

Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento

Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food

Catalina Ortiz^a, Romina Valenzuela^b, Yalda Lucero A.^{b,c}

^aEstudiante de Medicina, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bUnidad de Investigación Departamento de Pediatría y Cirugía Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cUnidad de Gastroenterología, Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

Recibido el 16 de junio de 2016; aceptado el 17 de diciembre de 2016

Resumen

El gluten y otras proteínas relacionadas del trigo, centeno y cebada, tienen propiedades antigénicas que pueden desencadenar reacciones adversas en individuos susceptibles. La enfermedad celíaca fue la primera patología en que se estableció relación causal con estas proteínas alimentarias. Recientemente se han descrito la alergia al trigo y la sensibilidad no celíaca al gluten. Si bien sus formas de presentación clínica y su relación con la ingesta pueden ser similares, sus mecanismos patogénicos, forma de diagnóstico y tratamiento difieren. Dado que su prevalencia en conjunto es relativamente alta, resulta necesario que los médicos de atención primaria y pediatras se familiaricen con estas patologías, sepan cómo diferenciarlas y enfrentarlas. El objetivo de esta revisión es comparar los principales aspectos de epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de estas 3 condiciones.

Abstract

Gluten and other related proteins of the wheat, rye and barley, have antigenic properties that may trigger adverse reactions in susceptible individuals. Celiac disease was the first pathology with clear causal association related to the intake of these proteins. Recently, wheat allergy and non celiac gluten sensitivity have been described. Although, clinical presentation and its relation with protein ingestion may be similar and elicit confusion, their pathogenic mechanism, diagnosis and treatment are quite different. Since the prevalence of these diseases is relatively high as a whole, it is essential that these become familiar to primary care doctors and general pediatricians, thus they will know how to differentiate and face them. The aim of this review is to compare the main aspects of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of these 3 conditions.

Palabras clave:

Enfermedad celíaca;
alergia al trigo;
sensibilidad no celíaca al gluten;
reacción adversa a alimentos.

Keywords:

Celiac disease;
wheat allergy;
non celiac gluten sensitivity;
food adverse reaction.

Introducción

Desde hace más de 2.000 años se conoce la celiaquía y fue ya a mediados del siglo XX que se estableció su relación con la ingesta de alimentos con gluten. Hasta hace poco ésta era la principal condición que requería tratarse con dieta libre de gluten. No obstante, en los últimos años ha surgido una corriente de alimentación libre de gluten/trigo, además de la identificación de otras patologías gatilladas por la ingesta de estos alimentos, que ha creado cierta confusión respecto a las condiciones que efectivamente requieren tratarse con dicha dieta. Es así como se han descrito como entidades independientes, la alergia al trigo (AT) y la sensibilidad no celíaca al gluten (SNCG)^{1,2}. Estas 3 condi-

ciones, son las únicas que hasta ahora tienen probada respuesta a la dieta de exclusión de gluten/trigo.

Su prevalencia en conjunto es relativamente alta (hasta 10% de la población), por lo que resulta necesario que los médicos de atención primaria y pediatras se familiaricen con estas patologías^{1,2}. Por otra parte, si bien sus formas de presentación clínica y su relación con la ingesta pueden ser similares, sus mecanismos patogénicos, forma de diagnóstico y tratamiento difieren. El objetivo de este artículo es comparar los principales aspectos de epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, y tratamiento de estas patologías (tabla 1). Para una revisión más exhaustiva respecto a EC y SNCG sugerimos al lector referirse a artículos específicos recientemente publicados³⁻⁵.

Tabla 1. Comparación de características epidemiológicas, patogenia y diagnóstico de enfermedad celíaca, alergia al trigo y sensibilidad no celíaca al 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 paratrigo Prick test para trigo |
| Biopsia duodenal | Necesario para confirmación* Puede evidenciar atrofia vellositaria | Necesaria para excluir EC | No es necesario |

*ESPGHAN sugiere que la biopsia para diagnóstico no es necesaria en caso de paciente sintomático, con títulos de anti-TG2 > 10 veces el límite superior normal, anticuerpos anti-EMA positivos y HLA DQ2/DQ8 positivos.

