



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Actualización en el diagnóstico de celiaquía

Update on the diagnosis of celiac disease

Alejandro Noé Salanova

Directora: Dra. Desirée Pereboom Maicas

Departamento de Farmacología y Fisiología

Facultad de Medicina

Zaragoza 2017

RESUMEN

La enfermedad celiaca es una enfermedad sistémica, mediada por el sistema inmunológico y precipitada por el contacto de la mucosa intestinal con el gluten y otras prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles. Afecta actualmente alrededor del 1% de la población mundial y su prevalencia ha aumentado progresivamente en las últimas dos décadas y la incidencia continúa creciendo. La prevalencia de la enfermedad celíaca asintomática es desconocida, y de hecho los casos diagnosticados constituyen la "punta del iceberg".

Hace más de 10 años, a todos aquellos pacientes que presentaban hinchazón abdominal unida a otro síntoma, como por ejemplo anemia, se les realizaba serología de anticuerpos específicos al gluten (anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio y anti-gliadina) y biopsia. Dado que es una técnica quirúrgica y se realiza con anestesia general, conlleva ciertos riesgos, por lo que hoy en día se lleva a cabo sólo si la sospecha clínica es alta y anticuerpos positivos, o, si los anticuerpos son negativos y la sospecha clínica alta y las pruebas genéticas (HLA) positivas.

Actualmente, a raíz de la estrategia propuesta por la ESPGHAN el diagnóstico de enfermedad celiaca sin necesidad biopsia en niños es posible si cumplen unos parámetros determinados (elevación de anticuerpos IgA anti-tTG por encima de 10 veces su valor normal, elevación de anticuerpos antiendomisio en una muestra distinta de sangre y presentar alguno de los haplotipos HLA DQ2/DQ8). Parece complicado poder aplicar este novedoso algoritmo diagnóstico en la población adulta debido a la alta frecuencia de presentaciones no clásicas de celiaquía en adultos. Por ello, en el momento del diagnóstico es recomendable solicitar hemograma, ferritina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D y calcio.

Palabras clave:

- Gluten
- Atrofia vellositaria
- Enfermedad celíaca
- Transglutaminasa tisular
- Anticuerpos antiendomisio
- HLA DQ2/DQ8

SUMMARY

Celiac disease is an autoimmune and chronic inflammatory condition that develops in genetically predisposed individuals. Currently affects around 1% of the world's population and its prevalence has increased progressively over the past two decades and the impact continues to grow. The prevalence of asymptomatic celiac disease is unknown, and in fact the known cases can be the "tip of the iceberg".

More than 10 years ago, all those patients that had abdominal swelling, linked to other symptoms, such as anemia, were diagnosed by serology of antibodies anti-tTG, EMA, AGA and biopsy. Given that it is a surgical technique and it is realized with general anesthesia, it carries certain risks, so that today it takes place only if clinical suspicion is high and antibodies are positive, or with negative antibodies, high clinical suspicion and positive genetic tests (HLA).

Currently, as a result of the strategy proposed by The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition the diagnosis of celiac disease in children without biopsy is possible if they meet certain parameters (elevation of antibodies IgA anti-tTG above 10 times their normal value, elevation of endomysial antibodies in other blood sample and present some of the HLA DQ2/DQ8 haplotypes). It looks complicated to implement this innovative diagnostic algorithm in the adult population due to the high frequency of non-classical presentations of the disease in adults. For this connection, in the time of diagnosis is recommended to request complete blood count, ferritin, folic acid, vitamin B12, vitamin D and calcium.

Key words:

- Gluten
- Villous atrophy
- Celiac disease
- Tissue transglutaminase
- Endomysial antibody
- HLA DQ2/DQ8

ABREVIATURAS

AGA: anticuerpos antigliadina

Anti-DGP: anticuerpos peptídicos derivados de gliadina

Anti-tTG: anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular

ARH2: Antagonistas del receptor de histamina-2

EMA: anticuerpos anti-endomisio

ERM: enterografía por resonancia magnética

ESPGHAN: The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

HLA: antígeno leucocitario humano

IBP: Inhibidor bomba de protones

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

LIE: linfocitos intraepiteliales

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad

PET: tomografía por emisión de positrones

TC: tomografía computarizada

VCE: video capsula endoscópica

VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
Recuerdo histórico	6
Incidencia y prevalencia.....	7
Prevalencia por país:	10
Prevalencia por edad:	12
Factores de riesgo ambiental.....	13
Patrones de alimentación infantil:.....	14
Microbioma intestinal:	15
Infección:	16
Fármacos:	16
Tabaco:.....	17
DIAGNÓSTICO.....	18
Diagnóstico de enfermedad celiaca mediante serología.....	20
Prueba genética	22
Evaluación endoscópica.....	24
Otras técnicas de imagen.....	25
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una condición inflamatoria autoinmune y crónica que primariamente afecta al intestino delgado (1). Se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza también por la presencia de autoanticuerpos circulantes, además de una enteropatía (2). Los síntomas comunes incluyen hinchazón abdominal, diarrea y especialmente en niños, "falta de crecimiento" debido a la malabsorción de nutrientes. En un pequeño porcentaje de casos la enfermedad también se manifiesta como dermatitis herpetiforme, formando ampollas en la piel. A nivel molecular, la enfermedad celíaca es provocada por una reacción inmune a la fracción gliadina del gluten, una proteína presente en el trigo, cebada y centeno. Este gluten, contiene glutaminas y prolinas, que experimentan una digestión parcial en el intestino delgado, dando como resultado derivados de péptidos que son deaminados por la transglutaminasa tisular, lo que los convierte en inmunogénicos para aquellos con enfermedad celíaca.



Prácticamente todos enfermos de enfermedad celíaca poseen al menos una copia de HLA-DQ2 o HLA-DQ8, dos variantes genéticas del antígeno leucocitario humano (HLA, también denominado complejo mayor de histocompatibilidad, MHC). Sin embargo, estas variantes son comunes en muchas poblaciones, (3) mientras que sólo alrededor del 1% desarrollan enfermedad celiaca. Como tal, la posesión de una o ambas variantes es necesaria, pero no suficiente, para el inicio de la enfermedad. Otros factores, tanto genéticos como ambientales, entran en juego en su desarrollo.

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se inicia generalmente a través de pruebas serológicas con anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular (anti-tTG), anticuerpos peptídicos derivados de gliadina (anti-DGP), anticuerpos IgA anti-endomisio (EMA) y / o anticuerpos antigliadina (AGA). Dada la menor sensibilidad y especificidad de las pruebas AGA para la enfermedad celiaca, EMA, anti-tTG y anti-DGP han reemplazado en gran medida a otras pruebas serológicas. Después de las pruebas serológicas positivas, el diagnóstico debe ser confirmado generalmente por el examen histopatológico de las biopsias duodenales. (4)

El patrón oro para el diagnóstico de enfermedad celiaca requiere biopsia intestinal endoscópica y detección serológica de antitransglutaminasa tisular y / o anticuerpos anti-endomisio. (1)

Según las recomendaciones de la Guía americana del Colegio de gastroenterología (5) las pruebas de detección de la enfermedad celíaca se deben llevar a cabo en:

- Los pacientes con síntomas, signos o pruebas de laboratorio sugerentes de malabsorción, como diarrea crónica con pérdida de peso, esteatorrea, dolor abdominal postprandial e hinchazón, deben someterse a pruebas de detección de enfermedad celíaca. (Fuerte recomendación, alto nivel de evidencia)

- Los pacientes con síntomas, signos o pruebas de laboratorio para los cuales la enfermedad celíaca es una causa tratable deben ser considerados para la detección de enfermedad celíaca. (Recomendación fuerte, nivel moderado de evidencia)

- Los pacientes con un miembro de la familia de primer grado que tiene un diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca deben ser evaluados si muestran posibles signos o síntomas o pruebas de laboratorio de la enfermedad celíaca. (Fuerte recomendación, alto nivel de evidencia).

- Considerar llevar a cabo pruebas a parientes asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado con un diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca (recomendación condicional, alto nivel de evidencia).

- La enfermedad celíaca debe buscarse entre las posibles explicaciones de los elevados niveles de aminotransferasa sérica cuando no se encuentra otra etiología (recomendación fuerte, alto nivel de evidencia).

- Los pacientes con diabetes mellitus tipo I deben someterse a pruebas de detección de enfermedad celíaca si existen síntomas digestivos, signos o pruebas de laboratorio que sugieran enfermedad celíaca. (Fuerte recomendación, alto nivel de evidencia). (5)

A nivel histológico, la enfermedad celiaca produce atrofia de las vellosidades en el intestino delgado de los enfermos. Ésta, que puede clasificarse según la clasificación de Marsh, se acompaña de un aumento del número de linfocitos intraepiteliales, indicativo del componente inmune de la enfermedad y de hiperplasia de criptas. La atrofia vellosa característica explica la malabsorción asociada con la enfermedad, que también puede conducir a intolerancia a la lactosa secundaria, ya que las células que producen normalmente la enzima lactasa son dañadas por las lesiones. La enfermedad celíaca es tratada mediante estricta adhesión a una dieta libre de gluten, que generalmente resulta en la remisión completa de la enfermedad. (1)

Así, generalmente la enfermedad es un trastorno benigno con un buen pronóstico en aquellos pacientes que pueden adherirse a una dieta libre de gluten. Sin embargo, en aquellos con enfermedad refractaria, pueden desarrollarse complicaciones que justifiquen pruebas adicionales con métodos radiológicos y endoscópicos más avanzados, como la enterografía por resonancia magnética (ERM), PET / tomografía computarizada (TC), endoscopia con cápsula y enteroscopia asistida por dispositivo. (6)

Aunque la cebada, el centeno y el trigo contienen sin duda proteínas inmunogénicas, hay algunas pruebas de que la avena, preparada en instalaciones libres de trigo, puede ser segura para el consumo de los pacientes celíacos. (7)

La enfermedad celíaca puede estar acompañada de comorbilidades adicionales, incluyendo anemia, osteoporosis, otras enfermedades autoinmunes y trastornos psiquiátricos, entre otros, aunque generalmente es un trastorno benigno

con un buen pronóstico en aquellos pacientes que pueden adherirse a una dieta libre de gluten.

