

Enfermedad celíaca



Julio de 2016

Equipo de revisión

Julio C. Bai (Coordinador, Argentina), Carolina Ciacci (Co-coordinadora, Italia), Gino Roberto Corazza (Italia), Michael Fried (Suiza), Carolina Olano (Uruguay), Mohammad Rostami-Nejad (Irán), Andrea González (Argentina), Peter Green (EE.UU.), Javier Gutierrez-Achury (RU/Países Bajos), Michael Schultz (Nueva Zelanda), Elena Verdú (Canadá), Kassem Barada (Líbano), Peter Gibson (Australia), Sibylle Koletzko (Alemania), Thierry Coton (Francia), Chris Mulder (Países Bajos), Govind Makharia (India), Anton LeMair (Países Bajos)

Contenido

1	Definiciones	4
1.1	Enfermedad celíaca	4
1.2	Alergia al trigo	4
1.3	Sensibilidad al gluten no celíaca	4
2	Cascadas y puntos clave en el diagnóstico y tratamiento	5
2.1	Cascadas de la WGO	5
2.2	Cascada para el diagnóstico de la enfermedad celíaca	5
2.3	Cascada para el manejo de la enfermedad celíaca	7
2.4	Puntos clave	8
3	Epidemiología	9
3.1	La emergencia mundial de la enfermedad celíaca	10
3.2	Genética	12
3.3	Factores ambientales	13
4	Historia clínica y síntomas clave	13
4.1	Enfermedad celíaca clásica	14
4.2	Enfermedad celíaca no clásica	14
4.3	Enfermedad celiaca asintomática	15
5	Diagnóstico de enfermedad celíaca	15
5.1	¿Por qué es difícil diagnosticar la enfermedad celíaca?	15
5.2	¿Qué pacientes hay que estudiar?	16
5.2.1	Pacientes con manifestaciones clínicas que sugieren enfermedad celíaca	16
5.2.2	Entidades asociadas con un mayor riesgo de enfermedad celíaca	17
5.2.3	Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celiaca	17
5.3	Diferencias en los criterios diagnósticos de la enfermedad celíaca	17
5.4	Pruebas de diagnóstico	18
5.4.1	Endoscopia en pacientes con sospecha de enfermedad celíaca	18
5.4.2	Biopsia e histología intestinal	18
5.5	Pruebas de anticuerpos séricos	19
5.5.1	IgA AAE	20
5.5.2	IgA anti-tTG	20
5.5.3	Anticuerpos IgA e IgG anti-DGP	20
5.5.4	Elección de la prueba serológica más adecuada en diferentes contextos clínicos	21
5.6	Determinación de genotipos HLA-DQ2/-DQ8	21
5.7	Dieta presuntamente carente de gluten	21
5.8	Diagnóstico diferencial	22
5.9	¿Por qué se debe detectar la enfermedad celíaca?	22
6	Tratamiento de la enfermedad celíaca	23
6.1	Recomendaciones tras el diagnóstico	24
6.2	Dieta sin gluten	24
6.2.1	Alimentos no permitidos en una dieta sin gluten	24
6.2.2	Alimentos permitidos en una dieta sin gluten	25
6.2.3	Otros alimentos para una dieta básica sin gluten	26
6.2.4	Artículos varios permitidos en una dieta sin gluten	26
6.3	Prevención — tamizaje	26

6.4	Nuevas opciones de tratamiento	26
6.5	Seguimiento	27
6.5.1	Evaluación de laboratorio	27
6.5.2	Consulta con nutricionista	27
6.5.3	Persistencia de los síntomas	27
6.6	Pasaje de la atención de la infancia a la edad adulta	28
6.7	Enfermedad celíaca refractaria	28
7	Apéndice	28
7.1	Abreviaciones	28
7.2	Guías patrón oro	29
7.3	Referencias	31

Lista de tablas

Tabla 1	Cascada de opciones para diagnosticar la enfermedad celíaca teniendo en cuenta los recursos	6
Tabla 2	Cascada con opciones sensibles a los recursos para el tratamiento de la enfermedad celíaca	7
Tabla 3	Prevalencia de la enfermedad celíaca en diferentes partes del mundo.	10
Tabla 4	Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad celíaca	16
Tabla 5	Clasificación de Marsh modificada del daño del intestino delgado inducido por el gluten [73,76]	19
Tabla 6	Abreviaciones utilizadas en esta guía OGM	28

1 Definiciones

El **gluten** se puede definir como la masa proteica gomosa que queda cuando se lava la masa de trigo para extraerle el almidón [1]. Los principales componentes proteicos del gluten - las gliadinas y gluteninas - son proteínas de almacenamiento del trigo. El gluten y las proteínas relacionadas con el gluten están presentes en el trigo, el centeno y la cebada, y son muy utilizadas en el procesamiento de alimentos para dar a la masa las propiedades de cocción deseadas, agregar sabores y mejorar la textura. La exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos puede conducir a la enfermedad celíaca [2,3].

