaca) (14).

2.2.16.1.3 ¿Cuándo omitir biopsia?

- Cuando presentan signos y síntomas claros.
- Anticuerpos Inmunoglobulina G antitransglutaminasas positivos superior a 10 veces los límites de normalidad. (2)
- Anticuerpos antiendomiso positivos en tiempo diferente a los Anti fTG.
- HLA DQ 2 y DQ8 presentes compatibles con enfermedad celiaca.

2.2.16.1.4 ¿Cuándo tomar segunda biopsia?

Según Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, las segundas biopsias durante el tratamiento se reservarse para pacientes a los que la

2.2.18 *Diagnósticos diferenciales: (14)*

- Esprue tropical
- Inmunodeficiencia combinada
- Giardiasis
- Enteropatía inducida por la medicación (olmesartán, micofenolato)
- Enteropatía por VIH
- Daño por radiación
- Quimioterapia reciente
- Enfermedad de injerto contra huésped
- Isquemia crónica
- Enfermedad de Crohn
- Infección por *H. pylori*
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteropatía por alergia a los alimentos (en niños pequeños)
- Enteropatía autoinmune

2.2.19 *Tratamiento:*

El objetivo del tratamiento es la resolución de los síntomas, el mantenimiento del crecimiento y desarrollo normal, y la resolución de la enteropatía. El único tratamiento que ha evidenciado mejoría de síntomas es la dieta libre de gluten durante toda la vida. Debido a que una dieta libre de gluten estricta es engorrosa, costosa y tiene un impacto adverso en la calidad de vida del individuo, es importante confirmar el diagnóstico antes de recomendar un cambio en la dieta de por vida, en la tabla 5 se encuentran ejemplos de medicamentos

que son libres de gluten y los que contiene gluten. Entre las restricciones alimentaria, algunos autores recomienda evitar consumir avena o si se consume, evaluar que no estén contaminadas, puesto que se conoce que menos del 5% de los pacientes con enfermedad celiaca no toleran la avena; así mismo podrían requerir limitaciones en la cantidad de lactosa ingerida al inicio del tratamiento ya que hay que recordar que se presenta daño en el borde de cepillo en la mucosa del intestino delgado, trayendo perdida de la lactasa, enzima que se encarga de la digestión de la lactosa. Concomitante, se ha evidenciado que estos pacientes presentan déficit de vitamina B12, por lo que se recomienda administrar complejo multivitamínico (11), de igual manera se debe administrar hierro natural y alimentos con alto contenido de ácido fólico (14).

El límite de seguridad de la ingesta de gluten es variable, aunque se ha considerado que estaría entre 10 y 50 mg/día, la mayoría de los autores concuerda que se debe administrar 20 ppm al día de gluten, pero del 40 al 80% de los pacientes no logran una estricta adherencia a las medidas dietarías (2). Es menester resaltar que con una dieta estricta, se evidencia mejoría de aproximadamente en el 70% de los pacientes a las 2 semanas del inicio de la dieta libre de gluten, con normalización del crecimiento y el desarrollo de los niños, cambios histológicos de la mucosa hacia mejoría total en los niños, entre 1-2 años de la dieta. En pacientes con enfermedad grave, el tratamiento ambulatorio no es suficiente y requieren el ingreso a hospitalización para reposición de líquidos y electrolitos o si es necesario para administrar nutrición intravenosa.

Tabla 3 Alimentos que contienen gluten y alimentos que no lo contienen

Gluten que contiene comida	Comida sin gluten
Cebada	Amaranto
Cerveza	Arrurruz
Pan de molde	Frijoles - Garbanzo
Candy, por ejemplo, regaliz	Alforfón
Pasteles, galletas, cereales	Maíz)
papas fritas	Huevos frescos, pescado, carne y aves de corral
Harina de Graham (Besan)	Frutas
Tocino de imitación (carne aromatizada)	Mijo (Bajara)
Malta	Milo (sorgo comercial; Jawar)
Pastas	Avena
Salsas, salsas	Harina de papa
Centeno	Arroz (todas las variedades)
Triticale	Azafrán (Kesar), Sago, Sorgo,
(cruce de trigo y centeno)	Soja (soja), Tapioca
Kamut	Maíz
Cualquier alimento que contenga Gluten	Semillas
	Quinoa

Tomado de: Enfermedad celíaca. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Abril de 2012

2.2.20 *Complicaciones:*

El tratamiento a largo plazo reduce el riesgo de complicaciones malignas y no malignas puesto que los pacientes con enfermedad celiaca tienen alto riesgo de presentar complicaciones malignas como:

- Cáncer (incremento total del riesgo: 1.35 veces) mayor riesgo en los primeros años después del diagnóstico (con el tratamiento estricto se reduce al riesgo de la población general, en el largo plazo) (14).

- Linfomas malignos
- Adenocarcinoma del intestino delgado
- Neoplasia del intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Infertilidad inexplicada (12%) (14)
- Osteoporosis (30–40%) (6)
- Fracturas óseas (aumento del riesgo para los pacientes con enfermedad celiaca sintomática clásica) (aumento del riesgo: 35%) (14)

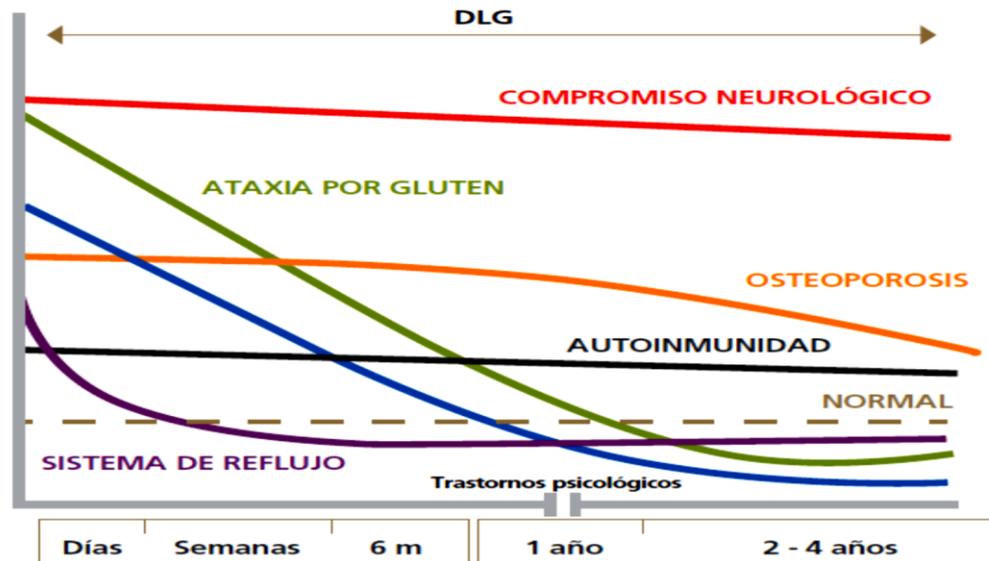
2.2.20.1 Complicaciones irreversibles;

- Retraso en el crecimiento
- Alteración dentaria
- Osteoporosis

2.2.21 Evolución en el tiempo de trastornos clínicos producidos por la dieta libre de gluten (DLG).

En los estudios se ha evidenciado la mejoría de las complicaciones a lo largo de un adecuado tratamiento libre de gluten, entre los 2-4 años de este, aunque se ve que el daño neurológico es una alteración que no se mejora en el máximo.

Figura 8 Trastornos clínicos en enfermedad celiaca



Tomado de: Enfermedad Celíaca. Una actualización para clínicos. Argentina Separata 2017; 25 (1):1-21.

2.2.22 Nuevas terapias para tratamiento:

- Enzimas degradantes de gluten: Prolil endopeptidasas; enzimas de prolina que ayudan a acelerar la digestión del gluten, ayudando a destruir los epitopes, pero no disminuye los síntomas. Sus estudios se encuentran a un en fase II (11).
- Granos modificados: Es el proceso que se realiza a los granos de trigo para disminuir la respuesta inmunológica (11).
- Bloqueo de la entrada del gluten al epitelio: Larazotide: inhibidor de zonulina, mejora síntomas y disminuyendo la activación de autoanticuerpos (11).

- Inhibición de Rho/ Rho quinasa: El aumento de la actividad de Rho quinasa, es la causante del aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal, por lo que inhibiendo a ROCK disminuir la permeabilidad hacia el gluten (11).

- Inmunoterapia: Se ha observado la aparición de enfermedad celiaca en pacientes que necesitaron trasplante de medula ósea. (11)

- Probióticos: Los *Bifidobacterium lactis* (cepa HN019) pueden mejorar la microbiota en la enfermedad celiaca (Halpern y otros 1991; Fooks y otros 1999). El *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii sub sp. Bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium longum*, disminuyeron la incomodidad inducida por el trigo (De Angelis y otros 2006). El *Bifidobacterium Lactis* ejerció un efecto defensivo sobre las células epiteliales contra el daño celular inducido por la incubación de gliadina (Lindfors y otros 2008) (3).

- Vacuna: Immusan T, Cambridge, Mass., EE. UU, Desarrollaron una vacuna desensibilizante o terapéutica, basada en péptidos, llamada Nexvax2, se observó que puede desplazar la respuesta de Tcell del papel proinflamatorio a regulatorio, induciendo la tolerancia inmune al gluten y facilitando la digestión de alimentos que contienen gluten (Keijzer y otros 2013) (3).

- Inhibidores de transglutaminasa tisular: Al inhibir las trasglutaminasas 2, puede inhibir la unión de los péptidos del gluten con HLA-DQ2 y HLA-DQ8, entre los inhibidores se encuentra la Cistamina, que puede bloquear la

proliferación de las células T reactivas al gluten, junto con KCC009, inhibidor irreversible que aumenta la afinidad por las trasglutaminasas 2. (3)

- Dieta con suplemento de gluteasa: La gluteasa trabaja en la luz del intestino delgado, no desata la cascada de inflamación y no causa ningún efecto secundario en los pacientes. Aspergillus niger endopeptidase y ALV003 (producto enzimático combinado) ya están disponibles. AN-PEP (endopeptidasas se derivaron de A. niger) se ha demostrado que disminuye los síntomas pero no es efectivo para prevenir el daño de la mucosa inducido por el gluten (3).

2.2.23 *Seguimiento:*

- Se debe hacer marcadores biológicos cada 6 – 12 meses después de iniciar la dieta estricta sin gluten.
- Vigilar de manera estricta el crecimiento en los niños.
- La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, recomiendan realización de pruebas serológicas como marcador, adherencia a la dieta adecuada y mejoría de la mucosa, pero aún no se han validado para este propósito (10).
- La sensibilidad de Anticuerpos transglutaminasa inmunoglobulina A después de iniciar una dieta libre de gluten es baja (43%) (14).
- Realizar pruebas serológicas periódicamente entre 3 a 6 meses luego del diagnóstico.

- Se debe evaluar las concentraciones séricas de hierro, vitamina B12, ácido fólico, vitamina D y minerales como el calcio sérico (14).
- Evaluar el estado óseo de los pacientes (14).
- Considerarse la necesidad de apoyar a los pacientes desde el punto de vista psicológico (14).
- En el primero a los 2 años posteriores al diagnóstico, es necesarias varias visitas de seguimiento para vigilar el cumplimiento de la dieta.
- Si el paciente no presenta síntomas y los niveles de anticuerpos vuelven a la normalidad, se pueden realizar visitas de seguimiento anualmente (10).

Tabla 4 Seguimiento a paciente con diagnóstico de enfermedad celiaca

TIEMPO	VISITA	TESTS
Al diagnóstico	Medico Dietista	Serología de CD (anticuerpos antitransglutaminasas inmunoglobulina A, anticuerpos antiendomiosio inmunoglobulina A). Hemograma completo Perfil de hierro Panel de función hepática Pruebas tiroideas (TSH, T4 libre). Calcio Nivel de vitamina D
3-6 meses después comenzando el dieta libre de gluten y cada 6 meses, hasta normalización de serológica o otros problemas se han resuelto	Medico Dietista (como necesario)	Serología de CD (anticuerpos antitransglutaminasas iimmunoglobulina A o péptidos gliadina desaminados inmunoglobulina G). Pruebas adicionales basadas en la clínica o resultados previos anormal (p. ej., enzimas hepáticas elevadas)

Anualmente, después de la resolución de los síntomas y normalización de la serología de CD	Médico, Dietista	Serología de CD (anticuerpos antitransglutaminasas inmunoglobulina A, anticuerpos antiendomiso inmunoglobulina A). Hemograma completo Pruebas tiroideas (TSH, T4 libre) Nivel de vitamina D Pruebas adicionales basadas en clínica indicación.
---	---------------------	--

Tomado y traducido de: Clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders.2016; 63

2.2.24 *Pronóstico:*

Se ha observado una mayor morbilidad y mortalidad en enfermedad no tratada; los pacientes con una dieta libre de gluten adecuada, tienen menor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como enfermedad de tiroides. Los pacientes en remisión tienen buen pronóstico, con una mortalidad similar a la población general, pero persiste el riesgo aumentado de desarrollar otras patologías autoinmunes.

2.2.25 *Factores protectores:*

Lactancia prolongada y retraso de la introducción gradual de gluten en el primer año de vida (10).

2.3 *Sensibilidad al gluten no celiaca*

Se caracteriza por presentar signos o síntomas intestinales y/o extraintestinales con la ingesta de gluten, no poseen alteraciones histológicas y presentan mejoría clínica al eliminar el gluten de la dieta, se diagnostica en individuos en los que se han excluido enfermedad celiaca y alergia al trigo. Algunos autores consideran que esta enfermedad no

solo se ve reacciones inmunológicas al gluten sino a otros antígenos presentes en el trigo como a carbohidraticos que no se digieren.