La enfermedad celíaca refractaria se ha postulado en una minoría de casos en los que la dieta sin gluten no tiene éxito. Sin embargo, la publicación de Carroccio y colaboradores de 2014 (8) muestra que es difícil distinguir la enfermedad refractaria verdadera del incumplimiento de los requisitos rígidos de la dieta. La literatura reciente también ha considerado la posibilidad de sensibilidad al gluten no celiaca o intolerancia al trigo.

Es importante resaltar que la eliminación del gluten, incluso en pacientes asintomáticos, genera beneficios para la salud, particularmente en relación con la salud ósea, así como una disminución en la incidencia de malignidad en intestino delgado, especialmente linfoma. Una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad celíaca y de los mecanismos moleculares involucrados en el reconocimiento y procesamiento de antígenos ha proporcionado el ímpetu para el desarrollo de agentes farmacológicos que podrían bloquear el reconocimiento del gluten y su conversión en un objetivo antigénico tóxico. La inhibición de la desregulación de la unión estrecha también podría prevenir o minimizar el daño causado por el gluten.

El trabajo en cultivos de trigo modificados genéticamente ha progresado y se está investigando activamente la posibilidad de una vacuna para bloquear la respuesta inmuno-mediada desencadenada. La educación y la orientación por un nutricionista bien informado o dietista registrado puede suponer gran ayuda para minimizar el estrés y facilitar la aceptación de la dieta y los cambios de estilo de vida que representa. (2)

Recuerdo histórico

Hay pruebas del uso de granos como el trigo silvestre y la cebada que datan de 23.000 años atrás en el Paleolítico superior. Sin embargo, el uso de los cereales no se generalizó hasta después de la revolución neolítica de hace aproximadamente 10.000 años, donde fueron “domesticados” por primera vez para el consumo regular en la dieta humana en Mesopotamia, y unos 3000 años más tarde en Europa central (9). Si bien la selección natural puede haber desempeñado un papel importante en esta etapa, muchos de los alelos asociados con el riesgo de la enfermedad celíaca pueden haber sido mantenidos con alta frecuencia debido a su capacidad para conferir otros rasgos beneficiosos, como la resistencia a la infección bacteriana. La evidencia arqueológica de probable enfermedad celíaca se ha identificado en restos humanos de 2000 años de antigüedad hallados en Italia. Curiosamente, hay algunas pruebas de que el einkorn (*Triticum monococcum*), el primer trigo cultivado, puede ser menos tóxico para los pacientes celíacos que las variedades más modernas.

La enfermedad celíaca ha sido reconocida desde la antigüedad. Fue descrito por primera vez en el siglo I dC por el médico griego Areteo de Capadocia, cuyas obras fueron traducidas en el siglo XIX. Areteo describió una enfermedad "abdominal" (koiliakos) aparentemente relacionada con la nutrición, identificándola como una aflicción de la vida adulta, afectando más comúnmente a las mujeres. El médico Samuel Gee dio la primera descripción moderna de la enfermedad en 1888, basándose en las observaciones de Areteo. Sin embargo, observó principalmente la enfermedad en infantes, y la consideró una enfermedad de la niñez. Podemos decir que la imagen "clásica" de la enfermedad celiaca- que se presentan en los jóvenes, presentando síntomas característicos abdominales, diarrea, y "falta de crecimiento" - se debe a las observaciones de Gee en este momento. (1)

Esta enfermedad fue muy temida en las primeras décadas del siglo XX debido a su alta mortalidad, que llegó hasta el 30%. (9)

Que la causa de la enfermedad celiaca era un componente dietético, específicamente algún carbohidrato, se sospechó durante mucho tiempo. Los primeros tratamientos para la enfermedad celíaca datan de una fecha anterior a su

total comprensión de la etiología, un ejemplo fue la "dieta del plátano" que la tomaban los pacientes en sustitución del trigo sin conseguir ningún resultado satisfactorio. Sin embargo, no fue hasta la década de 1940 cuando el médico Wilhelm Dicke identificó la ingestión de trigo como el desencadenante ambiental, ayudado por la observación de una disminución de la morbilidad de la enfermedad celíaca que coincidió con la escasez de trigo durante la hambruna holandesa del invierno de 1944, hacia el final de la Segunda Guerra Mundial. (1)

A principios de los años cincuenta, Dicke, Weyers y Van de Kamer caracterizaron el gluten (las proteínas de depósito del trigo) como el factor precipitante de las manifestaciones de la enfermedad celíaca.

El correlato morfológico de la enfermedad celíaca - atrofia de las vellosidades con hiperplasia de la cripta - fue estudiado con detalle por Paulley (Ipswich, 1954) y por Shiner (Londres, 1956). Los anticuerpos anti-gliadina fueron descubiertos por Berger (Basilea, 1958), los anticuerpos anti-endomisio por Chorzelski (Varsovia, 1983). Otro hito fue el descubrimiento del autoantígeno de la enfermedad celíaca, la transglutaminasa tisular (tTG) (9).

Incidencia y prevalencia

La concepción de la enfermedad celíaca, como describió Gee, es la de una enfermedad rara, de la infancia, que afecta a individuos de ascendencia europea. En 1985, la estimación de la incidencia de la enfermedad celiaca en la población fue del 0.1%. Sin embargo incluso en este momento, la visión clásica de la enfermedad como una aflicción de la infancia estaba empezando a ser cuestionada, con la Sociedad Celíaca notando un aumento en la edad de diagnóstico entre sus miembros.

Hay alguna evidencia de que la edad de aparición de la enfermedad celíaca en adultos puede seguir una distribución bimodal, con un pico inicial en la cuarta década de vida (en su mayoría mujeres) y un segundo pico más pequeño en la sexta o séptima década de vida (predominantemente hombres). El aparente aumento de la incidencia entre la población más anciana puede deberse a la mejora

de la detección y las técnicas de diagnóstico, lo que conduce al reconocimiento de la enfermedad celíaca en casos que anteriormente habían pasado inadvertidos o mal diagnosticados. Además, los individuos con enfermedad "silente" o asintomática pueden convertirse en un fenotipo más agresivo con la edad. Para ello, un mayor reconocimiento de los síntomas no clásicos ayuda en el diagnóstico.

La prevalencia de la enfermedad celíaca asintomática es desconocida, y de hecho los casos conocidos pueden constituir la "punta del iceberg". El diagnóstico definitivo requiere la biopsia endoscópica, que es invasiva y no conduce a un posible screening poblacional. También se han desarrollado ensayos serológicos que determinan la presencia de autoanticuerpos anti-tTG como un método de diagnóstico. Muchos investigadores han llevado a cabo screenings poblacionales utilizando estos ensayos serológicos, lo que puede dar buenas estimaciones de la verdadera prevalencia de la población. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia basadas sólo en la serología, en ausencia de confirmación endoscópica y genotipo HLA, contendrán una proporción de falsos positivos, informando así de una mayor prevalencia (1).

Históricamente, el riesgo de enfermedad celíaca ha sido más ampliamente descrito en poblaciones de ascendencia europea. Sin embargo, las variantes DQ2 y DQ8 están muy extendidas en poblaciones mundiales, y la enfermedad fue considerada rara en algunas poblaciones donde ahora se sabe que está presente. Por lo tanto, hay precedentes para el infradiagnóstico de la enfermedad celíaca, y los estudios recientes revelan que en países de consumo tradicional de arroz, como es el caso de China, actualmente consumen también dietas ricas en trigo, y se ha observado una mayor prevalencia de la enfermedad celiaca (10), como se publica en un reciente "meta-análisis" realizado por Yuan y colaboradores en 2013.

Como así indican las encuestas recientes, la prevalencia de la enfermedad celíaca ha aumentado progresivamente en las últimas dos décadas. No está totalmente claro por qué la incidencia continúa creciendo incluso en poblaciones que hasta ahora se pensaba que estaban protegidas (2). La enfermedad celíaca afecta actualmente alrededor del 1% de la población mundial (11). En Suecia, se observó esta prevalencia hace 15 años. Posteriormente se informaron otros niveles similares e incluso niveles más altos en jóvenes (12 años en Suecia) y en personas

mayores (de 52 a 74 años en Finlandia). La prevalencia de la enfermedad celíaca no pudo ser estimada con ningún grado de precisión hasta que se obtuvieron pruebas serológicas para IgA EMA y IgA-anti- tTG, junto con la confirmación posterior del diagnóstico sospechado por biopsia endoscópica del intestino delgado en sujetos con anticuerpos positivos. Las dos pruebas serológicas son altamente sensibles (96,1% y 93,1%, respectivamente) y altamente específicas (97,4% y 96,3%). Los estudios han revelado una prevalencia de 0,5% a 1,0% entre los estadounidenses y europeos, así como en las poblaciones de Australia, Norte de África, Oriente Medio, India y probablemente también el norte de China (dependiendo de la prevalencia de HLA-DQ2 y HLA- DQ8). En algunas poblaciones, entre ellas Finlandia y México, y entre los niños saharauis del norte de África, la prevalencia oscila entre el 2% y el 5%. La enfermedad celíaca puede manifestarse clínicamente a cualquier edad. En la actualidad, se diagnostica en similar medida en adultos y niños; Ahora es más comúnmente diagnosticada en edad escolar que en niños preescolares. (9)

La enfermedad celíaca tiene manifestaciones proteínicas extra-intestinales, y se debe buscar un diagnóstico preciso en personas que sufren síntomas aparentemente no relacionados, como fatiga, anorexia, pubertad tardía, baja estatura, disminución de la densidad ósea, erupciones cutáneas inusuales, deficiencia de hierro inexplicable e infertilidad (2).

Aunque la evaluación diagnóstica precisa y racional es ahora posible, la enfermedad celíaca sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, probablemente debido a su amplio espectro clínico y la infrautilización de la detección serológica.

La latencia típica desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es ahora de unos cuatro años. Este tiempo es demasiado amplio, máxime cuando disponemos de un tratamiento muy efectivo, que puede prevenir otras manifestaciones como es la dieta sin gluten (9).