1.1 Enfermedad celíaca

La **enfermedad celíaca** (EC) es una enfermedad multiorgánica autoinmune crónica que afecta el intestino delgado de niños y adultos genéticamente predispuestos, y es precipitada por la ingesta de alimentos que contienen gluten [3]. También se la conoce como esprúe celíaco, enteropatía sensible al gluten o esprúe no tropical.

1.2 Alergia al trigo

La **alergia al trigo** es una reacción inmunológica adversa, mediada por inmunoglobulina E (IgE) y no IgE, a diferentes proteínas del trigo. Dependiendo de la vía de exposición al alérgeno y los mecanismos inmunológicos de base, la alergia al trigo puede clasificarse en cuatro categorías principales [4], a saber:

- Alergia alimentaria clásica: afecta la piel y el tracto gastrointestinal o respiratorio
- Anafilaxia inducida por el ejercicio.
- Asma ocupacional (asma de panadero) y rinitis
- Urticaria de contacto

1.3 Sensibilidad al gluten no celíaca

Los pacientes en los que se han descartado la enfermedad celíaca y la alergia al trigo (AT) mediada por IgE, pero cuyos síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales se resuelven con una dieta sin gluten (DSG), tienen una “*sensibilidad al gluten no celíaca*” (SGNC) [5]. Pese a que es frecuente que los pacientes relaten una mejoría sustancial de los síntomas al adoptar una DSG, los resultados de los ensayos clínicos (que comparan gluten y placebo) han sido hasta ahora contradictorios [6–10], arrojando incertidumbre en cuanto a la verdadera frecuencia de este síndrome.

En este momento, la única forma de detectar una sensibilidad específica a determinados alimentos (no disponiéndose de una prueba mecánica específica) es realizar pruebas cruzadas doble ciego controladas con placebo, de exposición a alimentos, utilizando proteínas de trigo mínimamente contaminadas con otros inductores de síntomas, como fructosanos. Sin embargo, ese tipo de pruebas de provocación no están exentas de un efecto nocebo, un fenómeno normal que deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados [8,9]. Entre otros posibles factores alimentarios u otros factores concomitantes que pueden inducir síntomas se encuentran los carbohidratos (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, FODMAP, por su sigla en inglés) y algunas proteínas del trigo como los inhibidores de la amilasa/tripsina (IAT). Además, como todavía no hay pruebas concretas de que el gluten sea responsable de los síntomas o del mecanismo preciso involucrado, algunos autores creen que sería más apropiado utilizar términos como “hipersensibilidad al trigo no celíaca” o “síndrome de intolerancia al trigo” [11,12].

2 Cascadas y puntos clave en el diagnóstico y tratamiento

2.1 Cascadas de la WGO

Lo que busca la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) es orientar a los profesionales de la salud en el mejor manejo de la enfermedad celíaca y otros trastornos relacionados con el gluten (TRG, por sus siglas en inglés), ofreciendo un documento conciso con recomendaciones basadas en la evidencia más reciente y que es el resultado de nuestro proceso de consenso de expertos a nivel mundial, basado en las mejores prácticas actuales.

En sus cascadas de diagnóstico y tratamiento, las directrices de la WGO ofrecen un enfoque que tiene en cuenta el contexto y el aprovechamiento de los recursos. Para poder aplicar un enfoque normalizado que sirva a nivel mundial, la epidemiología y el entorno clínico tendrían que ser comparables en todas partes del mundo, y tendría que disponerse de todo el espectro de pruebas de diagnóstico y opciones de tratamiento médico. Este no es el caso: ni la epidemiología ni la disponibilidad de recursos para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad celíaca y los TRG son lo suficientemente uniformes en todo el mundo como para respaldar un único enfoque que se pueda considerar como el “patrón oro”. Es por eso que esta guía mundial de la WGO incluye una serie de cascadas con distintas opciones que consideran el contexto como los recursos diagnósticos y terapéuticos de los TRG. Como tales, las Cascadas de la WGO buscan ser un complemento “global”, más que reemplazar las directrices sí consideradas “patrón oro” que han sido elaboradas por los grupos regionales y las sociedades de cada país. En el Apéndice se presenta una lista de las actuales directrices “patrón oro”.

Debido a la falta de datos suficientes sobre la SGNC y la alergia al trigo, los autores de esta guía consideran que en la actualidad no es posible elaborar cascadas para esas entidades.

Cascadas de la WGO: conjunto jerárquico de opciones diagnósticas, terapéuticas y de manejo para enfrentar el riesgo y la enfermedad, clasificadas según los recursos disponibles.

