www.neurogastrolatamreviews.com PERMANYER NeuroGastroLatam Rev. 2020;4(3):159-170

NeuroGastroLatam Reviews

Intentando separar la paja del trigo: superposición entre síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

Overlap between irritable bowel syndrome, celiac disease, and non-celiac gluten sensitivity

Yessica Pontet y Carolina Olano*

Clínica de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

RESUMEN

La enfermedad celíaca, el síndrome de intestino irritable y la sensibilidad al gluten no celíaca son enfermedades con definiciones en apariencia claras, pero que se han puesto en jaque recientemente. Con mecanismos fisiopatológicos aún poco esclarecidos, existen aparentes áreas de superposición que pueden generar sobrediagnóstico de unas y subdiagnóstico de otras. Con el fin de evaluar esta superposición se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Lilacs que abarcó los últimos cinco años. Se encontraron seis trabajos originales sobre prevalencia de enfermedad celíaca en síndrome de intestino irritable, solo uno sobre la prevalencia de sensibilidad al gluten no celíaca en síndrome de intestino irritable y ninguno de síndrome de intestino irritable en enfermedad celíaca. Los criterios diagnósticos utilizados para síndrome de intestino irritable fueron bastante uniformes (mayormente Roma III). Sin embargo, para el diagnóstico de enfermedad celíaca solo la mitad incluyó un criterio histológico, lo que se vio reflejado en las distintas prevalencias reportadas. Cuando se consideró el diagnóstico por anticuerpos la prevalencia de celíacos en síndrome de intestino irritable fue del 2-10% y cuando se consideró además la histología, del 0.8-3.3%. Un único estudio con tamaño muestral pequeño investigó la prevalencia de sensibilidad al gluten no celíaca en síndrome de intestino irritable (34%). Se concluye que en los últimos cinco años las publicaciones originales son escasas y ponen en evidencia la dificultosa superposición. Entender las bases fisiopatológicas detrás de cada entidad colaborará no solo en descifrar un problema de nomenclatura e identidad, sino también en mejorar el abordaje de cada paciente.

Palabras clave: Síndrome del intestino irritable. Enfermedad celíaca. Sensibilidad al gluten no celíaca. Trigo.

ABSTRACT

Celiac disease, irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity are disorders with apparently clear definitions that have recently been questioned. Without a complete knowledge of their pathophysiology, there seems to be areas of overlap that can generate over- and underdiagnoses of some of them. To evaluate this overlap, a PubMed and Lilacs search of the last five years was carried out. We found six original papers on the prevalence of celiac disease in irritable bowel syndrome, only one on the prevalence of non-celiac gluten sensitivity in irritable bowel syndrome and none of irritable bowel syndrome in celiac disease. It is remarkable that the diagnostic criteria considered for irritable bowel

Correspondencia:
*Carolina Olano
E-mail: carolinaolanouruguay@gmail.com

NeuroGastroLatam Rev. 2020;4:159-170
Received in original form: 15-04-2020
Accepted in final form: 29-09-2020
DOI: 10.24875/NGL.20000012

2462-7011/© 2020 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

syndrome were quite uniform (mostly Rome III). However, for the diagnosis of celiac disease, only half included histological criteria, which was reflected in the different reported prevalence. When the diagnosis based on antibodies was considered, the prevalence of celiac disease in irritable bowel syndrome was 2-10% and when histology was also considered, it was 0.8-3.3%. A single study with a small sample size investigated the prevalence of non celiac gluten sensitivity in irritable bowel syndrome (34%). It is concluded that in the last five years, publications in this area are scarce, and the complex overlap is evidenced in all of them. Understanding the pathophysiological bases behind each entity will collaborate not only in deciphering a problem of nomenclature but also in improving the patient's approach.

Key words: Irritable bowel syndrome. Celiac disease. Non-celiac gluten sensitivity. Wheat.

INTRODUCCIÓN

El trigo es uno de los componentes de la dieta más consumidos en el mundo, pero en algunas personas su ingestión desencadena la aparición de determinadas condiciones médicas[1]. La enfermedad celíaca (EC) es una patología multisistémica, inmunomediada, desencadenada por el gluten (componente del trigo) en personas predispuestas. La manifestación clínica es variable y puede tardar años luego de la introducción del gluten. Sin embargo, aquellos celíacos que se encuentran bajo dieta libre de gluten pueden presentar síntomas de forma inmediata a la reintroducción de este[1,2]. Existen individuos en los que se presentan síntomas digestivos con clara relación cronológica con su ingestión y sobre todo extradigestivos, como dolor articular, parestesias, calambres musculares o adelgazamiento. Se denomina sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) a aquella entidad a la que se llega por exclusión, ya que no posee biomarcadores. En ella, las pruebas inmunoalérgicas, los anticuerpos anti-transglutaminasa (TG) y/o antiendomisio son negativos y la histología duodenal es normal. También responde a la dieta libre de gluten, aunque serían otros componentes del trigo los mayores responsables en este caso[3,4].