¿Es lo mismo hablar de gluten que de proteínas del trigo?

No es lo mismo. El gluten y prolaminas relacionadas, son proteínas que se encuentran en el trigo, centeno y cebada. Los humanos no tenemos las enzimas para lograr su digestión completa, y las peptidasas intestinales sólo logran su hidrólisis hasta péptidos de 30-40 aminoácidos que mantienen propiedades potencialmente antigénicas. En individuos genéticamente susceptibles, estos péptidos pueden atravesar la barrera epitelial alcanzando la lámina propia intestinal donde pueden ser presentados y reconocidos por células del sistema inmune que eventualmente gatillen una reacción adversa de tipo alérgico (AT) o autoinmune (EC)¹.

Por otra parte, el trigo no sólo contiene gluten, sino que además otras proteínas que potencialmente pueden activar el sistema inmune, dentro de las cuales destacan los inhibidores de la alfa amilasa/tripsina (ATI). Estas proteínas han sido identificadas como activadores potentes de la respuesta inmune innata, gatillando la liberación de citoquinas proinflamatorias en monocitos, macrófagos y células dendríticas. También han sido identificadas como alérgenos específicos en cuadros de hipersensibilidad⁶.

¿Qué condiciones están demostradamente relacionadas con la ingestión de gluten?

La enfermedad celíaca y la sensibilidad no celíaca al gluten. A continuación se resumen brevemente sus características principales. En las tablas 1 y 2 se comparan sus características clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Enfermedad celíaca

Definición

Es una enfermedad autoinmune sistémica gatillada por la ingestión de gluten y prolaminas relacionadas en

individuos genéticamente susceptibles y caracterizada por una combinación variable de manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos, haplotipos HLA DQ2 y DQ8 y enteropatía⁷.

Epidemiología

Su prevalencia a nivel mundial fluctúa alrededor de 0,5-1% de la población^{2,8,9}. Se ha descrito un aumento de frecuencia en los últimos años, llegando a duplicarse su prevalencia en los últimos 20 años^{10,11}. Para explicar este fenómeno se han propuesto factores ambientales, como el aumento de consumo de trigo e infecciones al inicio de la vida^{10,12}, si bien la evidencia aún no es concluyente. Según la encuesta nacional de salud del año 2010, en Chile se estima una prevalencia entre 0,6 y 0,8%¹³.

Patogenia

EC se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles, expuestos a ciertos factores ambientales. El factor genético mejor caracterizado hasta ahora es la presencia de haplotipos HLA DQ2 o DQ8 del locus MHC clase II; esto representa alrededor del 40% del riesgo genético de desarrollar EC^{8,14}. Estas variantes están presentes en 30-35% de la población general y 95% de los individuos con EC, lo que sugiere que es una condición necesaria pero no suficiente para producir la enfermedad^{8,14}.

Otros factores predisponentes son patrones alimentarios (edad de introducción, forma de preparación, cantidad de ingesta de gluten), infecciones al inicio de la vida y microbiota intestinal^{12,15}.

Un punto clave en la patogenia de la EC es la alteración en la integridad de las uniones estrechas del epitelio intestinal, permitiendo el paso de macromoléculas como el gluten a la submucosa^{8,16}. El gluten es digerido sólo parcialmente, a péptidos ricos en residuos de glutamina y prolina, llamados gliadina¹⁷. Los péptidos de gliadina cruzan la barrera epitelial, por aumento en la

Tabla 2. Comparación de tratamiento de enfermedad celíaca, alergia al trigo y sensibilidad no celíaca al gluten (ref)

| | Enfermedad celíaca | Sensibilidad no celíaca al gluten | Alergia al trigo |
|--------------------------------|---|---|--|
| 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 |

permeabilidad, tomando contacto con la enzima transglutaminasa (tTG) que los deamina convirtiendo los residuos de glutamina a ácido glutámico, aumentando las cargas negativas y generando péptidos muy afines a interactuar con moléculas MHC tipo II HLA-DQ2 o HLA-DQ8 expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) en la lámina propia intestinal¹⁶. Las CPA presentan estos péptidos a los linfocitos T CD4, gatillando una respuesta inmune gliadina-específica de tipo celular y humoral. El resultado de este proceso es un estado inflamatorio en la mucosa intestinal que puede generar aplanamiento de las vellosidades y eventualmente malabsorción⁸. Este proceso inflamatorio puede extenderse a otros órganos como piel y articulaciones, generando manifestaciones extradigestivas.