Las directrices y las cascadas de la WGO buscan resaltar las opciones de manejo apropiadas, considerando el contexto y los recursos para todas las áreas geográficas, independientemente de si se consideran “en desarrollo”, “semi-desarrolladas” o “desarrolladas”. Las cascadas de la WGO tienen en cuenta el contexto, algo que no necesariamente se define solo por la disponibilidad de recursos.

2.2 Cascada para el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Se debe desaconsejar enfáticamente el diagnóstico basado solo en la “evaluación clínica” y la mejora tras una dieta sin gluten. Eso ha sido una fuente de diagnósticos equivocados y puede ser útil tan solo en unos pocos pacientes de la población general (aquellos con enfermedad celíaca clásica que tienen signos y síntomas de malabsorción) y en áreas con recursos extremadamente limitados. Sin embargo, en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca, enteropatía no relacionada con el gluten, síndrome de intestino irritable o mejora de los síntomas “por pura casualidad” (por ejemplo, después de una infección intestinal) esta estrategia podría causar confusión y llevar a un diagnóstico incorrecto de enfermedad celíaca. De hecho, una dieta sin gluten puede producir un efecto inespecífico debido a modificaciones dietéticas que no dependen del gluten, disminución de los niveles de FODMAP o un “efecto placebo”.

Como pruebas de primera línea para pacientes sintomáticos y asintomáticos, los expertos sugieren utilizar IgA antitransglutaminasa tisular (anti-tTG) + IgA total. Sin embargo, para confirmar una primera prueba positiva, o en el caso de títulos de IgA tTG que estén en el límite, se recomienda hacer más análisis. Otros inmunoensayos que se consideran buenas pruebas incluyen los anticuerpos antiendomiso (AAE) y una prueba positiva ya sea de IgA-

transglutaminasa 2 (TG2) o de anticuerpos IgG antipéptidos de gliadina desaminados (anti-DGP, por su sigla en inglés). Agregar la combinación de IgG-DGP e IgA-TG2 resulta particularmente útil para detectar pacientes con EC con deficiencia de IgA. Está descrito que utilizando IgG-DGP se puede detectar algunos pacientes más con suficiencia de IgA que no se detectan con las pruebas de IgA-TG2. Para algunos autores es mejor realizar IgA-tTG + IgG-DGP - dos pruebas que se basan en antígenos diferentes - que realizar dos pruebas que se basen en el mismo autoantígeno (IgA-tTG + IgA-AAE).

Tabla 1 Cascada de opciones para diagnosticar la enfermedad celíaca teniendo en cuenta los recursos

Nivel de recursos	Cascada de opciones diagnósticas
Patrón oro	<p>Anamensis y examen físico</p> <p>Anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca: valoración y biopsia intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IgA anti-tTG o IgA anti-AAE, e IgA total para descartar un déficit de IgA ● En caso de deficiencia selectiva de IgA, se deben usar pruebas basadas en IgG: anti-DGP, anti-tTG o AAE (las dos últimas son muy sensibles, pero tienen una menor especificidad) ● Las biopsias intestinales siempre resultan necesarias si los anticuerpos son bajos o negativos, y si no hay signos/síntomas de malabsorción. Sin embargo, es común que se presenten dificultades en el diagnóstico histológico, con hallazgos característicos, pero no específicos ● En ciertas situaciones, se pueden omitir las biopsias tras analizar los pros y los contras con un médico especialista en enfermedad celíaca. ESPGHAN ha sugerido un título muy alto de tTG-IgA (> 10 veces el límite superior normal), AAE positivo en una segunda muestra de sangre, signos de malabsorción
Recursos medianos	<p>Anamnesis y examen físico</p> <p>Evaluación de anticuerpos como única herramienta de diagnóstico: cuando no se puede hacer endoscopia o no se dispone de patólogos capacitados; hay que considerar los niveles de titulación</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IgA anti-tTG e IgA total constituyen la estrategia más apropiada y rentable en pacientes en los que se sospecha enfermedad celíaca ● En pacientes con deficiencia de IgA, se recomienda realizar una prueba basada en IgG (anti-DGP, anti-tTG, AAE) ● En pacientes con la prueba serológica de anti-tTG positiva, en un medio en el que no se puede realizar histología, la probabilidad de enfermedad celíaca puede aumentar aún más con una prueba de confirmación (anti-DGP, AAE) en una segunda muestra de sangre ● No hay que olvidar la posibilidad de anti-tTG falsos positivos de bajo título en pacientes con enfermedad tiroidea o hepática. ● Biopsias intestinales como la única herramienta,* en medios en los que se puede conseguir examen de anatomía patológica (quizás lejos), pero los laboratorios clínicos no alcanzan los estándares requeridos ● Hay ciertos errores típicos en el diagnóstico histológico que son frecuentes y que los patólogos no expertos deben considerar al evaluar las biopsias. Los hallazgos son característicos, pero no patognomónicos.