Los síntomas digestivos de estas entidades vinculadas al gluten se superponen a los de un trastorno funcional frecuente como el síndrome de intestino irritable (SII). Para su diagnóstico se utilizan actualmente los criterios clínicos de Roma IV y es fundamental la presencia de dolor abdominal y hábito intestinal alterado. Los síntomas pueden fluctuar entre estreñimiento y diarrea y en ocasiones se confunden con otras patologías[5]. Su superposición clínica con EC y SGNC se explica por varias vías fisiopatológicas parcialmente dilucidadas. Las más conocidas son la postinfecciosa y la hipersensibilidad visceral (denominada por algunos como hiperalgesia). Se postula que una respuesta inmunitaria alterada a algunos componentes de la dieta, como el gluten, podría estar asimismo involucrada tanto en el desarrollo como en el mantenimiento de los síntomas[6-8].

El diagnóstico es clínico y dada la posible similitud sintomática y su alta prevalencia puede existir un subdiagnóstico de EC en este grupo. Estudios realizados en años anteriores a los incluidos en esta revisión reportaron que la prevalencia de EC en pacientes con diagnóstico de SII era de cuatro a cinco veces más alta que en la población general. Por otro lado, las guías sugieren la búsqueda activa de EC cuando la prevalencia

local es mayor al 1%, por lo que parece ser costo-efectiva la investigación de la EC en el SII[6]. El diagnóstico oportuno de EC en este grupo de pacientes evitará las complicaciones a largo plazo, como la aparición de otras enfermedades autoinmunes o el desarrollo de linfoma T asociado a enteropatía. En contrapartida, existen personas en las cuales luego de realizar una dieta libre de gluten por EC persisten con síntomas, lo que podría vincularse a SII explicado por otros mecanismos, o a otras causas, por ejemplo, disbiosis[7,8].

La prevalencia de EC varía de acuerdo con la región y etnia consideradas. Se calcula que es del 1% en occidente y se estima que existe un importante subdiagnóstico[9,10]. En Latinoamérica un metaanálisis evidenció que era similar a la europea. Si bien no incluía cifras de todos los países y consideraba el diagnóstico mediante autoanticuerpos y biopsia duodenal, se observaron cifras bastante dispares, como un 3.4% en Perú y un 0.9% en Argentina[11]. La frecuencia de SII también varía de acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados[9,12]. En Colombia se ha reportado una prevalencia del 19.9%[13] y en México del 35%[14]. Sin embargo, recientemente Sperber, et al. encontraron una prevalencia del 3.5% en Argentina, el 4.7% en Brasil, el 4.3% en Colombia y el 4% en México, utilizando los criterios de Roma IV[15]. La prevalencia de SGNC, por su parte, se desconoce. Se ha postulado que se aproximaría al 5% en población general, aunque algunos consideran que sería menor[16]. En la región, un estudio argentino encontró una prevalencia autopercibida de SGNC del 7.6% (Fig. 1)[17].

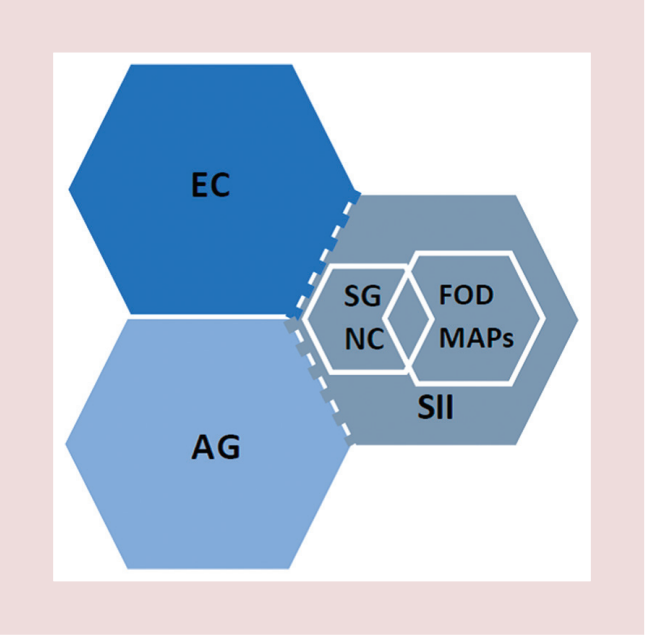


Figura 1. Diagrama que relaciona enfermedad celíaca (EC), síndrome de intestino irritable (SII), sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), FODMAP *(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) y la alergia al gluten (AG).*

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de trabajos originales en las bases de datos PubMed y Lilacs con el fin de ampliar el conocimiento sobre la superposición de SII, EC y SGNC. Se consideraron publicaciones actualizadas (últimos cinco años), ya que los criterios diagnósticos sobre estas patologías han cambiado considerablemente.