2.3.1 Epidemiología:

Su frecuencia aun es desconocida a nivel mundial (2), pero en EUA se encontró una frecuencia del 6% entre 5.896 pacientes evaluados, la cual fue superior en mayores de 16 años y una mayor relación con intestino irritable (15 al 40%) (5), con una relación de 1:2,5 entre hombres y mujeres respectivamente (16). Así mismo, se ha evidenciado en estudio, que el 12,8% de los pacientes que presentan sensibilidad al gluten no celiaca poseen parientes de primer grado con diagnóstico de enfermedad celiaca (16).

2.3.2 Historia:

En 1978 A. Ellis público un estudio, donde se reporta un caso de posible desorden asociado con el gluten relacionado con la sensibilidad al gluten no celiaca puesto que el paciente presento mejoría de síntomas, al retiro del gluten de la dieta (17).

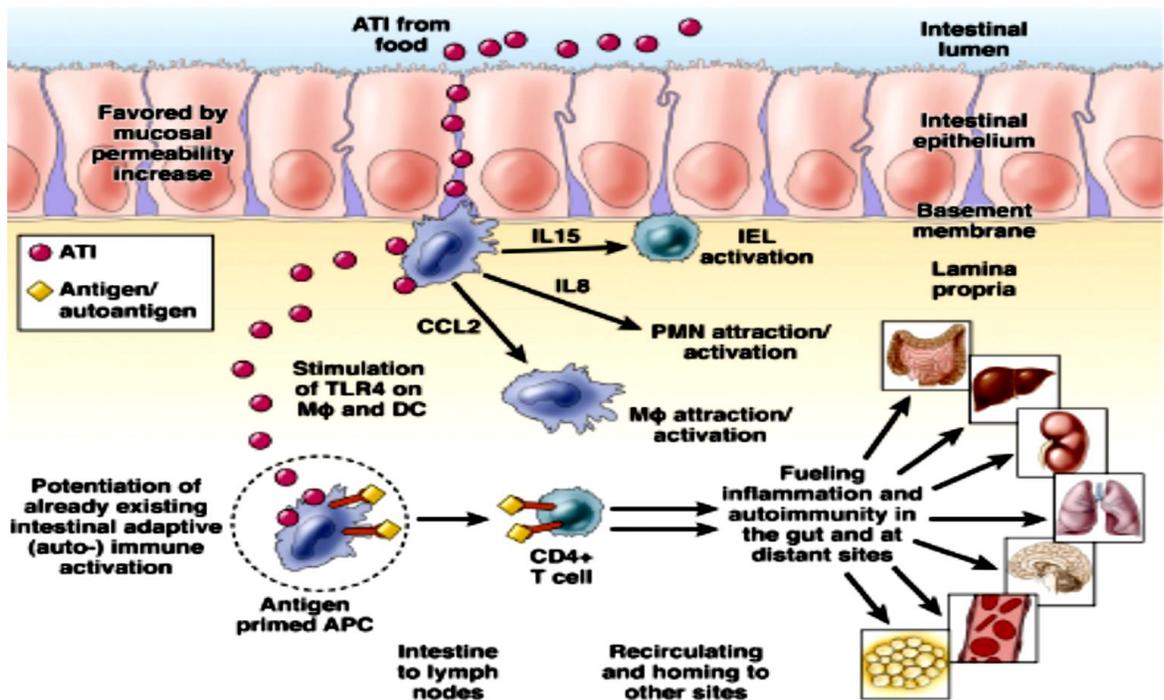
2.3.3 Fisiopatología:

En el trigo se encuentran otras proteínas tan importantes como la gliadina: los inhibidores de amilasa-tripsina (ATIs, por sus siglas en inglés) –responsables de la activación del sistema inmune-, los oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP, por sus siglas en inglés) -predominantemente fructooligosacáridos y galactooligosacáridos-, responsables de algún grado de intolerancia al trigo.

Posterior a la ingesta de los inhibidores de amilasa-tripsina, las cuales no pueden ser digeridas por las pepsinas gástricas y la tripsina y que normalmente activan a los receptores tipo 4 Toll (TLR4, por sus siglas en ingles), en los pacientes con sensibilidad al gluten no

celiaca se ha observado mayor número de estos receptores junto con los receptores tipo Toll 2 (TLR2, por sus siglas en ingles), con una activación sostenida, dando con esto liberación de citoquinas proinflamatorias como IL 8, factor de necrosis tumoral alfa y CCL2, observado que se presenta respuesta inmune innata y no adaptativa; así mismo de la misma manera se ha observado que estos pacientes poseen un aumento en las proteínas de la zona de oclusión llamas claudinas, las cuales participan en el proceso de permeabilidad de la mucosa, pero a pesar de esto no se ve alterada la permeabilidad de la mucosa intestinal pero si trae enteropatía ni daño en las vellosidades (2).

Figura 9 Fisiopatología sensibilidad al gluten no celiaca



Tomado de: Nonceliac gluten and wheat sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195–1204

2.3.4 *Clínica:*

Los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca, se caracterizan por que, presentan una mejoría o una resolución de los síntomas, con la supresión de gluten en la dieta y si se reintroduce el gluten, reaparecen los síntomas. La latencia entre la ingestión de gluten y la aparición de los síntomas, suele ser de unas horas a días; en el momento del diagnóstico hay que tener cuidado, puesto que esta clínica se asemeja a síntomas de síndrome del intestino irritable, pero se pueden diferenciar por los síntomas extraintestinales (10).

2.3.4.1 *Síntomas intestinales:*

- Dolor abdominal (80%)
- Hinchazón
- Diarrea crónica (73%)
- Distensión abdominal (26%)
- Estreñimiento
- Mixta (diarrea –estreñimiento).

2.3.4.2 *Síntomas extraintestinales:*

- Cerebro brumoso (alteración de la memoria, nivel de alerta disminuido)
- Cefalea
- Eczema
- Artralgias
- Mialgias
- Fatiga (33%)
- Depresión
- Dermatitis (eccema o erupciones)

- Anemia

2.3.5 *Diagnóstico:*

Antes del inicio de la pesquisa de la sensibilidad al gluten no celiaca se debe descartar enfermedad celiaca o alergia al trigo. Se sabe que no hay biomarcadores específicos para esta enfermedad, sin embargo, en Italia se evidencio que en 66% de los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca, presenta anticuerpos antigliadina inmunoglobulina G positivos (5), por lo que se considera que los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaca, pueden tener anticuerpos antigliadina inmunoglobulina G positivos (25 a 56% de los casos), HLA DQ 2 y HLA DQ8 positivos, pero ninguno es confiable. Se conoce que el 2.3% de la población sana presentan anticuerpos antigliadinas inmunoglobulina G positivos sin ser titulados como sensibilidad al gluten.

El 60% de los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaco tienen una mucosa integra, así mismo < 25% poseen linfocitos intraepiteliales con grado 0 en la clasificación modificada de Marsh-Oberhuber. Un método para evaluar, si el paciente cursa o no con una sensibilidad al gluten no celiaca, es la realización el desafío con el gluten por 3 semanas.

2.3.6 *Desafío:*

Se utiliza para los pacientes que han tenido una dieta ya libre de gluten, es un desafío doble ciego que consiste en incluir en la dieta la ingesta de 8 gr de gluten (2 rebanadas de pan) durante 1 semana, seguido de 1 semana de dieta libre de gluten estricta y luego pasar a un segundo desafío de 1 semana (10). Se debe realizar un cuestionario con los síntomas antes de iniciar la dieta libre de gluten y luego de instaurar la dieta, si se observa una disminución del 30% de la puntuación inicial, se considera una respuesta sintomática y se diagnostica sensibilidad al gluten no celiaca.

2.3.7 *Tratamiento:*

Se ha evidenciado que los pacientes con sensibilidad al gluten no celiaco poseen sintomatología transitoria, puesto que pueden mejorar en su totalidad los síntomas con la restricción de gluten de la dieta, se sugiere la continuación de la dieta libre de gluten entre 12-24 meses post diagnóstico; en los estudios se ha observado que no se requiere adherencia estricta a dieta libre de gluten, aunque en algunos pacientes es necesaria debido a la intensidad de los síntomas.

2.3.8 *Seguimiento:*

Se recomienda un seguimiento en los primeros 3 meses, contados desde el comienzo del tratamiento dietético, para confirmar si se está llevando a cabo la adherencia a la restricción dietaria (10).

2.4 *Alergia al trigo:*

Se trata de una reacción inmunológica tipo hipersensibilidad, que puede ser mediada por Inmunoglobulina E, no mediada por inmunoglobulina E o una combinación de ambas (10). Esta enfermedad es una alergia alimentaria clásica que afecta la piel, el tracto gastrointestinal o las vías respiratorias (9). En las reacciones gastrointestinales que se presentan por alergia al trigo no mediada por inmunoglobulina E se encuentran la esofagitis eosinofílica (EoE) y gastroenteritis eosinofílica.

2.4.1 *Epidemiología:*

Posee una frecuencia de 0,5 a 9% en la población general, que disminuye con la edad (5). En Estados Unidos se ha observado una frecuencia de 3-5% en los niños que presentaron skin prick test positivo; los niños que se diagnostican con alergia al trigo podrían presentar

una resolución de hasta el 65% a los 12 años de edad (18), pero hay que tener en cuenta que tienen riesgo de presentar anafilaxias hasta en un 50% al ingerir trigo (18).

2.4.2 *Fisiopatología:*

Su fisiopatología se da dependiendo el tipo de respuesta inmunológica que se desarrolle en el paciente. La respuesta mediada por inmunoglobulina E se da secundaria a alteración de la permeabilidad de la mucosa intestinal, que aumenta la sensibilidad de alergia, permitiendo que el antígeno atraviese la mucosa, y dar una respuesta TH2 produciendo IL 4-5 y 13, trayendo producción de inmunoglobulina E en los linfocitos B, que se une a los diferentes sistemas orgánicos (respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, y piel) (9) donde los mastocitos y basófilos liberan histamina (vasoactivos), dando respuesta de hipersensibilidad tipo I (5)

La respuesta no mediada por inmunoglobulina E, se caracteriza por infiltración eosinofílica (más de 15 eosinófilos por campo en la biopsia), inflamación y respuesta inmune Th2 similar a la que se presenta en las mediadas por inmunoglobulina E. En estos pacientes se mayor frecuencia de esofagitis eosinofílica secundaria a la activación de la respuesta Th2 que predomina el esófago, trayendo infiltración de eosinófilos, inflamación y con el tiempo, fibrosis.

2.4.3 *Clínica (9)*

La sintomatología se presenta minutos después de la exposición al antígeno, pueden tener manifestaciones:

- Respiratoria:

Asma del panadero y rinitis: se da por inhalación de la harina de trigo y cereales.

(Asma del panadero)

- Gastrointestinal:

Anafilaxia del ejercicio dependiente del trigo (AEDT): se da por la proteína w 5 gliadina del trigo, estos pacientes pueden presentar desde urticaria a anafilaxia. Se describe que se da por el consumo de trigo durante o antes del ejercicio, reportan que la aspirina la empeora por aumentar la permeabilidad intestinal (10).

Otras:

- Dermatitis atópica
- Urticaria
- Anafilaxia.
- Esofagitis eosinofílica

2.4.4 *Diagnóstico:*

Los pacientes presentan reacciones inmediatamente o 1 a 2 horas post ingesta de trigo (18), en este momento es donde se debe tomar la prueba cutánea conocida como skin prick test o determinar la inmunoglobulina E (inmunocaps) específica para trigo. En el diagnóstico de la alergia no mediada por inmunoglobulina E, por la presencia concomitantes de la esofagitis eosinofílica, es importante conocer los síntomas de esta enfermedad, los cuales son: síntomas de enfermedad de reflujo gastroesofágico, vomito, dolor abdominal, disfagia e incapacidad para pasar alimentos, primero a líquidos y luego a sólidos, por lo que los estudios recomiendan, hacer una prueba terapéutica con inhibidor de bomba de protones, puesto que los pacientes alergia al trigo, no mejoran los síntomas después de 4-8 semanas de tratamiento, aconsejando la realización de biopsia del tracto gastrointestinal, de 6 lugares diferentes, para evaluar la presencia de eosinofilos sabiéndose

que los valores normales dependen de la zona así: esófago con 15 eosinofilos por campo, estomago 30 eosinofilos por campo y en duodeno 50 eosinofilos por campo (18).

2.4.5 *Inmunocaps*

Los inmunocaps poseen una sensibilidad del 83% y especificidad del 43% (10); se sabe que si un paciente poseen inmunocaps positivos pero no síntomas de alergia, no se debe diagnostica como alergia, puesto que hay personas que pueden tolerar a cierta cantidad de trigo, sin presentar síntomas de alergia., así mismo muchos niños con eccema tienen un skin prick test positivo y aun así no muestran una reacción alérgica al ingerir trigo (10).

2.4.6 *Skin-prick test:*

Es una prueba cutánea para alergia, donde se puede usar múltiples alérgenos, dura de 15 a 20 minutos, con un valor predictivo positivo de 95 – 100 %, una sensibilidad de 73% y unan especificidad del 73%. Esta prueba es usada para detectar rápidamente a los pacientes que tienen riesgos de desarrollar asma, rinitis alérgica u otra alergia, tiene varias ventajas, entre ellas se encuentra que es mucho menos traumática, es más fácil, más económica, no tiene límite de edad menor, se usan varios alérgenos a la vez, es más sensible que el inmunocaps. Se debe tener presente que algunos fármacos pueden interferir dando faltos positivos, como inhibidores de histamina (cetirizina y loratadina), glucocorticoides (prednisolona) entre otros. En algunos pacientes con clínica característica, pero con skin prick test negativo se considera que se puede volver a realizar una a dos semanas post test anterior. Hay que tener en mente las contraindicaciones para su realización como lo son: dermatitis atópica severa, dermografismo, el embarazo, anafilaxia a ciertos alérgenos (pelo de caballo, látex o nueces). Se considera una prueba positiva cuando la medición del

habón es de 4 mm o más según múltiples estudios, pero la sociedad Canadiense de Pediatría considera positivo con 2 mm.