Nivel de recursos	Cascada de opciones diagnósticas
	<ul style="list-style-type: none"> • La estrategia debe combinarse con la demostración de mejoría clínica después de introducir una dieta sin gluten. • Si no hay mejoría clínica tal vez haya que hacer una segunda biopsia. • Se debe realizar una prueba de gluten posteriormente, para confirmar las biopsias, especialmente si se hizo el diagnóstico en niños pequeños, en los que son frecuentes otros tipos de enteropatías.
Recursos exactos	<p>Anamensis y examen físico</p> <p>Evaluación de anticuerpos como única herramienta diagnóstica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comenzar con la prueba de IgA anti-tTG • Si los resultados son negativos y se sigue sospechando enfermedad celíaca, añadir - de ser posible - IgA total o DGP-IgG

Notas

* Las diferencias regionales pueden ser importantes, por ejemplo, cuando se considera el esprúe tropical.

- El rendimiento de IgG e IgA anti-DGP es similar al de IgA anti-tTG en pacientes sintomáticos.
- La IgA anti-tTG es más sensible, pero menos específica que la IgA de AAE.
- Un título alto de anticuerpos es más probable que sea diagnóstico.

Anti-tTG: anticuerpos contra la transglutaminasa-2 tisular; IgA AAE: anticuerpos IgA antiendomisiales; anti-DGP: anticuerpos contra péptidos de gliadina desaminados.

2.3 Cascada para el manejo de la enfermedad celíaca

Tabla 2 Cascada con opciones sensibles a los recursos para el tratamiento de la enfermedad celíaca

Nivel de recursos	Cascada de opciones
Patrón oro	<p>Evaluación clínica (inclusive pruebas de laboratorio) + entrevista dietética con dietista</p> <p>Pruebas serológicas y biopsias de la mucosa intestinal</p> <p>Instrucciones sobre la dieta - dieta sin gluten estricta y de por vida – controles periódicos de la dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilitar que el paciente se integre a grupos de apoyo para pacientes celíacos con experiencia reconocida • Seguimiento* de control que incluya pruebas de anticuerpos: cada 3 a 6 meses en el primer año y luego una vez al año en pacientes estables que responden a la dieta sin gluten. • El papel de las biopsias repetidas en el período de seguimiento sigue en discusión y no se recomienda repetirlas universalmente. Las biopsias repetidas deben considerarse obligatorias para los pacientes seronegativos. Se recomiendan repetir las biopsias en los pacientes en los que persisten los síntomas pese a una dieta estricta sin gluten
Recursos medianos	<p>Evaluación clínica (incluso con pruebas de laboratorio) + entrevista con dietista con experiencia (si hubiere disponible) para revisar la dieta</p> <p>Pruebas serológicas – IgA anti-tTG e IgA anti DGP para controlar el daño a la mucosa y la ingesta de gluten</p>

Nivel de recursos	Cascada de opciones
	<p>Instrucciones sobre la dieta - dieta sin gluten de por vida y estricta, control periódico de la dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Facilitar que el paciente se integre a grupos de apoyo para pacientes celíacos con experiencia reconocida ● Seguimiento* de control: a demanda en el primer año. ● Se deben considerar las biopsias duodenales después de una prueba de gluten en aquellos en los que la serología es negativa en el momento del diagnóstico para confirmar la enfermedad celíaca ● También se puede considerar la realización de biopsias en pacientes con síntomas persistentes.
Recursos escasos	<p>Evaluación clínica (incluso con pruebas de laboratorio, de ser posible) + entrevista con médico o dietista con experiencia (si hubiere disponible) para revisar la dieta</p> <p>Instrucciones sobre la dieta: dieta sin gluten de por vida y estricta - seguimiento dietético cuando sea posible</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Facilitar que el paciente se integre a grupos de apoyo para pacientes celíacos con experiencia reconocida ● Seguimiento de control*: a demanda y según los síntomas.

Anti-tTG: anticuerpos contra la transglutaminasa tisular; DGP: péptidos de gliadina desaminados; IgA: inmunoglobulina A.

* Seguimiento:

- El obstáculo más importante para poner en práctica las recomendaciones es la poca conciencia de la enfermedad celíaca que suelen tener los pacientes y los médicos.
- Entre los gastroenterólogos, existe la sensación de que la enfermedad celíaca no requiere seguimiento por parte de un médico especializado una vez que se ha hecho el diagnóstico, y que puede considerarse una afección menor comparado con la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y el síndrome de intestino irritable (SII).