Para PubMed se utilizaron los términos "celiac disease", "irritable bowel syndrome" y "non-celiac gluten sensitivity" y los conectores "and" y "or". Para Lilacs se utilizaron los términos "enfermedad celíaca", "síndrome de intestino irritable" y "sensibilidad al gluten no celíaca" y los conectores "y" y "o".

RESULTADOS

Se encontraron seis trabajos originales sobre prevalencia de EC en SII, solo uno sobre la prevalencia de SGNC en SII y uno de SII en EC (Tabla 1). Los criterios diagnósticos para SII fueron los considerados en Roma III para la mayoría de los casos. Entre los que buscaban EC en SII la mitad utilizaron anticuerpos como único recurso, con un intervalo de prevalencia del 0.2-10% y la otra mitad los complementaron con histología, con un intervalo de 0.8 a 3.3%. El único estudio que investigó SGNC, en este caso en SII, es el de menor tamaño muestral, con un 34% de prevalencia y un criterio diagnóstico discutible (Tabla 1).

Estudios de prevalencia de enfermedad celíaca en síndrome de intestino irritable

El trabajo de Choung, et al. incluye el mayor número de casos analizados y la menor prevalencia de EC (0.2%), aun cuando no utilizaron la histología para su diagnóstico[18].

Wang, et al., por su parte, encontraron una prevalencia del 1.8% utilizando anti-TG, que disminuyó al 1% cuando utilizaron biopsias duodenales para la confirmación diagnóstica[19].

Sharma, et al. encontraron en un estudio transversal que 22/362 pacientes con SII presentaban anti-TG positivo y en 3/22 la biopsia confirmó el diagnóstico de EC. Sin embargo, de estos tres pacientes solo uno era Marsh 3 y los otros eran Marsh 2, por lo que si los criterios diagnósticos usados fuesen estrictos, la prevalencia podría estar incluso sobreestimada. La edad media de aquellos con anti-TG positivo fue de 26 años, 9/22 eran mujeres, 6/22 tenían predominio de estreñimiento y 1/22 predominio de diarrea[20].

Sánchez-Vargas, et al. realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron 400 casos con SII y 400 controles asintomáticos. En el

Tabla 1. Características de los trabajos originales publicados en los últimos cinco años

Autor, Año de publicación	Tamaño muestral	Criterio dg SII	Criterio dg EC	% EC en SII	%SII en EC	% SGNC en SII
Choung, et al., 2015[18]	3,196	Cuestionario	Anti-TG	0.2	-	-
Wang, et al., 2015[19]	758	Roma III	Anti-TG Biopsia	1.8 1	-	-
Sharma, et al., 2015[20]	362	Roma III	Anti-TG Biopsia	6.1 0.8	-	-
Sánchez-Vargas, et al., 2016[21]	400	Roma III	Anti-TG Biopsia	3.5 3.3	-	-
Domżał-Magrowska, et al., 2016[22]	48	Roma III	Anti-TG	10	-	-
Barmeyer, et al., 2016[23]	35	Roma III	HLA DQ2, DQ8	-	-	34
Almazar, et al., 2018[24]	533	Roma I a III	Anti-TG	1	-	-
Olano, et al., 2020[25]	123	Roma II	Anti-TG Biopsia	-	32%	-

dg: diagnóstico; SII: síndrome de intestino irritable; EC: enfermedad celíaca; SGNC: sensibilidad al gluten no celíaca; TG: transglutaminasa; HLA: antígeno leucocitario humano.

grupo con SII 14/400 presentaban anti-TG y en el grupo control 3/400. Se detectaron alteraciones histológicas compatibles con Marsh 3 solo en cinco casos del primer grupo y en ningún caso del segundo (el resto presentaban Marsh 1-2)[21].

Domżał-Magrowska, et al. incluyeron 48 casos con SII y 20 voluntarios apareados por sexo y edad. El criterio diagnóstico para EC fue un valor de anti-TG tres veces el normal según criterios de la ESPGHAN *(European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)*, aunque se trataba de una población adulta. Dado que este criterio no es utilizado habitualmente en esta franja etaria, las cifras no serían comparables a otros trabajos. Se determinó el antígeno leucocitario humano (HLA) DQ2 y DQ8 a pacientes y controles, así como inmunoglobulina (Ig) A e IgG de péptidos desaminados de gliadina. Los anti-TG fueron positivos en 5/48 casos y en l2/20 controles, pero no se realizó el estudio histológico confirmatorio[22].