Prevalencia por país:

La diferencia en la prevalencia entre países no puede ser plenamente explicada por los criterios diagnósticos. Dos estudios recientes indican una prevalencia verificada por biopsia de 0,7-0,8% en los Estados Unidos, prevalencia que es compatible con los datos anteriores de América del Norte. La enfermedad parece ser más común en los blancos que en los afroamericanos o hispanos. Los datos de Europa varían ampliamente, mientras que el Reino Unido y Alemania tienen una prevalencia baja, Suecia y Finlandia tienen quizás las tasas de prevalencia más altas registradas hasta la fecha (2-3%). Los informes sobre la prevalencia de la enfermedad celíaca fuera de Europa y los EE.UU. son menos abundantes. La prevalencia de enfermedad celíaca en China es baja (probablemente debido a la escasez de los haplotipos HLA necesarios, DQ2 y DQ8, en la población china (10)). En India, la prevalencia poblacional de los genes que determinan la expresión de HLA-DQ2 y / o -DQ8 se sitúa en 38,1% en el norte, 31,4% en el noreste y 36,4% en el sur, mientras que la prevalencia ajustada por edad de los autoanticuerpos celíacos fue del 1,23% en el norte, 0,87% en el noreste y 0,10% en el sur de la India ($P < 0,0001$) (12). Esto se explica por el tipo de alimentación característica de cada zona, ya que la ingesta diaria promedio de trigo es mucho más alta en el norte (455 g) que en el noreste (37 g) o en el sur (25 g), mientras que la ingesta diaria de arroz muestra un patrón inverso. La enfermedad es rara en personas del África subsahariana; así, en Burkina Faso ninguna de las 600 personas que fueron examinadas eran positivas para los anticuerpos EMA o tTG (13).

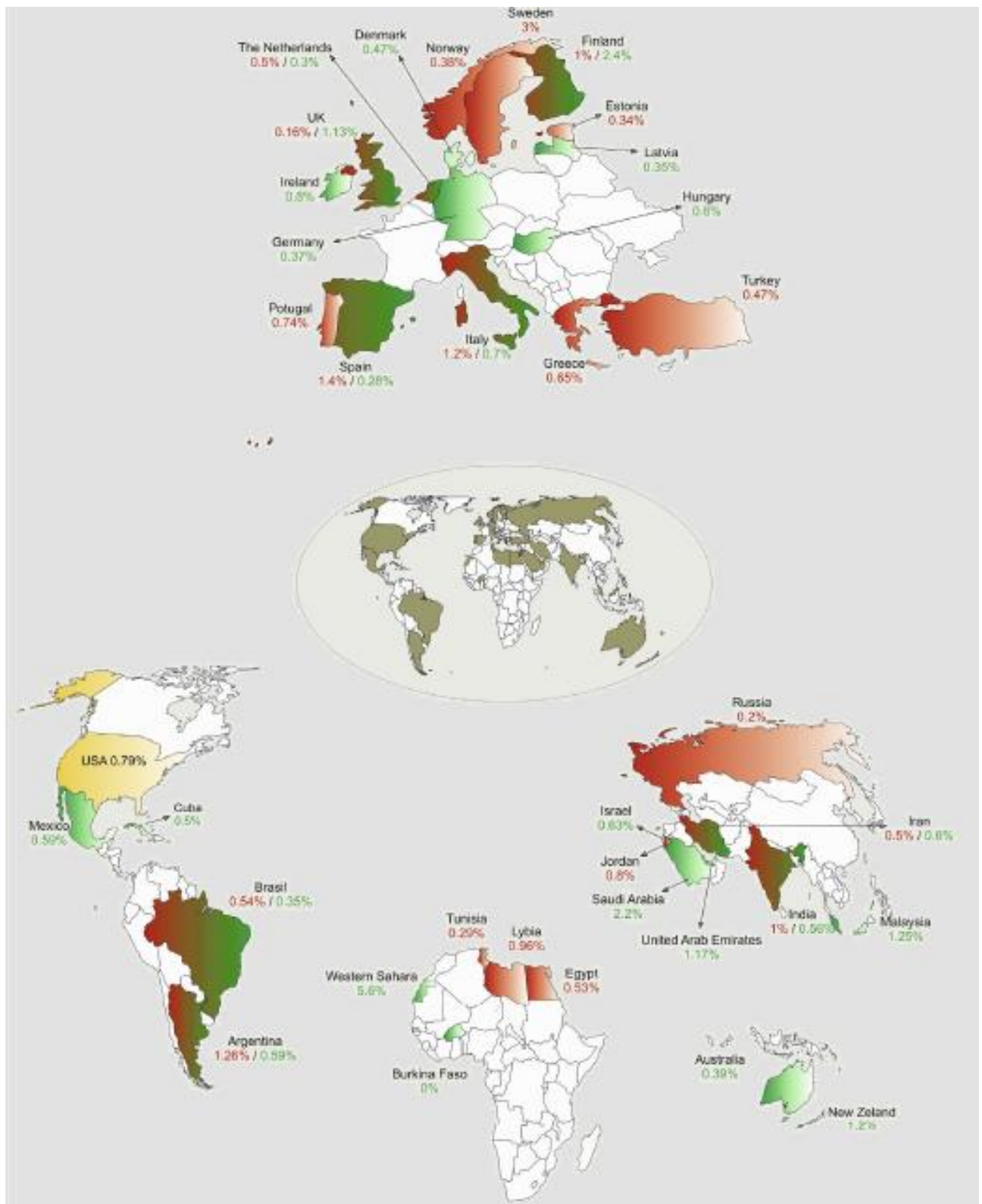


Fig. 1. Prevalencia global de enfermedad celiaca. Los países con datos de prevalencia publicados están plasmados en el centro del mapa. Los datos fueron obtenidos de estudios publicados, incluyendo datos de niños (en color rojo), adultos (en color verde) o de ambos (en color amarillo) (61).

Prevalencia por edad:

Debido a que la enfermedad celíaca puede desarrollarse a cualquier edad y la tasa de mortalidad absoluta después del diagnóstico es baja, cabe esperar que la prevalencia de la enfermedad sea mayor en los grupos de mayor edad. Es sorprendente por lo tanto, la similar prevalencia en niños y adultos (14). La evidente falta de mayor prevalencia en adultos puede ser en parte el resultado de los efectos de cohorte. Por ejemplo, la incidencia de la enfermedad celíaca aumentó dramáticamente entre los niños pequeños durante un período de aproximadamente 10 años en Suecia, periodo que comenzó a finales de los años ochenta y donde la prevalencia de la enfermedad celíaca en los que nacieron durante ese período sigue siendo elevada. Estudios de screening de sujetos no seleccionados han demostrado un aumento en la prevalencia de la enfermedad celíaca con el tiempo tanto en enfermedad, como en enfermedad no diagnosticada.

Los familiares de primer grado de personas con la enfermedad forman un grupo especial de alto riesgo. El riesgo de enfermedad celíaca durante toda la vida en éstos se ha estimado en un 4-17%. Los familiares de primer grado que son homocigóticos para HLA DQ2 tienen un riesgo particularmente alto, con un 26% de probabilidades de desarrollar enfermedad celíaca durante la infancia. Los parientes de segundo grado también presentan un alto riesgo, aunque algo menor (13).

Además, parece haber un aumento de las reacciones adversas reportadas al gluten, una entidad que actualmente se denomina sensibilidad al gluten no celiaca (o tal vez más exactamente, al trigo), donde no están presentes la enteropatía ni los autoanticuerpos (2).

Varios estudios sugieren que la incidencia de la enfermedad celíaca diagnosticada está aumentando. Los datos de un condado de América del Norte han mostrado un aumento continuo de la incidencia desde la década de 1950, alcanzando 17 por 100 000 personas - año en 2008-2011. Datos similares han sido informados en Reino Unido, donde la incidencia en una población no seleccionada alcanzó 19 por 100 000 personas - año en 2010 y 2011.

Aunque el aumento de la prevalencia de la enfermedad celíaca puede deberse en parte a la evolución de los criterios diagnósticos (serología vs examen histológico), es poco probable que sea la única razón para el aumento. Por lo tanto, parece claro que son otros los factores a investigar para explicar estas tasas más altas.

Finalmente, digamos que la prevalencia y la incidencia de la enfermedad celíaca dependen de varios factores:

- Genética subyacente de la población (un requisito previo para el diagnóstico)
- Exposición al gluten
- Otros factores de riesgo ambiental
- Conocimiento de la enfermedad (entre pacientes y médicos)
- Método y frecuencia de las pruebas (13).

Factores de riesgo ambiental

Se ha observado que, incluso en los gemelos monocigóticos, la concordancia es sólo del 85%. La falta de concordancia sugiere que los factores no genéticos son cruciales en el desarrollo de la enfermedad celíaca. El factor de riesgo más evidente es la exposición al gluten. El modelo inmunopatogénico más aceptado establece que el gluten tiene un efecto doble mediado por la inmunidad innata (efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio) y la inmunidad adaptativa o adquirida (a través de los linfocitos CD4 de la lámina propia) (fig. 2) (15). En entornos con una elevada carga de gluten (como los campamentos de refugiados del pueblo saharauí en África y los niños suecos alimentados con leche de fórmula nacidos entre finales de los años ochenta y principios de los noventa, comentados anteriormente), más del 1% de la población se vio afectada (13). Varios factores ambientales, además del gluten han sido propuestos para explicar la patogénesis de la enfermedad celíaca; factores diversos que van desde la vitamina D (16) hasta determinados fármacos, entre otros muchos:

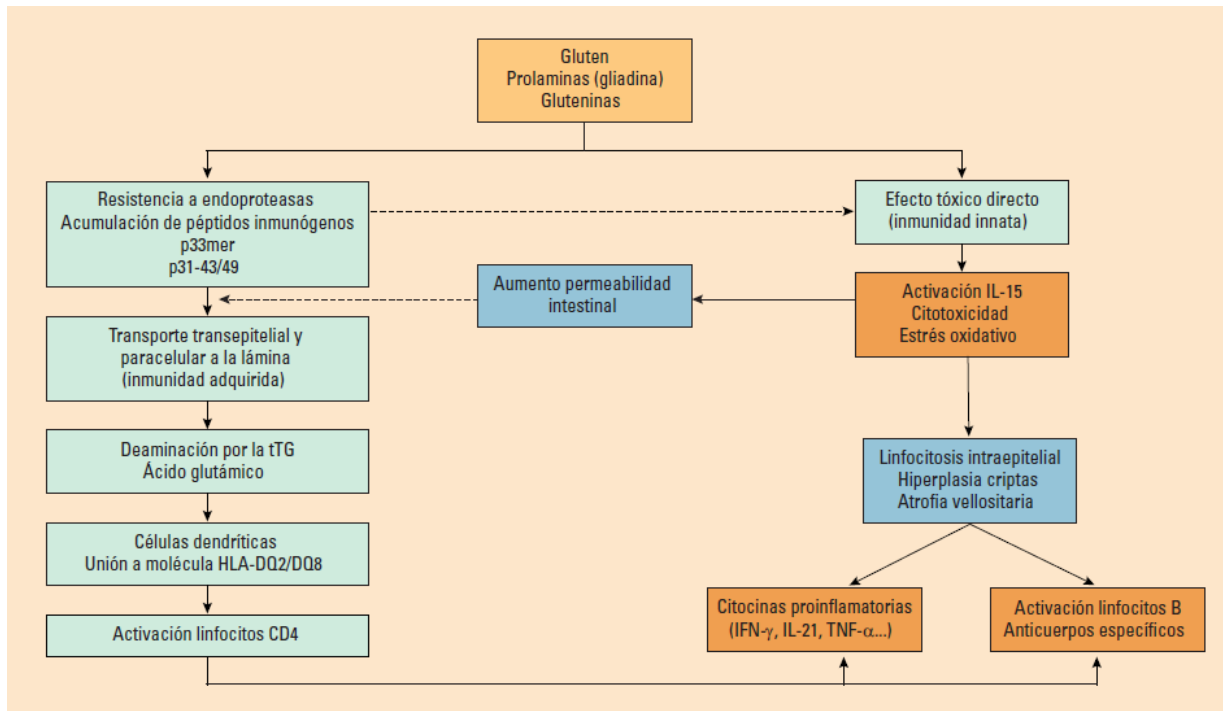


Fig. 2. Modelo inmunopatogénico de la enfermedad celiaca. Respuesta inmune innata y adquirida. IFN: interferón. TNF: factor de necrosis tumoral. tTG: transglutaminasa tisular (15).

Patrones de alimentación infantil:

En el año 2000, Ivarsson y colaboradores, sugirieron ya una posible relación entre la enfermedad celiaca y un cambio e interacción entre tres factores dentro del área de alimentación infantil: la cantidad de gluten dado, la edad en la introducción del gluten y si la lactancia materna estaba en curso o no cuando se introdujo gluten (17). Respecto a este último factor, dos estudios publicados en 2014 refutan el efecto protector de la lactancia materna o la administración de gluten tempranamente (a los 4-6 meses) versus tardíamente (hasta 12 meses) (18)(19). Sin embargo, el estudio observacional prospectivo reciente de Aronsson y colaboradores no ha podido confirmar una asociación entre los patrones de lactancia materna y enfermedad celíaca posterior (20), así que no queda clara una posible relación y son necesarios más estudios al respecto.

En relación a la edad de la introducción del gluten, en España, antiguamente, en los años 80, ésta introducción en la dieta se recomendaba hacerla a los 12 meses de edad, pero la evidencia actual indica una situación de indefinición con respecto a cuándo, cómo y de qué forma debe introducirse el

gluten en la dieta del lactante. Durante años ha prevalecido la recomendación del Comité de Nutrición de la ESPGHAN de evitar tanto la introducción precoz, antes de los 4 meses, como la tardía, después de los 7 meses, y de introducir el gluten gradualmente mientras el lactante recibe leche materna; se pretendía con ello reducir el riesgo de enfermedad celiaca, diabetes y alergia al gluten (21). Sin embargo, 2 estudios independientes publicados en octubre de 2014 en The New England Journal of Medicine (18)(19) llegaron a la conclusión de que la edad de introducción del gluten no modifica el riesgo de desarrollar la enfermedad celiaca y que la lactancia materna a cualquier edad tampoco confiere protección.

En 2016 la ESPGHAN mostró su nueva posición acerca de la edad de introducción del gluten, señalando que la introducción a los 4 - 6 meses en comparación con posterior a los 6 meses de edad no reduce la incidencia acumulada de enfermedad celíaca durante la infancia (22). En esta nueva actualización, la ESPGHAN también señala que en los niños con alto riesgo de enfermedad celíaca, la introducción de gluten a los 6 meses en comparación con la introducción de gluten a los 12 meses de edad no reduce la incidencia acumulada de la enfermedad celíaca, pero conduce a una manifestación más temprana de la enfermedad.

A este respecto, en el estudio de Crespo-Escobar de 2017 se estudia el papel del consumo de gluten a una edad temprana en el desarrollo de la enfermedad celíaca en diferentes países europeos, demostrando que los patrones de consumo de gluten, así como la cantidad de gluten consumida a los 11-36 meses de edad, no influyen en el desarrollo de la enfermedad celíaca para la mayoría de los genotipos HLA en niños con riesgo genético (23).

Microbioma intestinal:

Forma parte de un campo emergente de investigación (24). Un ensayo aleatorio controlado con placebo examinó el efecto de la administración diaria de una especie de Bifidobacterium junto con una dieta libre de gluten entre los pacientes con enfermedad celiaca, mirando en particular la citoquina resultante y al perfil de IgA secretora, así como la composición de la microbioma intestinal (25). Los resultados del estudio mostraron una disminución de las especies de Bacteroides, así como de los niveles de IgA secretoras en las heces, añadiendo

posibles pruebas favorables a una influencia patogénica de ciertas bacterias en el desarrollo de la enfermedad. Aunque estos estudios presentan resultados prometedores, resulta necesario realizar nuevas investigaciones antes de afirmar conclusiones sobre el papel inmunopatogénico o terapéutico del microbioma intestinal en los pacientes con enfermedad celiaca.

Infección:

Al igual que ocurre con otras enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, como la diabetes tipo 1, las infecciones virales se han relacionado a veces con la enfermedad celíaca, pero la evidencia de un desencadenante viral subyacente no es concluyente. La exposición a la infección gastrointestinal durante la infancia y la edad adulta parece estar relacionada con el desarrollo de la enfermedad celíaca (26), pero las limitaciones del estudio (potencial sesgo de recuerdo, falta de significación y datos sólo significativos cuando se analizan tendencialmente) hacen difícil la interpretación de los datos. Un estudio transversal de los EE.UU. sugiere que la colonización gástrica con *Helicobacter pylori* puede proteger contra el desarrollo de la enfermedad celíaca (27).

Fármacos:

El grupo de Lebwohl ha relacionado la exposición a medicamentos antisecretores (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor de histamina-2) con el desarrollo de la enfermedad celíaca (28). Se encontró que los pacientes prescritos tanto con IBP como con ARH2 tenían un riesgo de enfermedad celiaca mayor que el de los pacientes a los que se les prescribió sólo IBP. Esto sugería que el riesgo de enfermedad celiaca aumentaba con el grado de supresión de ácido, aunque no está claro que los pacientes a los que se les prescribieron tanto IBP como ARHs logaran una supresión de ácido mayor que los que únicamente recibieron IBP. Para abordar la posibilidad de que los síntomas incipientes de enfermedad celiaca no diagnosticada fueran la causa en lugar del efecto de la prescripción de IBP, se realizó un análisis que excluyó todas las prescripciones iniciales de IBP realizadas en el año anterior al diagnóstico de enfermedad celiaca y aun así se encontró que la asociación siguió siendo significativa. La persistencia de esta asociación después de excluir prescripciones

en el año anterior al diagnóstico de la enfermedad celíaca sugiere una relación causal.

También se ha probado la asociación positiva entre el uso de antibióticos y enfermedad celiaca (29), así como también la asociación con lesiones que pueden representar la enfermedad celíaca temprana, lo cual sugiere que la disbiosis intestinal puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad celíaca. No obstante, estos datos deben interpretarse con precaución porque algunos de estos fármacos pueden haberse administrado en respuesta a síntomas causados por enfermedad celíaca no diagnosticada en lugar de activar su desarrollo.

Tabaco:

En el estudio prospectivo del año 2014, Ludvigsson y colaboradores no encontraron asociación alguna entre el tabaco y el riesgo de padecer enfermedad celiaca (30). No obstante, se ha investigado poco sobre esta asociación y probablemente sea necesario contar con datos prospectivos poblacionales sobre si el hábito de fumar influye en el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad celiaca ha variado mucho a lo largo de los años, a medida que la evidencia científica iba proporcionando nuevos conocimientos.

Así, en el año 2006, el principal requisito para el diagnóstico de enfermedad celiaca era el hallazgo de la lesión de intestino delgado, característica en el examen anatomopatológico, basado en criterios bien establecidos (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición y American Gastroenterological Association (31)). El segundo requisito era la inducción de la remisión clínica con una dieta sin gluten. Por otra parte, la desaparición de los anticuerpos séricos (antiendomiso y antitransglutaminasa), si eran positivos en el momento del diagnóstico, en paralelo con la respuesta clínica a la dieta sin gluten, constituían un argumento definitivo para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca. Sin embargo, cuando los anticuerpos eran negativos al inicio, era necesario demostrar una mejoría clara de la morfología de la mucosa con una biopsia de intestino delgado tomada entre 6 y 12 meses después del inicio de la dieta sin gluten.

La biopsia de duodeno distal, tomada durante una gastroscopia estándar, constituía el “patrón oro” para el diagnóstico de la enfermedad celiaca, dado su elevado valor predictivo positivo y negativo. Se requerían, al menos, 4 biopsias de segunda porción duodenal o más allá, para disponer de muestras de suficiente tamaño y que las alteraciones parcheadas puedan ser diagnosticadas. A pesar de ello, podía haber existir falsos negativos, ante lo que, si la sospecha clínica era alta se recomendaba repetir las biopsias duodenales (mayor número de muestras o más distales). No estaba indicado iniciar una dieta sin gluten hasta no completar el proceso diagnóstico.