Cuadro clínico

Las descripciones iniciales de EC se centraban en los síntomas digestivos, especialmente diarrea. En la actualidad se ha evidenciado un amplio espectro clínico, incluyendo cuadros asintomáticos, síntomas digestivos y extradigestivos^{8,18,19}.

Dentro de los síntomas digestivos, con un 90%, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente en niños²⁰. Otros síntomas frecuentes son: diarrea crónica o intermitente, constipación crónica, vómitos, pérdida de peso, distensión abdominal y malnutrición; esta última en caso de diagnóstico tardío^{7,8}.

Respecto a las manifestaciones extradigestivas, la presentación más frecuente es la anemia ferropriva, especialmente cuando es refractaria a la suplementación oral de hierro⁷. También se puede observar fatiga, hipoplasia del esmalte dental, úlceras aftoides, dermatitis herpetiforme, osteopenia/osteoporosis, hipertransaminasemia, talla baja, retraso puberal, infertilidad y abortos a repetición. Pueden presentar sintomatología neurológica incluyendo cefalea, ataxia cerebelar, epilepsia, neuropatía periférica⁷. Otras manifestaciones incluyen síntomas psiquiátricos, especialmente en adolescentes, como cuadros depresivos, alucinaciones, ansiedad y crisis de pánico²¹.

La EC se relaciona con otras condiciones autoinmunes, que pueden presentarse hasta en un 20% de los casos^{8,22}, destacando entre ellas la diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune y enfermedad de Addison.

Por otro lado, se ha encontrado una asociación entre EC y deficiencia selectiva de IgA, y algunas cromosopatías como síndrome de Down, de Turner y de Williams⁷.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se inicia por la presencia de

un cuadro clínico sugerente o por pertenecer a algún grupo de riesgo, ya sea familiar de primer grado de paciente con EC o portador de alguna condición autoinmune o cromosopatía asociada. En casos sospechosos, debe solicitarse serología buscando anticuerpos anti-tTG y anti endomisio (EMA)²³. Estos anticuerpos habitualmente son de tipo IgA y dado que el déficit de IgA es más frecuente en celíacos que en población general, deben determinarse en conjunto con IgA total para validar el resultado. En caso de déficit de IgA, deberían determinarse los mismos autoanticuerpos pero en su versión IgG. Recientemente se ha validado la medición de anticuerpos anti-péptidos de gliadina deaminada (DGPs), marcador que ha mostrado una mayor sensibilidad en niños menores de 4 años, en quienes los otros anticuerpos tienen menor rendimiento^{23,24}.

Para la confirmación y evaluación del grado de daño intestinal, deben obtenerse biopsias duodenales mediante endoscopia. Se recomienda analizar al menos 4 biopsias de la segunda/tercera porción del duodeno y al menos una del bulbo duodenal debido a que las lesiones pueden ser en parche^{23,25}. Los pacientes que tienen algún grado de atrofia vellositaria, se considera que tienen EC activa y deben iniciar tratamiento. Aquellos que no tienen atrofia vellositaria, se considera que tienen una EC potencial y no tienen indicación de iniciar tratamiento, sino que mantener seguimiento seriado por gastroenterólogo.

Finalmente, en casos dudosos y en aquellos en quienes hay discordancia entre el resultado de anticuerpos y biopsias duodenales, puede ser de utilidad (especialmente por su valor predictivo negativo) la determinación de HLA DQ2-DQ8, pues estos haplotipos están presentes en cerca del 95% de los individuos caucásicos con EC. Aún no ha sido completamente establecido su valor en población de origen amerindio.

