

Guías Mundiales de la Organización Mundial de
Gastroenterología

Enfermedad celíaca

Abril de 2012



Equipo de revisión

Julio C. Bai (Presidente, Argentina)
Michael Fried (Suiza)
Gino Roberto Corazza (Italia)
Detlef Schuppan (Alemania)
Michael Farthing (Reino Unido)
Carlo Catassi (Italia)
Luigi Greco (Italia)
Henry Cohen (Uruguay)
Carolina Ciacci (Italia)
Alessio Fasano (EUA)
Andrea González (Argentina)
Justus H. Krabshuis (Francia)
Anton LeMair (Holanda)

Contenido

Contenido 2

1	Definiciones	3
2	Puntos clave	3
3	Epidemiología	4
4	Diagnóstico de la enfermedad celíaca	7
5.	Manejo de la enfermedad celíaca	11
	Referencias	16

Lista de tablas

Tabla 1	Clasificación de Marsh modificada del daño de intestino delgado inducido por el gluten [33,34]	2
Tabla 2	Factores clave a considerar para garantizar un diagnóstico histológico confiable	2
Tabla 3	Rangos de sensibilidad y especificidad para las pruebas serológicas de enfermedad celíaca, según las revisiones sistemáticas y estudios en poblaciones de bajo y alto riesgo	6
Tabla 4	Entidades nosológicas con alteraciones de la mucosa similares a las de la enfermedad celíaca	9
Tabla 5	Cascada para el diagnóstico de la enfermedad celíaca	10
Tabla 6	Los cereales, almidones y harinas no están permitidos en una dieta libre de gluten	12
Tabla 7	Cereales, harinas y almidones libres de gluten permitidos en una dieta libre de gluten	12

Lista de figuras

Fig. 1	El témpano celíaco	5
Fig. 2	Diagnóstico de enfermedad celíaca	8

1 Definiciones

La *enfermedad celíaca* (EC) es una forma crónica de enteropatía de mecanismo inmunológico que afecta el intestino delgado de niños y adultos genéticamente predispuestos; es precipitada por la ingestión de alimentos que contienen gluten [1]. También se la conoce como esprúe celíaco, enteropatía sensible al gluten o esprúe no tropical.

El gluten puede ser definido como la masa proteica gomosa que queda luego de lavar la masa de trigo para eliminar el almidón [2]. Los principales componentes de la proteína de gluten- gliadina y glutenina - son proteínas de almacenamiento presentes en el trigo. El gluten está presente en el trigo, el centeno, y la cebada, y confiere a la masa las propiedades de horneado deseadas. Se lo utiliza ampliamente como un ingrediente en la elaboración de alimentos. La exposición al gluten puede crear las condiciones propicias para la aparición de ciertas patologías en humanos, siendo la enfermedad celíaca la más conocida [3].

La enfermedad celíaca es sólo una de tantas manifestaciones de las posibles reacciones al gluten. Otros trastornos dependientes del gluten mediados inmunológicamente son la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten que no constituyen enfermedad celíaca [3].

La *alergia al trigo* es una reacción inmunológica adversa desencadenada por las proteínas de trigo, mediada por la IgE. Se puede clasificar en cuatro categorías, dependiendo de la vía de exposición a los alérgenos y los mecanismos inmunológicos de base [3]:

- Alergia alimentaria clásica dependiente de los alimentos que afecta la piel, el tracto gastrointestinal o las vías respiratorias,
- Anafilaxia inducida por el ejercicio
- Rinits y asma ocupacional (asma del panadero)
- Urticaria de contacto

La sensibilidad al gluten “no enfermedad celíaca” es un trastorno relacionado con el gluten, que se considera cuando aparecen reacciones (síntomas) vinculadas al gluten en las que se han descartado tanto los mecanismos alérgicos como los autoinmunes. Los pacientes con sensibilidad al gluten “no enfermedad celíaca” tienen una histología duodenal aparentemente normal y no presentan auto anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca (transglutaminasa tisular y anticuerpos antiendomiso) [3].

2 Puntos clave

Las proteínas del gluten y las vinculadas al gluten presentes en el trigo, centeno y cebada constituyen los antígenos externos causales de la enfermedad celíaca. La EC se da casi exclusivamente en pacientes que expresan moléculas MHC clase II HLA-DQ2 y

HLA-DQ8. La prevalencia de la enfermedad celíaca en la población adulta varía en términos generales entre una persona en 100 y una en 300 en casi todo el planeta.

Los parientes de primer grado y (en menor medida) de segundo grado tienen un mayor riesgo de presentar EC. La presentación clínica de la enfermedad es muy variable, y tanto la enfermedad como sus síntomas pueden aparecer en cualquier etapa de la vida. Muchos pacientes con enfermedad celíaca tienen síntomas escasos o que se presentan atípicamente, mientras que una minoría de los pacientes padece de mala absorción (enfermedad celíaca clásica). Los pacientes con enfermedad celíaca activa (clínicamente manifiesta) tienen un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo la muerte, en comparación con la población general. Sin embargo, esta diferencia en la frecuencia de complicaciones mayores parece normalizarse tras 3 - 5 años de instaurada una dieta libre de gluten estricta.

Los hallazgos clave para el diagnóstico incluyen:

- Alteraciones histopatológicas halladas en la biopsia intestinal, caracterizadas por hiperplasia de las criptas, linfocitosis intraepitelial, y destrucción del revestimiento epitelial superficial
- Evidencia de que la enteropatía del intestino delgado depende del gluten, a saber, anticuerpos positivos específicos de la enfermedad celíaca y / o mejora clínica y / o histológica en respuesta a una dieta libre de gluten

Las pruebas serológicas pueden:

- Confirmar la enfermedad celíaca en pacientes con una enteropatía característica demostrada
- Pesquisar a las personas en situación de riesgo
- Identificar a los pacientes en los que puede estar justificado realizar la biopsia.
- Estudiar a los pacientes con un mayor riesgo de presentar esa enfermedad

La presencia de auto anticuerpos dirigidos contra la transglutaminasa-2 (TG-2) sugiere que la enfermedad celíaca tiene un componente autoinmune. En los adultos, la enfermedad celíaca se diagnostica en promedio más de 10 años después de la aparición de los primeros síntomas.

Los pacientes con EC no deben consumir productos que contengan trigo, centeno o cebada. Los pacientes por lo general tienen que seguir una dieta estricta, suprimiendo el gluten durante el resto de sus vidas. La avena se puede comer, pero a menudo está contaminada con trigo, y a menudo no se puede conseguir avena pura. Hay un pequeño subgrupo de pacientes con EC (menos de 5%) que también pueden no tolerar la avena pura.

3

Epidemiología

Introducción

La enfermedad celíaca es común en todo el mundo y afecta aproximadamente entre uno de cada 100 y uno de cada 300 individuos de la población [4]. Esta prevalencia es

significativamente mayor que la reconocida hace 20 años [5]. La epidemiología de la EC se asemeja a un témpano: son mucho más los casos no diagnosticados (por debajo de la línea de flotación) que los casos diagnosticados (por encima de la línea de flotación) [6] (Fig. 1).