Este es el algoritmo diagnóstico propuesto en aquella fecha por Fernández-Bañares y colaboradores, como se ve en la Fig. 3, en el que en dependencia de la probabilidad de poseer la enfermedad o no, se seguía un proceso diferente; en una probabilidad moderada o alta (síntomas gastrointestinales típicos e historia familiar de enfermedad, esteatorrea, anemia ferropénica no explicada o retraso de

crecimiento de niños) se llevaba a cabo la serología y la biopsia, en contraposición de la situación en la que la probabilidad era baja, dónde, inicialmente sólo se llevaba a cabo la serología, y en dependencia del resultado de esta se procedía (prueba positiva) o no (prueba negativa) a realizar biopsia. (32)

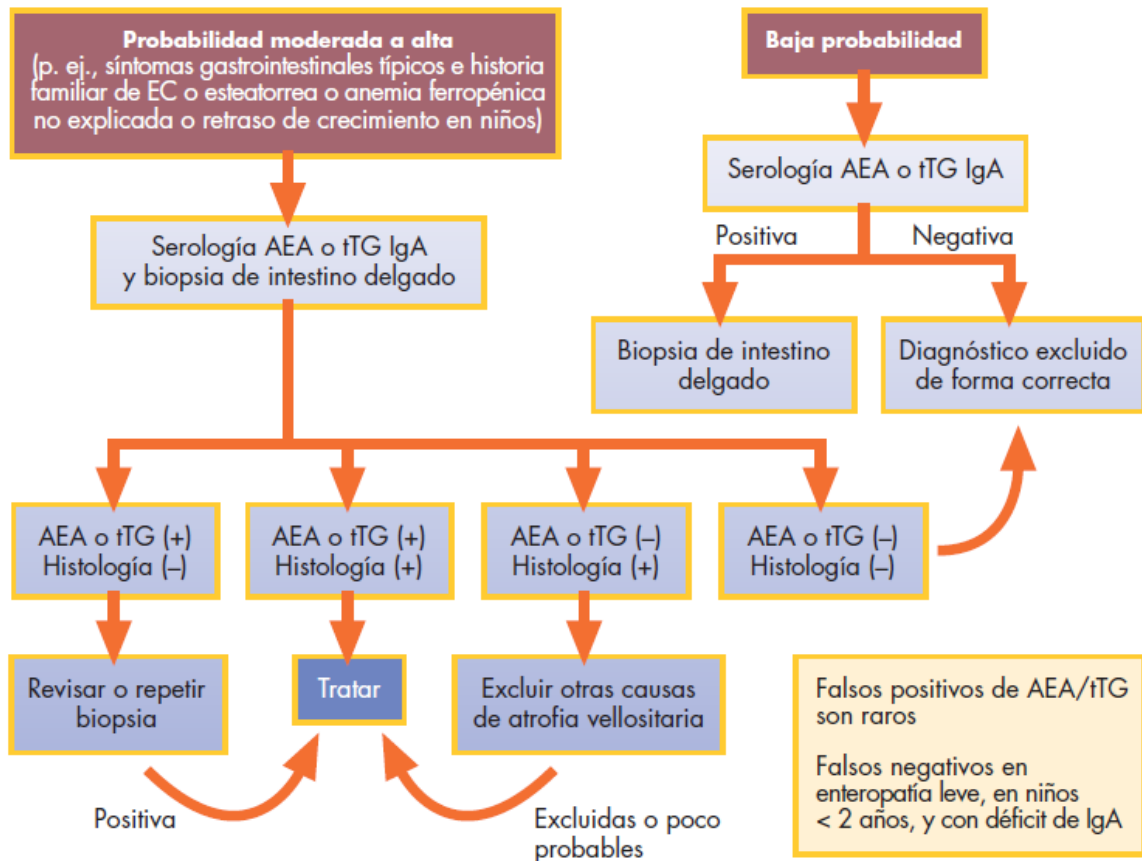


Fig. 3: AEA: anticuerpos antiendomiso; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

Actualmente, el diagnóstico de enfermedad celiaca ha incorporado nuevos criterios y elementos que hacen más precisa la detección de la enfermedad, a la vez que permiten en muy determinados casos, como veremos más adelante, la ausencia de biopsia para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico de enfermedad celiaca se basa en la historia clínica, serología, endoscopia e histología. Existen otras entidades que deben diferenciarse de la enfermedad celiaca, como la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo (33)(34).

Hoy en día, menos del 50% de los pacientes adultos presentan síntomas gastrointestinales clásicos. Por esta razón, el diagnóstico requiere que los médicos tengan una alta sospecha clínica de la enfermedad celíaca. Las herramientas diagnósticas disponibles recientemente, las pruebas serológicas altamente sensibles y específicas, y los marcadores genéticos, son mucho más precisos y fiables en el diagnóstico de la enfermedad que los anticuerpos anti-gliadina (IgA / IgG) utilizados anteriormente durante los años ochenta y principios de los noventa (35).

Diagnóstico de enfermedad celíaca mediante serología

Las pruebas serológicas deben ser el enfoque inicial para evaluar individuos en los que se sospecha enfermedad celíaca. Antes de las pruebas serológicas, los pacientes deben haber seguido una dieta con gluten durante al menos un mes, ya que los anticuerpos séricos tienen una vida media de 30-60 días (35)(9).

Los marcadores serológicos de la enfermedad celíaca son:

- **Anticuerpos antigliadina (AGA):** son poco específicos (58-75%), con frecuentes falsos positivos. Útiles en niños menores de 18 meses, ya que los niveles de otros anticuerpos suelen ser negativos en dicho grupo de edad y para el seguimiento, puesto que se elevan precozmente tras la ingesta de gluten (15).

- **Anticuerpos antiendomiso (EMA):** muy específicos (95-100%), pero algo menos sensibles (85-98%). La técnica es laboriosa y la interpretación subjetiva. Los más informativos son de la clase IgA.

- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti -tTG):** se valoran mediante ELISA, son más sensibles (91-95%) pero menos específicos (95-97) que los AEM. Los más informativos son de la clase IgA (15). Tanto la tTG-IgA como la EMA-IgA tienen alta precisión y proporcionan información cuantitativa significativa que se relaciona con el grado de inflamación de la mucosa (36).

- **Anticuerpos antipéptidos deaminados de la gliadina (anti-DGP):** dirigidos contra fragmentos de gluten, una vez han sido deaminados por la enzima tTG. Se determinan por ELISA, son más sensibles que los AEM y presentan una

especificidad similar a los anti-tTG. Los más empleados son los de la clase IgG (15).

Los anticuerpos IgA-tTG son actualmente la prueba serológica preferida para el diagnóstico de la enfermedad celíaca en niños mayores de 2 años de edad (5), gracias a su sencillez y disponibilidad en la mayoría de los laboratorios. Si es posible, se realiza una confirmación mediante anticuerpos IgA AEM. Sin embargo los anticuerpos anti-DGP de la clase IgG están especialmente indicados en niños menores de 18 meses y en pacientes con deficiencia de IgA (15). Los anticuerpos IgG-tTG sólo se justifican en esta situación, pues de lo contrario su rendimiento disminuye (5).

Es importante señalar que el 2-3% de los pacientes celíacos presentan serología negativa, títulos bajos de anticuerpos o incluso niveles fluctuantes, así mismo, un inconveniente de la serología es el potencial de seroconversión espontánea, que puede complicar el diagnóstico y requiere repetir la medición, hecho que se refleja en el estudio realizado por Castellaneta y colaboradores, que sugiere que en la población pediátrica de diabetes mellitus tipo 1 la serología anti-tTG puede ser elevada transitoriamente en ausencia de indicaciones de enfermedad celíaca (37). Un mecanismo para mejorar la sensibilidad de la detección serológica de la enfermedad celíaca es el uso de múltiples pruebas serológicas a la vez (determinación simultánea o consecutiva de IgA anti-tTG y/o IgG anti-DGP para fortalecer la sospecha clínica como test de primera línea (38)(39), pero esto tiene el inconveniente de reducir la especificidad conduciendo potencialmente a un mayor número de biopsias innecesarias (36).

Por otra parte, la sensibilidad de los diferentes anticuerpos es considerablemente más baja en adultos y en ausencia de enteropatía grave, por lo que en el caso de sospecha clínica bien fundada de enfermedad celiaca el estudio diagnóstico debería completarse con la toma de biopsias de duodeno (15).

Aunque el principal isotipo de anticuerpo celiaco utilizado en el diagnóstico es IgA, debido al aumento de prevalencia de deficiencia selectiva de IgA en los pacientes con enfermedad celíaca (2% frente al 0,2% de la población general), existe utilidad en la medición de autoanticuerpos IgG en pacientes con deficiencias de IgA (40) que, en general, son menos informativos, salvo los anti- DGP (15). Por

lo tanto, en pacientes con niveles bajos de IgA, las pruebas de DGP y / o tTG basadas en IgG deben considerarse como parte de la evaluación serológica (5).

Prueba genética

El Antígeno Leucocitario Humano ó HLA (acrónimo inglés de Human Leucocyte Antigen) es el nombre que recibe el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) en humanos. Es un superlocus localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y contiene un gran número de genes relacionados con el sistema inmune. Los genes HLA son los responsables de codificar las proteínas presentadoras de antígenos que se expresan en la superficie de la mayoría de las células del ser humano y constituyen una pieza fundamental en la capacidad de discernir entre lo propio y lo extraño.

El genotipo HLA en el diagnóstico de enfermedad celiaca es útil por su valor predictivo negativo, específicamente para buscar HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Menos del 1% de los pacientes con enfermedad celiaca son negativos para HLA-DQ2 y HLA-DQ8 (41). Sin embargo, el valor predictivo positivo es bajo porque una gran proporción de individuos sin enfermedad celiaca portan HLA-DQ2 o HLA-DQ8. La prevalencia de DQ2 en la población general oscila entre el 30% y el 40%, y la prevalencia de DQ8 en la población general oscila entre el 5% y el 10%, es decir, muchas personas sin enfermedad celiaca son portadoras de estos alelos, especialmente aquellos con antecedentes familiares de enfermedad celiaca o trastorno autoinmune relacionado.

La realización del genotipado HLA DQ2-DQ8 ha demostrado ser útil en las siguientes situaciones:

1. Como apoyo al diagnóstico en personas con sospecha clínica bien fundada y presencia de una lesión histológica no concluyente y/o serología celiaca negativa.

2. En pacientes sin lesiones morfológicas características en la biopsia duodenal pero que habían iniciado una dieta sin gluten semanas o meses antes, pudiendo así ser también la serología negativa (15).

3. Como cribado de la enfermedad celiaca en grupos de riesgo, especialmente en familiares de primer grado (38)(42), minimizando así las pruebas adicionales.

También se ha probado que el genotipo HLA es útil en pacientes con sospecha de enfermedad celiaca que no responden a una dieta sin gluten, para ayudar a descartar la enfermedad. También puede ayudar a descartarla en pacientes de alto riesgo, como pacientes con parientes de primer grado con enfermedad celiaca. Resultados negativos significan que la enfermedad celíaca puede ser excluida permanentemente (38), un ejemplo de esto es la población caucásica, donde prácticamente todos los pacientes con enfermedad celiaca poseen los heterodímeros HLA-DQ2 (95%) o HLA-DQ8 (5%). Por lo tanto, ser portador de otro heterodímero distinto descarta la enfermedad en más de 99% (5).