Almazar, et al. realizaron un estudio caso-control que incluyó 533 y 531 individuos respectivamente. El criterio diagnóstico usado fue muy amplio y se basó en el criterio del médico tratante. Solo el 65% cumplía los criterios diagnósticos de Roma III, por lo que se hace difícil comparar las cifras a la de otros trabajos. A todos se les realizó anti-TG y a aquellos positivos se les buscó anticuerpo antiendomisio. Dentro del grupo de los casos, los seis positivos para anti-TG también lo fueron para antiendomisio. Para los controles, cinco presentaron anti-TG, pero solo tres antiendomisio positivo. Aunque fue uno de los pocos trabajos que utilizó un anticuerpo de alta especificidad, no se recurrió a la histología para confirmar el diagnóstico de EC[23].

Estudio de sensibilidad al gluten no celíaca en síndrome de intestino irritable

Barmeyer, et al. fueron los únicos en el periodo considerado que buscaron SGNC en casos con SII tipo diarrea o mixto. Se encontró que 12/35 calificaron para SGNC y demostraron mejoría en cuestionarios de calidad de vida con dieta libre de gluten. Si bien el número de la muestra es pequeño, este trabajo demostró que el HLA DQ2 y/o DQ8 no es un marcador útil para el diagnóstico de SGNC, con sensibilidad del 25% y especificidad del 52%[24].

Estudio de síndrome de intestino irritable en enfermedad celíaca

Un estudio publicado por Olano, et al. valoró la frecuencia de SII en una muestra de 123 pacientes celíacos diagnosticados mediante autoanticuerpos e histología. Utilizando los criterios de Roma II encontraron que el 32% de los pacientes tenían SII; el 62% de ellos con subtipo estreñimiento. La presencia de síntomas de SII no se correlacionó con la actividad de la EC medida por anticuerpos[25].

DISCUSIÓN

Daño potencial de los componentes del trigo

Como hemos dicho previamente, es claro el vínculo etiopatogénico de la EC con el gluten

de la dieta. Sin embargo, los componentes del trigo que se han asociado mayoritariamente tanto a la SGNC como al SII son: las proteínas que componen el gluten, lipopolisacáridos, inhibidores de la amilasa y la tripsina (ATI), aglutininas y FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*)[26,27].

El gluten puede subdividirse en prolaminas (llamadas gliadinas en el trigo) y en glutelinas poliméricas. Algunas secuencias de las primeras inducen una respuesta inmunitaria innata que estaría presente no solo en la EC, sino también en la SGNC. Los ATI son proteínas de origen vegetal que inhiben las enzimas de parásitos comunes en el trigo. Son una familia de al menos 11 proteínas monoméricas, diméricas o tetraméricas estructuralmente similares, que activarían el sistema inmunitario mediante el receptor toll-like 4. Los ATI también se han descrito en otros granos, pero tendrían escaso o nulo poder inmunogénico. Es importante destacar que el trigo, en ocasiones, es enriquecido por los mismos con fines comerciales[26,27]. Como se observa en la figura 2, los ATI se encuentran en el endospermo al igual que la gliadina, lo que dificulta la distinción entre ellos como agente desencadenante, y apoya la idea de un papel coadyuvante en algunos casos como la SGNC y el SII. Las aglutininas también son protectoras del trigo, se unen a glucoproteínas de membrana e inducirían citocinas proinflamatorias (interferones alfa y gamma, interleucina 12). Los FODMAP por su parte son considerados parte de la fibra alimentaria, no está claro su poder inmunogénico y pueden estar presentes en las dietas libre de gluten[9,26,27].

Algunos componentes del trigo son sustratos de la microbiota intestinal. Existirían diferencias en los perfiles de microbiota como consecuencia de las distintas patologías o la dieta involucrada, pero también se ha postulado un papel primario de la microbiota. Como destacan Caminero y Verdú, la microbiota intestinal tendría un efecto dual, ya que algunos microorganismos disminuirían la inmunogenicidad causada por gluten y ATI y otros la aumentarían. Este efecto potenciador se explicaría por la producción de péptidos de menor tamaño con mayor poder de traslocación y mayor inmunogenicidad (Fig. 2)[27].

Mecanismos patogénicos por los que el trigo causa síndrome de intestino irritable

Se desconoce en detalle cómo el gluten puede desencadenar este tipo de síntomas sin causar daño histológico evidente, pero estarían involucrados cambios en la motilidad, sensibilidad visceral, microbiota y respuesta inmunitaria. Estarían aumentados los niveles tisulares intestinales de histamina, serotonina, sustancia p, péptido vasoactivo y citocinas proinflamatorias entre otras[8,12,28].