Para el diagnóstico de alergia al trigo, ninguno de las dos pruebas son el Gold estándar, solo se ha demostrado que el diagnóstico se hace por medio del desafío con trigo supervisada por el personal médico, por riesgo de reacciones anafilácticas importantes.

2.4.7 Tratamiento

Evitar de forma estricta la exposición a proteínas relacionadas al trigo por vía cutánea, gastrointestinal y respiratoria. (5) Actualmente la terapia que más se usa en pacientes con alergia mediada por inmunoglobulina E, es la inmunoterapia tanto oral, sublingual y epicutanea (18), a diferencia de las alergias no mediadas por inmunoglobulina E ya que en ellos prevalece la esofagitis eosinofílica, se hace 3 enfoques, que son: 1. Dieta elemental que consiste en ingerir exclusivamente formulas elementales, 2. Evitar alérgenos específicos según las pruebas de alergias y el 3. Eliminación empírica los alimentos que se han descrito más alergénicos como el trigo, la leche, la soya, los mariscos, el maní, las nueces, el huevo y el pescados. La terapia en la que más se ha observado mejoría de la sintomatología es, la dieta elemental, si no se evidencia mejoría clínica se deberá iniciar tratamiento con esteroides sistémicos (prednisolona) a 0,5-1 mg/k/día durante 5-14 días, con posterior realización de reducción gradual hasta completar 2-4 semanas de tratamiento, otro esteroide que se puede usar, es la budesonida con una dosis de 9 mg una vez al día, siempre asociados a la dieta (18).

2.4.8 *Pronóstico:*

Se sabe que los niños con alergia al trigo pueden presentarla de manera transitoria a diferencia de los adultos que habitualmente es persistente. Dado que el umbral de susceptibilidad es muy bajo, se pueden desencadenar reacciones anafilácticas potencialmente fatales con cantidades mínimas de la proteína (5). En las manifestaciones gastrointestinales se ha evidenciado en adolescentes, una mejoría de la sensibilidad en > 75% de los casos la cual depende del nivel del pico de la inmunoglobulina E, por ejemplo: se encontró que cuando el pico de inmunoglobulina E es de 50, se desarrolla tolerancia a los 41,1 meses (10), estos pacientes poseen una tasas de resolución del 20% a los 4 años de edad, 52% a los 8 años, 66% a los 12 años y 76% a los 18 años de edad (10).

Figura 10 Comparación de desórdenes relacionados con el gluten

	Enfermedad celíaca	Sensibilidad no celíaca al gluten	Alergia al trigo
Prevalencia	0,5-1% de la población Se ha duplicado en los últimos 20 años	Aun no hay datos de prevalencia poblacional 20-40% de pacientes con síndrome de intestino irritable	0,5-9% en niños
Patogenia	Autoinmune Inmunidad adquirida Estado inflamatorio intestinal y sistémico	Respuesta inmune innata	Hipersensibilidad (especialmente tipo 1)
Síntomas digestivos predominantes	Dolor abdominal Constipación o diarrea crónica/intermitente Distensión abdominal Vómitos	Dolor abdominal Diarrea crónica Distensión abdominal	Vómitos, diarrea inmediatamente luego de la ingesta
Síntomas extradigestivos	Anemia ferropriva refractaria a la suplementación con hierro Fatiga Dermatitis herpetiforme Pérdida de peso Úlceras aftoides Talla baja Retraso puberal Infertilidad Abortos espontáneos a repetición Elevación de transaminasas Cefaleas Ataxia cereberal Epilepsia idiopática Neuropatía periférica	Fatiga Eczema Cefalea Visión borrosa Depresión Anemia Parestesias en extremidades Dolor articular	Anafilaxia del ejercicio dependiente del trigo Dermatitis atópica Urticaria Asma y rinitis
Marcadores serológicos	Depresión, ansiedad IgA anti-tTG IgA anti- Endomisio IgG anti- DGP	Anticuerpos anti-gliadina (AGA)	IgE específica paratriglo Prick test para trigo
Biopsia duodenal	Necesario para confirmación* Puede evidenciar atrofia vellositaria	Necesaria para excluir EC	No es necesario
Tratamiento	Dieta libre de gluten (trigo, centeno y cebada)	Dieta libre de gluten (trigo, centeno y cebada)	Evitar contacto con trigo
Nivel de adherencia necesario	Dieta estricta de exclusión	Se aceptan transgresiones según tolerancia del paciente	Evitar de forma absoluta la exposición por piel, respiratorio e ingesta
Tiempo de tratamiento	De por vida	Aún no totalmente establecido Se recomienda contraprueba anual	En niños se hace contraprueba cada 6-12 meses En adultos es de por vida
Complicaciones sin tratamiento	Autoinmunidad, déficit nutricionales, cáncer	No descritas	Reacción anafiláctica

Tomado de: Enfermedad celíaca. *Pediatría Integral* 2015; XIX (2): 102-118

Tabla 5 Comparación de serología y genética en las tres enfermedades

Paraclínicos	Enfermedad celiaca	Sensibilidad al gluten no celiaca	Alergia al trigo
fFTA Inmunoglobulina A	+	-	-
HLA DQ2HLADQ8	+	+/-	+/-
Atrofia vellosidades	+	-	-
INMUMOCAPS	+/-	-	+
Skin prick test	+/-	-	+

Tomado y traducido de: Clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. NASPGHAN. 2016; 63 (1):156-165.

3. Problema

La prevalencia de los desórdenes relacionados con el gluten (DRG) es desconocida en el Colombia (19). Se cuenta con datos obtenidos de la población latinoamericana en general, pero no se sabe hasta que punto estos resultados se pueden extrapolar a la población colombiana, teniendo en cuenta la gran diversidad genética de lo que se conoce como Latinoamérica (20). Por ejemplo, países como Argentina, Brasil, Chile, Cuba, Uruguay y Venezuela tienen un componente caucásico mayor que el del resto de naciones (21-22) latinoamericanas y es en ellas en las que se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedad celiaca. Adicionalmente, los factores ambientales juegan un papel significativo en la aparición de los desórdenes relacionados con el gluten como lo demuestra el hecho de que aún poblaciones de mayoría mestiza como la mexicana, cambian su comportamiento en las pruebas inmunológicas para el diagnóstico de enfermedad celiaca tras establecerse en los E.E.U.U (23), muy probablemente al cambiar sus hábitos alimentarios a una dieta más “occidentalizada”.

El impacto de la raza y la dieta sobre la prevalencia de desórdenes relacionados con el gluten es difícil de precisar. En el censo general del 2005 el 85.94% de los entrevistados no se reconoció como perteneciente a ningún grupo étnico (24). De igual manera, a pesar de que más del 90% de los colombianos consume productos derivados del trigo como la pasta y el pan, el consumo de trigo en este país ha sido tradicionalmente menor que en el resto de países suramericanos y México (25-26). Sin embargo, la frecuencia de los desórdenes relacionados con el trigo probablemente irá en aumento en muchos países en vías de desarrollo por cambios en la dieta secundarios a una mayor producción de trigo (27).

Tras realizar una búsqueda en Pubmed de los términos “desórdenes relacionados con el gluten” y “Colombia”, solo se encontraron dos artículos realizados en Colombia. Ambos en población adulta.

Como ya se ha mencionado, las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad celiaca, el más grave de los tres desórdenes relacionados con el gluten, incluyen: diarrea, pérdida del apetito, distensión abdominal y alteraciones de la talla (2). Muchos de los síntomas y signos de la enfermedad celiaca se solapan con los de los demás desórdenes relacionados con el gluten. Parte de esta clínica representa más del 50% por la que consulta la población pediátrica de Gastronutriped (13). Teniendo en cuenta la ausencia de literatura en Colombia sobre los desórdenes relacionados con el gluten en la población pediátrica y aprovechando la base de datos elaborada en Gastronutriped desde enero de 2012 hasta febrero de 2018, que ha permitido recopilar la información de 466 pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál fue la frecuencia de los desórdenes relacionados con el gluten en los pacientes con edades entre los 5 meses y los 15 años en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Gastronutriped) entre enero del 2012 y febrero del 2018, tras relacionar los parámetros serológicos, endoscópicos e histológicos de diagnóstico?

¿Cuáles fueron las características demográficas de los pacientes a quienes se les solicitaron estudios complementarios para el diagnóstico de desórdenes relacionados con el gluten?

¿Cuál fue la frecuencia de déficit de inmunoglobulina A sérica y cuál fue su relación con la serología negativa?

4. Justificación

El gluten es una proteína ampliamente distribuida en la alimentación de los colombianos, de forma visible o escondida, partiendo de la base, trigo, cebada y centeno y todos los derivados elaborados con ellos (harinas, pastas, amasijos, panes, galletas, ponqués, bebidas). Asimismo, se usa para emulsionar, dar suavidad o estabilidad a varias preparaciones (embutidos, bebidas, enlatados, entre otras).

Los desórdenes asociados con el gluten son un amplio espectro de patologías cuyos signos y síntomas pueden ser gastrointestinales y/o sistémicos, no siendo patognomónicos, como el dolor abdominal crónico o recurrente, las diarreas prolongadas, el estreñimiento, la alternancia en las deposiciones, la falla en el medro, la anemia ferropénica, del déficit de vitamina B12, entre otros (11).

En la consulta de gastroenterología pediátrica son frecuentes los motivos de consulta como dolor abdominal (12.3%), diarrea (7.6%) y bajo peso (5.5%) (13). Estos síntomas pueden presentarse en un sinnúmero de enfermedades, por lo que en ocasiones pueden confundir al pediatra y se pueden pasar por alto patologías como los desórdenes relacionados con el gluten.

En los últimos años se ha evidenciado el aumento en el número de pacientes que diagnosticados con desórdenes relacionados con el gluten (11). Es probable que este aumento esté relacionado con un conocimiento más amplio de estos trastornos y al avance en los métodos de diagnóstico, a pesar de lo cual aún se desconoce con certeza la frecuencia y comportamiento de estos desórdenes en la población pediátrica en Colombia.

Por lo tanto, es importante describir una primera aproximación de la frecuencia y distribución de estos desórdenes en el país, así sea en una población específica que no represente una muestra probabilística de la población pediátrica colombiana, como lo es la que consulta en la IPS Gasgtronutriped de la ciudad de Bogotá. La enfermedad celiaca no tiene cura, la alergia al gluten puede resolverse y la sensibilidad al gluten no celiaca continúa aún sin pronóstico, por lo que es necesario conocer las consecuencias de la enfermedad para definir la delicadeza en el pesquisaje, el diagnóstico y el tratamiento.

El tratamiento y el seguimiento de estos pacientes hace parte de un abordaje en equipo, entre gastroenterología y nutrición, puesto que las manifestaciones principales suelen ser gastrointestinales en su origen, crónicas o recurrentes en cuanto a su comportamiento en el tiempo. Por otro lado, los desórdenes relacionados con el gluten suelen tener una gran incidencia en el estado nutricional de los pacientes y lo más importante: la piedra angular del tratamiento, es el adecuado manejo del gluten en la dieta.

Por lo anterior, es menester informar la frecuencia de cada uno de los desórdenes relacionados con el gluten, así sea en una población cautiva en Colombia, para que los trabajadores del sector de la salud puedan tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial.

Finalmente, la descripción de la experiencia de Gastronutriped puede impulsar la generación de hipótesis de asociación en futuros trabajos de investigación de mayor envergadura.

5. Objetivos

a. Objetivo general:

Relacionar los parámetros serológicos, endoscópicos e histológicos para evaluar la frecuencia de los desórdenes relacionados con el gluten en pacientes de 5 meses hasta 15 años de edad en una Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Gastronutriped) entre Enero del 2012 y Febrero del 2018.

b. Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de los pacientes a quienes se les solicitaron estudios complementarios para el diagnóstico de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.
- Establecer la relación de los parámetros serológicos con los parámetros endoscópicos e histológicos en los pacientes a quienes se les sospechó algún desorden relacionado con el gluten en Gastronutriped.
- Determinar la frecuencia con que se presentaron los desórdenes asociados con el gluten en Gastronutriped.
- Establecer la frecuencia de déficit de inmunoglobulina A sérica en los pacientes de Gastronutriped en quienes se sospechó algún desorden relacionado con el gluten y determinar su relación con la serología negativa.

6. Metodología

a. Tipo de estudio:

Descriptivo, retrospectivo y transversal.

b. Población:

Pacientes entre 5 meses y 15 años que consultaron a Gastronutriped IPS entre Enero del 2012 a Febrero de 2018.

c. Muestra:

Pacientes a quienes se le solicito serología e histología para el estudio de desórdenes relacionados con el gluten entre Enero del 2012 a Febrero de 2018.

d. Criterios de elección:

Criterios de inclusión: Pacientes que consultaron a la IPS Gasgtronutriped entre enero del 2012 y febrero del 2018 por clínica sugestiva de desórdenes relacionados con el gluten y a quienes se les solicitaron los siguientes paraclínicos:

- Genética: HLA DQ2 y/o HLA DQ8.
- Anticuerpos: anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G y/o A, anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina G y/o A, anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina G y/o A.
- Estudio histopatológico (biopsia) de mucosa intestinal esofágica, gástrica y duodenal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes a quienes se les solicitó otro tipo de serología como: calprotectina, alfa 1 antitripsina y elastasa fecales como estudio complementario para enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes en quienes se sospechó un diagnóstico diferente a enfermedad celiaca, alergia al trigo o sensibilidad al gluten no celiaca.
- Pacientes con exámenes solicitados y que no fueron reportados.
- Pacientes quienes solo asistieron a Gastronutriped a una única consulta.

e. Fuente de información:

Se recolecto datos de las historias clínicas sistematizadas como en físico, bajo extra confidencialidad, de los pacientes que asistieron en el periodo de interés a consulta en la IPS Gastronutriped IPS.

f. Materiales y métodos:

1. Revisión de la literatura donde se documentó la frecuencia y la relación de los parámetros serológicos e histológicos que se solicitaron a los pacientes con sospecha de enfermedad celiaca
2. Elaboración de la base de datos en Microsoft Excel, en la que se incluyeron todas las variables de interés de los pacientes que llenaron los criterios de inclusión.
3. Se obtuvo la base de datos de los exámenes especializados que se solicitaron en consulta de gastroenterología pediátrica en la unidad de Gastronutriped.
4. Se realizó análisis estadístico de los datos recolectados
5. Discusión y presentación de los resultados.

g. Plan de análisis

Se realizaron cálculos de frecuencias absolutas y relativas para las variables de tipo cualitativo.