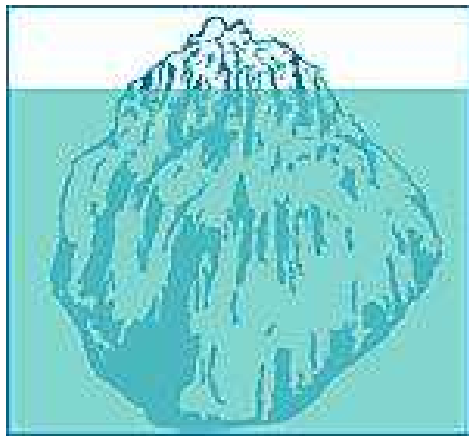
El riesgo de padecer enfermedad celíaca es mucho mayor en los familiares de primer grado (hasta 10%) y en menor medida en los familiares de segundo grado, y también en las personas con diabetes y otras enfermedades autoinmunes, síndrome de Down, y toda otra serie de enfermedades asociadas [7].

La enfermedad puede irrumpir como una forma clínicamente severa durante el embarazo o durante el puerperio en hasta 17% de las pacientes [8]. La relación mujer-hombre es de 2: 1.

Prevalencia e incidencia

La prevalencia de enfermedad celíaca — el número de casos presentes en una población en un momento dado — es 1% a nivel mundial, pero se han demostrado grandes variaciones entre los países [8]. Esto fue confirmado en un estudio multicéntrico reciente en Europa, que muestra una prevalencia que varía entre 2% en Finlandia y 0,3% en Alemania [9]. Estudios recientes han revelado que en América del Norte y Europa está aumentando el número de casos nuevos de EC hallados en un determinado período en una población dada (incidencia) [5,10].

Fig. 1 El témpano celíaca.



Los expertos concuerdan con la imagen del témpano (Fig. 1): la prevalencia aquí se refleja el tamaño total del iceberg, mientras que el área por debajo de la línea de flotación representa el número total de casos no diagnosticados en una población dada y en un punto temporal en particular. El área por encima de la línea de flotación - la punta del iceberg - representa el número de casos diagnosticados por la clínica [8]. Se piensa que la proporción de casos de EC diagnosticados y no diagnosticados varía mucho de un país a otro (1: 2 en Finlandia, 1: 20 en Argentina y Estados Unidos) [7,11,12]. Esto sugiere que la mayoría de los casos de enfermedad celíaca pasarían sin ser detectados si no se hacen pesquisas activas en la población.

Hay varias razones que podrían explicar el aumento de la prevalencia de la enfermedad celíaca. Uno de ellos es el reconocimiento de la amplia variabilidad clínica del trastorno, que va desde los pacientes con presentaciones clínicas clásicas hasta los pacientes con manifestaciones clínicas consideradas como atípicas o no clásicas. Además, los pacientes también pueden presentar una evolución clínica mono u oligosintomática [4]. Por último, la enfermedad celíaca se presenta con frecuencia sin ningún síntoma en absoluto, por más que se los busque específicamente. Las características clínicas pueden variar a lo largo de la vida de un paciente. No hay diferencias sustanciales entre los pacientes sintomáticos y los pacientes "detectados por pesquisas en la población" en ninguno de los países o de las zonas geográficas en los que se han llevado a cabo estudios epidemiológicos.

Un estudio clave realizado por Fasano y col. en 2003 [7] encontró las siguientes prevalencias de la EC:

- Familiares de primer grado en riesgo: uno de cada 10
- Familiares de segundo grado en riesgo: uno de cada 39
- Pacientes sintomáticos en riesgo: uno en 56
- Los grupos que no están en riesgo: uno en 100

Actualmente se acepta que el tamaño total del iceberg es más o menos el mismo en la mayor parte de las zonas donde se ha explorado la prevalencia, con la excepción del África subsahariana, China y Japón [8]. Sin embargo, el nivel de la "línea de flotación" puede diferir de un continente a otro. En Europa y en Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia es similar en la población sana y en los grupos "en riesgo", pero el iceberg parece estar más sumergido en los EE.UU., donde se diagnostican menos casos que en Europa.

La enfermedad celíaca está asociada con la prevalencia de los alelos HLA-DQ2, y también en un grado menor con DQ8. También está asociada con un haplotipo ancestral muy extendido que incluye HLA de clase I y clase II (A, B, DR, DQ) [13]. Esta es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad celíaca. La investigación sugiere que, a pesar de que son fundamentales para la patogenia de la enfermedad celíaca, los haplotipos HLA solo confieren aproximadamente 35-40% de la predisposición genética [14]. Estudios recientes que exploran el genoma han intentado encontrar regiones genómicas no HLA asociadas con la enfermedad celíaca. Hasta la fecha, se han identificado 40 de estas regiones genómicas que albergan 64 genes candidatos. En conjunto, estas regiones explican sólo alrededor del 5% de la herencia genética [14]. La carga de gluten es un factor clave; no hay enfermedad celíaca sin gluten.

Etnia

Los primeros estudios epidemiológicos consideraban la enfermedad celíaca como una enfermedad de los individuos de origen caucásico, principalmente en Europa y América del Norte [15]. Sin embargo, si bien no se dispone de información epidemiológica de todo el mundo, otros estudios en otras áreas mostraron una prevalencia similar [12,16,17]. Algunos de estos estudios detectaron enfermedad celíaca entre individuos de origen amerindio o afro-americano [18,19]. Hay comunicaciones recientes que demuestran que la enfermedad celíaca es un trastorno común en el norte de África [20], Oriente Medio [8], India [21], y Pakistán [22]. Informes muy recientes procedentes de China han demostrado que tanto los alelos HLA-DQ que predisponen a la enfermedad

celíaca, como la enfermedad celíaca distan de ser raros al menos en las provincias de Jiangsu y Zhejiang [23]. En resumen, es probable que la distribución mundial de alimentos que contienen gluten, los genotipos predisponentes y los factores implicados en la patogenia de la enfermedad celíaca sean responsables de la aparición generalizada y casi universal de esta enfermedad.

4

Diagnóstico de la enfermedad celíaca

Introducción

El considerable aumento del número de pacientes a los que se les diagnostica enfermedad celíaca se correlaciona con el reconocimiento de una amplísima variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad [1,24-26], el desarrollo de pruebas de detección precisas, y también un cierto aumento de la incidencia.

En el ámbito clínico, se observó una amplia gama de síntomas:

- *Enfermedad celíaca clásica:* principalmente síntomas gastrointestinales (diarrea, desnutrición, pérdida de peso, esteatorrea y edema secundario a hipoalbuminemia).
 - *No clásica:* en esta categoría, los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, síntomas de reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, síntomas similares al síndrome de colon irritable, distensión abdominal, borborigmos, etc.), o síntomas no gastrointestinales, también conocidos como manifestaciones extra intestinales (sin síntomas gastrointestinales). Estos pacientes suelen ser monosintomáticos u oligosintomáticos.
 - *Enfermedad celíaca asintomática (también conocida en el pasado como enfermedad celíaca silenciosa):* el paciente no declara ningún síntoma en absoluto, ni siquiera en respuesta a un interrogatorio detallado, a pesar de presentar una lesión intestinal característica. Sin embargo, hay estudios sobre el efecto de una dieta libre de gluten en pacientes que eran asintomáticos en el momento del diagnóstico, que muestran una mejora en su calidad de vida [27] y, por tanto refuerzan la decisión de continuar con la restricción dietética a largo plazo [28].

Esta diversidad de síntomas constituye un verdadero desafío para los profesionales de la salud que no están familiarizados con la enfermedad celíaca.

