Tesis de la Facultad de Ciencias de la Salud

Frecuencia de autodiagnóstico erróneo de enfermedad celiaca

(Artículo científico)

Clínicas privadas, Guatemala, 2019
Lcda. Gabriela Calderón Núñez

Resumen

Alrededor del mundo, durante las últimas 3 décadas ha habido un aumento significativo en la adopción de un estilo de vida sin gluten, las personas se autodiagnostican erróneamente enfermedad celiaca sin la asesoría de un médico especialista en gastroenterología. Guatemala no cuenta con estudios suficientes sobre enfermedad celiaca en el país. Para tener un diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca es necesario tener una endoscopia con toma de biopsias de intestino delgado que confirmen la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue determinar la frecuencia de autodiagnóstico erróneo de enfermedad celiaca; con un diseño descriptivo, transversal, observacional. Los materiales y métodos consistieron en la elaboración de una encuesta. Se contó con un total de 142 voluntarios que fueron reclutados de junio a diciembre de 2018, en clínicas privadas de médicos gastroenterólogos de la ciudad de Guatemala. El resultado obtenido mostró que de los 142 pacientes que creían tener enfermedad celiaca, solo 71 personas tenían una biopsia confirmatoria para enfermedad celiaca. Se concluyó que la frecuencia de autodiagnóstico erróneo de enfermedad celiaca fue del 50 %, con un intervalo de confianza para el 95 %, el cual está entre el 42 % y 58 %.

Palabras clave: enfermedad celiaca, autodiagnóstico, gluten, serología, histología, biopsia.

Frequency of error in celiac disease self-diagnosis (Scientific paper)

Private clinics, Guatemala, 2019

Abstract

Globally, for the last three decades the adoption of a gluten-free lifestyle has increased significantly. However, many people misdiagnose themselves with celiac disease without due assessment by a gastroenterologist. Guatemala does not have sufficient studies

on celiac disease occurrence at a national level. A confirmed celiac disease diagnosis requires an endoscopy to obtain tissue samples of the small intestine for biopsy. The object of this descriptive, cross-sectional and observational investigation was to determine the frequency of error in celiac disease self-diagnosis, for which a survey was elaborated and implemented. From June to December 2018, a total of 142 volunteers were recruited from private practice clinics of gastroenterology specialists in Guatemala City. The results obtained show that out of the 142 patients who thought they had celiac disease, only 71 had had a confirmatory biopsy. The study concluded that the frequency of error in self-diagnosed cases of celiac disease was 50 %, which, with a 95 % confidence interval, places it within the range of 42 % and 58 %.

Key words: celiac disease, self-diagnosis, gluten, serology, histology, biopsy.

Introducción

El gluten se ha convertido en parte del vocabulario cotidiano del público, impulsado por los medios de difusión social y las industrias de alimentos. Debido a esto el número de personas que afirman enfermedades relacionadas con el gluten ha aumentado exponencialmente. La enfermedad celiaca es un desorden autoinmune del sistema digestivo que surge a partir de la inhabilidad del cuerpo humano para tolerar la gliadina, fracción soluble de alcohol del gluten. El gluten es una proteína comúnmente encontrada en trigo, centeno y cebada. Cuando los pacientes con enfermedad celiaca ingieren gluten, ocurre una respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmune que daña la mucosa del intestino delgado, que da como resultado una mala digestión y mala absorción de nutrientes. Los síntomas más comunes son: dolor abdominal, flatulencias y diarrea. Con el tiempo, pueden llegar a ser debilitantes. Hay un tratamiento establecido para los enfermos celiacos: adherencia estricta, a lo largo de toda la vida, a una dieta estricta libre de gluten.

Muchas de las personas con síntomas gastrointestinales creen que son alérgicos o intolerantes al gluten. En lugar de recibir un diagnóstico médico, se hacen llamar enfermos celiacos y cambian su dieta. Acorde a la última guía de diagnóstico y manejo de la enfermedad celiaca de American Gastroenterological Association (AGA), un adecuado diagnóstico de la enfermedad debe basarse en una combinación de hallazgos desde la historia clínica, examen físico, serología inmunológica y endoscopia de tracto digestivo superior con análisis histológico de múltiples biopsias del intestino delgado.