2.4 Puntos clave

- El **gluten** y las proteínas relacionadas con el gluten que se encuentran presentes en el trigo, el centeno, la cebada y la avena (en este último caso cuando no se ha evitado la contaminación con el trigo) son el desencadenante externo que provoca la enfermedad celíaca. La enfermedad celíaca ocurre casi exclusivamente en pacientes que expresan el antígeno de leucocitos humanos del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) clase II, la subregión DQ 2 (HLA-DQ2) y las moléculas HLA-DQ8.
- La incidencia ha ido en aumento en los últimos 20 años.
- La prevalencia de la enfermedad celíaca en la población varía entre aproximadamente uno de cada 100 y uno de cada 300 personas en la mayor parte del planeta.
- La mayor incidencia de seroconversión de la enfermedad celíaca es entre los 12 y los 36 meses de edad.

Los parientes de primer grado y, en menor medida, de segundo grado tienen un mayor riesgo de enfermedad celíaca (aproximadamente el 70% de los familiares de primer grado son HLA-DQ2 positivos y/o HLA-DQ8 positivos, contra 30– 35% en la población general). La presentación clínica de la enfermedad celíaca varía ampliamente, y el inicio de la enfermedad o los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento de la vida. Muchos pacientes con enfermedad celíaca tienen pocos síntomas gastrointestinales o se presentan con manifestaciones extraintestinales, mientras que una minoría de pacientes tiene malabsorción (enfermedad celíaca clásica). Los pacientes con enfermedad celíaca sintomática parecen tener un mayor

riesgo de complicaciones, incluida la muerte, en comparación con la población general. Sin embargo, esta mayor tasa de complicaciones importantes parece resolverse después de 3 a 5 años de una dieta estrictamente libre de gluten. No se conoce bien cuál es el riesgo de casos de enfermedad celíaca asintomática que solo se detectan por la serología.

Los hallazgos diagnósticos clave incluyen:

- Alteraciones histopatológicas características en las biopsias de la mucosa intestinal, entre las que se incluyen linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y diversos grados de atrofia vellositaria.
- Evidencia de que la enteropatía del intestino delgado depende del gluten, lo que se puede demostrar mediante la presencia de anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca y/o una mejoría clínica y/o histológica en respuesta a una dieta sin gluten.

Las pruebas serológicas pueden:

- Confirmar la enfermedad celíaca en pacientes con enteropatía característica
- Identificar pacientes en los que se justifica realizar una biopsia
- Estudiar a los pacientes que presenten un mayor riesgo de enfermedad
- Ayudar a diagnosticar la enfermedad celíaca en algunos casos sospechosos.

Tratamiento:

Los pacientes con enfermedad celíaca no deben ingerir productos que contengan trigo, centeno o cebada. Los pacientes generalmente tienen que seguir una dieta de la que se elimine estrictamente el gluten por el resto de sus vidas. Si bien teóricamente el individuo celíaco podría consumir avena, es frecuente que ésta esté contaminada con trigo; a menudo no se consigue avena pura, no contaminada con gluten. Hay algunos pacientes con enfermedad celíaca que también puede presentar intolerancia a la avena pura, pero se trata de un subgrupo pequeño (menos del 5%) por lo que no se recomienda una dieta sin avena, al menos durante los primeros 3 meses de tratamiento.

3 Epidemiología

La enfermedad celíaca es frecuente en todo el mundo y su prevalencia ha aumentado significativamente en los últimos 20 años [13]. Ha habido un aumento importante en el diagnóstico de casos nuevos de enfermedad celíaca, en parte gracias a la mejora de las herramientas de diagnóstico y a que se hace un examen más exhaustivo de los individuos considerados de alto riesgo de padecer el trastorno [14]. La enfermedad celíaca todavía representa un iceberg estadístico, siendo muchos más los casos no diagnosticados que los diagnosticados [15–17].

- La prevalencia en los países occidentales es de alrededor del 1% de la población general, pero está aumentando sustancialmente en otras partes del mundo.
- Los informes varían en cuanto a la predominancia de la enfermedad entre mujeres y hombres; los estudios prospectivos poblacionales informan razones de 1:3 a 1,5:1.
- Ahora se sabe que la enfermedad celíaca afecta a individuos de todas las edades, incluidos los ancianos; más del 70% de los pacientes nuevos se diagnostican por encima de los 20 años [18].
- El riesgo de tener enfermedad celíaca es mucho mayor en los familiares de primer grado (hasta un 10%) y menor en los familiares de segundo grado, en personas con diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas [16].
- Pueden producirse manifestaciones clínicamente graves durante el embarazo o durante el puerperio en hasta el 17% de las pacientes [19].