Es preciso mencionar que existe relación directa entre los niveles de anticuerpos anti-tTG y el grado de daño histológico duodenal. Es así como se ha determinado que con niveles > 10 veces el punto de corte de anti-tTG, la probabilidad de atrofia vellositaria es cercana al 100%. Por ello, en el último consenso de la sociedad Europea para gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica se sugiere que en los casos con clínica clásica, anti-tTG > 10 veces el valor de corte, EMA positivo y HLA DQ2-DQ8, podría evitarse hacer biopsias duodenales⁷. Estos pacientes deben ser monitorizados de cerca ya que evitar la biopsia puede significar la no detección de otras condiciones asociadas²⁶.

Tratamiento

La adherencia de por vida a una dieta libre de gluten (DLG), es el único tratamiento disponible hasta ahora que logra inducir remisión completa de la EC⁸. Esto implica excluir de la dieta el trigo, centeno y cebada.

Pronóstico

Los pacientes que adhieren a la DLG y mantienen su EC en remisión tienen buen pronóstico, con una mortalidad similar a la población general. No obstante, mantienen un riesgo aumentado de desarrollar otras patologías autoinmunes. Los pacientes sin tratamiento, tienen riesgos asociados a la malabsorción crónica, autoinmunidad, aumento del riesgo cardiovascular y de desarrollar linfoma intestinal^{7,9}.

Sensibilidad no celíaca al gluten (SNCG)

Definición

Es una patología recientemente descrita y aún controvertida, caracterizada por la aparición de una serie de manifestaciones digestivas y extra-digestivas relacionadas con la ingesta de gluten y otras proteínas del trigo en pacientes en los cuales se han descartado EC y AT^{25,27,28}. En los últimos años se ha cuestionado su denominación, debido a que el principal gatillante no es el gluten (ver más adelante) y se ha propuesto llamarla Síndrome de intolerancia al trigo²⁹. No obstante, para efectos de esta revisión continuaremos con su nombre más ampliamente utilizado en la actualidad.

Epidemiología

Aún no existe certeza respecto a su prevalencia. En población general evaluada en un centro de investigación para EC en EUA se encontró una prevalencia del 6% entre los 5.896 pacientes evaluados, superior a EC². En pacientes mayores a 16 años con intestino irritable, se ha descrito una frecuencia entre 15 y 40% de SGNC^{30,31}.

Patogenia

Aún no totalmente dilucidada. A diferencia de EC, los pacientes con SNCG no presentan alteraciones en la permeabilidad intestinal³² y en lugar de predominar la activación de inmunidad adquirida, la evidencia sugiere que se activarían mecanismos de inmunidad innata^{32,33}. El gluten no sería el único antígeno gatillante del trigo en la SNCG. Otras proteínas incluyendo los inhibidores de la α -amilasa/tripsina, algunos carbohidratos (FODMAPs) e incluso la levadura podrían contribuir a generar los síntomas propios de la SNCG³⁴.

Cuadro clínico

El cuadro clínico puede ser bastante similar a la EC. Los síntomas descritos con mayor frecuencia son: dolor abdominal (80%), diarrea crónica (73%), fatiga (33%), distensión abdominal (26%), eczema, cefalea, visión borrosa, depresión, anemia, parestesias en piernas, brazos y manos y dolor articular^{25,35}. Al igual que para EC en niños con SNCG las manifestaciones extra-

intestinales son menos frecuentes que en adultos^{36,37}.

Si bien los síntomas de malabsorción, antecedentes familiares de EC y antecedentes familiares y personales de otras patologías autoinmunes son más frecuentes en pacientes con EC, también pueden evidenciarse en individuos con SGNC³⁸.

Diagnóstico

Clínicamente no se puede distinguir la EC de la SNCG dado que la sintomatología puede ser muy similar, a diferencia de la AT, cuyo cuadro clínico es en la mayoría de los casos suficiente para diferenciarla³⁹.