Diagnóstico actual. En la práctica actual, el diagnóstico de enfermedad celíaca (Fig. 2) se basa en una biopsia intestinal diagnóstica y la presencia concomitante de una serología específica de la enfermedad celíaca positiva [6,29]. La mayoría de los pacientes no necesita una segunda biopsia (post tratamiento) si responden satisfactoriamente al tratamiento específico; esas biopsias deben reservarse para pacientes en los que la primera biopsia y las pruebas serológicas no sean concluyentes (por ejemplo, enteropatía seronegativa) o para pacientes que no responden pese a estar recibiendo una dieta estricta libre de gluten [30]. Las provocaciones con gluten, en las que se vuelve a introducir el agente agresor en un paciente que está en una dieta restrictiva, deben reservarse para los pacientes que están recibiendo tratamiento, pero que tienen un diagnóstico dudoso [31,32].

Pruebas diagnósticas

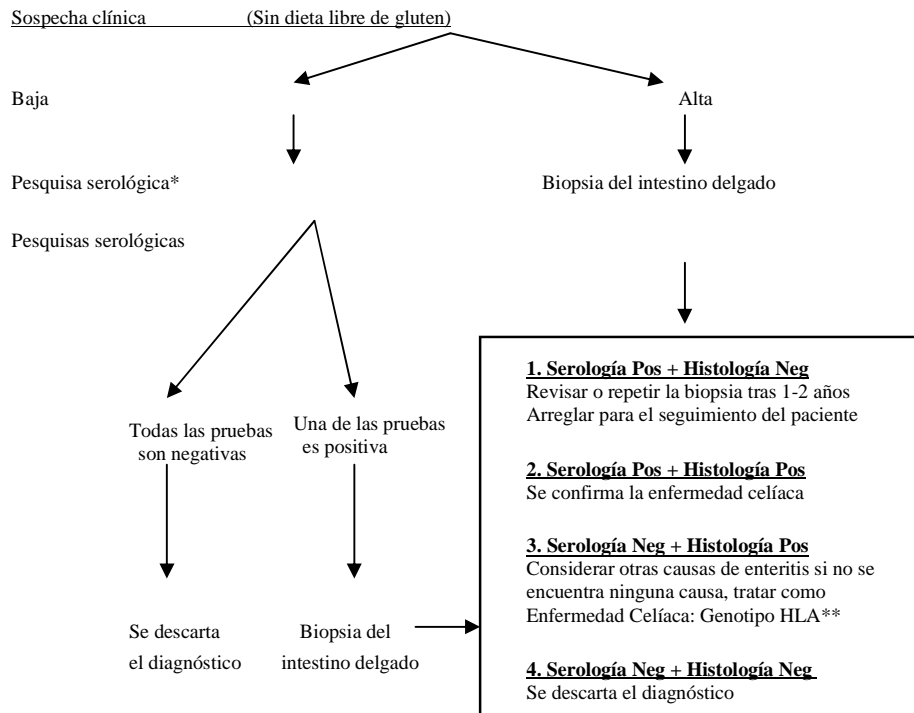
Biopsia intestinal

Una biopsia intestinal positiva, junto con serología también positiva representan el patrón oro del diagnóstico de la enfermedad celíaca. En 1992, Marsh examinó la intensidad de la lesión de la mucosa que se observa en pacientes con enfermedad celíaca que, estando tratados, se exponen a cantidades crecientes de gluten. Recientemente ha tenido amplias repercusiones una clasificación de Marsh modificada para el diagnóstico de la enfermedad celíaca en la práctica clínica [25,31].

Características histológicas de la enfermedad celíaca

Se considera que el daño histológico es característico, pero no patognomónico de la enfermedad celíaca, ya que en varios otros trastornos se observan lesiones similares. La enfermedad celíaca afecta a la mucosa del intestino delgado proximal, y la gravedad del daño va disminuyendo gradualmente al aproximarse al intestino delgado distal, aunque en casos graves las lesiones pueden extenderse a zonas más distales [15].

Fig. 2 Diagnóstico de enfermedad celíaca.



* Transglutaminasa tisular IgA o anticuerpo antiendomiso DQP anticuerpos IgG

** La ausencia de alelos que codifican para DQ2, DQ8 hacen improbable que sea Enfermedad Celíaca.

La gravedad y la extensión del daño histológico parecen correlacionarse con la intensidad de los síntomas clínicos. El daño proximal puede ser muy leve en los casos atípicos o silentes, con poca o ninguna anomalía histológica detectable en el intestino [15]. En algunos casos pueden observarse anomalías en la mucosa gástrica y rectal.

La lesión en el duodeno / yeyuno alto puede ser irregular, lo cual se puede pasar por alto el diagnóstico si el muestreo de la mucosa es insuficiente [25]. Deben tomarse al menos cuatro muestras de biopsia - tres de la segunda parte del duodeno, distalmente a la papila, y uno del bulbo duodenal. El diagnóstico histológico negativo puede justificar una segunda biopsia en pacientes seleccionados con autoanticuerpos positivos, tales como los anticuerpos antiendomiso (EMA).

Las muestras de biopsias tomadas del duodeno proximal por encima de la papila de Vater pueden tener artefactos (por ejemplo, estiramiento de las vellosidades) producidos por las glándulas de Brunner de la submucosa, que pueden interpretarse erróneamente como una mucosa plana.

Al microscopio óptico, los hallazgos histológicos más característicos de los pacientes que están recibiendo una dieta que contiene gluten son [15]:

La lesión en el duodeno / yeyuno superior puede aparecer en parches, como resultado de lo cual, su diagnóstico puede pasar inadvertido si el muestreo de la mucosa es insuficiente [25]. Se deben tomar al menos cuatro muestras de biopsia de la segunda parte del duodeno, distalmente a la papila, y una del bulbo duodenal. Un diagnóstico histológico negativo puede justificar una segunda biopsia en pacientes seleccionados que presentan autoanticuerpos positivos, tales como los anticuerpos antiendomiso (EMA).

Las muestras de biopsias tomadas del duodeno proximal por encima de la papila de Vater pueden presentar artefactos (por ejemplo, estiramiento de las vellosidades) producidos por las glándulas submucosas de Brunner, que pueden interpretarse falsamente como mucosa plana.

A continuación se enumeran los hallazgos histológicos más característicos que se observan bajo microscopía de luz de los pacientes que están siguiendo una dieta que contiene gluten [15]:

- Vellosidades truncas o atróficas
- Hiperplasia de las criptas
- Infiltración de mononucleares en la lámina propia
- Cambios epiteliales, incluyendo anomalías estructurales en las células epiteliales
- Infiltración intraepitelial de linfocitos

Una serie de estudios bien diseñados por Marsh [15] permitió interpretar un conjunto variado de alteraciones de la mucosa inducidas por el gluten, clasificándose las modificaciones histológicas celíacas como cuadros que van desde una mucosa normal hasta vellosidades completamente planas. La clasificación de Marsh modificada [33,34] es ampliamente utilizada en la práctica clínica (Tabla 1).