Instrumento

La técnica utilizada para la recolección de datos consistió en una encuesta de elaboración propia. El instrumento constó de 17 preguntas, de las cuales 7 corresponden a datos generales, 5 evaluaron conocimiento y las 5 restantes evaluaron el autodiagnóstico de enfermedad celiaca en los sujetos de estudio. Se corrigió el instrumento con las sugerencias y recomendaciones de 3 gastroenterólogos. Posteriormente se realizó una validación del mismo con 10 enfermos celiacos, con el fin de verificar que este fuera comprensible.

Recolección de datos

Después de obtener del aval del comité de tesis de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar, se realizó una base de datos con la información de los pacientes de 5 médicos gastroenterólogos, que habían realizado una consulta por autodiagnóstico de enfermedad celiaca. En los meses de junio a diciembre del 2018, se contactó a estas personas para realizarles personalmente la encuesta y con posterioridad se verificaron los resultados de las biopsias.

Análisis estadístico

Se diseñó una plantilla en el programa hojas de cálculo de Google para el ingreso de los datos de la encuesta. En el mismo programa, se realizaron tablas y gráficas para observar la distribución general de los valores encontrados. Se utilizó la estadística descriptiva para recolectar, caracterizar y analizar los datos con el objetivo de explicar las características y comportamientos; se utilizaron medidas de tendencia central como: frecuencias, porcentajes y la media. Además, se calcularon intervalos de confianza.

Resultados

Sujetos de estudio

De junio a diciembre de 2018 fueron entrevistadas 142 personas, de las cuales 80 % fueron mujeres y 20 % hombres. El 54 % del total estaban casadas y un 75 % eran originarios del departamento de Guatemala. Así mismo, el 56 % poseía el grado de escolaridad correspondiente a la licenciatura. La media de la edad fue de 43 y el rango de edad que tuvo mayor frecuencia fue de 30 a 40.

Diagnóstico

De las 142 personas entrevistadas por autodiagnóstico de enfermedad celiaca, 71 tenían un diagnóstico confirmado por sintomatología clínica y por biopsia; en las otras 71 se descartó la enfermedad; del total de participantes, en el 15 % se suprimió por clínica, por lo que no fue necesario hacerles biopsia y en el 35 % restante, que había una incertidumbre sobre el diagnóstico clínico, se descartó por biopsia. Estos datos corresponden a que el 50 % de las personas tiene un autodiagnóstico erróneo de enfermedad celiaca con un intervalo de confianza del 95 %, el cual está entre el 42 y 58 (figura 1).

Figura 1. Confirmación del autodiagnóstico de enfermedad celiaca

Fuente: informe final de tesis.

Conocimiento

De las 142 personas con autodiagnóstico de enfermedad celiaca, 23 % tenía un conocimiento suficiente sobre enfermedad celiaca con un intervalo de confianza del 95 % entre 16 % y 29 % (figura 2).

Figura 2. Conocimiento sobre enfermedad celiaca en personas con autodiagnóstico

Fuente: informe final de tesis.

De las 71 personas con diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca, 30 % tenía un conocimiento suficiente sobre enfermedad celiaca y 70 un conocimiento insuficiente (figura 3).

Figura 3. Conocimiento sobre enfermedad celiaca en pacientes con diagnóstico confirmado

Fuente: informe final de tesis.

Discusión

Por medio de este estudio se obtuvo información importante sobre la enfermedad celiaca en Guatemala, que se encuentra detallada a continuación.

El 80 % de los 142 pacientes con autodiagnóstico de enfermedad celiaca eran mujeres y el 20 % hombres. De igual forma, el 80 % de las personas en las que se confirmó el diagnóstico de enfermedad celiaca eran mujeres. De hecho, en la población mundial, a las mujeres se les diagnostica la enfermedad celiaca de dos a tres veces más a menudo que a los hombres (3), las investigaciones actuales indican que el 70 % de las personas diagnosticadas alrededor del mundo con la enfermedad son mujeres (17).

El rango de edad que tuvo mayor frecuencia fue de 30 a 40 años, tanto en los pacientes con autodiagnóstico como en los pacientes con diagnóstico confirmado. Este dato se respalda con las referencias actuales que indican que, la distribución por edades más frecuente de los pacientes adultos con enfermedad celiaca en el mundo, es entre la tercera y cuarta década de la vida (18).

El 54 % de las personas son casadas, 75 % originarios del departamento de Guatemala y 84 % posee el grado de escolaridad universitario. Se debe recalcar que estos datos corresponden a que las personas fueron entrevistadas únicamente en la ciudad de Guatemala y no en otros departamentos.