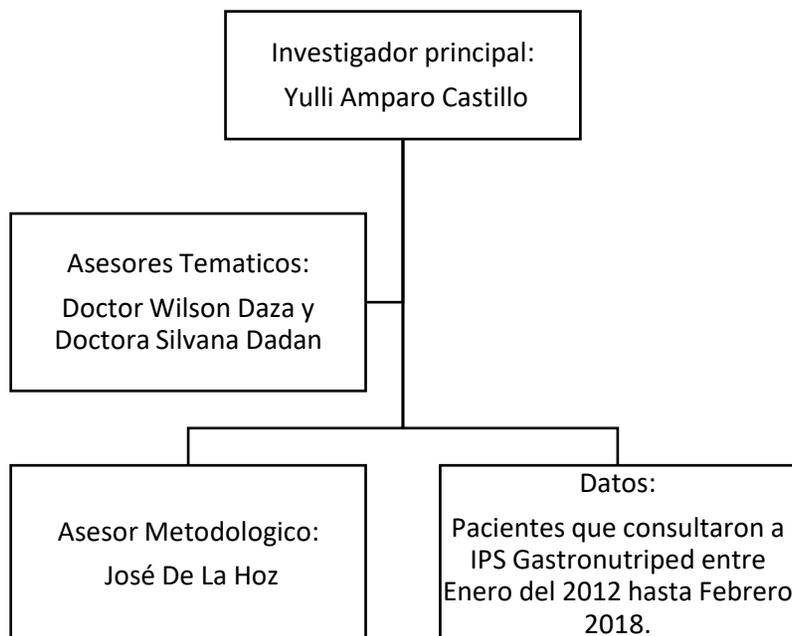
Para las variables de tipo cuantitativo se realizó la prueba de normalidad respectiva dependiendo del tamaño de la muestra y se representó a través de las medidas de tendencia central o dispersión apropiadas.

h. Aspectos éticos:

En Gastronutriped existe un consentimiento informado que se entrega a los pacientes cuando ingresan por primera vez a la unidad, en el que se informa sobre la posibilidad del uso anónimo de los datos y resultados de los pacientes, con fines de investigación. En él se solicita autorización y firma con ese propósito.

Los pacientes que constituyeron población y muestra de este estudio firmaron consentimiento informado.

i. Organigrama:



j. Variables

Tabla 6 Variables

Variable	Definición	Categorización	Escala de medición
Edad	Meses o años cumplidos al momento del estudio de los desórdenes relacionados con el gluten.	Cuantitativa Intervalo	3 – 6 meses; 6 meses a 1 año; 1 a 2 años; 2 a 5 años; 5 a 10 años, 10 a 15 años.
Género	Diferencia social entre hombre y mujer,	Nominal	Masculino Femenino
Estado nutricional	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta de energía y nutrientes y adaptaciones fisiológicas, para este trabajo se evaluó con indicadores antropométricos P/T para < 2 años o IMC para > a 2 años	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de desnutrición: desviación estándar entre > +1 y < -1. • Desnutrición: -2 desviaciones estándar peso para la talla, talla para la edad o IMC para la edad. • Obesidad: talla para la edad o IMC para la edad > a +3 desviaciones estándar • Sobrepeso: desviación estándar entre >+2 y < +3 • Talla baja: talla /edad < -2 desviaciones estándar.
Diagnóstico presuntivo	Diagnóstico clínico que se da en la consulta de primera vez.	Nominal	Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Falla de medro
Biopsia	Hallazgos	Nominal	Vellosidades

	histopatológicos en las muestras de mucosa esofágica, gástrica y duodenal.		Criptas Linfocitos Eosinofilos Nodularidad Patrón mosaico
HLA DQ 2	Complejo de histocompatibilidad presente en Enfermedad Celiaca Positivo: presente Negativo:	Nominal	Positivo Negativo
HLA DQ 8	Complejo de histocompatibilidad presente en Enfermedad Celiaca Positivo: presente Negativo: no presente	Nominal	Positivo Negativo
Antitransglutaminasas Inmunoglobulina A	Anticuerpos que se forman para bloquear a la transglutaminasa Positivo: >10 U/ml Negativo: <10 U/ml	Nominal	Positivo Negativo
Antitransglutaminasas Inmunoglobulina G	Anticuerpos que se forman para bloquear a la transglutaminasa Positivo: >10 U/ml Negativo: <10 U/ml	Nominal	Positivo Negativo
Antiendomiso Inmunoglobulina A	Anticuerpos que se forman para bloquear el endomiso Positivo: presente Negativo: no presente	Nominal	Positivo Negativo
Antiendomiso Inmunoglobulina G	Anticuerpos que se forman para bloquear el endomiso Positivo: presente	Nominal	Positivo Negativo

	Negativo: no presente		
Antigliadina Inmunoglobulina A	Anticuerpos que se forman para bloquear la gliadina Positivo: presente Negativo: no presente	Nominal	Positivo Negativo
Antigliadina Inmunoglobulina G	Anticuerpos que se forman para bloquear la gliadina Positivo: presente Negativo: no presente	Nominal	Positivo Negativo
Diagnósticos definitivos en biopsia esófago	Diagnostico que se da con el estudio histológico	Nominal	Esofagitis eosinofílica Esofagitis grado I Esofagitis grado II Esofagitis grado II Esofagitis péptica Papiloma escamoso No se hizo
Déficit de Inmunoglobulina A sérica	Evaluación de cantidad sérica de Inmunoglobulina A	Nominal	Normal Deficiente
Diagnóstico definitivo en biopsia estomago	Diagnostico que se da con el estudio histológico	Nominal	Gastritis aguda Gastritis crónica leve Gastritis crónica moderada Gastritis crónica severa Normal No se hizo
Diagnóstico definitivo en biopsia duodeno	Diagnostico que se da con el estudio histológico	Nominal	Duodenitis grado I Duodenitis grado II Duodenitis grado III Duodenitis eosinofílica Duodenitis erosiva Duodenitis péptica Hiperplasia folicular Marsh 0 Marsh 1 Marsh 2 Marsh 3 A

			Marsh 3 B Marsh 3 C Normal No se hizo
Enfermedad celiaca	Pacientes con clínica sugestiva, clasificación Marsh 3 o serología o genética positiva	Nominal	Clínica Genética Serología Clasificación Marsh
Sensibilidad al gluten no celiaca	Pacientes con clínica sugestiva, serología o genética positiva o clasificación Marsh 0 o 1	Nominal	Clínica Genética Serología
Alergia al trigo	Pacientes con clínica sugestiva, pruebas de piel positivas o inmunoglobulina E en sangre positiva para trigo o eosinofílica en biopsia	Nominal	Clínica Prueba cutánea de alergia Inmunocaps Eosinofílica en biopsia

k. Sesgos

En este estudio se minimizaron los sesgos, por medio de tres formas: primero, los pacientes fueron valorados por el mismo gastroenterólogo en la consulta en donde se hizo el diagnóstico; segundo, el análisis de las muestras se realizó por el mismo laboratorio y, por último, las biopsias fueron analizadas por el mismo patólogo.

l. Presupuesto:

Se utilizó presupuesto personal así:

Tabla 7 Presupuesto

Insumo	Cantidad	Costo
Papel para imprimir resma	1	\$12,000
Tinta de impresora tóner	1	\$35.000
Esferos	3	\$8.000
Total		\$55.000

7. Resultados

a. Aspectos generales.

Entre enero de 2012 y febrero de 2018 se atendieron 2276 pacientes en la IPS Gastronutriped. De ellos, a 466 se les sospechó algún desorden relacionado con el gluten y se les solicitaron los paraclínicos para su estudio.

i. Características demográficas.

Del total de 466 niños analizados, 178 (38.2%) tenían entre 6 meses y 1 año, siendo el grupo etario más frecuentemente estudiado para desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Por el contrario, los niños entre 3 a 6 meses de edad solo sumaron 7 (1.5%) y representaron el grupo etario estudiado con menor frecuencia (figura 11).

En cuanto a género, 263 (56.4%) de los pacientes estudiados pertenecían al masculino y 203 (43.6%) al femenino (figura 12).

Figura 11. Rango de edad en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

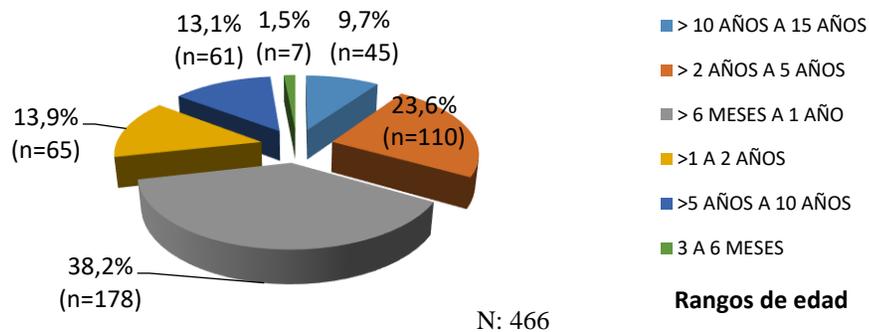
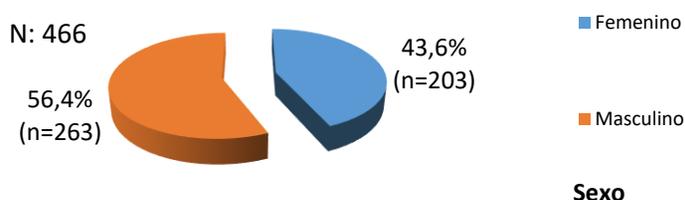


Figura 12. Frecuencia por género en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



b. Número de biopsias por año.

Al relacionar el número de biopsias de mucosa esofágica, gástrica y duodenal tomadas cada año desde enero de 2012 hasta febrero de 2018, se encontró que la mayor cantidad de ellas se tomaron en 2013 cuando se analizaron 21 muestras, correspondientes al 18.9% de un total de 90. Dos mil doce y 2017 fueron los años (completos) en los que se tomaron menos biopsias: 10, que representan un 9% cada una (tabla 8).

Tabla 8. Distribución del número de biopsias por año realizadas en Gastronutriped a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Año	Total	%
2012	10	9%
2013	21	18.9%
2014	13	11.7%
2015	15	13.5%
2016	14	12.6%
2017	10	9%
2018	7	6.3%
Total general	90	100%

c. Estado nutricional.

De los 466 niños bajo sospecha de padecer algún desórdenes relacionados con el gluten tras consultar en Gastronutriped entre enero de 2012 y febrero de 2018, 274 (58.7%)

presentaban desnutrición, de los cuales: 189 (40.5%) padecían desnutrición crónica y 85 (18.2%) sufrían desnutrición aguda (tabla 9). Alrededor de la tercera parte de los pacientes estudiados (34.3%) eran normales desde el punto de vista nutricional.

En la figura 13 se relacionan el estado nutricional y el género de los pacientes. Tanto en niños como en niñas se observó el mismo orden de frecuencias de cada estado nutricional, empezando por la desnutrición crónica -el más frecuente- y finalizando con la talla baja -el menos observado-.

En la figura 14 se muestra la distribución de los distintos estados nutricionales en cada grupo etario estudiado. Se puede observar como hasta los 5 años de edad la desnutrición crónica fue el estado nutricional más frecuente entre los pacientes en quienes se sospechó algún desorden relacionados con el gluten en Gastronutriped. A partir de los 5 y hasta los 15 años, el estado nutricional normal fue, individualmente, el más frecuente. Sin embargo, al sumar el número de pacientes con desnutrición crónica y desnutrición aguda, se evidenció que en todos los grupos etarios, excepto en el de pacientes entre los 10 y 15 años, los pacientes desnutridos representaban la mayoría: 57.1% entre los pacientes de 3 a 6 meses de edad, 62.9% entre los de 6 meses a 1 año, 63.1% entre los de 1 a 2 años, 60% entre los 2 a 5 años y 50.8% entre los de 5 a 10 años. Entre los pacientes de 10 a 15 años los pacientes desnutridos representaron el 46.6% del total, un poco menos de la mitad.