Biesiekierski, et al. encontraron que en algunos pacientes con SII los síntomas pueden ser desencadenados por el gluten. Se ignoran muchos de los mecanismos implicados, pero se estima que cerca de un tercio de estos pacientes presentan inflamación intestinal persistente de bajo grado, con el gluten como uno de sus tantos desencadenantes. Estos autores, usando lactoferrina

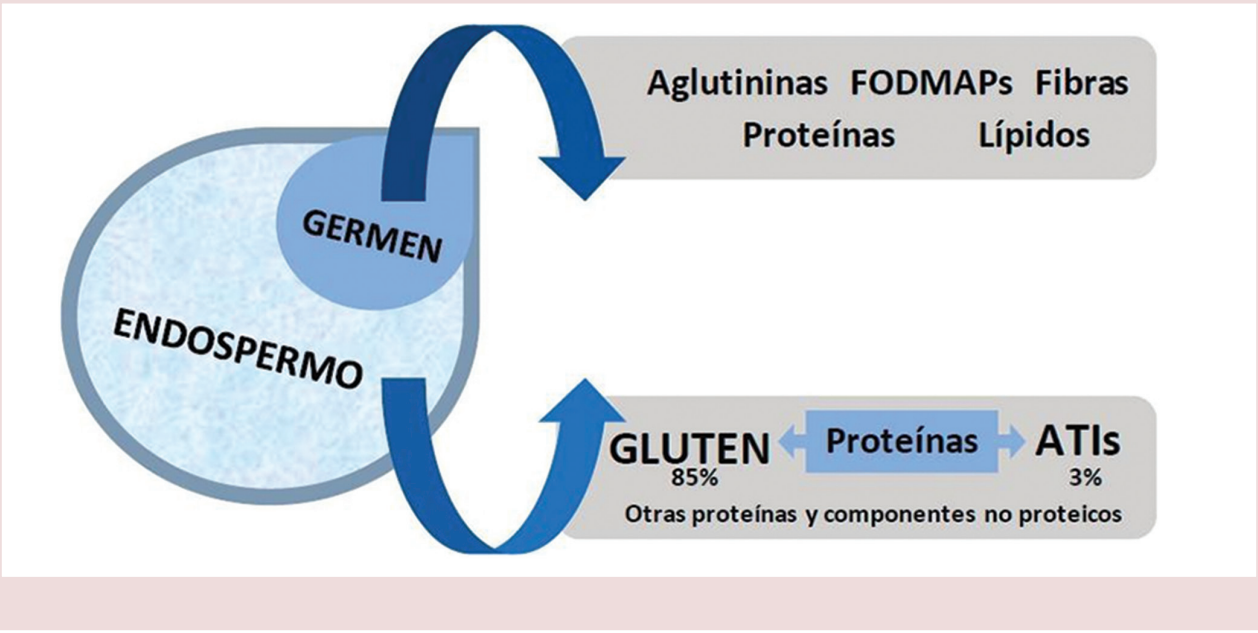


Figura 2. Esquema de estructura del trigo en el que se destaca que tanto el gluten como los ATI se encuentran en el endospermo como parte del 12% de proteínas que contiene.
ATI: inhibidores de la amilasa y la tripsina; FODMAP: *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*.

fecal, descartaron un aumento de permeabilidad vinculada a la ingestión de gluten en pacientes con SII reexpuestos a este. Sin embargo, esto no implica que exista inflamación de bajo grado, que podría tener un efecto neuromodulador al alterar el plexo mientérico y las estructuras nociceptivas[29]. Un trabajo realizado por nosotros, donde se investigó la prevalencia de SII en pacientes celíacos vs. controles y su relación con citocinas proinflamatorias, evidenció altos niveles de interleucinas 6, 8 y 12 en todos los celíacos en relación a los controles. Lo más interesante fue que aquellos con síntomas de SII tenían niveles significativamente más altos que aquellos sin síntomas de SII. Asimismo, se evidenció una correlación inversa entre los niveles de citocinas y la calidad de vida. Por otro lado, no se encontró relación entre los niveles de citocinas y la actividad de la EC (medida mediante anticuerpos específicos). Esto indicaría que los síntomas de SII en estos pacientes están asociados a un aumento de respuesta inmunitaria diferente al de la EC *per se*[25].

Por otro lado, se ha establecido que la comunicación entre el sistema nervioso y el lumen intestinal es bidireccional, constituyendo lo que se denomina eje intestino-cerebro. Las hipótesis que intentan explicar este fenómeno involucran múltiples factores endógenos y exógenos, entre los que se destacan la disbiosis y la dieta. La relevancia del contenido luminal ha llevado incluso a categorizar un nuevo eje: microbiota-intestino-cerebro[8,12,27,28]. La disbiosis intestinal se ha asociado a un incremento de la percepción nociceptiva y de la permeabilidad mucosa, interfiriendo con

la homeostasis inmunitaria intestinal y subsecuentemente promoviendo la inflamación. También se ha asociado a cambios en la motilidad intestinal, inflamación de bajo grado y alteraciones del sistema nervioso entérico[30].