La biopsia del intestino delgado ha sido fundamental para la confirmación de enfermedad celiaca desde los años 50, al ser esta el *gold standard* para el diagnóstico, según la AGA a todos los pacientes en los que se sospeche enfermedad celiaca por sintomatología clínica debe hacerse al menos una endoscopia con toma de biopsias del intestino delgado (1). En este estudio al 85 % de los sujetos sí se les realizó este procedimiento; al 15 % restante no se consideró realizar la endoscopia con toma de biopsias ya que la sintomatología clínica descartó la enfermedad. De este 85 % que fueron sometidas a endoscopia digestiva, en el 35 % la biopsia descartó el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Con estos datos se determinó que el 50 % de las personas que se autodiagnosticaron con enfermedad celiaca no padecían la enfermedad realmente. En la actualidad hacerse llamar celiaco se ha vuelto una tendencia y un tema popular impulsado por los medios de difusión social y las industrias de alimentos (3). Sin embargo, el diagnóstico debería ser determinado únicamente por un médico(a) gastroenterólogo(a) (19). En un estudio que se realizó en Australia con 248 participantes, se determinó que el 44 % de las personas se había considerado como sensible al gluten por sí mismas y solo el 21 % habían sido diagnosticados por profesionales médicos (20).

Respecto al conocimiento que tienen los participantes sobre la enfermedad celiaca, se determinó que solo el 23 % de la muestra total tienen un nivel de conocimiento suficiente sobre esta. Estos datos no cambian mucho al compararlos con el grupo en los que sí se confirmó ya que, de igual forma, solo el 30 % de las personas diagnosticadas tiene un conocimiento suficiente sobre la misma. Por lo que el hecho de que tener el diagnóstico tampoco garantiza tener un buen conocimiento sobre esta.

A los participantes se les preguntó si tenían algún conocido con enfermedad celiaca, a lo cual el 38 % respondió que no conocía a nadie, 36 % tenían algún amigo que la padece y solo 18 % y 11 % tenían padres o hijos afectados,

respectivamente. Según las investigaciones en Estados Unidos, la enfermedad celiaca tiene una prevalencia del 20 % entre hermanos y del 10 % en otros familiares de primer grado, datos similares a los encontrados en esta investigación (21).

La enfermedad celiaca es una enteropatía crónica del intestino delgado, mediada por el sistema inmune como respuesta a la exposición del gluten; se caracteriza por anticuerpos específicos contra la transglutaminasa tisular (22). Solo el 31 % respondió asertivamente al preguntarles sobre la definición de enfermedad celiaca. El 59 % cree que es una intolerancia del sistema digestivo al gluten. Esto es incorrecto puesto que la intolerancia a un alimento es una respuesta clínica en cuyo mecanismo de producción no interviene una respuesta inmunológica sino una metabólica, ya que ocurre por el déficit de ciertas sustancias, generalmente enzimáticas, necesarias para el proceso de digestión, absorción o utilización del alimento, tal como una intolerancia a la lactosa (4). Un 10 % cree que es una reacción alérgica exagerada al gluten, lo cual tampoco es correcto porque una alergia alimentaria es la reacción adversa que genera el cuerpo humano ante la ingestión de un alimento en personas previamente sensibilizadas (5). Aunque esta sí esté mediada por el sistema inmune, el mecanismo es diferente, puesto que es una reacción de hipersensibilidad

mediada por IgE, cuyo grado más severo es la anafilaxia alimentaria (23). Esto es importante porque la enfermedad celiaca es una respuesta inflamatoria del sistema inmune al gluten, por lo que no debe ser considerada como una alergia o intolerancia al gluten (2).

Se les preguntó a los entrevistados si sabían que los mismos síntomas de la enfermedad celiaca pueden causarlos otras enfermedades gastrointestinales; tales como el síndrome de intestino irritable, a lo que el 79 % respondió que sí. Es de suma importancia que los pacientes tengan en cuenta que la enfermedad celiaca y el síndrome de intestino irritable comparten síntomas similares como dolor abdominal, distensión abdominal y cambios en el hábito intestinal porque esto lleva a confusión entre las dos enfermedades (24). Es imperativo diferenciar entre ambas condiciones ya que su manejo es diferente y sería riesgoso dejar de hacer una dieta sin gluten si se tiene enfermedad celiaca o hacerla sin necesitarla como sería el caso del síndrome de intestino irritable (25).