Tabla 1 Clasificación de Marsh modificada del daño de intestino delgado inducido por el gluten [33,34]

Etapa 0	Mucosa preinfiltrativa; hasta 30% de los pacientes con dermatitis herpetiforme (DH) o ataxia por gluten tienen piezas de biopsia del intestino delgado de aspecto normal
Etapa 1	Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) a más del 30 por 100 enterocitos
Etapa 2	Hiperplasia de las criptas. Además del aumento de LIE, hay un aumento de la profundidad de las criptas sin reducción de la altura de las vellosidades. La estimulación con gluten puede inducir estos cambios, que también se pueden ver en 20% de los pacientes no tratados con dermatitis herpetiforme y con enfermedad celíaca
Etapa 3	Atrofia de las vellosidades: A, parcial, B, subtotal, C, total. Esta es la lesión celíaca clásica. Se encuentra en el 40% de los pacientes con DH. A pesar de presentar lesiones marcadas en la mucosa, muchos individuos son asintomáticos y por lo tanto se los clasifica como casos subclínicos o silentes. Esta lesión es característica, pero no patognomónica de la enfermedad celíaca; también se la puede ver con la giardiasis severa, sensibilidad a los alimentos en los lactantes, enfermedad de injerto contra huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprue tropical, deficiencias de inmunoglobulinas, y otras deficiencias inmunitarias, y rechazo de aloinjertos

Consideraciones generales sobre el diagnóstico histológico

Una biopsia del intestino delgado, junto con serología positiva, constituye el actual patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Los hallazgos histológicos no son patognomónicos del trastorno. Sin embargo, el examen histológico no siempre permite un correcto diagnóstico de la enfermedad celíaca. Un diagnóstico histológico correcto requiere una serie de factores relacionados con el número de muestras, la calidad, el procesamiento y la lectura de las muestras. Un análisis reciente de la adherencia a las directrices actuales mostró que el 66% de los más de 132.000 procedimientos de biopsias realizadas en los Estados Unidos obtenía menos cantidad que la recomendada de las muestras. El mismo estudio demostró que existía una relación directa entre el número de muestras tomadas en cada procedimiento y el número de nuevos pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca.

En vista del aspecto subjetivo del análisis histopatológico, es importante tener acceso a la experiencia del patólogo (Tabla 2). La literatura muestra evidencia de un rendimiento subóptimo en la histología de la biopsia para el diagnóstico de enfermedad celíaca en la práctica clínica [36].

Tabla 2 Factores clave a considerar para garantizar un diagnóstico histológico confiable

- Número de biopsias obtenidas
- Calidad de las muestras de las biopsias
- Manipulación de las muestras
- Daño de la mucosa en parches

- Diferentes grados de lesión
- Interpretación histológica subjetiva

Papel de la endoscopia en pacientes con sospecha de enfermedad celíaca

Durante los últimos 20 años, la endoscopia gastrointestinal alta ha ganado importancia como un procedimiento que permite la toma de muestras histológicas de la mucosa, ya que es menos invasiva y requiere menos tiempo que la biopsia por vía oral. El procedimiento endoscópico también permite la observación incidental de características duodenoscópicas típicas que son altamente predictivas de la enfermedad [37,38]. Aunque la endoscopia puede proporcionar una indicación de realización de biopsia intestinal en pacientes que están siendo estudiados por otras razones que no sean la sospecha de enfermedad celíaca, puede no ser lo suficientemente sensible como para detectar la enfermedad [39]. Los hallazgos característicos en la endoscopia incluyen [40]:

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

Si la endoscopia arroja hallazgos de este tipo, se hace necesaria la realización de una biopsia duodenal. Por el contrario, una sospecha clínica de enfermedad celíaca determina la necesidad de biopsia del intestino delgado, incluso con una duodenoscopia de aspecto normal.

Anticuerpos séricos de sospecha y diagnóstico de la enfermedad celíaca

Las pruebas serológicas específicas de la enfermedad celíaca que han estado en uso durante más de 20 años son importantes por dos motivos: para seleccionar pacientes que ameriten la realización de una biopsia, y para confirmar el diagnóstico en los casos en que se haya detectado una enteropatía [36, 41]. Hay una serie de marcadores serológicos que han demostrado repetidamente en muchos estudios ser altamente sensibles y específicos de la enfermedad celíaca no tratada. Sobre la base de los antígenos diana, se puede dividir a las pruebas serológicas para la enfermedad celíaca en dos grupos [41,42]:

- Anticuerpos contra los péptidos de gliadina sintéticos desamidados (DGPS)

Todos estos anticuerpos se basan en la inmunoglobulina A (IgA) o inmunoglobulina G (IgG). Específicamente, las pruebas basadas en IgG son útiles para la detección de la enfermedad celíaca en pacientes con deficiencia de IgA seleccionados.

- *Autoanticuerpos:*
 - pruebas de anticuerpos antiendomio (EMA) y anti-transglutaminasa tisular (tTG) MA)
- *Anticuerpos dirigidos contra el agente agresor (gliadina):*
 - Anticuerpos antigliadina convencionales (AGA) (hoy se consideran obsoletos a los efectos diagnósticos)
 - Anticuerpos contra los péptidos de gliadina sintéticos desamidados (DGPs)

Todos estos anticuerpos se basan en la inmunoglobulina A (IgA) o inmunoglobulina G (IgG). Específicamente, las pruebas basadas en IgG son útiles para la detección de la enfermedad celíaca en pacientes seleccionados con deficiencia de IgA.

IgA EMA

Los anticuerpos IgA EMA se unen al endomisio, el tejido conjuntivo situado alrededor del músculo liso, produciendo un patrón de tinción característico que puede visualizarse con inmunofluorescencia indirecta [43]. El resultado de la prueba se informa simplemente como positivo o negativo, ya que incluso los títulos bajos de anticuerpos séricos IgA antiendomiso son específicos para la enfermedad celíaca. La prueba es cara, es dependiente del observador, es demandante desde el punto de vista de personal de laboratorio, y su correcta interpretación requiere la colaboración de expertos. El antígeno diana ha sido identificado como la transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2). Las pruebas de anticuerpos IgA antiendomiso son moderadamente sensibles (alrededor de 80%) y altamente específicas (con cerca de 100% de especificidad) para la enfermedad celíaca no tratada (activa) [41].

IgA tTG

El antígeno contra el que se dirigen los EMAs es tTG. Los anticuerpos anti-tTG son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de la EC [44]. Las pruebas de inmunoensayo enzimático (ELISA) para anticuerpos IgA anti-tTG están muy difundidas y son más fáciles de realizar; dependen menos del observador, y son menos costosas que el ensayo de inmunofluorescencia que se usa para detectar anticuerpos IgA EMA [41,42]. La exactitud diagnóstica de los ensayos de IgA anti-tTG ha mejorado aún más gracias a la incorporación del uso de tTG humana en lugar de las preparaciones de tTG no humanas (con peor exactitud diagnóstica) que se utilizaban antes en los kits de inmunoensayo. Hoy en día, los anticuerpos tTG se utilizan en todo el mundo, pero todavía hay diferencias sustanciales entre los diferentes kits comerciales disponibles, los puntos de corte sugeridos por los fabricantes, y la normalización de las técnicas de laboratorio [42].

Recientemente se ha desarrollado un método rápido de detección de anticuerpos contra el antígeno auto-tTG (glóbulos rojos) que se libera con la hemólisis y que forma complejos con anticuerpos tTG-específicos de la clase IgA. La prueba puede llevarse a cabo en unos pocos minutos, ya en la misma consulta [45]. El método puede ayudar a tomar decisiones rápidas y su precisión diagnóstica parece ser muy similar a la de la prueba de tTG convencional [46]. Sin embargo, dado que la prueba rápida puede tener resultados falsos positivos y falsos negativos, no debe sustituir al diagnóstico serológico e histológico.

Ensayos AGA IgA y AGA IgG

Las gliadinas son los principales componentes de las proteínas de trigo de reserva conocidas colectivamente como gluten. La gliadina purificada es fácil de conseguir y se la utiliza como antígeno en pruebas de ELISA para detectar anticuerpos

antigliadina en suero. Los niveles séricos de los anticuerpos anti gliadina están frecuentemente aumentados en la enfermedad celíaca no tratada, y durante unos años los ensayos anti gliadina se utilizaron como una ayuda para el diagnóstico. A pesar de que la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son moderadas, como las pruebas de IgA son superiores a IgG, su valor predictivo positivo en la población general es relativamente pobre [41,42]. Las pruebas AGA ya no se recomiendan de rutina para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, debido a su menor sensibilidad y especificidad, pese a que actualmente son los únicos biomarcadores que pueden estar presentes en los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca [3].