Como mencionamos anteriormente, el gluten no es el único desencadenante de síntomas de SII presente en el trigo. Los ATI expresan respuesta por los toll-like 4 (mediante macrófagos, células dendríticas y monocitos) y aumentan la respuesta mediada por células T[26,27]. La activación de la respuesta inmunitaria innata por los ATI lleva a una disfunción intestinal con inflamación de bajo grado que aumenta la permeabilidad y esto puede incrementar una inflamación de intestino delgado o colon preexistente[27]. No se conoce el potencial inmunológico de las glutelinas *in vivo* en el SII. Los FODMAP tienen un rol importante regulando la microbiota. Son poco absorbibles y rápidamente se fermentan por las bacterias intestinales, aumentan el agua intraluminal por osmosis y producen gas[26,31].

Diferencias y sobreposiciones

1. Los pacientes celíacos pueden tener síntomas digestivos y/o extradigestivos, al igual que sucede en la SGNC. Si bien en las dos se pueden encontrar anticuerpos antigliadina, la SGNC carece de los criterios diagnósticos necesarios para EC. Se desconoce la razón por la que algunos individuos desarrollan una u otra, pero en la SGNC predominaría la respuesta inmunitaria innata. Ambas entidades responden a la dieta libre de gluten, pero en el caso de la SGNC no solo por la ausencia de este, sino de otros componentes asociados, mencionados previamente[16]. Es importante tener en cuenta que algunos celíacos pueden no presentar autoanticuerpos positivos. Si bien las definiciones de Oslo para EC de 2013 no incluyen la EC seronegativa, algunos autores abogan por su existencia, definida como la presencia de atrofia vellositaria sin la presencia de autoanticuerpos específicos (descartadas otras enteropatías) y que revierte con la dieta libre de gluten[32].
2. Por otro lado, aquellos con EC o SGNC en los que persiste la sintomatología digestiva pese a la exclusión del gluten de la dieta pueden presentar SII «original», entendiendo como tal a aquel SII que se justifica por vías parcialmente dilucidadas, pero diferentes a las del SII desencadenado por gluten (denominado por algunos autores: SII-like). Si bien en el periodo en el que se realizó la búsqueda actualizada no se encontraron trabajos originales que estudiaran la prevalencia de SII en EC, un metaanálisis de 2013 encuentra síntomas SII-like en el 38% de una serie de casos celíacos en dieta libre de gluten[33].
3. El SII es un diagnóstico clínico, basado actualmente en los criterios de Roma IV, y no un diagnóstico de exclusión. En ausencia de elementos de alarma, las guías desaconsejan la búsqueda de patología orgánica que explique los síntomas, a excepción de patologías altamente prevalentes. Revisiones previas han considerado que la prevalencia de EC en aquellos con SII es cuatro veces superior que en individuos sanos[8,34,35]. Actualmente descartar EC en pacientes con diagnóstico de