Seguidamente, se cuestionó a los participantes si alguna vez habían considerado que quitarse el gluten de la dieta puede ocultar otras enfermedades intestinales, a lo que el 75 % respondió que no. Este dato es importante porque muchos pacientes creen que sus síntomas se relacionan con los alimentos que contienen gluten y muchos de estos individuos, que no

tienen pruebas genéticas, serológicas o marcadores mucosos de enfermedad celiaca, reportan mejoría de síntomas tras la retirada del gluten de su dieta (26), un fenómeno referido como sensibilidad al gluten no celiaco (8). Sin embargo, la existencia de esta entidad no está exenta de polémica y deja mucho que discutir. Esto se ha explicado porque el trigo también tiene altos niveles de *fructanos* que por sus siglas en inglés son llamados Fodmap (Fermentable Oligo-, Di-, or Monosaccharides And Polyols). Un estudio reciente que examinó una combinación de una dieta baja en Fodmap y una dieta sin gluten en personas con síndrome de intestino irritable, no encontró un efecto adicional al momento de hacer una dieta sin gluten después de retirar los Fodmap de la alimentación de los participantes, lo que sugirió que la reducción del consumo de fructanos explica el efecto beneficioso de la exclusión del gluten de la dieta (27).

Con base en estas cuestiones, lo importante es que las personas no se autodiagnostiquen con enfermedad celiaca solo por una mejoría de los síntomas luego de retirar el gluten, es por esto que el médico gastroenterólogo juega un rol determinante en el diagnóstico de la enfermedad. En un meta análisis de estudios clínicos doble ciego con control placebo, en donde retiraban el gluten de la dieta en personas que abogaban ser sensibles al gluten se demostró que solo 1 de cada 6 pacientes presentaba

síntomas específicos para esta condición, y recalcaron que el 40 % de los individuos reportó una exacerbación de sus síntomas con placebo (28). De hecho, existe evidencia de los daños potenciales de una dieta libre de gluten en pacientes sin enfermedades comprobadas relacionadas a este, tales como deficiencias nutricionales, costos financieros e implicaciones psicosociales negativas (29).

En la enfermedad celiaca, el gluten desencadena una reacción autoinmune en la mucosa del intestino delgado que se manifiesta con síntomas de mal absorción (6). Al preguntarles a los participantes sobre los síntomas que han experimentado, el 77 % reportaron haber tenido flatulencias, 76 % ha tenido dolor abdominal, 72 % diarrea y 60 % debilidad y fatiga. De hecho, los síntomas más comunes asociados a la enfermedad reportados en un estudio realizado en Suiza, también fueron dolor abdominal con un 64 %, fatiga con 62 %, diarrea 54 % y dolor abdominal 53 %; datos similares y coincidentes con este estudio (30).

A pesar que los síntomas gastrointestinales son los que se reportan con más frecuencia, la enfermedad celiaca presenta un amplio espectro de síntomas (7). Incluso, se considera que en algunos casos no se diagnostica porque a menudo se caracteriza por manifestaciones extraintestinales que pueden desviar e impedir el diagnóstico

(13). En cuanto a los síntomas extraintestinales más reportados por los participantes se encontró que el 52 % ha presentado erupciones cutáneas, 44 % pérdida de cabello, 24 % anemia y 10 % osteoporosis. Algunas de estas manifestaciones son consecuencia directa de la autoinmunidad, tal como es el caso de la dermatitis herpetiforme, mientras que otras se relacionan directamente con la inflamación como la anemia, osteoporosis o alteraciones hormonales (31).

Es interesante que en los resultados de este estudio se encontrara que un 6 % de los participantes reportara haber tenido problemas de infertilidad (9). Las mujeres con enfermedad celiaca tienen un mayor riesgo de infertilidad, abortos espontáneos, partos pretérmino e hijos con bajo peso al nacer. Según un meta análisis reciente, las mujeres con infertilidad tienen un odds ratio de 3.5 veces más probabilidad de padecer enfermedad celiaca que la población en general, por lo que es importante tenerlo en cuenta durante el seguimiento de estas pacientes (32).