Sirve además, para descartar el riesgo de desarrollar enfermedad celiaca en pacientes con síndrome de Down, quienes tienen una prevalencia de hasta 10% (43). El papel de la genética en la enfermedad celíaca ha sido bien establecido. Se ha encontrado agregación familiar en el 5-15% de los pacientes con enfermedad celíaca y hay confirmación de que la agrupación familiar es una característica más general de las enfermedades autoinmunes (44).

Es importante reconocer que aunque los heterodímeros HLA-DQ2 y HLA-DQ8 están asociados con riesgo de enfermedad celíaca, no todos los heterodímeros conllevan un riesgo equivalente, siendo DQ2.5/DQ2.5 y DQ2.2/DQ2.5 los de mayor riesgo. Además del tipo de heterodímeros DQ presentes, la cantidad expresada también influye en el riesgo de enfermedad celíaca (45)(46). Lionetti y colaboradores establecieron que los bebés homocigóticos DQ2 de alto riesgo (DQ2.5 / DQ2.5 o DQ2.2 / DQ2.5) tenían el doble de probabilidades de desarrollar enfermedad celíaca a los 5 años de edad que los niños con riesgo estándar (que poseían alelos de riesgo pero no los de mayor riesgo), demostrando que el genotipo HLA era un factor de riesgo clave en la población pediátrica - más que los cambios en la introducción del gluten o patrones de lactancia materna (46).

Evaluación endoscópica



Fig. 4. Imagen endoscópica normal.

La endoscopia superior permite la observación directa de los cambios macroscópicos de la mucosa del intestino delgado, incluyendo visualización del aspecto festoneado, reducción de los pliegues vellosos y la nodularidad (Fig. 5, 6, 7).

Aunque los marcadores endoscópicos son útiles, no son sensibles ni específicos y se requiere biopsia (41). La cromoendoscopia con índigo carmín o azul de metileno puede ser útil para mejorar la visualización de áreas parciales para la biopsia (38).



Fig. 5. Imagen endoscópica de enfermedad celiaca que muestra modularidad, adelgazamiento y visualización de vascularización submucosa

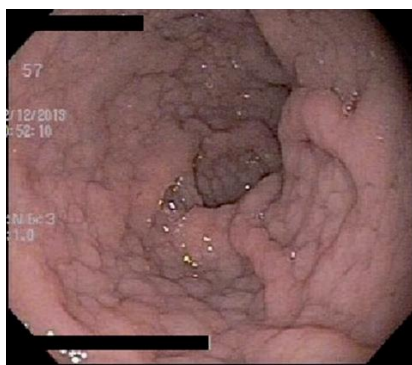


Fig. 6. Imagen endoscópica de enfermedad celiaca en la que se aprecia marcada nodularidad con patrón empedrado

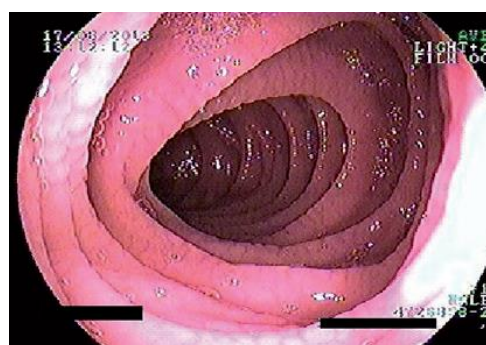


Fig. 7. Imagen endoscópica de enfermedad celiaca con aspecto festoneado de la mucosa (43).

Otras técnicas de imagen

La técnica estrella para el diagnóstico de enfermedad celiaca es la fibrogastroscofia, comentada anteriormente.

Tradicionalmente dado el bajo coste y la ausencia de radiación, la ecografía abdominal es el primer método para investigar el intestino delgado en pacientes con síntomas persistentes. Los marcadores de enfermedad celiaca en la ecografía incluyen la presencia de líquido abdominal, el agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos y ocasionalmente aumento del volumen de la vesícula biliar (47). Después de 1 año de dieta libre de gluten, estas anomalías pueden revertirse. Sin embargo, la ecografía no es específica ni sensible para el engrosamiento de la pared intestinal o la detección de malignidad, y por lo tanto es menos útil para diagnosticar complicaciones.

Aunque las técnicas radiológicas son menos invasivas, consumen menos tiempo y tienen menos complicaciones potenciales, son limitadas en su capacidad para visualizar la mucosa intestinal y no hay capacidad para obtener biopsias o tratar directamente lesiones, como ejemplo de ellas, está la video capsula endoscópica (VCE), capaz de visualizar todo el intestino delgado con el uso de una cápsula inalámbrica de vídeo. La ventaja de la cápsula en la evaluación del intestino delgado radica en que es una manera no invasiva de evaluar una mayor extensión del intestino delgado que no puede ser alcanzado por la endoscopia. Debido a la incapacidad para evaluar la histología, la VCE tiene un uso limitado en el diagnóstico inicial de la enfermedad celiaca, excepto en aquellos pacientes que se niegan a la fibrogastroscofia. Van Weyenberg y sus colaboradores (48) relacionaron el eritema focal proximal o la falta de progresión de la cápsula en el intestino delgado distal con un mal pronóstico.

En la enfermedad celíaca complicada, se han estudiado más técnicas de imagen y técnicas endoscópicas avanzadas y son útiles para diagnosticar complicaciones asociadas incluyendo enfermedad celíaca refractaria, yeyunoileítis ulcerosa, linfoma de intestino delgado y el de células T asociado con enteropatía (4).

DISCUSIÓN

A pesar de la mejora de la sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas no invasivas, el patrón oro para el diagnóstico siguen siendo biopsias de intestino delgado que demuestran aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (> 25-40 por cada 100 células epiteliales), hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades. Un sistema de clasificación basado en estos hallazgos fue desarrollado por Marsh en 1992 (49). Los hallazgos histológicos pueden variar desde la atrofia parcial a total de las vellosidades y hasta el 70% de los casos pueden demostrar hallazgos irregulares, que pueden no estar presentes en la biopsia. Por lo tanto, generalmente se requieren biopsias múltiples (al menos cuatro) del intestino delgado proximal para hacer el diagnóstico. Estas biopsias deben obtenerse del intestino proximal y del bulbo duodenal, ya que hasta el 13% de los pacientes pueden tener una enfermedad localizada sólo en esta región (38)(50).

La enfermedad celiaca también puede ser diagnosticada en pacientes que tienen serologías positivas y sólo un aislado aumentó en linfocitos intraepiteliales (> 25/100 enterocitos) en la histología. En estos casos, un ensayo con dieta libre de gluten y mejoría de los síntomas con ésta, apoya el diagnóstico. El aumento de los linfocitos intraepiteliales, la atrofia de las vellosidades y la hiperplasia de criptas no son específicos para la enfermedad celiaca y puede observarse en otras patologías como la infección por *Giardia*, la enfermedad de Crohn, la infección por *Helicobacter pylori*, las neoplasias y la deficiencia inmune variable común, por lo que deberemos considerar su diagnóstico diferencial (Tabla 1 (39)). Por ejemplo, el incremento de LIE (> 25 por cada 100 enterocitos), conocido como duodenosis linfocítica, puede encontrarse en 5,4% de la población y puede obedecer a causas infecciosas, farmacológicas o inflamatorias. Por lo tanto, la histología Marsh 1 no debe considerarse inicialmente como enfermedad celiaca (43). En consecuencia, debemos evaluar otras causas si los síntomas y la historia no son consistentes y, especialmente, si la tTG es normal en el momento del diagnóstico (38)(41).

A la clásica clasificación de Marsh le han seguido la de Oberhuber (1999) (51) y la de Corazza (2007) (Fig. 8), esta última más simple y con mejor reproducibilidad (52). Dependiendo de la clasificación utilizada el número de

linfocitos sugestivo de enfermedad celiaca varía, así para la clasificación de Marsh modificada (Oberhuber) se establece el límite en 40 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales y para la clasificación de Corazza en 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales (43).

Enteropatía linfocítica	Atrofia vellositaria
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Esprúe tropical
Lesión por AINE	Enteropatía autoinmune
Parasitosis por <i>Giardia lamblia</i>	Linfoma intestinal
Enfermedad de Whipple	Parasitosis por <i>Giardia lamblia</i>
Enfermedad de Crohn	Intolerancias alimentarias en niños (por ejemplo, intolerancia o alergia a las proteínas de la leche de vaca)
Enteropatía del sida	Enfermedad de injerto contra huésped
Sobrecrecimiento bacteriano	Isquemia crónica del intestino delgado
Enteritis eosinofílica	Déficit de IgA, especialmente si se asocia a sobrecrecimiento bacteriano
Linfoma intestinal	Antagonistas de receptores de angiotensina II (olmesartán)
Hipo o agammaglobulinemia	
Amiloidosis	
Linfangiectasia intestinal	
Enteritis por radiación	
Hipertiroidismo	
Gastroenteritis infecciosa	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 1 (39). Otras causas de enteropatía


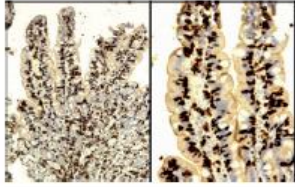
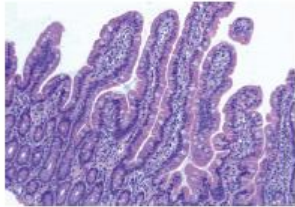
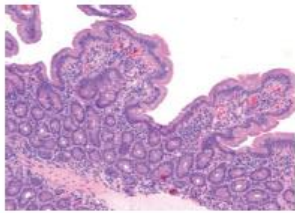
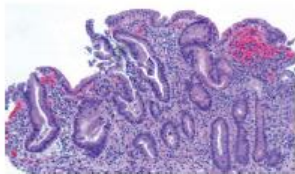
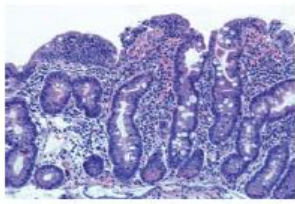
Marsh-Oberhuber	Corazza	Morfología duodenal
0	0	Normal
		
1	A	Arquitectura conservada Linfocitosis intraepitelial > 25%
		
2	A	Arquitectura conservada Linfocitosis intraepitelial > 25% e hiperplasia de criptas
		
3a	B1	Atrofia parcial de vellosidades
		
3 b	B1	Atrofia subtotal de vellosidades
		
3c	B2	Atrofia total de vellosidades
		

Fig. 8. (15). Clasificación de Marsh-Oberhuber y de Corazza

Existe un debate continuo para determinar si las pruebas no invasivas podrían utilizarse como la única prueba necesaria para el diagnóstico de enfermedad celíaca. En el año 2012, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) propuso una estrategia diagnóstica que permite prescindir del estudio histopatológico en aquellos niños sintomáticos, con elevación de anticuerpos IgA anti-tTG por encima de 10 veces su valor normal, elevación de anticuerpos antiendomiso en una muestra distinta de sangre y presentar alguno de los haplotipos HLA DQ2/DQ8, evitando así la necesidad de endoscopia superior con biopsia (47). Sin embargo, entre el 2% y el 3% de las personas con enfermedad celiaca tienen resultados negativos en pruebas serológicas, tienen títulos serológicos bajos o tienen títulos fluctuantes, por lo que la endoscopia superior con biopsia sigue siendo el patrón oro para la confirmación.