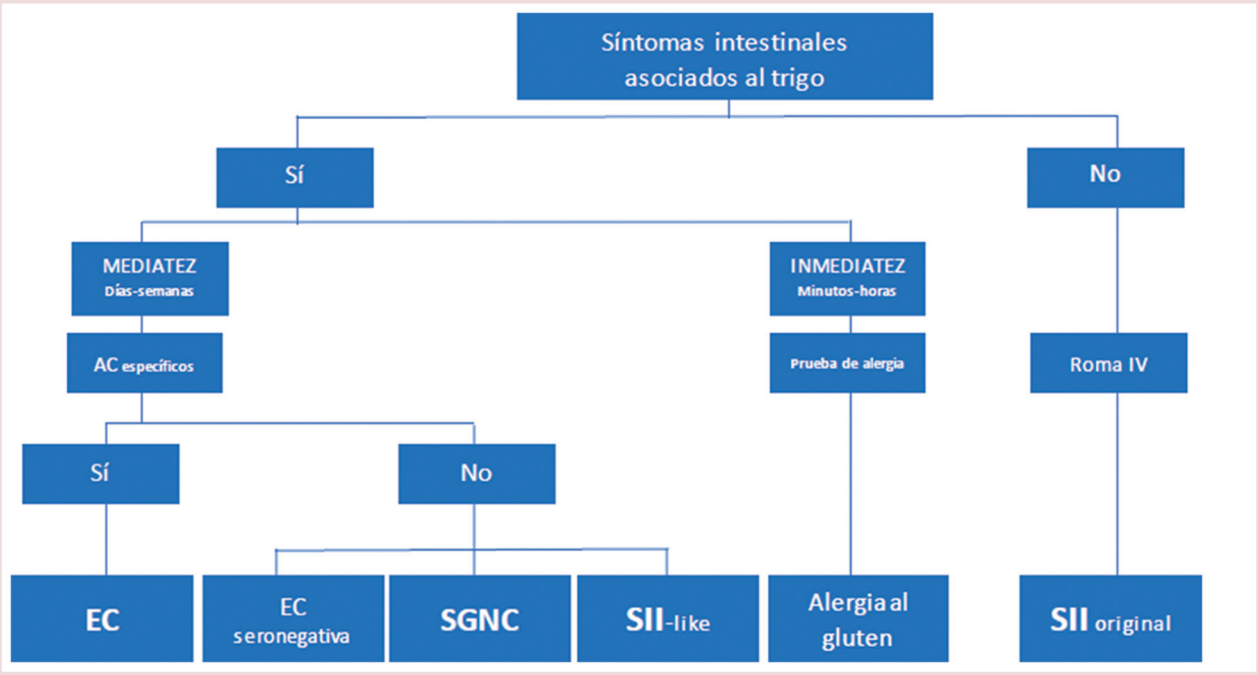


Figura 3. Algoritmo diagnóstico propuesto para el abordaje de estas enfermedades.
AC: anticuerpos; EC: enfermedad celíaca; SGNC: sensibilidad al gluten no celíaca; SII: síndrome de intestino irritable.

SII, en especial en aquellos con predominio de diarrea o mixta, es una opción válida, sobre todo pensando en EC con fenotipo leve[34]. Si se consideran las publicaciones en el intervalo 2015-2020 (Tabla 1), la prevalencia de EC en SII fue del 1-3% (diagnóstico histológico) y del 10% en solo una publicación, que utilizó anticuerpos específicos y HLA. Si bien la prevalencia de EC en este grupo es mayor a la media, es importante considerar que en estos trabajos los pacientes con manifestaciones extradigestivas exclusivamente o aquellos con síntomas leves o enfermedad subclínica no fueron considerados, por lo que este porcentaje estaría subestimado[18-24]. Una vez descartada EC, si los síntomas tienen clara relación con la ingestión de gluten podría tratarse de SII-like (Fig. 3). En este punto podría considerarse el diagnóstico de SGNC si el paciente presenta además sintomatología extradigestiva o anticuerpos antigliadina positivos. El perfil genético no parece ayudar al diagnóstico, ya que los HLA DQ2 y DQ8 son altamente prevalentes en población general. Wahnschaffe, et al. encontraron que la entidad SII-like podría diferenciarse del SII original por la presencia de marcadores genéticos y/o anticuerpos antigliadina que predecirían mayor respuesta a la dieta libre de gluten. Esto hace aún más difícil poder diferenciar el SII-like de la SGNC[24,36].

4. Para hacer más compleja la distinción diagnóstica, existe otra entidad relacionada con

el gluten, distinta a la EC y a la SGNC, que es la alergia a gluten. Su mecanismo fisiopatológico también se intrinca con uno de los posibles implicados en el SII (hipersensibilidad alimentaria inmunomediada por mastocitos). Se asocia a otras enfermedades alérgicas o atópicas y se requiere para su diagnóstico una prueba cutánea para detectar reactividad a alergenos. Curiosamente, también hay mayor prevalencia de antecedentes de atopía en aquellos con SGNC[12].

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, evitar la exposición al gluten es la norma para EC, SGNC y aquellos con SII-like. Si los síntomas digestivos persisten, la probabilidad de que se trate de un SII original concomitante es alta[26-29].

Se ha encontrado que aquellos con EC que tienen síntomas persistentes presentan mayor concentración de proteobacterias y menor de *Bacteroidetes y Firmicutes*, hallazgos similares a los encontrados en SII, pero que también podrían vincularse a la dieta libre de gluten. Cambios en la microbiota también se han postulado como posibles responsables en el desarrollo de EC o SGNC en pacientes predispuestos. Esto explicaría el uso de probióticos, entre otros, para tratar estas patologías mediante la manipulación de la microbiota intestinal. Sin embargo, resta investigar para realizar una recomendación en este sentido[37].

REFLEXIÓN FINAL

La EC, el SII y la SGNC son tres entidades que tienen en común su vinculación con la ingesta de gluten/trigo. Algunos celíacos pueden presentarse con síntomas de SII, lo que avala la búsqueda activa de EC en pacientes con SII. Si los síntomas no desaparecen con dieta libre de gluten, configuraría un SII original. Por otro lado, si el paciente tiene síntomas de SII vinculados a la ingesta de gluten y se descarta EC, esto podría configurar un SII-like o SGNC. La presencia de criterios clínicos de Roma IV apoyan el primer diagnóstico, sin embargo, la ausencia de biomarcadores específicos hace muy difícil diferenciarlos.

En los últimos cinco años las publicaciones originales acerca de la sobreposición de estas entidades es escasa. Entender las bases fisiopatológicas detrás de cada entidad colabora no solo en descifrar un problema de nomenclatura e identidad, sino también en el abordaje de cada paciente. Por el momento, seguiremos haciendo diagnósticos diferenciales de patologías similares basadas en mecanismos supuestos superpuestos.