El diagnóstico se realiza en presencia de sintomatología en relación a la ingesta de gluten/trigo con serología de EC negativa, pruebas de inmuno-alergia negativas (prick test, IgE específica y patch test para trigo), biopsia duodenal normal, y resolución de los síntomas al adherir a una dieta libre de gluten/trigo por al menos 3 semanas^{27,38}. La confirmación se realiza en base a la reaparición de síntomas al hacer una contraprueba con alimentos con gluten. En un estudio realizado en Italia, de 15 niños con diagnóstico de SNCG se evidenció la presencia de anticuerpos anti-gliadina IgG (AGA) en el 66% de los pacientes. No se evidenciaron diferencias en marcadores nutricionales, bioquímicos e inflamatorios entre los niños con SNCG y controles³⁵.

Tratamiento

DLG guiada de acuerdo a la sintomatología. No requiere adherencia estricta a diferencia de la EC, debido a que no se han descrito hasta ahora complicaciones a largo plazo.

Pronóstico

Buen pronóstico según adherencia a DLG. No se han descrito complicaciones a largo plazo.

¿Qué condiciones están demostradamente relacionadas con la ingestión de proteínas del trigo?

Además de la EC y la SNCG, está la alergia al trigo (AT). A continuación se resumen brevemente sus características principales, que se comparan con las otras condiciones en las tablas 1 y 2.

Definición

Reacción inmunológica de tipo hipersensibilidad a proteínas del trigo (no sólo gluten) en la cual la IgE y liberación de mediadores químicos como histamina juegan un rol fundamental. Se caracteriza por la presencia de síntomas digestivos, respiratorios y/o cutáneos, gatillados por la exposición a trigo a través de mucosas (digestiva o respiratoria) o piel².

Epidemiología

Estudios realizados en Europa describen prevalencias de IgE anti proteínas del trigo de 0,5-9% en niños. De acuerdo a un estudio realizado en Estocolmo con una cohorte de 2.336 niños su prevalencia disminuye con la edad⁴⁰⁻⁴².

Patogenia

Como cualquier alergia alimentaria, su patogenia se basa en la pérdida de la tolerancia inmunológica ante antígenos de la dieta. Dicha tolerancia se entiende como la supresión antígeno-específica de las respuestas inmunes celulares o humorales. Se ha propuesto que un aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal/epidermis, dada por una alteración o falta de maduración de la arquitectura epitelial sería la causa de la sensibilización alérgica. Una vez que atraviesa la mucosa, el antígeno es presentado por células dendríticas que gatillan una respuesta TH2 caracterizada por la producción de IL-4, IL-5, e IL-13 desde las células TCD4+. Esta respuesta TH2 lleva a la producción de IgE desde los linfocitos B, la cual al unirse a sus receptores en la superficie de los mastocitos de la piel, sistemas GI, respiratorio y cardiovascular, los prepara para reaccionar ante una re-exposición al alérgeno.

El cuadro clínico clásico ocurre minutos después de la exposición antigénica, cuando los mastocitos y basófilos unidos a IgE reconocen el antígeno y se activan, liberando poderosos compuestos vasoactivos como la histamina, que dan cuenta de la sintomatología propia de las respuestas de hipersensibilidad tipo 1⁴³.

Cuadro clínico

Dependiendo de la forma de exposición al antígeno encontramos:

Alergia respiratoria: Asma del panadero y Rinitis. Son respuestas alérgicas secundarias a la inhalación de harinas de trigo y cereales³⁹. El Asma del panadero es una de las alergias ocupacionales más prevalente en muchos países.

Alergia gastrointestinal: Anafilaxia del ejercicio dependiente del trigo (AEDT): Síndrome causado por las proteínas W5-gliadinas. Los pacientes desarrollan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde urticaria generalizada a reacciones alérgicas severas como anafilaxia³⁹.

Otras reacciones gatilladas por la ingesta de trigo: Dermatitis atópica, urticaria, anafilaxia.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se inicia con la relación temporal entre la ingesta de algún alimento con trigo y la aparición de los síntomas.