Tabla 9. Estado nutricional de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018

Estado nutricional	Total	%
Normal	160	34.3%
DNT aguda	85	18.2%
DNT crónica	189	40.5%
Sobrepeso	24	5.1%
Obesidad	7	1.5%
Talla baja patológica	1	0.2%
Total general	466	100%

Figura 13. Distribución del estado nutricional por género de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en *Gastronutriped*. Bogotá, enero

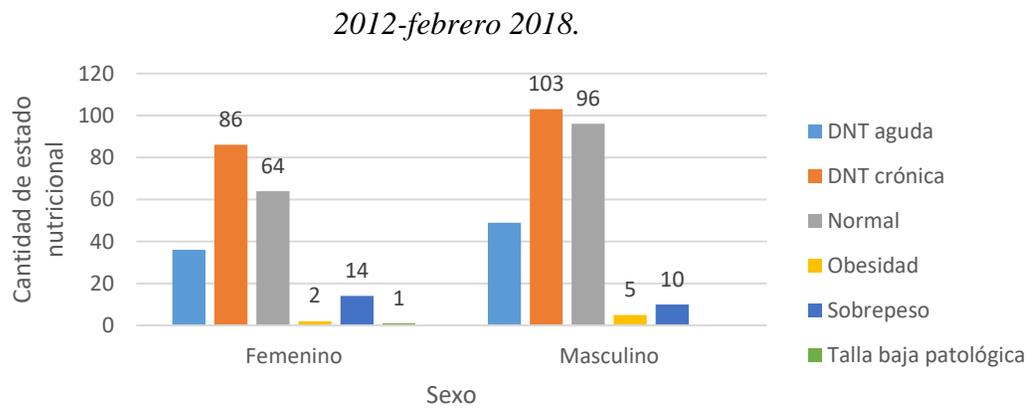
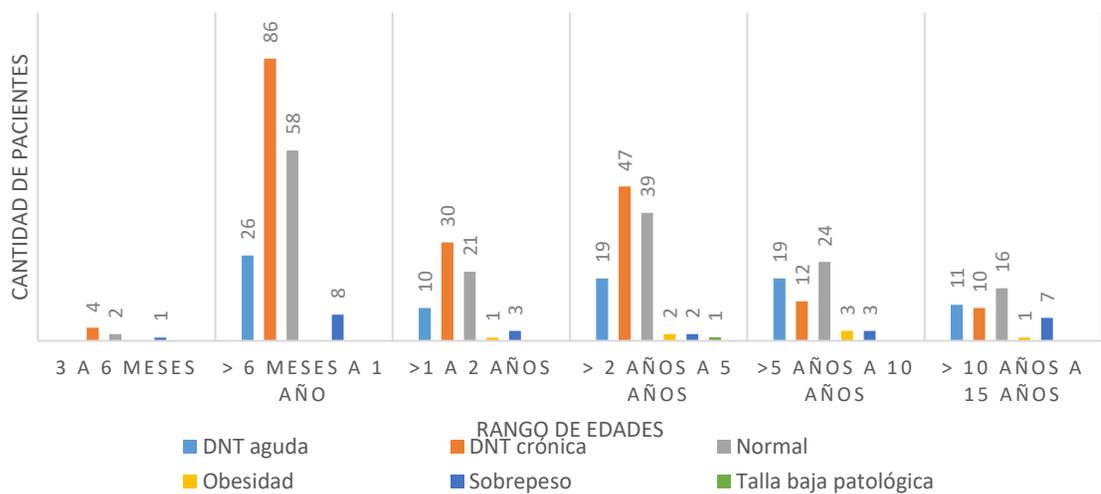


Figura 14. Distribución del estado nutricional por grupos etarios de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en *Gastronutriped*.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



N: 466

d. Diagnósticos presuntivos

El diagnóstico presuntivo más frecuente entre los 466 pacientes estudiados de Gastronutriped fue el de diarrea crónica con un 15.2% del total. A este le siguieron: dolor abdominal (11.8%), estreñimiento crónico (8.15%), síndrome de malabsorción (7.6%) y trastorno de la conducta alimentaria (6.2%) (Figura 15).

e. Genética

A 57 pacientes del total de 466 (12.2%) se les solicitó HLA DQ2. De estos, 17 fueron positivos (29.8%), 12 fueron negativos (21.1%) y 28 no se lo realizaron (49.1%) (Figura 16). En la figura 17 se muestra la frecuencia de resultados positivos y negativos entre los 29 pacientes que sí se realizaron el estudio de HLA DQ2.

Dentro de los pacientes con resultado positivo para HLA DQ2, se encontraron los alelos DQA1*05:01 (N = 10), DQB1*02:01 (N = 9) y DQB1*03:03 (N = 1). Cabe aclarar, que un paciente puede presentar varios de estos alelos, con lo cual se explica que el número total de resultados positivos para estos alelos sea mayor que el de resultados positivos para HLA DQ2.

De igual manera, a los 57 pacientes arriba mencionados se les solicitó HLA DQ8. De estos, 11 fueron positivos (19.3%) y 18 fueron negativos (31.6%). Los 28 pacientes ya mencionados tampoco se tomaron muestra para el estudio de HLA DQ8 (figura 18). En la figura 19 se muestra la frecuencia de resultados positivos y negativos entre los 29 pacientes que sí se realizaron el estudio de HLA DQ8.

Dentro de los pacientes con resultado positivo para HLA DQ8, se encontraron los alelos DQA1*03:01 (N = 5) y DQB1*03:02 (N = 4).

Figura 15. Diagnóstico presuntivo en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten, en Gastronomipedia. Enero 2012-Febrero 2018.

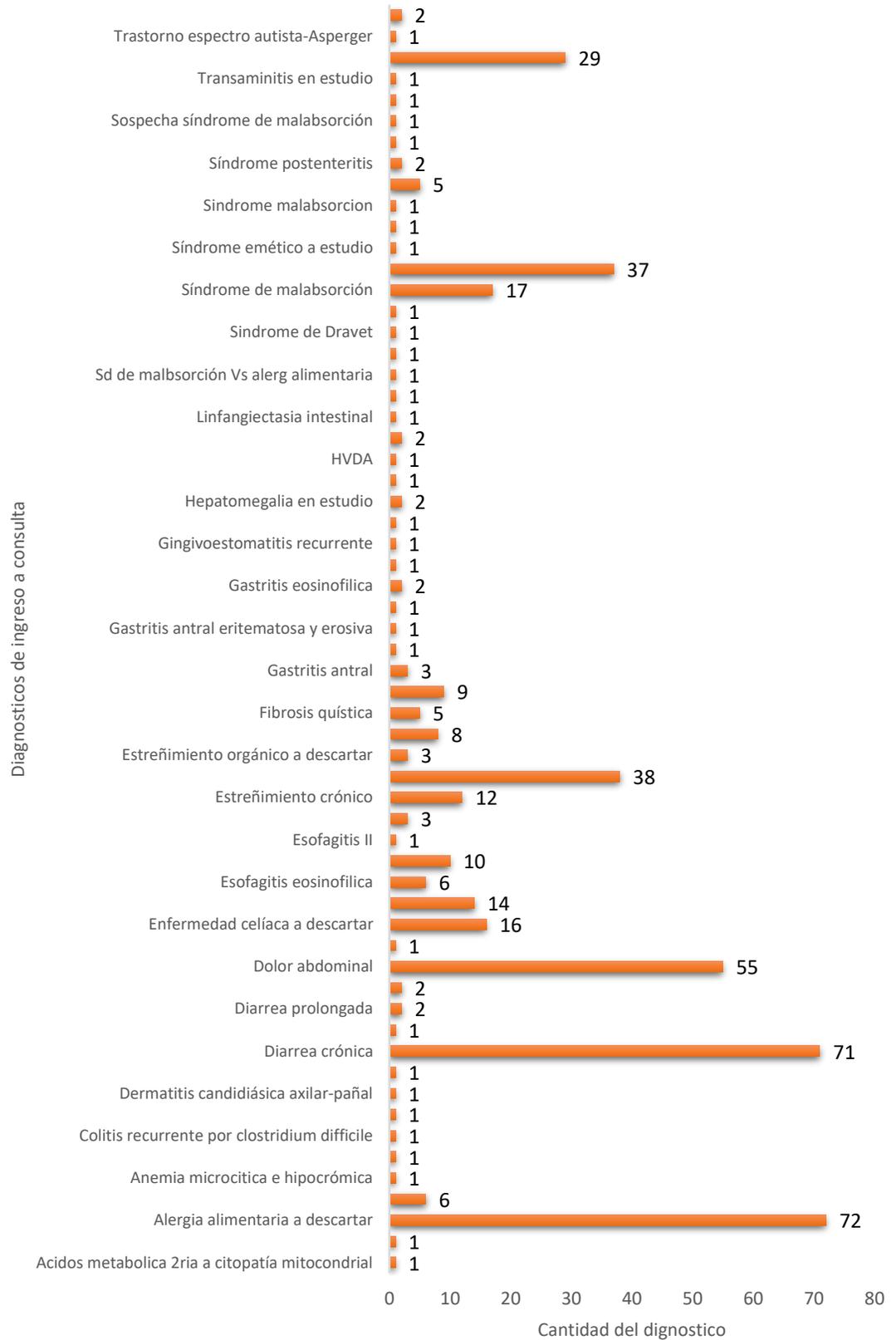


Figura 16. Distribución de los resultados de HLA DQ2 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

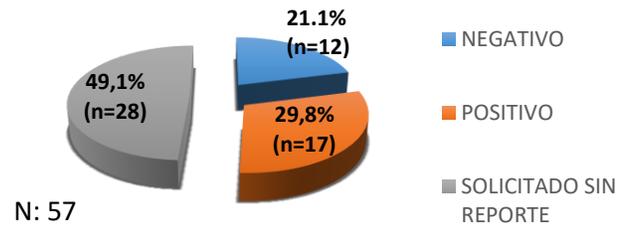


Figura 17. Frecuencia de los resultados de HLA DQ2 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero

2012-febrero 2018.

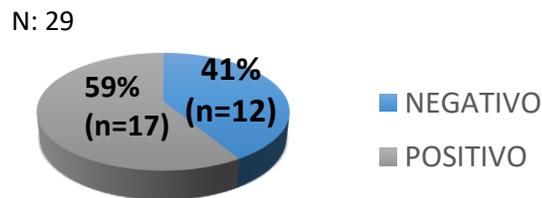


Figura 18. Distribución de los resultados de HLA DQ8 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

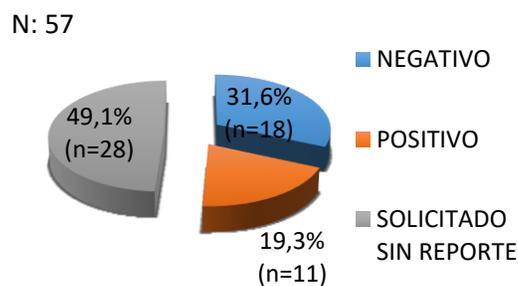
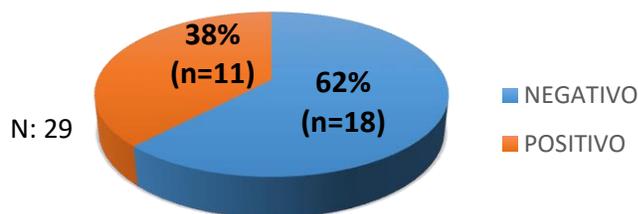


Figura 19. Frecuencia de los resultados de HLA DQ8 solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



f. Anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G

De los 466 pacientes del estudio, se les solicitó anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgG a 457, de los cuales 33 (7.2%) dieron positivo, 195 (42.7%) dieron negativo y 229 (50.1%) no se realizaron la prueba (figura 20). De 9 pacientes no se encontraron datos sobre la toma de estos anticuerpos.

Entre los 33 pacientes con resultado positivo el valor promedio de dichos anticuerpos fue de 14.4 UI/ml.

En la figura 21 se muestra la frecuencia de resultados positivos y negativos de anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgG.

Figura 20. Distribución de los anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

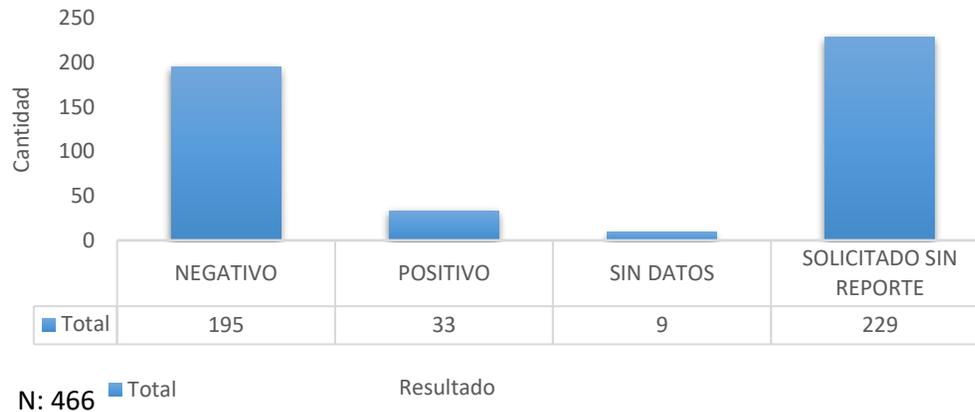
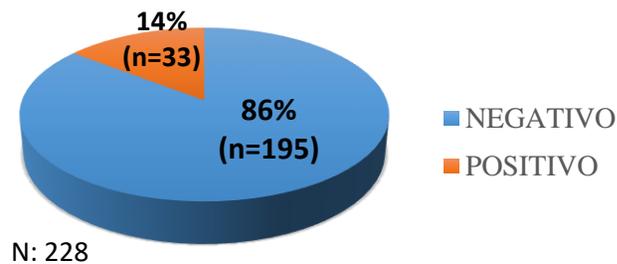


Figura 21. Distribución de los resultados de anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina G en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronomipéd. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



g. Anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A

De los 466 pacientes del estudio, se les solicitó anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgA a 442, de los cuales 10 (2.3%) dieron positivo, 206 (46.6%) dieron negativo y 226 (51.1%) no se realizaron la prueba (figura 22).

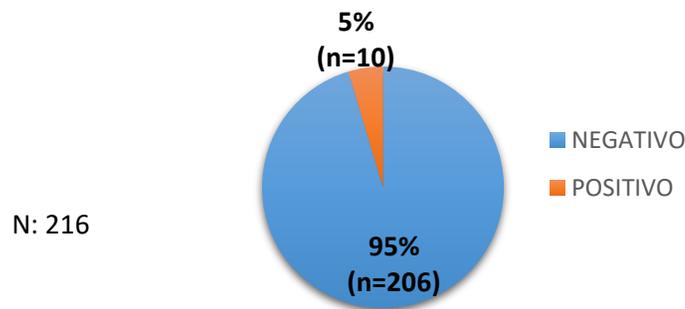
Entre los 10 pacientes con resultado positivo el valor promedio de dichos anticuerpos fue de 31.5 UI/ml.