FINANCIAMIENTO

Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no

se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013;62(1):43-52.
2. Sapone A, Bai J, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. Medicine. 2012;10:13.
3. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten and wheat sensitivity. Gastroenterology. 2015;148:1195-204.
4. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja O, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. Nutr J. 2015;14:92.
5. Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. J Clin Med. 2017;6(11):99.
6. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel síndrome with predominat diarrhea: a cost-effectiveness analysis. Gastroenterology. 2004;126(7):1721-32.
7. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):65-76.
8. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1587-94.
9. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163:286-92.
10. Bai JC, Ciacci C, Corazza GR, Fried M, Olano C, Rostami-Nejad M, et al. World Global Organisation Global Guidelines. Celiac disease. July 2016 [Internet]. World Gastroenterology Organisation; 2016. Disponible en: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-english-2016.pdf
11. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease en Latin America: a systematic review and meta-regression. PLos One. 2015;10(5):E0124040.
12. Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: the case of non-celiac wheat sensitivity. World J Gastroenterol. 2015;21(23):7089-109.
13. Gómez Álvarez DF, Morales Vargas JG, Rojas Medina LMA, Mújica Oviedo SC, Camacho López PA, Rueda Jaimes GE. Factores sociosanitarios y prevalencia del síndrome del intestino irritable según criterios diagnósticos de Roma III en una población general de Colombia. Gastroenterol Hepatol. 2009;32:395-400.
14. Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, Gutiérrez-Reyes G, Gutiérrez-Ruiz MC, Robles-Díaz G, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico City. Dig Dis. 2006;24(3-4):342-7.
15. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2020;S0016-5085(20)30487-X.
16. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabró A, Carroccio A, et al. Non celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013; 5 (10): 3839-53.
17. Cabrera-Chávez F, Dezar G, Islas-Zamorano AP, Espinoza-Alderete JG, Vergara-Jiménez MJ, Magaña-Ordorica D, et al. Prevalence of self-reported gluten sensitivity and adherence to a gluten-free diet in argentinian adult population. Nutrients. 2017;9(81):1-11.
18. Choung RS, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Kyle RA, Camilleri MJ, Locke R, et al. Evidence against routine testing of patients with functional gastrointestinal disorders for celiac disease: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1937-43.
19. Wang H, Zhou G, Luo L, Crusius JB, Yuan A, Kou J, et al. Serological screening for celiac disease in adult Chinese patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. Medicine. 2015;94:e1779.
20. Sharma H, Verma Ak, Das P, Dattagupta S, Ahuja V, Makharia Gk. Prevalence of celiac disease in Indian patients with irritable bowel syndrome and uninvestigated dyspepsia. J Dig Dis. 2015;16:443-8.
21. Sanchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, Azamar-Jacome AA, Ramirez-Cervannes MR, Aedo Garcés MR, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. Neurogastroenterol Motil. 2016; 28:994 -1000.
22. Domżał-Magrowska D, Kowalski MK, Szcześniak P, Bulska M, Orszulak-Michalak D, Małecka-Panas E. The prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome and its subtypes. Gastroenterology Rev. 2016;11(4):276-81.
23. Almazar AE, Talley NJ, Brantner TL, Larson JJ, Atkinson EJ, Murray JA, et al. Celiac disease is uncommon in irritable bowel syndrome in the United States. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(2):149-54.
24. Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, Zielinski C, Zuberbier T, Siegmund B, et al. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. Int J Colorectal Dis. 2017;32:29-39.
25. Olano C, López V, Freire T, Rodríguez X, Pontet Y, Aleman A, et al. Irritable bowel síndrome in celiac disease - relationships to disease antibodies and levels of pro- inflammatory cytokines. Rev Gastroenterol Peru. 2020;40(2):127-35.
26. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The overlapping area of non-celiac; gluten sensitivity and wheat-sensitivity irritable bowel syndrome: an update. Nutrients. 2017;9:1268.
27. Caminero A, Verdu E. Metabolism of wheat proteins by intestinal microbes: implications for wheat related disorders. Gastroenterol Hepatol. 2019;42(7):449-57.
28. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Nutrients. 2015;7:4542-54.
29. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke J, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double blind randomized placebo controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011;106:508-14.
30. Rea K, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan, JF. The role of the gastrointestinal microbiota in visceral pain. Handb Exp Pharmacol. 2017;239:269-87.

31. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Rocken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol. 2014;147:1012-20.
32. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:359-65.
33. Schiepatti A, Sanders DS, Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(3):154-8.
34. Makharia A, Catassi C, Makharia G. The overlap between irritable bowel syndrome and non celiac gluten sensitivity: a clinical dilemma. Nutrients. 2015;7:10417-26.
35. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in subjects with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2009;169:651-58.
36. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeits M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:844-50.
37. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, Collin P, Salmi T, Lahdeaho ML, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. Am J Gastroenterol. 2014;109:1933-41.