Como confirmación se puede utilizar *Prick test* o determinación de IgE específica anti-harina de trigo, cebada, y centeno, como también IgE anti-alfa amilasa en suero^{2,39}. Sin embargo, el valor predictivo positivo para estas pruebas es menor al 75%, particularmente en adultos dada la reactividad cruzada con polen de pasto, pero también debido a que muchos reactivos comerciales de *prick test* tienen baja sensibilidad ya que son mezclas de agua y proteínas de trigo solubles en sal que carecen de los alérgenos de la fracción insoluble de gliadina².

Tratamiento

Evitar de forma estricta la exposición a proteínas relacionadas al trigo por vía cutánea, gastrointestinal y respiratoria.

Pronóstico

En niños la AT puede ser transitoria, mientras que en adultos habitualmente persiste. Dado que el umbral de susceptibilidad es muy bajo, se pueden desencadenar reacciones anafilácticas potencialmente fatales con cantidades mínimas de esta proteína⁴³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of "evolving" diseases. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(4):254-62.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* [Internet]. 2012 [citado el 22 de noviembre de 2016];10(1). Available from: <http://bmccmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-13>.
- Araya M, Bascuñán K. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(6): 658-65.
- Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten: Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chile*. 2015;143(5):619-26.
- Moscoso JF, Quera PR. Enfermedad celíaca.Revisión. *Rev Med Chile*. 2016;144(2):211-21.
- Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2013;22(4):435-40.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
- Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease: A Review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272.
- Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33(2):141-6.
- White LE, Merrick VM, Bannerman E, et al. The Rising Incidence of Celiac Disease in Scotland. *Pediatrics*. 2013;132(4):e924-31.
- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased Prevalence and Mortality

- in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.
12. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012 [citado el 22 de noviembre de 2016];12(1). Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-12-194>.
 13. Minsal Chile. Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010. p. 1-1064 [Internet]. 2010. Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
 14. Lebowitz B, Green P. Risk of celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1073-4.
 15. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, et al. Factors that Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity Following a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [citado el 22 de noviembre de 2016]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356516310436>.
 16. Lundin KEA, Sollid LM. Advances in coeliac disease: *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):154-62.
 17. Shan L, Qiao S-W, Arentz-Hansen H, et al. Identification and Analysis of Multivalent Proteolytically Resistant Peptides from Gluten: Implications for Celiac Sprue. *J Proteome Res*. 2005;4(5):1732-41.
 18. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging New Clinical Patterns in the Presentation of Celiac Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(2):164.
 19. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.
 20. Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Celiac disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(5):544-51.
 21. Ludvigsson JF, Sellgren C, Runeson B, Långström N, Lichtenstein P. Increased suicide risk in coeliac disease-A Swedish nationwide cohort study. *Dig Liver Dis*. 2011;43(8):616-22.
 22. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J*. 1978;1(6112):537-9.
 23. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):229-41.
 24. Schwertz E. Serologic Assay Based on Gliadin-Related Nonapeptides as a Highly Sensitive and Specific Diagnostic Aid in Celiac Disease. *Clin Chem*. 2004;50(12):2370-5.
 25. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):472-6.
 26. Zevit N, Shamir R. Diagnosis of Celiac Disease: Where Are We Heading After the ESPGHAN 2012 Guidelines? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:S13-5.
 27. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-77.
 28. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
 29. Jericho H, Assiri A, Guandalini S. Celiac Disease and Wheat Intolerance Syndrome: a Critical Update and Reappraisal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016.
 30. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84.
 31. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2015;7(6):4542-54.
 32. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* [Internet]. 2011 [citado el 22 de noviembre de 2016];9(1). Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-23>.
 33. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(1):75-80.
 34. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395-408.
 35. Francavilla R, Cristofori F, Castellana S, et al. Clinical, Serologic, and Histologic Features of Gluten Sensitivity in Children. *J Pediatr*. 2014;164(3):463-7.e1.
 36. The Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity, Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec [citado el 22 de noviembre de 2016];12(1). Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-85>
 37. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1195-204.
 38. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):741-6.
 39. Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):563-72.
 40. Östblom E, Lilja G, Pershagen G, van Hage M, Wickman M. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(8):1325-32.
 41. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary *versus* secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(3):493-500.
 42. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1210-8.e4.
 43. Pelz BJ, Bryce PJ. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1363-75.