Anticuerpos DGP IgA e IgG

Hace unos años se introdujo un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) que se basa en la detección de una combinación de péptidos sintéticos de gliadina desamidada (DGP); los estudios de investigación clínica han demostrado que el nivel de exactitud clínica de este ensayo es muy alto en las poblaciones de alto riesgo y de bajo riesgo, muy semejante a las pruebas de autoanticuerpos [47,48]. Los estudios han demostrado que la detección de la clase IgG es altamente sensible y específica para la sospecha de enfermedad celíaca en general, y también para la detección de la enfermedad en los casos tTG-seronegativos y en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. Más recientemente, las dos pruebas de DGP se han combinado en un único ensayo, incluyendo determinaciones de IgA y de IgG en tTG [48]. Si bien los primeros estudios muestran un alto nivel de sensibilidad, como era de esperar, presentan baja especificidad. Sin embargo, esto se puede mejorar agregando otras pruebas adicionales.

Consideraciones generales sobre los anticuerpos séricos

La precisión y la fiabilidad de las pruebas serológicas fueron establecidas en estudios de investigación realizados en condiciones experimentales, y pueden no reflejar el nivel de precisión que luego se obtiene en la práctica clínica [41]. Los estudios que informan el mejor desempeño de las pruebas de anticuerpos se realizaron con casos y controles seleccionados y / o en poblaciones con alta prevalencia de la enfermedad. Las pruebas realizadas a pacientes de poblaciones de bajo riesgo han demostrado que la sensibilidad y especificidad de todas las pruebas de anticuerpos se ven afectadas [48]. En poblaciones de bajo riesgo, mientras que los valores predictivos negativos de diferentes pruebas son muy altos, los valores predictivos positivos son bajos. En este contexto, la precisión diagnóstica de la serología puede mejorarse aumentando los valores de corte hasta a 100% de los valores predictivos positivos, o añadiendo otras pruebas serológicas de forma simultánea o secuencial. Con esta última estrategia, la concordancia los resultados (si los resultados de ambas pruebas son positivas o negativas) implicaría muy altos valores de sensibilidad, especificidad y de los valores predictivos positivos y negativos. Los anticuerpos transglutaminasa tisulares parecen tener un valor limitado en niños menores de 2-3 años de edad, y algunos estudios han demostrado que las pruebas de DGP dan mejores resultados y permiten una mejor detección. Solía ocurrir que los resultados serológicos fueran generalmente negativos en pacientes con enteropatía leve (Grados 1, 2, o 3b de Marxh) [33]. Sin embargo, esto se basaba en los AGA y EMAs convencionales como únicos biomarcadores. Con

la introducción de tTG y DGP se ha logrado aumentar la sensibilidad para la detección de pacientes con enteropatía leve (Marsh ≥ 2) (Tabla 3).

Tabla 3 Rangos de sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas para diagnóstico de enfermedad celíaca, según revisiones sistemáticas y estudios en poblaciones de bajo y alto riesgo

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

Nota: Existe una considerable heterogeneidad entre los estudios. Los datos reportados fueron obtenidos de revisiones sistemáticas (*) [31,50,51] y de un estudio basado en la población que incluía poblaciones de alto y bajo riesgo (†) [48,52,53]. AGA: anticuerpos antigliadina; DGP: péptido de gliadina desamidada; EMA: anticuerpos antiendomisio; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; tTG: transglutaminasa tisular.

Elección de la prueba serológica más apropiada en diferentes escenarios clínicos

1. *Para confirmar que la enteropatía que presenta un determinado paciente depende del gluten (diagnóstico):* tanto EMA IgA, tTG IgA e IgG, como DGP IgA funcionan de manera similar, ofreciendo los sustitutos más valiosos para la dependencia del gluten. DGP IgG parece ser muy útil en los pacientes con deficiencia de IgA y para algunos pacientes EMA negativos y tTG negativos.

2. *Para seleccionar a los pacientes que habría que someter a biopsia duodenal:* para reducir la necesidad de biopsias duodenales, y sobre la base de las diferentes exactitudes de las pruebas serológicas, se utiliza una serie de algoritmos serológicos para seleccionar a los pacientes para biopsia en diferentes situaciones clínicas

- *En la población general (tamizaje).* tTG y DGP muestran un rendimiento similar y tienen una alta sensibilidad. Estas pruebas tienen valores predictivos positivos bajos en poblaciones de bajo riesgo. Eso ha llevado al amplio uso de un algoritmo serológico que se vale de una serie de ensayos de cribado más específicos (por ejemplo, EMA), con el fin de mejorar la exactitud diagnóstica en la población general. Un estudio reciente sugiere que el ensayo que detecta los subtipos IgA e IgG de tTG y DGP constituye la prueba más sensible. El uso de dos pruebas en forma simultánea o en serie (por ejemplo, DGP / tTG IgA e IgG, además de ya sea tTG IgA o DGP IgA o DGP IgG) proporciona los más altos valores predictivos positivos y negativos. Por lo tanto, la combinación de las pruebas mejora la detección de casos.

- *Búsqueda activa de casos en las poblaciones de alto riesgo.* Cualquiera de los ensayos se puede utilizar como ensayo único, ya que todos ellos muestran un rendimiento similar, como una sola prueba, o en combinación. Aquí, la combinación de pruebas no mejora el hallazgo de casos.

La prueba de EMA requiere observadores expertos, por lo que en condiciones con poca experiencia o pericia se debería recomendar la realización de pruebas de ELISA para detectar anticuerpos tTG.

Aspectos clínicos y síntomas clave

1. En adultos con enfermedad celíaca clásica:

- Diarrea crónica (antiguamente se la consideraba como el síntoma más común)
- Pérdida de peso
- Anemia
- Distensión abdominal
- Lasitud y malestar
- Edema

2. En niños con enfermedad celíaca clásica:

- Retardo pondoestatural, pérdida de peso, baja estatura
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal recurrente
- Atrofia muscular
- Intestino irritable
- Hipoproteinemia
- Irritabilidad y descontento

3. En adultos y niños con enfermedad celíaca no clásica. La presentación puede ser monosintomática u oligosintomática, o con baja intensidad:

- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Fatiga crónica
- Anemia ferropénica
- Migraña crónica
- Dermatitis herpetiforme
- Neuropatía periférica
- Deficiencia de ácido fólico
- Reducción de la densidad ósea
- Infertilidad inexplicada
- Menarca tardía
- Aborto inexplicado

Evolución clínica asintomática

Los estudios de las familias han demostrado que casi el 50% de los pacientes celíacos recién diagnosticados tienen un curso clínico asintomático. Es probable que la mitad de la población no diagnosticada tenga esta forma clínica asintomática. Sin embargo, muchos pacientes con la enfermedad "asintomática" relatan una "nueva normalidad" después de comenzar una dieta libre de gluten, y la mayoría de ellos continúa con la dieta.