En la figura 23 se muestra la frecuencia de resultados positivos y negativos de anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgA.

Figura 22. Distribución de los anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



Figura 23. Distribución de los resultados de anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



h. Anticuerpos antiendomiso

De los 466 pacientes del estudio, se les solicitó anticuerpos antiendomiso tipo IgG y tipo IgA a 59. Ambos tipos de anticuerpos no dieron positivo en ninguno de los pacientes. (tablas 11).

Tabla 11. Distribución de los anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A y G solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten

Variable	Anticuerpos antiendomiso Inmunoglobulina A y G	%	<i>en</i>
Positivos	0	0%	<i>Gast</i>
Negativos	31	52.5%	<i>ronu</i>
Solicitado sin reporte	28	49.5%	<i>tripe</i>
Total general	59	100%	<i>d.</i>

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

i. Anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina G

De los 466 pacientes del estudio, se les solicitó anticuerpos antigliadina tipo IgG a 67, de los cuales 6 (9%) dieron positivo, 28 (41.8%) dieron negativo y 33 (49.2%) no se realizaron la prueba (tabla 12).

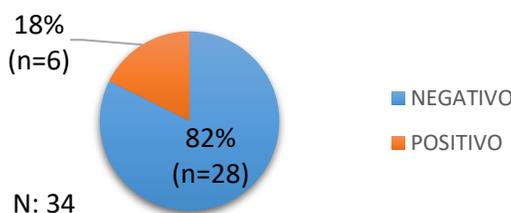
Entre los 6 pacientes con resultado positivo el valor promedio de dichos anticuerpos fue de 22.6 UI/ml.

En la figura 24 se muestra la frecuencia de resultados positivos y negativos de anticuerpos antigliadina tipo IgG.

Tabla 12. Distribución de los anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina G solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Variables	Anticuerpos antigliadina Inmunoglobulina G	%
Positivo	6	9%
Negativo	28	41.8%
Solicitado sin reporte	33	49.2%
No se solicitaron	397	85%
Total general	466	100%

Figura 24. Distribución de los resultados de anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina G en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



j. Anticuerpos antigliadina Inmunoglobulina A

A los 67 pacientes arriba mencionados también se les solicitó anticuerpos antigliadina tipo IgA, con los siguientes resultados: 4 (6%) dieron positivo, 31 (46.2%) dieron negativo y 32 (47.8%) no se realizaron la prueba (tabla 13).

Entre los 4 pacientes con resultado positivo el valor promedio de dichos anticuerpos fue de 26.1 UI/ml.

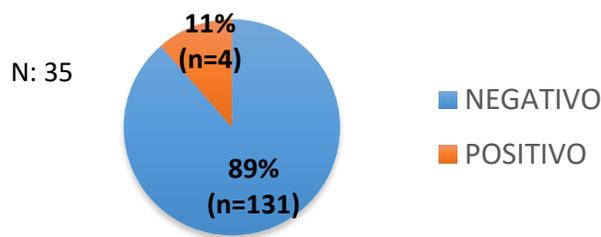
En la figura 25 se muestra la frecuencia de resultados positivos y negativos de anticuerpos antigliadina tipo IgA.

Variables	Anticuerpos antigliadina Inmunoglobulina A	%
Positivo	4	7%
Negativo	31	1%
No se solicitaron	399	85%
Solicitado sin reporte	32	7%
Total general	466	100%

Tabla 13. Distribución

de los anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronomipied. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Figura 25. Distribución de los resultados de anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronomipied. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



k. Biopsia

En total, a 94 (20,2%) pacientes de los 466 estudiados se les realizó endoscopia digestiva más toma de biopsia. En esas 94 biopsias se evaluó: presencia de linfocitos y eosinófilos, hipertrofia de criptas, atrofia de vellosidades, presencia de nodularidad y de patrón mosaico.

Al evaluar la presencia de linfocitos en las biopsias, se encontró que 63 (77.7%) pacientes carecían de una presencia significativa de ellos.

Con respecto a la hipertrofia de las criptas, se observó que esta alteración se presentó en 7 de las 94 biopsias (7.4%) (Tabla 14).

En 17 (18.1%) biopsias del total se evidenció alteración de las vellosidades: 12 (12.8%) se mostraron atrofia parcial de vellosidades y en otras 5 (5.3%) se encontró atrofia total (tabla 15).

La nodularidad se encontró en 25 de los pacientes biopsiados (26.6%) y el patrón mosaico en solo uno (1.1%).

Finalmente, se observó presencia significativa de eosinófilos en 82 de las 94 biopsias duodenales, correspondiente a un 87.2%. La distribución de los pacientes por el número de eosinófilos por campo fue la siguiente: 1 a 15 eosinofilos por campo: 81.7 %; 16 a 30 eosinófilos por campo: 14.6 %; y más de 30 eosinófilos por campo: 3.6% (tabla 16).

Tabla 14. Relación de biopsias con hipertrofia de las criptas en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Variable	Total:	%
No	87	92.6%
Sí	7	7.4%
Total general	94	100%

Tabla 15. Relación de biopsias con presencia de atrofia de las vellosidades en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en

Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Tipo de atrofia	Total	%
Parcial	12	12.8 %
Subtotal	0	0%
Total	5	5.3 %
Sin atrofia	77	81.9%
Total	94	100%

Tabla 16

Distribución del

número de eosinófilos por campo en las biopsias de duodeno de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en *Gastronutriped*. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Eosinófilos por campo	Total	%
0	3	
3	5	
4	5	
5	11	
6	7	
7	9	
8	8	81.7%
9	1	
10	6	
11	1	
12	8	
14	1	
15	2	
16	2	
17	2	
18	2	
20	3	14.6%
23	1	
25	2	
37	1	
40	1	
45	1	3.6%
Total general	82	100%

l. Diagnóstico definitivo en biopsia

Se encontraron 91 resultados de biopsia esofágica, de las 94 solicitadas, siendo los dos hallazgos más frecuentes esofagitis grado I y esófago normal en el 55% y el 29.7% de los casos, respectivamente. Muy lejos en un tercer y cuarto lugar, se encontraron la esofagitis grado II y la esofagitis eosinofílica con un 7.7% y un 2.2% de los casos, respectivamente (tabla 17).

En cuanto a las biopsias gástricas, se encontraron 88 resultados. Los diagnósticos más frecuentes fueron gastritis crónica leve (33%) y moderada (31,9%) (Tabla 18).

Finalmente, se encontraron 92 resultados de biopsias duodenales en la base de datos. Los diagnósticos más frecuentes fueron duodenitis grado I y duodeno normal, con un 44.6% y 35.9% del total, respectivamente (tabla 19).

Tabla 17. Diagnóstico definitivo en biopsia de esófago realizada en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Diagnóstico en endoscopia	Total	%
Esofagitis grado I	50	55%
Normal	27	29.7%
Esofagitis eosinofílica	7	7.7%
Esofagitis grado II	2	2.2%
Acantosis esofágica focal	1	1.09%
Esofagitis grado I - II	1	1.09%
Papiloma escamoso	1	1.09%
Esofagitis péptica	1	1.09%
Esofagitis eosinofílica grado II	1	1.09%
Total general	91	100%

Tabla 18. Diagnóstico definitivo en biopsia de estómago realizada en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Diagnóstico en endoscopia	Total	%
Gastritis crónica leve	29	33%
Gastritis crónica moderada	28	31.9%
Gastritis crónica moderada corpoantral	10	11.4%
Gastritis crónica moderada antral	7	8%
Gastritis crónica antral	6	6.8%
Gastritis crónica leve corpoantral	3	3.4%
Normal	2	2.3%
Congestión y edema lámina propia	1	1.1%
Gastritis crónica moderada total	1	1.1%
Gastritis crónica corporal	1	1.1%
Total general	88	100%

Tabla 19. Diagnóstico definitivo en biopsia de duodeno realizada en pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Diagnostico en endoscopia	Total	%
Duodenitis grado I	41	44.6%
Normal	33	35.9%
Hiperplasia linfoide reactiva folicular	3	3.3%
Duodenitis péptica	2	2.2%
Duodenitis crónica leve	1	1.1%
Linfocitosis vellositaria	1	1.1%
Duodenitis grado I marsh 3 a	1	1.1%
Hiperplasia folicular reactiva Marsh 1	1	1.1%
Duodenitis grado II	1	1.1%
Inflamación crónica no especifica	1	1.1%
Duodenitis erosiva	1	1.1%

Marsh 3b	1	1.1%
Duodenitis grado I Marsh 0	1	1.1%
Duodenitis grado I hiperplasia folicular linfoide	1	1.1%
Folículo linfoide hiperplásico	1	1.1%
Edema y hemorragias	1	1.1%
Total general	92	100%

m. Clasificación Marsh

La mayor parte de las 92 biopsias duodenales se clasificaron como Marsh tipo 0, con un 67.4% del total. El tipo menos frecuente de Marsh fue el 3b, no presento ningún paciente (tabla 20).

Tabla 20. Clasificación Marsh en las biopsias solicitadas a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronomipied. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Tipo Marsh	Cantidad	%
0	62	67.4%
1	15	16.3%
2	2	2.2%
3a	8	8.7%
3b	0	0%
3c	5	5.4%
Total general	92	100%

n. Inmunocaps

Se solicitaron 386 inmunocaps como estudio complementario, de los cuales se realizaron 191 (49.5%). De estos 191 exámenes tomados, 16 (8,4 %) dieron positivo y 175 (91,7%) negativos (tabla 21 y figura 26).

Tabla 21. Relación de los inmunocaps solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronomipied. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Resultado	Número de inmunocaps	%
Positivo	16	4,2%
Negativo	175	45,3%
No realizados	195	50,5%
Total general	386	100%

Figura 26.. Distribución

de los resultados de inmunocaps tomados en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronomipied. Bogotá, enero 2012-febrero



o. Relación entre tipificación Marsh e inmunocaps.

A 75 de los pacientes del estudio a quienes se les tomó muestra de mucosa duodenal para tipificación Marsh, se les realizó también inmunocaps. A los pacientes clasificados como Marsh 0 se les solicitó el mayor número de inmunocaps: 53, correspondientes a un 70.7% del total (tabla 22).

Así mismo, se evidenció que de los 75 inmunocaps realizados a este subgrupo de pacientes, 7 resultaron positivos: 6 tipificados como Marsh 0 (85.7%) y 1 tipificado como Marsh 3c (14.3%) (Tabla 23).

Tabla 22. Relación entre clasificación Marsh e inmunocaps en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Tipo Marsh	Inmunocaps	%
Marsh 0	53	70.7%
Marsh 1	12	16%
Marsh 3a	5	6.7%
Marsh 3b	0	0%
Marsh 3c	5	6.7%
Total general	75	100%

Tabla 23. Distribución de inmunocaps positivos entre los sujetos a quienes se les tipificó Marsh dentro del estudio de pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Tipo Marsh	Inmunocaps positivo	%
0	6	86%
1	0	0%
2	0	0%
3a	0	0%
3b	0	0%
3c	1	14%
Total	7	100%

p. Skin-prick test

A 324 se les solicitó skin-prick test, de los cuales solo 81 pacientes (25%) se lo realizaron. De ellos, 3 (3.7%) dieron positivo.

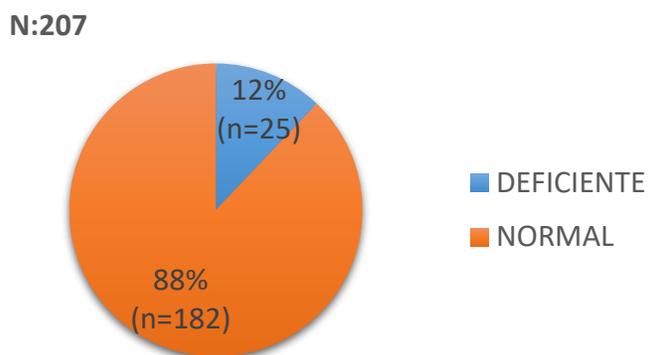
Solo uno de los pacientes con tipificación Marsh resultó positivo en el skin-prick test y correspondió al tipo 0. De igual manera, solo un paciente con inmunocaps positivo, lo fue también para el skin-prick test.

q. Inmunoglobulina A

De los 466 pacientes del estudio, a 424 pacientes se les solicitó inmunoglobulina A. Se lo realizaron 207 pacientes (48.8%), 25 (12.1%) de los cuales presentaron niveles deficientes de inmunoglobulina A (figura 27). El valor mínimo de inmunoglobulina A encontrado fue de 0.17 g/l, el valor máximo fue de 292.1 g/l y el valor promedio fue de 84.55 g/l.

Figura 27. Relación de los niveles de inmunoglobulina A tomada a los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



r. Relación entre inmunoglobulina A y anticuerpos antitransglutaminasas tipo inmunoglobulina A

A 164 de los 207 pacientes que se realizaron el examen de inmunoglobulina A sérica también se les realizó medición de anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A.

A su vez, 19 pacientes de ese subgrupo presentaban niveles deficientes de inmunoglobulina A. De estos, solo uno (5.3%) presentó anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A.

De los 145 restantes con inmunoglobulina A normal, 7 (4.8%) dieron positivo en la medición de anticuerpos antitransglutaminasa tipo inmunoglobulina A (tabla 24).

Tabla 24. Relación entre inmunoglobulina A sérica y anticuerpos antitransglutaminasas tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Niveles IgA sérica	Antitransglutaminasas tipo IgA positivo	Antitransglutaminasas tipo IgA negativo
Deficiente	1	18
Normal	7	138
Total	8	156

s. Relación entre inmunoglobulina A y anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A.

De los 207 pacientes a quienes se les solicitó inmunoglobulina A sérica, a 20 también se les realizó medición de anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A. De esos 20, dos presentaban niveles deficitarios de inmunoglobulina A y 18 tenían niveles normales. En ambos casos, todos los anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A fueron reportados como negativos (tabla 25).