3.1 La emergencia mundial de la enfermedad celíaca

Los primeros estudios epidemiológicos consideraban a la enfermedad celíaca como una enfermedad de individuos de ascendencia caucásica, localizada principalmente en Europa y América del Norte [20]. Sin embargo, al realizarse estudios en otras áreas del mundo se observó una prevalencia similar de enfermedad celíaca. [21–23]. La prevalencia del trastorno globalmente es del 1%, pero se han observado grandes variaciones entre los países [17].

- La prevalencia de la enfermedad celíaca en las poblaciones de bajo riesgo en el mundo en desarrollo es 0,14–5,7%, mientras que en las poblaciones de alto riesgo es 1,2–55% [24].
- Algunos de estos estudios han detectado enfermedad celíaca en descendientes de americanos originarios o afroamericanos [25].
- Los informes recientes han demostrado que la enfermedad celíaca es un trastorno común en el norte de África [26], en Medio Oriente [17], India [27] y Pakistán [28].
- En el África intertropical, la enfermedad celíaca se ha notificado especialmente en Djibouti y Sudán [29–31]. Un bajo nivel de conciencia sobre la enfermedad, la falta de herramientas diagnósticas y una menor exposición al gluten debido a diferencias en la dieta podrían explicar la incidencia aparentemente menor de la enfermedad celíaca en el África subsahariana. No se dispone de datos locales de seroprevalencia.
- Los informes provenientes de China demuestran que tanto los alelos HLA-DQ que predisponen a la enfermedad celíaca como la enfermedad celíaca no son raros al menos en las provincias de Jiangsu y Zhejiang [32].

En resumen, es probable que la distribución mundial de alimentos que contienen gluten, genotipos predisponentes y factores involucrados en la patogenia de la enfermedad celíaca sean responsables de la aparición generalizada y casi universal del trastorno.

- Un estudio multicéntrico en Europa ha confirmado una prevalencia del 1%, con cierta variabilidad entre los diferentes países.
- Un metaanálisis de estudios de Asia sugiere que la enfermedad celíaca no es infrecuente en Asia y que la seroprevalencia y la prevalencia de la enfermedad celíaca en Asia son del 1,6% y el 0,5%, respectivamente [33].
- Un estudio epidemiológico reciente en amerindios del norte de Argentina (comunidad de Tobas) que asistía a una misión de salud multidisciplinaria detectó enfermedad celíaca (2,2%) o autoinmunidad persistente (2%) en individuos con el haplotipo predisponente HLA-DQ8 [34].
- La mayor prevalencia de enfermedad celíaca en el mundo se ha identificado en una población específica del Sahara Occidental, con un 5,6%, casi diez veces más que en la mayoría de los países europeos. La población también mostró una de las frecuencias más altas de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 y un consumo muy alto de gluten [35].
- Otros estudios han demostrado un aumento del número de casos nuevos de enfermedad celíaca en un período específico en una población determinada (la incidencia) (en América del Norte y Europa) [13,36].

Tabla 3 Prevalencia de la enfermedad celíaca en diferentes partes del mundo.

	País	Prevalencia	Comentarios
África	Burkina Faso	0	El consumo de trigo es despreciable.
	Libia	0,8%	
	Sahara	5,6%	Alto nivel de genotipos de susceptibilidad, HLA-DQ2 y HLA-DQ8, muy alto consumo de gluten.

	País	Prevalencia	Comentarios
	África sub sahariana	n/a	Series breves en Djibouti, Sudán. No se conoce la incidencia real: falta de conciencia y capacidad diagnóstica; cereales básicos mayormente libres de gluten y una frecuencia mucho menor de los genes predisponentes relacionados con HLA que en los países occidentales
	Túnez	1 : 18–1 : 335	
	Zambia	1 : 18–1 : 335	
Americas	Argentina	1 : 67–1 : 681	Comunidad toba Alto nivel de genotipo de susceptibilidad HLA-DQ8.
	Brasil	1,66 : 1000	
	Canadá	0.9%	
	Chile	1 : 67–1 : 681	
	Colombia	1 : 67–1 : 681	
	México	1 : 67–1 : 681	
	EUA	1 : 100–200	
Europa	Bielorusia	n/a	
	Bulgaria	2,65%	Pacientes con DM dependiente de insulina
	Croacia	1 : 519	
	República Checa	1 : 218	
	Dinamarca	6,9 : 100,000	
	Estonia	0,34%	
	Finlandia	2%	
	Francia	1 : 250	
	Alemania	0,9%	
	Grecia	0,18% 8,6%	Adultos Niños con DM dependiente de insulina
	Hungría	1 : 166	
	Irlanda	1 : 300	
	Italia	1 : 106	
	Letonia	0,35–0,49%	
	Países Bajos	1 : 198	
	Noruega	1 : 262	Bajo consumo de trigo, baja frecuencia de HLA-DQ2
	Polonia	1 : 404	En niños
	Portugal	1 : 134	
	Rumania	3,9%	Pacientes con DM dependiente de insulina
	Rusia	n/a	
	España	1 : 118	
	Suecia	1 : 190	
	Suiza	1 : 132	
	RU	1 : 100	
	Ucrania	n/a	
Medio Oriente	Egipto	0,5%	