Un aspecto muy importante sobre los síntomas es que una buena respuesta de estos a una dieta sin gluten, no debe ser usado como un criterio diagnóstico por sí solo para la enfermedad (10). Se les preguntó a los participantes si le recomendarían a otra persona que empieza a creer que tiene enfermedad celiaca quitarse el

gluten de la dieta para ver si los síntomas mejoran, el 43 % respondió que sí lo haría. Esto es totalmente incorrecto y hay que educar a las personas que no recomienden esto puesto que, al quitarse el gluten de la dieta, la respuesta inflamatoria se bloquea y si después llegarán a consultar con un especialista es más complicado realizar el diagnóstico. Los exámenes objetivos para diagnosticar la enfermedad son los serológicos e histológicos (11). Por eso es importante instruir a los pacientes que, si llegan a conocer a alguien que tiene duda sobre los síntomas que están presentando, lo mejor es recomendarles que visiten un gastroenterólogo para que les realice exámenes de anticuerpos en sangre (12), tal como el 46 % respondió o para que les hagan una endoscopia con toma de biopsia del intestino delgado, así como respondió el 63 % de los participantes.

El factor de riesgo genético más importante para enfermedad celiaca es la presencia de HLA – DQ2 y DQ8 porque estos están presentes en el 95 % de los pacientes con la enfermedad. Sin embargo, es importante recalcar que estos exámenes genéticos no deben utilizarse rutinariamente en el diagnóstico inicial de enfermedad celiaca porque también están presentes en otras enfermedades como diabetes (16). Su utilidad radica en que tener un resultado

negativo de estos hace que el diagnóstico de enfermedad celiaca sea muy poco probable, por lo que solo deben realizarse cuando se desee descartar la enfermedad en situaciones clínicas específicas. En este estudio, únicamente el 18 % de las personas considera que es necesario realizarse estos exámenes genéticos, se debería buscar que este porcentaje se reduzca pues no es de utilidad hacerlo (33).

Según la AGA, los pacientes con enfermedad celiaca necesitan tener visitas periódicas al gastroenterólogo y al nutricionista (14). Al preguntarles a los participantes si consideran que un enfermo celiaco debería tener un seguimiento por un médico gastroenterólogo, el 89 % respondió que sí. Sin embargo, posteriormente se encontró una discrepancia entre los datos porque, aunque los participantes están conscientes que es necesario llevar un acompañamiento, solo el 61 % lo lleva. Con base en las recomendaciones específicas que hace la AGA sobre el seguimiento que debe llevar una persona con la enfermedad, en un estudio reciente se demostró que solo el 35 % de los pacientes llega a tener un buen seguimiento por un especialista en gastroenterología a los 5 años del diagnóstico (34).

La confirmación del diagnóstico de enfermedad celiaca se debería basar en la combinación de los hallazgos encontrados en

la historia clínica, examen físico, serología y una endoscopia con análisis histológico de múltiples biopsias del duodeno (1).

Respecto al diagnóstico se les preguntó a los participantes si cuando les hicieron los exámenes para diagnosticarles la enfermedad, ya se habían quitado el gluten de la dieta, el 91 % respondió que continuaban ingiriendo gluten, lo cual representa un hallazgo positivo porque los exámenes diagnósticos se deben hacer cuando aún se está ingiriendo gluten. Está demostrado que los anticuerpos dirigidos contra la gliadina, como los antitransglutaminasa de inmunoglobulina A, dependen de la ingestión del gluten (15). La reducción o el cese del gluten en la dieta conducen a una disminución en los niveles de estos anticuerpos, después de 6 a 12 meses de adherirse a una dieta libre de gluten, el 80 % de los sujetos obtendrán un resultado negativo para serología. A los 5 años, aumenta a un 90 % (35).

En el algoritmo para el diagnóstico de enfermedad celiaca se debe realizar la determinación de anticuerpos, ya que tener una serología específica para enfermedad celiaca positiva confirma el diagnóstico. En este estudio al 67 % de los entrevistados sí les realizaron exámenes de anticuerpos en sangre. Sin embargo, es importante recalcar que el resultado puede

ser negativo en 5 % a 16 % de los pacientes, por lo que una serología negativa para enfermedad celiaca no excluye el diagnóstico (36).