Tabla 25. Relación entre inmunoglobulina A sérica y anticuerpos antiendomiso tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Niveles IgA sérica	Antiendomiso IgA positivo	Antiendomiso tipo IgA negativo
Deficiente	0	2
Normal	0	18
Total	0	20

t. Relación entre inmunoglobulina A y anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A.

A 25 pacientes se les realizó medición tanto de inmunoglobulina sérica tipo A como de anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A. Todos los pacientes de este subgrupo que presentaron niveles deficitarios de inmunoglobulina A dieron negativo para los anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A. Entre los 22 pacientes del subgrupo con niveles normales de inmunoglobulina A, el 81.8% dieron negativo para los antigliadina mencionados (Tabla 26).

Tabla 26. Relación de inmunoglobulina A y anticuerpos antigliadina tipo inmunoglobulina A solicitados a pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con gluten en Gastronutriped, Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Niveles IgA sérica	Antigliadina tipo IgA positivo	Antigliadina tipo IgA negativo
Deficiente	0	3
Normal	4	18
Total	4	21

u. *Desórdenes relacionados con el gluten*
i. *Enfermedad celiaca*

De los 466 pacientes con sospecha clínica de desórdenes relacionados con el gluten, 7 (1.5%) fueron diagnosticados con enfermedad celiaca tras ser tipificados en la biopsia duodenal como Marsh 3 (figura 28 y tabla 27).

Figura 28. Distribución de los diagnósticos de enfermedad celiaca, alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celiaca en la población de pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

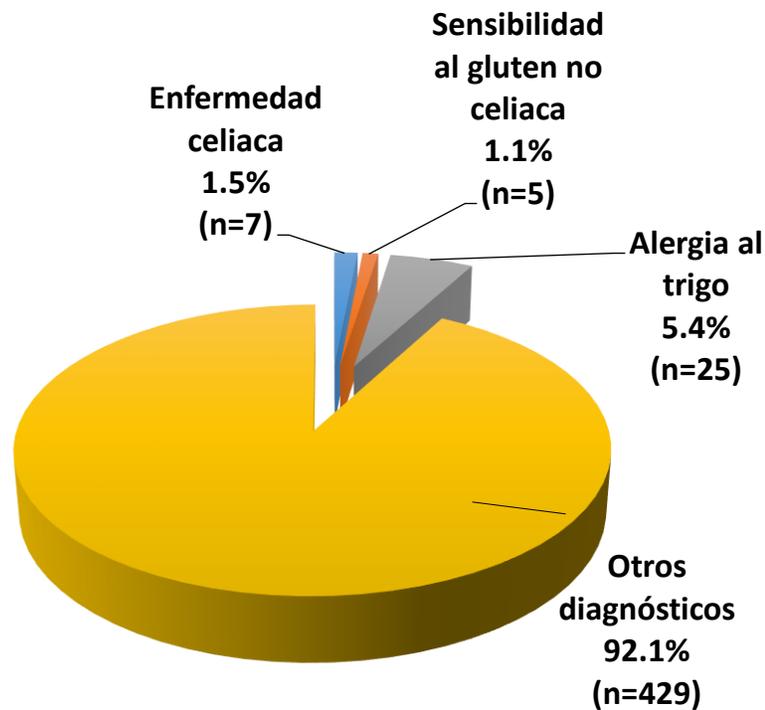
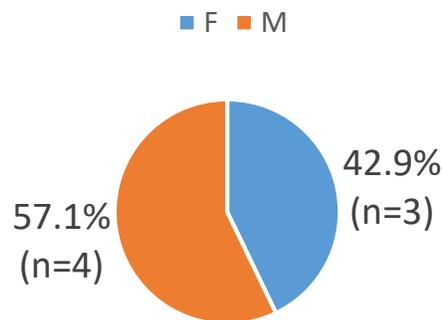


Tabla 27 Distribución de los paraclínicos en los pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero

Paraclínico	Número de pacientes
HLA DQ2	1
HLA DQ8	0
Antitransglutaminasa IgA positivo	2
Antitransglutaminasa IgG positivo	2
Antiendomiso IgA positivo	0
Antiendomiso IgG positivo	0
Antigliadina IgG positivo	0
Antigliadina IgG positivo	0
Marsh 3	7

El género masculino fue el más frecuentemente diagnosticado con enfermedad celiaca (figura 29).

Figura 29. Distribución por género de la enfermedad celiaca en los pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



En la tabla 28 se muestra la distribución del diagnóstico de enfermedad celiaca por grupos etarios.

Tabla 28. Distribución del diagnóstico de enfermedad celiaca por grupos etarios en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Grupo etario	Número de pacientes	%
3 – 6 meses	0	0%
6 meses – 1 año	4	57.1%
1 – 2 años	1	14.3%
2 – 5 años	1	14.3%
5 – 10 años	1	14.3%
10 – 15 años	0	0%
Total	7	100%

En la tabla 29 se muestra el estado nutricional en los pacientes diagnósticos con enfermedad celiaca.

Tabla 29. Estado nutricional en pacientes con enfermedad celiaca en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

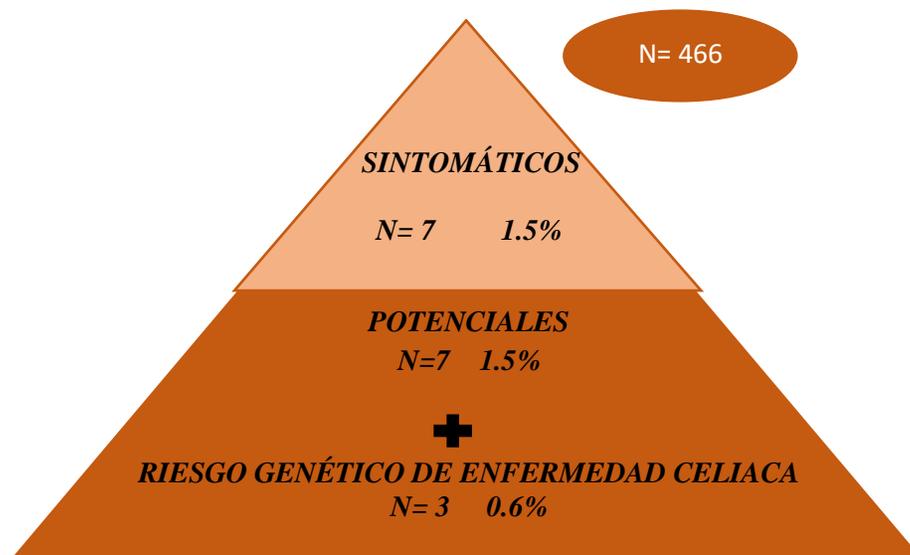
Estado nutricional	Número de pacientes	%
DNT aguda	3	42,9%
Normal	3	42,9%
Sobrepeso	1	14,2%
Total	7	100%

ii. Iceberg de enfermedad celiaca

Entre los 466 pacientes de Gastronutriped a quienes se les sospechó algún desorden relacionado con el gluten entre enero de 2012 y febrero de 2018, a 7 se les diagnosticó enfermedad celiaca, como ya se mencionó. Sin embargo, otros 7 pacientes se consideraron

con enfermedad celiaca potencial (1.5%) puesto que dieron positivo en la serología pero no evidenciaron alteraciones en la mucosa duodenal. Adicionalmente, 3 pacientes (0.6%) se consideraron con riesgo genético de presentar enfermedad celiaca, ya que presentaron HLA DQ2 y HLA DQ8 con pruebas serológicas y biopsias normales (figura 30).

Figura 30. Iceberg de enfermedad celiaca de los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



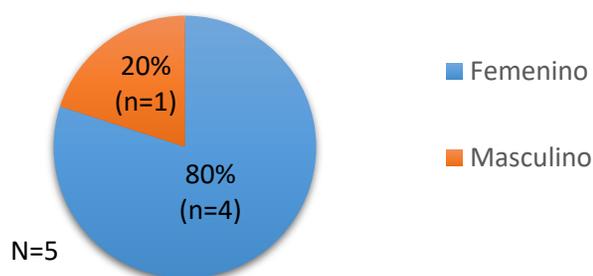
v. *Sensibilidad al gluten no celiaca*

Entre los 466 pacientes de Gastronutriped a quienes se les sospechó algún desorden relacionado con el gluten entre enero de 2012 y febrero de 2018, a 5 (1.1%) se les diagnosticó sensibilidad al gluten no celiaca (figura 31).

El género femenino fue el más diagnosticado con esta patología, con un 80% del total (figura 31).

Figura 31.. Distribución por género de la sensibilidad al gluten no celiaca en los pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped.

Bogotá, enero 2012-febrero 2018.



En la tabla 30 se muestra la distribución del diagnóstico de sensibilidad al gluten no celiaca por grupos etarios.

Tabla 30. Distribución del diagnóstico de sensibilidad al gluten no celiaca por grupos etarios en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Grupo etario	Número de pacientes	%
3 – 6 meses	0	0%
6 meses – 1 año	1	20%
1 – 2 años	0	%
2 – 5 años	3	60%
5 – 10 años	1	20%
10 – 15 años	0	0%
Total	5	100%

En la tabla 31 se muestra la distribución del estado nutricional en pacientes diagnosticados con sensibilidad al gluten no celiaca.

Tabla 31. Distribución del estado nutricional en pacientes dignosticados con sensibilidad al gluten no celiaca en la pobalcion pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Estado nutricional	Número de pacientes	%
Normal	2	40%
DNT crónica	1	20%
DNT aguda	1	20%
Sobrepeso	1	20%
Total	5	100%

w. *Alergia al trigo*

Se encontró que 25 pacientes de los 466 estudiados (5.4%) presentaron positividad para alguno de los siguientes tres parámetros: eosinofilia > 20 por campo, inmunocaps o skin

prick test. A todos ellos se les hizo el diagnóstico de alergia al trigo. Solo un paciente de estos 25 mencionados dio positivo en los 3 parámetros (Tabla 32).

Este desorden se presentó más frecuentemente en el género masculino (15 casos = 60%) (Figura 32).

Figura 32. Distribución por género de la alergia al trigo en los pacientes con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

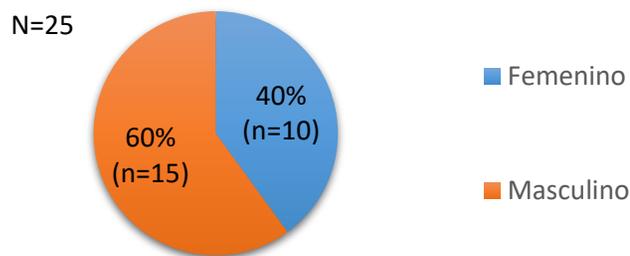


Tabla 32. Distribución de los resultados positivos de los exámenes de inmunocaps, skin-prick y eosinófilos en mucosa > 20 por campo en el diagnóstico de alergia al trigo en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Examen positivo	CANTIDAD	%
Inmunocaps	14	56%
Skin-prick	4	16%
Eosinófilos >20 por campo en biopsia de mucosa	7	28%
Total	25	100%

En la tabla 33 se muestra la distribución del diagnóstico de alergia al trigo por grupos etarios.

Tabla 33. Distribución del diagnóstico de alergia al trigo por grupos etarios en los pacientes pediátricos con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en

Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Grupo etario	Número de pacientes	%
3 – 6 meses	0	0%
6 meses – 1 año	8	32%
1 – 2 años	6	24%
2 – 5 años	1	4%
5 – 10 años	6	24%
10 – 15 años	4	16%
Total	25	100%

En la tabla 34 se muestra la distribución del estado nutricional en pacientes diagnosticados con alergia al trigo.

Tabla 34. Distribución del estado nutricional en pacientes diagnosticados con alergia al trigo en la población pediátrica con sospecha de desórdenes relacionados con el gluten en

Gastronutriped. Bogotá, enero 2012-febrero 2018.

Estado nutricional	Número de pacientes	%
Normal	10	40%
DNT crónica	8	32%
DNT aguda	5	20%
Obesidad	1	4%
Sobrepeso	1	4%
Total	25	100%

8. Discusión

La frecuencia general de los desórdenes relacionados con el gluten (DRG) en la población pediátrica estudiada en Gastronutriped entre enero de 2012 y febrero de 2018 fue de 7.9%, cifra dentro del rango de lo descrito a nivel mundial (5,7). De estos DRG en Gastronutriped, la enfermedad celíaca correspondió a 1,5%, que es muy similar con los resultados en otros países del mundo publicados por otros autores como Maureen 2017 (2), Aziz 2016 (6) y Vriezinga 2015 (8). Sin embargo, contrario a lo descrito en la literatura mundial, en la que se muestra una mayor frecuencia de la enfermedad en niñas, con una relación 2-3/1 (2, 8), el género masculino fue el más diagnosticado con enfermedad celiaca en la población estudiada en Gastronutriped. Por otro lado, el inicio de la enfermedad a edades tempranas, dos tercios antes de los dos años de edad- estuvo en concordancia con lo descrito por Vriezinga 2015 (8).