País	Prevalencia	Comentarios
Irán	1 : 100	Varios estudios han comunicado prevalencias similares a las de Europa occidental en Irán y otros países del Medio Oriente
Kuwait	1 : 18	Diarrea
Turquía	1 : 87	Adultos de Anatolia: 1 : 100
Arabia Saudita	12 : 100	Diabetes tipo 1
Siria	1.5 : 100	
Yemen	1 : 18	Diarrea crónica
Asia, Sur y Este de Asia, Australasia		
Australia	1 : 82–1 : 125	
India	0,3–1,04%	Población general; prevalencia mayor en el norte de la India
Japón	1 : 20.000	Bajo consumo de trigo, baja frecuencia de HLA-DQ2.
Indonesia, Corea, Malasia, Singapur, Islas Pacíficas más pequeñas	n/a	
Kazajstán	n/a	

DMDI: diabetes mellitus dependiente de insulina; n/a = no disponible.

La proporción de casos diagnosticados y no diagnosticados de enfermedad celíaca varía de un país a otro (uno a dos en Finlandia, uno a 10 en los Estados Unidos, Argentina y Alemania) [15,21,37,38]. Esto sugiere que la mayoría de los casos de enfermedad celíaca no se detectarán sin un tamizaje activo.

Existe una necesidad urgente de aumentar la conciencia entre los pediatras y médicos de atención primaria sobre la gran diversidad de manifestaciones clínicas y el papel de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. En Irlanda del Norte y Finlandia se ha demostrado que eso ayudó mucho a aumentar el diagnóstico en esos países [39,40].

No hay diferencias sustanciales entre las proporciones de pacientes sintomáticos y pacientes detectados en el tamizaje (en su mayoría con un fenotipo subclínico) en ninguno de los países o áreas geográficas en las que se han realizado estudios epidemiológicos.

3.2 Genética

El papel específico de los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1 en la presentación de los péptidos del gluten como antígenos hace que el locus MHC HLA sea el factor genético más importante en el desarrollo de la enfermedad celíaca. La enfermedad celíaca se asocia con HLA-DQ2 y -DQ8; HLA-DQ2 está presente en aproximadamente el 95% de los pacientes con enfermedad celíaca de ascendencia del norte de Europa, mientras que el resto son portadores de HLA-DQ8 [41]. Análisis recientes han demostrado que las moléculas HLA de clase I también están asociadas con la enfermedad celíaca [42,43].

La frecuencia de los haplotipos HLA-DQ de alto riesgo para la enfermedad celíaca muestra variaciones entre las poblaciones [42], y esto puede estar relacionado con diferencias en la prevalencia de la enfermedad celíaca: existen diferencias marcadas entre los grupos de riesgo de HLA; el riesgo llega a ser hasta seis veces mayor en los grupos de alto riesgo (haplotipo

HLA DR3-DQ2, especialmente homocigotos) en comparación con los grupos de bajo riesgo (DR4-DQ8) [44].

- La presencia de alelos de riesgo HLA es un factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad celíaca (<1% de los pacientes carecen de DQ2 y DQ8) [45,46].
- La investigación sugiere que, pese a ser fundamentales para la patogenia de la enfermedad celíaca, los haplotipos de HLA por sí solos confieren aproximadamente del 35 al 40% del riesgo genético [42,47].
- Las pruebas de tipificación de HLA tienen un alto valor predictivo negativo, y la ausencia de HLA-DQ2/-DQ8 descarta la presencia de enfermedad celíaca en individuos susceptibles [44,47].
- Las regiones genómicas adicionales no HLA identificadas como asociadas con la enfermedad celíaca parecen explicar un 32% adicional de la heredabilidad genética (25,5% para MHC HLA y 6,5% para no HLA, calculada en la escala de propensión usando 1% de prevalencia) [42].
- En términos generales, la presencia de gluten en la dieta es un factor necesario; no hay enfermedad celíaca sin gluten, ni siquiera habiendo una predisposición genética.