En conclusión, las personas que consultaron con autodiagnóstico de enfermedad celiaca, en su mayoría, fueron mujeres, casadas, entre 30 a 40 años, con un grado de escolaridad universitario, originarias del departamento de Guatemala. La frecuencia de autodiagnóstico erróneo de enfermedad celiaca fue del 50 % con un intervalo de confianza del 95 %, el cual está entre el 42 % y 58 %. El 23 % de las personas que tenían autodiagnóstico de enfermedad celiaca tiene un conocimiento suficiente sobre la enfermedad celiaca, con un intervalo de confianza del 95 % entre 16 % y 29 %.

Con base en estos datos, se recomienda promover, con las personas que consideren tener enfermedad celiaca, asistir al médico gastroenterólogo con el fin de aumentar el porcentaje de diagnóstico certero con base en una combinación de hallazgos en la historia clínica, examen físico, serología y endoscopia superior con análisis histológico de múltiples biopsias del intestino delgado.

Referencias

1. Rubio A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. American College of Gastroenterology Clinical Guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-676. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609613>
2. Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. May 2015;148(6):1175-1186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662623>
3. Ludvigsson J, Rubio A, Van Dyke C, Melton J, Zinsmeister A et al. Increasing incidence of celiac disease in a north American population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:818-824. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511460>
4. Ludvigsson J, Leffler D, Bai J et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-52. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/62/1/43>
5. Parzanenze I, Qehajaj D, Patrinoicola F et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437500/>
6. Posner E, Bhimji S. Celiac Disease. *Stat Pearls Publishing*. 2017;1(2):1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441900/>
7. Lebowhl B, Ludvigsson J, Green P. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015;351:h4347. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596973/#ref9>
8. Sapone A, Bai J, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292448/pdf/1741-7015-10-13.pdf>
9. Green P, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2015;357(17):1731-1743. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960014>
10. Anderson R, Henry M, Taylor R et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med*. 2013;11:188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981538>
11. Leffler D. Celiac Disease Diagnosis and Management. *Jama*. 2011;306(14):1582-1592. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373262/>
12. Lebowhl B, Rubio A, Guandalini S et al. Diagnosis of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):661-677. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005880/>
13. Schumann M, Siegmund B, Schulzke J et al. Celiac Disease: Role of the epithelial barrier. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2017;3(2):150-162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275682>

14. Lewis D, Haridy J, Newnham E. Testing for Coeliac Disease. *Australian Prescriber*. 2017;40(3):105-106. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/testing-for-coeliac-disease>
15. Bai J, Fried M, Corazza G et al. World Gastroenterology Organisation Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):121-126. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english>
16. Nasr I, Leffler D, Ciclitira P. Management of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22:695-704. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/232528781_Management_of_Celiac_Disease
17. Fasano A, Catasi C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419-2426. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1113994?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
18. Singh P, Arora A, Strand T. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29551598>
19. Burkhardt J, Chapa A, Bahna S. Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy*. 2018;73:1359-1368. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/all.13354>
20. Biesiekierski J, Newnham E, Sheperd S et al. Characterization of Adults with a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740495>
21. Lahr B, Bowman M, Burgar L et al. Predictors of Family Risk for Celiac Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:983-987. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585974>
22. Maureen L, Sapone A, Catassi C et al. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Jama*. 2017;318(7):647-656. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28810029>
23. Ruiz J, Palma S, Pelegrina B et al. A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and food intolerance. *Nutr Hosp*. 2018;35(4):102-108. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070131/>
24. Makharia A, Catassi C, Makharia G. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2015;7:10417-10426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690093/>
25. Irvine A, Chey W, Ford A. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):65-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753436>
26. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1898-906. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825366>
27. Biesiekierski J, Peters S, Newnham E et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320-328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648697>

28. Molina J, Caroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;15:339-348. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\).30547-X/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16).30547-X/pdf)
29. Niland B, Cash B. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in NonCeliac Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(2):82-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866307/>
30. Norstrom F, Sandstrom O, Lindholm L et al. A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:125-132. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984893>
31. Leffler D, Peter H, Green A et al. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-571. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260366>
32. Singh P, Arora S, Strand T et al. Celiac Disease in Women with Infertility: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):33-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564410>
33. Anderson R, Henry M, Taylor R et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Medicine*. 2013;11(188):1-13. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-188>
34. Herman M, Lahr B, Larson J et al. Patients with Celiac Disease are not followed adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(8): 893–899. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610009>
35. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: Results of a community based CD-Watch program. *Dig Liver Dis* 2010;42:865-870. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598661>
36. Lewis N, Scott B. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73-81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x>