Debe considerarse EC en los siguientes casos (entre paréntesis se indica la prevalencia estimada, si se encuentra disponible) [6,54]:

- Familiares de primer y segundo grado de pacientes celíacos (10% y 5%, respectivamente)
- Anemia ferropénica inexplicada (3–15%)
- Deficiencia inexplicada de ácido fólico, hierro, o vitamina B₁₂
- Reducción de la albuminemia
- Aumento inexplicado de las transaminasas séricas (2–9%)
- Osteoporosis y osteomalacia de aparición prematura (2–4%)
- Dolor o distensión abdominal recurrentes
- Erupciones cutáneas
- Otros trastornos autoinmunes: diabetes mellitus tipo 1 (2–15%), disfunción tiroidea (2–7%), enfermedad de Addison, hepatitis autoinmune (3–6%)
- Ataxia y neuropatía idiopática
- Síndromes de Down y Turner (6% cada uno)
- Síndrome de intestino irritable (3%)

¿Por qué es difícil diagnosticar la enfermedad celíaca?

- Diagnósticos alternativos (a menudo síndrome de intestino irritable)
- La enfermedad puede ser oligosintomática o asintomática
- La afección puede tener períodos latentes
- La complejidad de la presentación clínica (enfermedad sistémica)
- Los clínicos no se percatan de la enfermedad y hay varios "mitos," tales como que:
 - la EC es rara
 - la EC solo aparece en caucásicos
 - la EC se presenta fundamentalmente en Europa y los Estados Unidos
 - la EC solo ocurre en la infancia
 - la EC solo ocurre en pacientes con diarrea crónica
 - la EC se puede curar después de (un período) tratamiento

Diagnóstico diferencial

La EC tiene una presentación muy compleja y proteiforme, y hay muchas enfermedades que presentan alteraciones de la mucosa similares a las de la EC (Tabla 4).

Tabla 4 Entidades nosológicas con alteraciones de la mucosa similares a las de la enfermedad celíaca

<ul style="list-style-type: none"> • Esprúe tropical • Enteropatía por VIH • Estados de inmunodeficiencia combinados • Daño producido por radiación • Quimioterapia reciente • Enfermedad injerto contra huésped • Isquemia crónica • Giardiasis • Enfermedad de Crohn • Gastroenteritis eosinofílica • Síndrome de Zollinger–Ellison • Enteropatía autoinmune • Linfoma de células T asociado a enteropatías • Esprúe refractario • Esprúe del colágeno

¿Por qué hay que detectar la enfermedad celíaca?

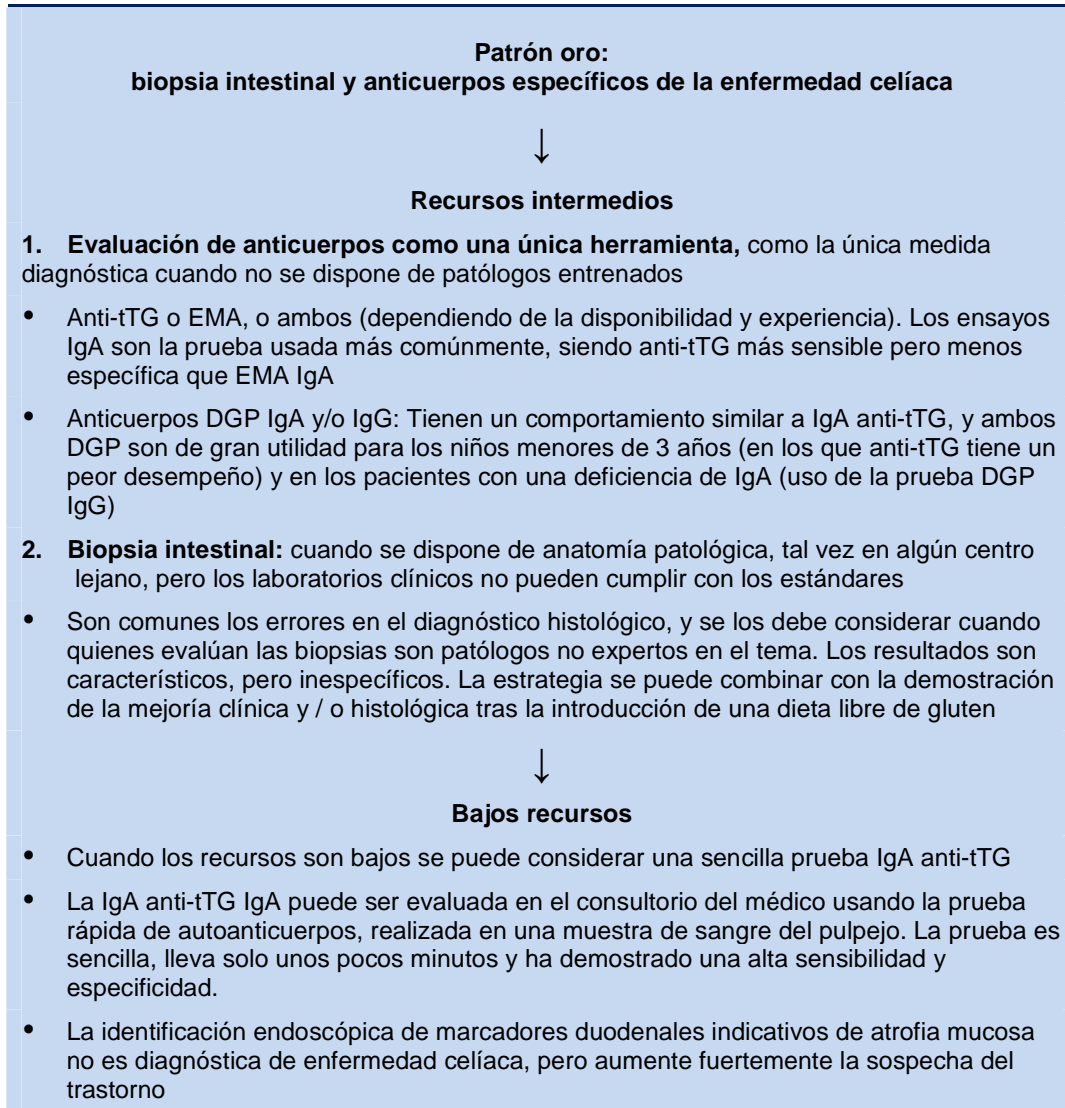
Para los pacientes con enfermedad celíaca sintomática, la introducción de una dieta sin gluten (DSG) puede llevar a una mejora significativa en los síntomas, de las medidas de los parámetros bioquímicos anormales y deterioro de la calidad de vida. El tratamiento a largo plazo reduce el riesgo de complicaciones malignas y no malignas. Otros asuntos siguen preocupando: tal es el caso de las consecuencias a largo plazo en los pacientes con enfermedad celíaca asintomática, y el hecho de si todos los pacientes necesitan mantener una dieta sin gluten durante toda la vida. Estudios recientes han sugerido que en los sujetos en los que se detecta EC durante la investigación de la población, la mayoría de los cuales pueden ser considerados como asintomáticos, a largo plazo pueden mejorar su calidad de vida si se mantienen con una dieta sin gluten [55,56].

Los pacientes con EC (no tratada a largo plazo) tienen un riesgo elevado de complicaciones benignas y malignas [57 a 59]:

- Cáncer (incremento total del riesgo: 1.35)
- Linfomas malignos
- Neoplasia del intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Infertilidad inexplicada (12%)
- Osteoporosis (30–40%)
- Fracturas óseas (aumento del riesgo para los pacientes con EC sintomática clásica) (aumento del riesgo: 35%) [60,61]

Cascada para el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Tabla 5 Cascada para el diagnóstico de la enfermedad celíaca



Nota: El diagnóstico únicamente basado en la "evaluación clínica" y la mejora después de una dieta sin gluten debe ser totalmente desaconsejado. Esta ha sido una fuente equivocada de diagnóstico y sólo puede ser útil en una minoría de los pacientes de la población general (personas con enfermedad celíaca manifiesta) y en áreas con recursos muy limitados. Hacer un diagnóstico inespecífico de la enfermedad celíaca en pacientes con sensibilidad al gluten que no constituyen enfermedad celíaca podría provocar confusión. La dieta libre de gluten puede producir un efecto inespecífico debido a modificaciones dietarias que no dependen del gluten, o debido a un "efecto placebo" que pueden ser erróneamente atribuido al diagnóstico de la enfermedad celíaca.