Diagnóstico de la enfermedad celiaca en los adultos sin biopsia: aunque las guías ESPGHAN se centran en la población pediátrica, la propuesta inicial para los diagnósticos sin biopsia se hizo para la población adulta. Las guías basadas principalmente en la población adulta presentadas por el Colegio Americano de Gastroenterología y la Sociedad Británica de Gastroenterología difieren en que la biopsia duodenal está recomendada para confirmar el diagnóstico en todos los casos (5)(41).

Recientemente, varios estudios han debatido si las guías ESPGHAN podrían ser utilizadas en una población adulta (53)(54)(55)(56)(57). Un punto de discordia radica acerca del verdadero “Valor Predictivo Positivo” de las pruebas serológicas, ya que éste se relaciona con la prevalencia de la enfermedad celíaca en la población que se está probando, así como con la especificidad de la prueba empleada. El uso de una prueba serológica con un VPP cercano al 100% proporciona la justificación de que una proporción significativa de biopsias podrían ser potencialmente evitadas en la población adulta. Sin embargo, la combinación de prevalencias bajas para la enfermedad celíaca y un bajo rendimiento con baja especificidad (menor o igual al 90%) para IgA tTG podría conducir al sobrediagnóstico de la enfermedad celíaca (57). No obstante, no es difícil encontrar pruebas IgA tTG clínicamente validadas con especificidades mayores del 97%. A diferencia de la población pediátrica, la población adulta con enfermedad celíaca es mucho más proclive a desarrollar una presentación no

clásica de la enfermedad, haciendo tal vez más difícil hallar la población verdaderamente sintomática, y por lo tanto, reduciendo la prevalencia de la enfermedad celíaca en la población estudiada (58).

Aunque hay evidencia suficiente para apoyar el diagnóstico de la enfermedad celíaca en ausencia de una biopsia, particularmente en la población pediátrica que cumple los criterios de ESPGHAN, se debe tener precaución. La efectividad de esta estrategia depende en gran medida de estudiar una población de alto riesgo, con una alta probabilidad pretest de tener enfermedad celíaca y estableciendo el límite superior de la normalidad de las pruebas de serología que invariablemente será específico de cada institución y dependerá del kit de reactivos que se esté usando. Hacer el diagnóstico de enfermedad celíaca en adultos en ausencia de una biopsia será necesario en algunos casos, pero en la práctica rutinaria esto probablemente será un reto dada la frecuencia de presentaciones no clásicas de enfermedad celíaca en adultos lo que dificulta establecer un alta probabilidad de pretest en esta población, particularmente en la atención primaria. Una mejor armonización de las pruebas serológicas y una mejor comprensión de los factores de riesgo genéticos mejorarán la precisión del diagnóstico de la enfermedad celíaca sin biopsia y es un área en la que centrarse significativamente en el futuro (58).

La prueba con gluten sigue siendo el "estándar oro" para el diagnóstico de la enfermedad celíaca en pacientes HLA positivos que siguen una dieta libre de gluten. Anteriormente, la prueba con gluten implicaba consumir al menos 10 g de gluten por día durante un período de 6-8 semanas. Un estudio reciente ha demostrado que de una a dos porciones (> 3 g) de gluten diario durante dos semanas, seguido de pruebas serológicas y biopsia duodenal, son suficientes para inducir cambios histológicos y serológicos en la mayoría de los individuos con enfermedad celíaca (5)(59). Este diagnóstico puede ser definitivamente excluido si los resultados de la biopsia duodenal y la serología son normales después de la prueba de gluten.

Se sugiere que los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celiaca sean estudiados con serología. Los familiares sintomáticos con serología negativa deberían estudiarse con biopsia duodenal (60). En pacientes diabéticos

tipo 1 se sugiere la búsqueda de enfermedad celiaca con serología cada 1-2 años en niños y con biopsias duodenales en adultos que se sometan a endoscopia por cualquier causa. No se recomienda el screening en otras patologías autoinmunes (5) (60).

En el momento del diagnóstico es recomendable solicitar hemograma, ferritina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D y calcio. También se sugiere realizar una densitometría ósea en adultos al momento del diagnóstico o tras un año con dieta sin gluten (para permitir la estabilización de los cambios en la densitometría) (5)(60).

El control histológico post-tratamiento no es necesario siempre y cuando las características de la biopsia inicial sean típicas y el paciente haya presentado una respuesta clínica adecuada a la terapia, pero puede ser útil en los casos en que se ha sospechado enfermedad celiaca con serología negativa (5).

En la figura 9, se muestra uno de los múltiples algoritmos que existen para el diagnóstico de enfermedad celiaca en adultos que siguen dieta con gluten. La sospecha clínica debe ser la piedra angular para orientar el diagnóstico y debe sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación clínica y en la pertenencia a grupos de riesgo para la enfermedad celiaca (15).

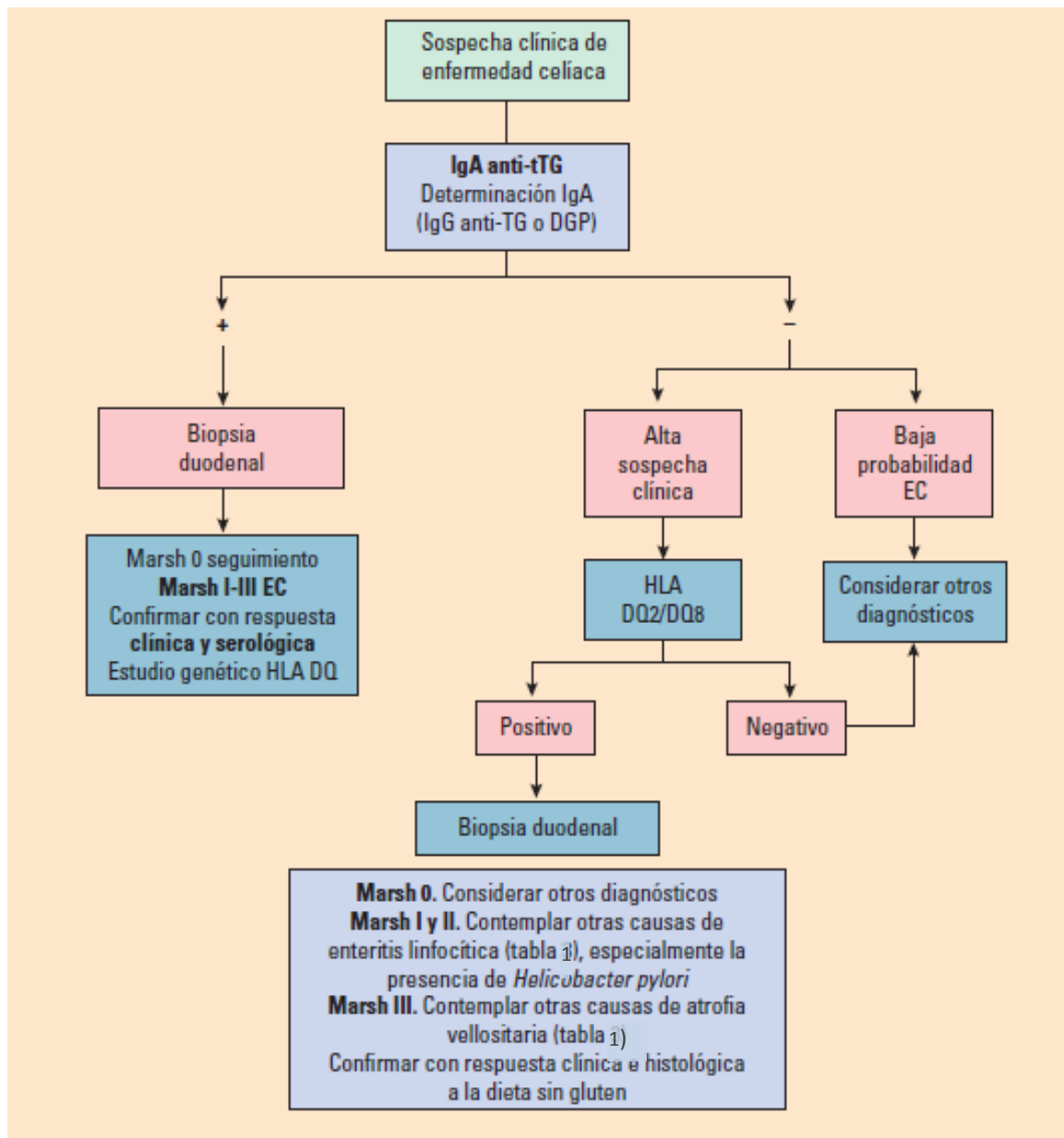


Fig 9. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celiaca según el “Programa de formación médica continuada acreditado” de 2016 (15).

La serología suele ser el primer paso en el diagnóstico o la exclusión de la enfermedad celíaca para los pacientes sintomáticos o para el screening. La biopsia es importante para el diagnóstico definitivo. El HLA es valioso en pacientes seleccionados.

Para los pacientes asintomáticos, especialmente los niños, con ligeros aumentos en los marcadores serológicos de la enfermedad, el análisis de la biopsia puede demorarse, en espera de los resultados de las pruebas serológicas realizadas a intervalos de 3-6 meses (4).