A nivel mundial se ha descrito que hasta el 40% de los individuos es portador de alguno de los dos haplotipos DQ2 o DQ8 (2, 8). En Latinoamérica varios estudios han hallado una alta prevalencia de estos haplotipos, sobre todo en aquellos países con altos porcentajes de población de ascendencia caucásica. Entre esos estudios, aquellos con las muestras poblacionales más grandes describen frecuencias de hasta 66.6%. En algunas poblaciones amerindias el haplotipo DQ8 se ha descrito hasta en el 90% de los individuos (27). Los resultados encontrados sobre la frecuencia de estos genotipos en los pacientes pediátricos estudiados en Gastronutriped fue de 29,8% para HLA DQ2 y 19,3% para HLA DQ8 19.3%, que corresponden con la frecuencia descrita en la población mundial general. De los 7 pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca, solo 1 fue positivo para el haplotipo DQ2. La literatura mundial describe frecuencias de 95% de estos genotipos en la población

afectada por enfermedad celiaca, aunque usualmente aclaran que se trata de poblaciones caucásicas. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 86% de los colombianos no se identifican como pertenecientes a algún grupo étnico, entre ellos el caucásico, es comprensible la baja frecuencia de los haplotipos de niños con enfermedad celíaca diagnosticada en Gastronutriped. Esto refuerza la idea actual que, la predisposición genética no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Podría plantearse la hipótesis de que en esta población en particular -pacientes pediátricos de Gastronutriped- los factores ambientales, particularmente los hábitos alimentarios y el desarrollo de la microbiota, pudieron ser los factores más determinantes en el desarrollo de la enfermedad celiaca. NASPGHAN y ESPGHAN 2018 recomiendan la introducción del gluten en cualquier momento después de iniciada la complementaria, entre los 4 y los 12 meses de edad y sugiere que deben evitarse grandes cantidades de gluten en las primeras semanas de la introducción de esta proteína en la dieta y, en general, durante la infancia. Sin embargo, no se ha establecido cuál es la cantidad adecuada de gluten.

Se encontró una frecuencia de déficit de inmunoglobulina A sérica (12.1%) en los pacientes de Gastronutriped, cifra superior a la encontrada por Ning en el 2011 (31) quien reporta una prevalencia de 0.6% en la población general. La deficiencia de Ig A sérica en los pacientes de Gastronutriped podrían representar algunos casos de falsos negativos para enfermedad celíaca como lo ha descrito Ellis y cols (7) y, sería muy relevante en ellos, completar el estudio de la enfermedad con otras herramientas diagnósticas serológicas e incluso, la histología de la mucosa intestinal.

La sensibilidad al gluten no celiaca es, de todos los desórdenes relacionados con el gluten, el que muestra más variabilidad en cuanto a la prevalencia reportada a nivel

mundial. Esto podría ser consecuencia que es la entidad más recientemente descrita dentro de los DRG. El rango descrito a nivel mundial incluye el rango encontrado en este estudio de Gastronutriped (1.1%). Más de la tercera parte de la población pediátrica diagnosticada con sensibilidad al gluten no celiaca en Gastronutriped fueron niñas, acorde con la evidencia registrada hasta la actualidad, en la que se reportan una relación género femenino/masculino de 5.4/1 según Elli y Collyer en el 2015 (7) y 2016 (32) respectivamente.

En cuanto a la alergia al trigo, en Gastronutriped, la frecuencia encontrada fue de 5.4%. Este resultado es congruente con lo establecido en la literatura mundial, en la que se menciona como el DRG más frecuente en la población pediátrica. Si bien en este estudio encontró una mayor frecuencia de este diagnóstico en el género masculino (60%), no se encontró información sobre la distribución en cuanto al género en la literatura revisada (5).

Un alto porcentaje de los pacientes diagnosticados con algún DRG presentó desnutrición (aguda o crónica): 42.9% en la enfermedad celiaca, 40% en la sensibilidad al gluten no celiaca y 52% en la alergia al trigo. Es decir, independiente del mecanismo fisiopatológico con el que el gluten afecta a los pacientes, su impacto en el estado nutricional es significativo, como ha sido descrito por otros autores en el mundo (2, 3,9). Este impacto negativo sobre el estado nutricional es más relevante aún cuando se trata de población pediátrica porque interfiere con su potencial de crecimiento, desarrollo y desempeño escolar, que repercuten a su vez, en su salud futura y en mayores gastos en salud para la familia y el país.

a. Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones de este trabajo de investigación, una de las más significativas es su carácter retrospectivo y descriptivo, que circunscribe el “peso” de la evidencia. Adicionalmente, un número importante de pacientes no acuden a los controles y no se puede establecer una prevalencia real de estos DRG porque no disponemos de los resultados de los exámenes de laboratorio solicitados. En otros casos, la familia de los pacientes no realiza los paraclínicos solicitados o los realizan de manera incompleta, por tanto, no podemos confirmar o descartar los DRG.

b. Fortalezas del estudio

La principal fortaleza del estudio radica en que fue el mismo gastroenterólogo pediatra quien valoró a los pacientes en consulta, solicitó los paraclínicos y realizó las endoscopias digestivas para la toma de biopsia. Las biopsias tomadas por endoscopia fueron procesadas en el mismo laboratorio y la lectura fue realizada por el mismo patólogo. Las pruebas serológicas fueron en el mismo Laboratorio clínico para todos los casos. Con esto se limitaron las variaciones operadores dependientes. Así mismo, como otra fortaleza los datos se concentran en la base de datos electrónica de los pacientes atendidos en Gastronutriped durante el período del estudio.

9. Conclusiones

La frecuencia de los DRG en la población pediátrica estudiada en Gastronutriped entre enero de 2012 y febrero de 2018, en conjunto y para cada trastorno específico, está dentro del rango de las frecuencias observadas a nivel mundial y descritas en la literatura. Por ello, es necesario enfatizar que estos DRG deben hacer parte de los diagnósticos diferenciales en la población pediátrica colombiana, en quienes presentan algunos síntomas frecuentes como dolor abdominal, desnutrición, alternancia en el hábito intestinal -estreñimiento y diarrea-, distensión abdominal, entre otros. Por lo anterior, es menester que los residentes de pediatría y los pediatras estén adecuadamente formados en estas entidades clínicas.

En Gastronutriped el más frecuente de los tres desórdenes relacionados con el gluten fue la alergia al trigo, resultado esperado teniendo en cuenta que se trabaja exclusivamente con pacientes pediátricos y es en ellos en quienes se ha establecido que, de los tres trastornos mencionados, este es el más prevalente. La relación género masculino/femenino fue 1.5/1.

En Colombia, existe disponibilidad de los pruebas serológicas que se requieren para el abordaje diagnóstico de los DRG y deben solicitarse ante la sospecha clínica de cualquiera de ellos

Para evitar omitir el diagnóstico de enfermedad celiaca cuando el resultado de la antitransglutaminasa Ig A es negativo, en un paciente con alta sospecha de la enfermedad, es importante solicitar de rutina la inmunoglobulina A sérica. Algunos pacientes pueden presentar deficiencia de esta inmunoglobulina A y esta es la causa de su valor negativo en la antitransglutaminasa Ig A, lo que corresponde a casos falsos negativos. En estos pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A sérica y alta sospecha diagnóstica de enfermedad celiaca, deben realizarse el estudio completo con otros anticuerpos como

antiendomisios IgG e IgA, anti gliadinas IgG e IgA, así como también las biopsias intestinales para clasificar la histología de su mucosa intestinal según la clasificación MARSH.

Es importante continuar investigando sobre los DRG en Colombia, para ello, es fundamental, contar en la Universidad El Bosque con algún investigador debidamente entrenado en las técnicas de laboratorio para procesar biomarcadores, establecer contactos y alianzas con otros grupos de investigación a nivel mundial y realizar estudios multicéntricos que sean de ayuda en la diferenciación y caracterización de los DRG.

10. Bibliografía

1. Branchia F, Aziza I, Conteb D, Sandersa D. Noncoeliac gluten sensitivity: a diagnostic dilemma. *WKH* 2015; 18(5): 508-514
2. Maureen ML, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. A Review. *JAMA*; 2017; 318(7):267-256.
3. Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS. Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *J Food Sci.* 2017;82(2):270-277.
4. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357(1418): 133-142
5. Ortiza C, Valenzuela R, Yalda L. Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):417-42
6. Aziz I, Dwivedi K, Sanders DS. From coeliac disease to noncoeliac gluten sensitivity; should everyone be gluten free?. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016; 32(2):120-7.
7. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardell T. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG.* 2015; 21(23): 7110-7119.
8. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childh. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(9):527-36.
9. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51(9):755-768
10. Hill I, Fasano, A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, Verma, R. Clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1):156-165.
11. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati, Sanja M, Stifter S, Elli L, Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017 ;8(2):27-38
12. Vinuth Chikkamath, Vaishnavi Naik, Sucharitha y Anantha Naik Nagappa. Avances en Terapéutica de Enfermedades Celíacas. *JOJCS.* 2017; 5(3) 555663: 001-005.
13. Daza W, Dadán S, Higuera M. Síntomas gastrointestinales en pediatría ¿conducen siempre al verdadero diagnóstico?. *Rev. Fac. Med.* 2016; 64(1): 27-34.
14. Bai JC. Enfermedad Celíaca. Una actualización para clínicos. Argentina Separata Montpellier 2017; 25(1):1-21. Disponible en: <http://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2017%20Enfermedad%20Cel%C3%ADaca.pdf>
15. Bienvenu F, Anghel SI, Besson Duvanel C, Guillemaud J, Garnier L, Renosi F, Lachaux A, Bienvenu J. Early diagnosis of celiac disease in

- IgA deficient children: contribution of a point-of-care test. *BMC Gastroenterol.* 2014; 6 (14):186.
16. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac Gluten Sensitivity or Wheat Intolerance Syndrome? *J Pediatr.* 2015; 166 (4):805-11.
 17. Ellis A, Linaker, BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet.* 1978; 1(8078):1358-9.
 18. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016; 29 (9):13-25
 19. Cabrera-Chávez F, Granda-Restrepo DM, Arámburo-Gálvez JG, Franco-Aguilar A, Magaña-Ordorica D, Vergara-Jiménez Mde J, Ontiveros N. Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet in Colombian Adult Population. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 4704309.
 20. Risch N, Choudhry S, Via M, Basu A, Sebro R, Eng C, et al. Ancestry-related assortative mating in Latino populations. *Genome Biol.* 2009; 10 (11): R132.
 21. Cintado A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Castañeda C, Frago T, et al. HLA DQA1*0501 and DQB1*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol.* 2006; 67 (8): 639–642.
 22. Sans M. Admixture studies in Latin America: from the 20th to the 21st century. *Hum Biol.* 2000; 72 (1): 155–177.
 23. Rubio-Tapia C A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (10): 1538–1544.
 24. Colombia una nación multicultural. Su diversidad étnica. DANE. Censo 2005. Publicado 2007. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/colombia_nacion.pdf
 25. Levy TS, Nasu LC, Borbolla EM, and Valenzuela DG. “Consumo de alimentos en América Latina y el Caribe,” *An Venez Nutrición.* 2014; 27 (1): 40–46.
 26. Curtis, BC, S Rajaram, and HG Macpherson. Bread wheat improvement and production No. 30. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy. 2012, p: 554.
 27. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, Anaya JM. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0124040.
 28. Watkins RD, Zawahir S. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64(3):563-576.
 29. Valdes R, Reyes JM, Lara M, Lopez OJ, Osmin T, Bello I. Utilidad diagnóstica de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular en niños con síntomas digestivos crónicos y sospecha de celiaquía. *Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Acta Médica del Centro [serie en Internet].* 2011 [citado 2 de febrero de 2017];5(2). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/564>
 30. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary Feeding: A Position Paper by the

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1):119-132.

31. Ning Wang, Nan Shen, Timothy J Vyse, Vidya Anand, Iva Gunnarson, Gunnar Sturfelt, et al. Selective IgA Deficiency in Autoimmune Diseases. *Mol Med.* 2011; 17(11-12): 1383–1396.

32. Collyer EM, Kaplan BS. Nonceliac gluten sensitivity: an approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(5):638-43.

33. Coronel-Rodríguez C, Espín J, Rasco G. Enfermedad celíaca. *Pediatría Integral* 2015; XIX (2): 102-118

34. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten and wheat sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148 (6):1195–1204.

35. Coetzee O, Green RJ, Masekela R. A guide to performing skin-prick testing in practice: tips and tricks of the trade. *S Afr Fam Pract* 2013; 55 (5): 415-419.

36. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet* 2009; 373(9673):1480-1493.

37. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol.* 2009;21(6):346-54

38. Vincenzo V. The histological classification of biopsy in celiac disease: Time for a change? *Dig Liver Dis.* 2015; 47(1):2-3.

39. Stammaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.* 2015; 27(5):343-52.

40. Steinsbø Ø, Dørum S, Lundin KE, Sollid LM. Serologic Assay for Diagnosis of Celiac Disease Based on a Patient-Derived Monoclonal Antigliadin Antibody. *Gastroenterology.* 2015; 149(6):1530-1540.

41. Dieli-Crimi R, Cenit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun.* 2015;64:26-41

42. Ermarth A, Bryce M, Woodward S, Stoddard G, Book L, Jensen MK. Identification of Pediatric Patients With Celiac Disease Based on Serology and a Classification and Regression Tree Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(3):396-402.

43. Griffiths RLM, El-Shanawany T, Jolles SRA, Selwood C, Heaps AG, Carne EM, Williams PE. Comparison of the Performance of Skin Prick, ImmunoCAP, and ISAC Tests in the Diagnosis of Patients with Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 172(4):215-223.

44. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5):472-6.

45. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R. Pulvirenti, A; Tonutti, E; Amarri, S; etc. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-303

46. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease *Dig Liver Dis.* 2014;46(12):1057-63

47. Wang N, Hammarstrom L. IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12(6):602-8.

48. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A. Seronegative Celiac Disease and

Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 2015;7(9):7486-504.

49. Mearin F, Montoro M. Síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca y gluten: «Una cosa es predicar y otra dar trigo». *Med Clin (Barc)*. 2014;143(3):124–129

50. Sato S, Ogur K, Takahasi K, Sato Y, Yanagia N, Ebisawa M. Usefulness of antigen-specific IgE probability curves derived from the 3gAllergy assay in diagnosing egg, cow's milk, and wheat allergies. *Allergol Int*. 2017;66(2):296-301

51. Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):516-26.

52. Vinuth C, Vaishnavi N, Sucharitha Anantha, N. Advances in Therapeutics of Celiac Diseases. *JOJCS*.2017; 5(3)555663:001-005.

53. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, Verma R. Clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63(1):156-65.

54. Resolución 2465. Ministerio de salud y protección social. 2016. P: 1-47. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%202465%20de%202016.pdf