5. Manejo de la enfermedad celíaca

Introducción

El único tratamiento para la enfermedad celíaca es una dieta estricta libre de gluten de por vida [15,25,31,54]. No se puede ingerir alimentos o medicamentos que contengan gluten de trigo, centeno y cebada o sus derivados, ya que incluso pequeñas cantidades de gluten pueden resultar perjudiciales.

Las avenas no son tóxicas en más del 95% de los pacientes con enfermedad celíaca, pero hay un pequeño subgrupo (<5%) en los cuales no son seguras [62 - 66]. Además, algunos países son reticentes a recomendar el uso liberal de la avena, por lo difícil que es garantizar que la avena disponible comercialmente no esté contaminada con otros cereales. El arroz y el maíz pueden sí ser parte de una dieta libre de gluten.

La eliminación completa del gluten de la dieta de los pacientes con enfermedad celíaca lleva a la remisión sintomática, serológica e histológica en la mayoría de los pacientes [15,55]. Con la adherencia a la dieta libre de gluten se normalizan el crecimiento y desarrollo en los niños, y se evitan muchas complicaciones de la enfermedad en los adultos [63,64].

Aproximadamente 70% de los pacientes relata una mejoría de los síntomas dentro de las primeras 2 semanas de iniciar la dieta sin gluten [56]. Con un estricto control de la dieta, los niveles de anticuerpos pueden disminuir muy pronto después de instituir la dieta. Por el contrario, no siempre se logra la resolución histológica completa, o si ésta se logra, su normalización puede llevar años [65].

Aunque la mayoría de los pacientes tienen una rápida respuesta clínica a una dieta libre de gluten, la velocidad de la respuesta varía. Los pacientes graves pueden requerir hospitalización, reposición de líquidos y electrolitos, nutrición intravenosa y, en ocasiones, corticoides.

Cuando los pacientes presentan casos graves que requieren hospitalización se dice que cursan una *crisis celíaca* [1]. Los pacientes deben ser alentados a consumir alimentos naturales ricos en hierro y folatos, sobre todo si se les documenta una deficiencia de estos minerales. Los pacientes deben consultar a un nutricionista bien informado acerca de las dietas libres de gluten. No todos los dietistas están familiarizados con la complejidad de una dieta libre de gluten, y en algunos casos los grupos de apoyo locales o dentro del país pueden ser la fuente principal de la información requerida.

Recomendación tras el diagnóstico

El siguiente es un resumen de las recomendaciones para el seguimiento una vez que se ha hecho el diagnóstico y las herramientas de seguimiento de la adhesión a una dieta libre de gluten [36,51,67], durante el primer año después del diagnóstico (con visitas de control cada 3-6 meses):

- Consultas clínicas: controlar los síntomas y pruebas de laboratorio. Pruebas serológicas de la enfermedad celíaca (mejores predictores: determinación cuantitativa de DGP IgA e IgA tTG)
- Consulta a un nutricionista experto: evaluación del estado nutricional y la adhesión a una dieta libre de gluten con base a una entrevista, un diario de registro de los alimentos, y la frecuencia de su consumo (coincidiendo con la consulta clínica).

Dieta libre de gluten [68–74]

Tabla 6 Los cereales, almidones y harinas no están permitidos en una dieta libre de gluten

• Cebada
• Salvado
• Bulgur (trigo partido)
• Cuscús
• Harina Durum
• Einkorn*
• Emmer*
• Farro*
• Gluten, harina con gluten
• Harina de Graham
• Kamut*
• Malta, extracto de malta, sabor a malta, jarabe de malta
• Avena, salvado de avena, jarabe de avena #
• Centeno
• Semolina (harina durum)*
• Harina de escanda
• Triticale (híbrido mezcla de trigo y centeno)
• Germen de trigo, almidón de trigo, salvado de trigo
• Cualquier artículo en cuyo nombre se incluya el trigo

En algunos países se consigue avena pura, la que está permitida en cierta cantidad. Si bien muchos estudios han indicado que los pacientes con enfermedad celíaca pueden consumir una cantidad moderada de avenas sin problemas, hay inquietud con respecto a la contaminación de las avenas con trigo y cebada durante el procesamiento de los cereales.

Tabla 7 Cereales, harinas y almidones libres de gluten permitidos en una dieta libre de gluten

• Amaranto
• Harina del ribosoma de arrurruz, maranta o sagu (Arrowroot)
• Harinas de legumbres
• Trigo sarraceno o alforfón

- Maíz
- Garbanzos
- Semillas
- Mijo
- Harina de Montina (Indian rice grass)
- Harinas de frutos secos
- Avenas (no contaminadas)
- Harina de papa, almidón de papa
- Quinoa
- Arroz, todas las formas (integral, blanco, dulce, silvestre, jazmín, basmati, arroz glutinoso, arroz pulido, salvado de arroz)
- Harina de sorgo
- Harina de soja
- Tapioca
- Harina de Teff

Nota: aunque estos cereales, harinas y almidones sin gluten están permitidos en una dieta libre de gluten, hay preocupaciones sobre la contaminación cruzada con el trigo y la cebada. Por lo tanto, antes de aceptar su uso libre en las dietas de los pacientes con enfermedad celíaca se hace necesario analizar los almidones y las harinas para detectar su contenido de gluten.

Otros alimentos para una dieta básica libre de gluten

- Leche, crema, suero de leche, yogurt natural
 - Todas las carnes frescas
 - Huevos
 - Legumbres: lentejas, chicharos (garbanzos), guisante, porotos (chauchas, frijoles, judías), nueces (frutos secos), semillas
- Frutas: frutas frescas, congeladas, y enlatadas sin aditivos y jugos naturales
- Verduras: verduras frescas, congeladas, y enlatadas sin aditivos y jugos naturales
 - Aceites vegetales líquidos

Misceláneas

- Dulces: miel, jarabe de maíz, azúcar (rubia y blanca)
- Meriendas: palomitas de maíz al natural (pochoclo), nueces – frutos secos, y porotos de soja
- Condimentos: pickles naturales, aceitunas, hierbas naturales, pimienta negra pura, vinagres (de manzana o cidra, destilada blanca, de uva o vino, alcohol)

Nota: La mayoría de los alimentos producidos industrialmente contienen ingredientes no permitidos - es importante prestar atención al etiquetado, y se debe revisar los alimentos permitidos. Es muy importante poder acceder a un grupo de apoyo.

La dieta libre de gluten tiene poca fibra. Se debe advertir a los pacientes sobre lo recomendable de comer una dieta rica en fibra complementada con arroz integral, maíz, papas, y abundantes vegetales. Se deben corregir las deficiencias en la dieta, tales como déficits de hierro, ácido fólico, calcio y (muy raramente) de vitamina B12.