Por último, debemos señalar también la existencia de otros algoritmos diagnósticos más específicos, como el que se muestra en la figura 11 realizado para pacientes que están en dieta sin gluten



Fig. 11. Diagnóstico diferencial de pacientes en dieta libre de gluten sin diagnóstico formal de enfermedad celíaca, 2016. Adaptado de Moscoso J. F y colaboradores (43). 1: Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, anti-endomisio o anti-péptido gliadina deaminado. 2: La enfermedad celíaca potencial se ha definido como una mucosa de intestino delgado normal pero con un riesgo aumentado de enfermedad celíaca en base a los resultados del análisis serológico (4). 3: Una prueba de dieta con gluten de dos semanas puede arrojar falso negativo en un 10% de los casos, por lo que parece razonable extender la prueba por más tiempo.

CONCLUSIONES

En el momento actual, la serología frente a los anticuerpos del gluten, constituye el primer paso en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Si es positiva, junto con la sospecha clínica, se realiza biopsia. Si es negativa, dependerá de los síntomas clínicos. Si la sospecha es alta se realiza prueba genética y sólo si ésta es positiva se llevará a cabo la biopsia. Si la sospecha es baja debemos considerar otros diagnósticos.

La recomendación actual acerca de la introducción del gluten en lactantes según la ESPGHAN, es que los niños pueden empezar a tomar gluten en cualquier momento, aunque se recomienda que sea en los últimos meses de lactancia materna.

Para el diagnóstico en niños, la ESPGHAN propone la no necesidad de realizar biopsia en aquellos con hinchazón abdominal, y otros síntomas digestivos si además presentan elevación de anticuerpos IgA anti-tTG por encima de 10 veces su valor normal, elevación de anticuerpos antiendomiso en una muestra distinta de sangre y alguno de los haplotipos HLA DQ2/DQ8.

Para el diagnóstico en adultos, el Colegio Americano de Gastroenterología y la Sociedad Británica de Gastroenterología proponen la necesidad de realizar biopsia. En el momento del diagnóstico es recomendable solicitar hemograma, ferritina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D y calcio.

Para descartar falsos positivos en pacientes diagnosticados de celiaquía pero con anticuerpos negativos y que han estado sometidos a una dieta sin gluten durante varios años, la prueba definitiva de diagnóstico (gold standart) es mantener a estos pacientes con una dieta con gluten durante 6 meses (de una a dos porciones > 3 g de gluten diario) para posteriormente ver si se positivizan los anticuerpos anti-endomiso y anti-gliadina, a los 3 meses y anti-transglutaminasa tisular a los 6-9 meses.

El control histológico post-tratamiento no es necesario siempre y cuando las características de la biopsia inicial sean típicas y el paciente haya presentado una respuesta clínica adecuada a la terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turner GD, Dunne MR, Ryan AW. Celiac disease: Background and historical context. In: *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 22]. p. 3–14. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2839-2_1
2. Levy J, Bernstein L, Silber N. Celiac Disease: An Immune Dysregulation Syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014;44(11):324–7.
3. Abraham G, Tye-Din JA, Bhalala OG, Kowalczyk A, Zobel J, Inouye M. Accurate and Robust Genomic Prediction of Celiac Disease Using Statistical Learning. *PLoS Genet*. 2014;10(2).
4. Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):79–92.
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline : Diagnosis and Management of Celiac. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–76; quiz 677.
6. Branchi F, Locatelli M, Tomba C, Conte D, Ferretti F, Elli L. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: Time for a pragmatic roadmap. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 May 3];48(6):578–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012449>
7. Cooper SEJ, Kennedy NP, Mohamed BM, Abuzakouk M, Dunne J, Byrne G, et al. Immunological indicators of coeliac disease activity are not altered by long-term oats challenge. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(3):313–8.
8. Carroccio A, Rini G, Mansueto P. Non-celiac wheat sensitivity is a more appropriate label than non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(1):320–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.061>
9. Schuppan D, Zimmer K-P. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2013;110(49):835–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3884535&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Yuan J, Gao J, Li X, Liu F, Wijmenga C, Chen H, et al. The tip of the “Celiac Iceberg” in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12).
11. Ludvigsson JF, Biagi F, Kelly C, Murray JA. *NIH Public Access*. 2014;62(1):43–52.
12. Ramakrishna BS, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, et al. Prevalence of Adult Celiac Disease in India: Regional Variations and Associations. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(1):115–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729543>

13. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. [Internet]. Vol. 351, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2015. p. h4347. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4596973&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Kang JY, Kang AHY, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):226–45.
15. Arguedas Lázaro Y, Santolaria Piedrafita S. Enfermedad celíaca. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2016;12(4):168–77. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/extart?codigo=5366651>
16. Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr* [Internet]. 2014 Apr 14 [cited 2017 May 3];17(4):823–6. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980013003510
17. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* [Internet]. 2000 Feb [cited 2017 May 28];89(2):165–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709885>
18. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Oct 2 [cited 2017 May 3];371(14):1304–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1404172>
19. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Oct 2 [cited 2017 May 3];371(14):1295–303. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1400697>
20. Aronsson CA, Lee H-S, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* [Internet]. 2015;135(2):239–45. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1787%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601977%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4306795>
21. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2008;46(1). Available from: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2008/01000/Complementary_Feeding__A_Commentary_by_the_ESPGHAN.21.aspx
22. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 3];62:507–13. Available from: http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/Gluten

23. Crespo-Escobar P, Mearin ML, Hervás D, Auricchio R, Castillejo G, Gyimesi J, et al. The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective PreventCD cohort study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 May 3];105(4):890–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228423>
24. Golfetto L, Senna FD de, Hermes J, Beserra BTS, França F da S, Martinello F, et al. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 May 3];51(2):139–43. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032014000200139&lng=en&nrm=iso&tlng=en
25. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* [Internet]. 2014 Jul 28 [cited 2017 May 3];112(1):30–40. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114514000609
26. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-Specific Risk of Celiac Disease Following Bacterial Causes of Foodborne Illness: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2013 Nov 29 [cited 2017 May 3];58(11):3242–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-013-2733-7>
27. Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PHR, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol*. 2013;178(12):1721–30.
28. Lebwohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PHR, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 May 3];46(1):36–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035759>
29. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case–control study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013 Dec 8 [cited 2017 May 3];13(1):109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834758>
30. Ludvigsson JF, Nordenvall C, Järholm B. Smoking, use of moist snuff and risk of celiac disease: a prospective study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2014 Dec 3 [cited 2017 May 28];14(1):120. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24994113>
31. Ranson O, Ranson J. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue. *Gastroenterology* [Internet]. 2001;120(6):1522–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313323>
32. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Santaolalla R. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Gastroenterol y Hepatol Contin* [Internet]. 2006 Dec [cited 2017 Apr 2];5(6):267–71. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1578155006743248>

33. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. Vol. 34, *Clinical Nutrition*. 2015. p. 189–94.
34. Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten. Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chil*. 2015;143(5):619–26.
35. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep [Internet]*. 2015;3(1):3–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326000>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4324867>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4324867&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Husby S, Murray J a. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2014;11(11):655–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266110>
37. Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, Cristofori F, Vendemiale M, Ortolani F, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):760–6.
38. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology [Internet]*. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662623>
39. Freeman HJ. Celiac disease: A disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver*. 2015;9(1):28–37.
40. Wang N, Truedsson L, Elvin K, Andersson BA, R?nnelid J, Mincheva-Nilsson L, et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS One*. 2014;9(4).
41. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210–28.
42. Ma MX, John M, Forbes GM. Diagnostic dilemmas in celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2013;7(7):643–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070155>
43. Moscoso J. F, Quera P. R. Enfermedad celíaca. revisión. *Rev Med Chil*. 2016;144(2):211–21.
44. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med [Internet]*. 2013;11(1):73. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-73>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497011>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3655934>

45. Hse À, Hte À, Oh À, Nh À, Ligands S, Nag A, et al. Metal-free Inorganic Ligands for Colloidal Nanocrystals : S 2À , HS. *Anal Chem* [Internet]. 2011;133(27):10612–20. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja2029415>
46. Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, Castellaneta S, Ancinelli M, Diamanti A. The overweight: a rare presentation of celiac disease. *Eur J Clin Nutr*. 2015;70:282–4.
47. Husby S, Koletzko IR, Korponay-Szabo ML, Mearin AP, Shamir R, Troncone R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012;54(1):136–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197856>
48. Van Weyenberg SJB, Smits F, Jacobs M a JM, Van Turenhout ST, Mulder CJ. Video capsule endoscopy in patients with nonresponsive celiac disease. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013;47(5):393–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164686>
49. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* [Internet]. 1992;102(1):330–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727768>
50. Nenna R, Pontone S, Pontone P, Petrarca L, Mennini M, Standoli M, et al. Duodenal Bulb in Celiac Adults. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):302–7.
51. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Vol. 11, *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999. p. 1185–94.
52. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the Interobserver Reproducibility With Different Histologic Criteria Used in Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):838–43.
53. Wakim–Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, Lopez R, Kumaravel A, Carey WD, et al. Diagnosis of Celiac Disease in Adults Based on Serology Test Results, Without Small-Bowel Biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Apr 3];11(5):511–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23305824>
54. Tortora R, Imperatore N, Capone P, De Palma GD, De Stefano G, Gerbino N, et al. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1223–9.
55. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Moreno ML, Costa F, Longarini G, et al. Should ESPGHAN Guidelines for Serologic Diagnosis of Celiac Disease be Used in Adults? A Prospective Analysis in an Adult Patient Cohort With High Pretest Probability. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Apr 3];110(10):1504–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465908>

56. Hill P, Austin A, Forsyth J, Holmes G. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of coeliac disease. *Gut* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Apr 3];64(4):691–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301851>
57. Kneepkens CMF, Von Blomberg BME. Clinical practice: Coeliac disease. Vol. 171, *European Journal of Pediatrics*. 2012. p. 1011–21.
58. Mills JR, Murray JA. Contemporary celiac disease diagnosis: is a biopsy avoidable?. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2016;32(2):80–5. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=pem&NEWS=N&AN=26784474>
59. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Apr 3];62(7):996–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619366>
60. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8).
61. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015;64:26–41.

Todas las referencias bibliográficas han sido realizadas con el gestor bibliográfico Mendeley