Seguimiento [67–74]

La estricta adherencia de por vida a la dieta libre de gluten es la mejor manera de reducir el riesgo del paciente y de protegerlo contra las complicaciones malignas y no malignas, al tiempo que mejora su calidad de vida. El cumplimiento se hace difícil. Ayuda si los pacientes y los familiares están bien informados, si cuentan con asesoramiento de especialistas, y si se hace un seguimiento de los avances y resultados obtenidos. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia que tiene una estricta adherencia a la dieta. A pesar de la importancia de estos aspectos, no existen pautas claras para evaluar el resultado o para explorar la adherencia a la dieta libre de gluten.

La amplia variedad de la clínica de la enfermedad celíaca también hace que sea difícil evaluar la actividad clínica con mediciones individuales. Es posible que un enfoque multidisciplinario arroje información más significativa sobre los resultados.

No hay consenso sobre la periodicidad de los controles o las mejores medidas para evaluar el cumplimiento y los resultados. Es especialmente importante ayudar a los pacientes a cumplir el programa en el primer año. Durante este período, la consulta con un equipo de profesionales debe realizarse cada 3-6 meses. Después del primer año, y una vez que el paciente está estable, las visitas de consulta se pueden reducir a una por año.

Debe considerarse el tamizaje serológico de los familiares de primer y segundo grados.

Valoración de laboratorio

Las pruebas serológicas específicas deben ser menos frecuentes, dependiendo del grado de adherencia y el tiempo transcurrido bajo una dieta libre de gluten. Hay estudios recientes que sugieren que la realización de pruebas periódicas para IgA DGP y/o IgA tTG constituye el método preferido para seguimiento del cumplimiento. Si bien estas pruebas no identifican indiscreciones menores de la dieta, una reducción continua de las concentraciones séricas ayuda a valorar si un determinado paciente sigue la dieta.

Consulta con nutricionista

Es preciso consultar a un nutricionista experto para:

- Valorar el estado nutricional actual del paciente
- Identificar la ingesta de macronutrientes y/o micronutrientes y detectar deficiencias y/o excesos.

Es importante que los pacientes con enfermedad celíaca consuman cantidades adecuadas de calorías, tiamina, riboflavina, niacina, folato, hierro, calcio, y fibra.

- Analizar los hábitos alimentarios y los posibles factores que afecten el acceso a la dieta
- Proveer información e iniciar una dieta libre de gluten
- Proveer educación nutricional
- Seguir y evaluar el cumplimiento y reforzar el asesoramiento alimentario

Los pacientes que no son capaces de adherir a la dieta pueden requerir apoyo con consejería psicológica.

Persistencia de los síntomas

La persistencia de los síntomas casi siempre es provocada por la ingestión continua de gluten. Una dificultad común con una dieta libre de gluten es la *contaminación cruzada* y la presencia de gluten sospechado en los alimentos procesados y/o medicamentos (si bien esto último es raro). El gluten puede ser un ingrediente oculto, por lo que es prudente que los pacientes verifiquen de rutina la lista de ingredientes antes de adquirir cualquier producto; *se debe verificar las listas en busca de alimentos permisibles*. La serología puede detectar lapsos importantes y continuos en la adherencia a la dieta. Entre las razones que expliquen la persistencia de síntomas se incluyen:

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

Los últimos tres pueden aparecer como complicaciones de una enfermedad celíaca de larga data.

Enfermedad celíaca refractaria

El diagnóstico de la enfermedad celíaca refractaria se realiza cuando los síntomas persisten y cuando hay atrofia de las vellosidades y falta de respuesta a una dieta libre de gluten [66]. Esto puede ocurrir en la presentación inicial (primaria), o después de que ya hubiera una respuesta inicial a una dieta libre de gluten (secundaria) [75]. La enfermedad celíaca refractaria debe considerarse especialmente en pacientes con enfermedad celíaca a los que se les diagnostica la enfermedad por encima de los 50 años de edad.

Hay dos subtipos de enfermedad celíaca refractaria:

- *Tipo I*, con linfocitos intraepiteliales normales
- *Tipo II*, con expansión clonal de linfocitos intraepiteliales y un fenotipo aberrante con déficit de CD3, CD8, y receptores de células T

Se considera que la enfermedad de tipo II es una forma de linfoma intraepitelial de bajo grado, que se manifiesta con una malabsorción severa que no responde a una dieta libre de gluten. Esta es la forma más grave y se asocia con una alta tasa de mortalidad [76].

Referencias

1. Ludvigsson J, Leffler D, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. *Gut* 2012 Feb 16 [Epub ahead of print].
2. Stern M, Ciclitira P, Van Eckert R, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 741–7.
3. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012, 10: 13.
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S47–S51.
5. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 1217–25.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–51.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, 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.
8. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219–31.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
10. Catassi C, Kryzak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530–8.
11. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
12. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700–4.
13. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105: 910–22.
14. Abadie V, Sollid L, Barreiro LB, et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493–525.
15. Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54.

16. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of CD among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689–92.
17. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 429–34.
18. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F, et al. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 2): A-668.
19. Brar P, Lee AR, Lewis SK, et al. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1012–5.
20. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647–8.
21. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of CD among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1622–5.
22. Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 554–7.
23. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010; 59: 418–9.
24. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–1.
25. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91.
26. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1):S74–S78.
27. Nachman F, Nachman F, Mauriño E, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 15–25.
28. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185–96.
29. Smecuol E, Bai JC. Diagnosis of celiac disease. *World Gastroenterol News e-WGN* 2011; 16 (2): 7–10. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/wgn.html>.
30. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691–3.
31. Ciclitira PJ. Celiac disease: a technical review. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526–40.
32. Hill I, Dirks M, Liptak G, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nut* 2005; 40: 1–19.
33. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888–94.
34. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–94.
35. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 758–65.

36. Weile B, Hansen BF, Hägerstrand I, et al. Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* 2000; 108: 380–4.
37. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741–4.
38. Jabbari M, Wild G, Goresky CA, et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988; 95: 1518–22.
39. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 933–8.
40. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, et al. Usefulness of video duodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 223–9.
41. Roston A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S38–S46.
42. Leffler D, Scuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
43. Chorzelski TP, Beutner TH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibodies: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395–402.
44. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
45. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid celiac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 147–54.
46. Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, et al. Performance of a new rapid whole blood celiac test in adults patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1057–63.
47. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic deamidated gliadin peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1112–7.
48. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144–52.
49. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320–5.
50. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47–54.
51. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
52. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294–302.
53. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
54. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–43.
55. Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 83–90.

56. Nachman F, del Campo MP, González A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685–91.
57. Cranney A, Rostom A, Sy R, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S109–S120.
58. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 401–12.
59. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171–8.
60. Corazza G, Di Stefano M, Mauriño E, Bai J. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453–65.
61. Olmos M, Antelo M, Vázquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46–53.
62. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009; 57: 235–85.
63. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harm of screening? *Gastroenterology* 2005; 128: S104–S108.
64. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S98–S103.
65. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 352–8.
66. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1044–52.
67. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S135–41.
68. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S121–7.
69. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S128–34.
70. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 1–15.
71. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 661–72.
72. American Dietetic Association; Dennis M, Kupper C, Lee AR, et al. Celiac disease (CD). Evidence-based nutrition practice guideline. Chicago: American Dietetic Association (ADA), 2009. Available at: <http://www.guideline.gov/content>.
73. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical, characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2356–9.
74. Clinical Practice Guidelines on diagnosis and treatment of celiac disease. Ministry of Health of the Nation. Detection and National Celiac Disease Control at: <http://www.msal.gov.ar/celiacos/>. Official Gazette No. 32148. May 2011.
75. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203–8.

76. Rubio-Tapia A, Murray JA, Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547–57.