Las pruebas de HLA se recomiendan en las siguientes situaciones:

- Una prueba de HLA negativa es útil para descartar la posibilidad de enfermedad celíaca.
- En individuos con un diagnóstico incierto de enfermedad celíaca: serología negativa, pero histología que sugiere enfermedad celíaca; en estos casos las pruebas de HLA son útiles solo si son negativas. Si la serología es positiva y los hallazgos histológicos son negativos, lo más probable es que las pruebas de HLA sean positivas.
- Con el fin de distinguir a los hermanos, para saber a quienes se puede tranquilizar diciéndoles que es poco probable que desarrollen la enfermedad celíaca, y a quienes hay que controlar para detectar la aparición de la enfermedad.
- En individuos con otras enfermedades autoinmunes y algunos trastornos genéticos que habría que estudiar en busca de enfermedad celíaca (por ejemplo, tiroiditis autoinmune).

3.3 Factores ambientales

- El gluten es esencial para el desarrollo de la enfermedad celíaca.
- Los ensayos controlados aleatorios no han confirmado, como se suponía anteriormente, que la introducción temprana de gluten (<5 meses de edad) o posterior (a los 12 meses de edad) pueda reducir el riesgo de enfermedad celíaca [48–50]. Todavía no se ha dilucidado si importa o no la cantidad de gluten que se recibe en una edad temprana [51]. La duración de la lactancia materna (exclusiva, total o en el momento de la introducción del gluten) tampoco entraña una reducción del riesgo de desarrollar enfermedad celíaca [48–50,52].
- La pérdida de tolerancia al gluten puede ocurrir en cualquier momento de la vida como consecuencia de otros factores desencadenantes, aparte del gluten.

4 Historia clínica y síntomas clave

El reciente aumento en el número de pacientes a los que se diagnostica enfermedad celíaca se correlaciona con el hecho que los médicos son ahora más conscientes del amplio espectro de manifestaciones clínicas y lo variada que puede ser la presentación de este trastorno [3,35,38,53,54]. También está relacionado con el desarrollo y la disponibilidad regional de pruebas de tamizaje exactas, así como un aumento genuino de la incidencia. [35,36].

En la clínica se ve una amplia gama de síntomas. Aquí seguimos las “definiciones de Oslo” para la enfermedad celíaca [3].

4.1 Enfermedad celíaca clásica

Los pacientes con enfermedad celíaca clásica presentan signos y síntomas de malabsorción, como diarrea, esteatorrea, anemia por deficiencia de hierro y pérdida de peso o alteraciones del crecimiento [3].

Adultos - signos y síntomas

- Diarrea crónica (antes considerada el síntoma más común)
- Pérdida de peso
- Anemia ferropénica (por deficiencia de hierro)
- Distensión abdominal por hinchazón
- Malestar y fatiga.
- Edema (hipoproteinemia)
- Osteoporosis

Niños - signos y síntomas

- Niño que no medra, adelgazamiento, retardo pondoestatural
- Vómitos
- Diarrea crónica
- Distensión abdominal por hinchazón
- Anemia por deficiencia de hierro
- Pérdida muscular
- Edema (hipoproteinemia).
- Irritabilidad y descontento.

4.2 Enfermedad celíaca no clásica

En la enfermedad celíaca no clásica, los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales inespecíficos sin signos de malabsorción o con manifestaciones extraintestinales (sin síntomas gastrointestinales) [3,55]. La prevalencia de la enfermedad celíaca no clásica es alta en el mundo occidental; los pacientes presentan principalmente anemia por deficiencia de hierro inexplicable.

Adultos y niños - signos y síntomas

La presentación puede ser monosintomática u oligosintomática, o puede haber síntomas de baja intensidad.

- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Crisis celíaca (síndrome similar al cólera) [56]
- Fatiga crónica, falta de energía.
- Estreñimiento crónico en niños.
- Migraña crónica
- Manifestaciones dermatológicas (como erupción cutánea, psoriasis, ampollas)
- Neuropatía periférica
- Hipertransaminasemia crónica inexplicable [57]
- Deficiencia de ácido fólico
- Reducción de la densidad ósea
- Infertilidad inexplicable
- Pubertad tardía, menarquia tardía/menopausia temprana
- Aborto espontáneo, parto prematuro o recién nacido pequeño para la edad gestacional, sin explicación
- Defectos del esmalte dental.
- Dispepsia, saciedad precoz, anorexia.
- Depresión y ansiedad, mal humor e irritabilidad.

- Deficiencia de vitamina B₁₂

4.3 Enfermedad celíaca asintomática

Muchos pacientes, especialmente aquellos a los que se hace el diagnóstico durante el tamizaje, no declaran síntomas ni siquiera al hacerles preguntas detalladas y a pesar de la presencia de lesiones intestinales características. La supresión del gluten de la dieta a menudo mejora la calidad de vida, aun en pacientes que se consideraban asintomáticos en el momento del diagnóstico [58]. Esto apoya la continuación de la restricción dietética a largo plazo [59].

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

Los estudios de las familias han demostrado que casi el 50% de los pacientes con enfermedad celíaca recién diagnosticados tienen una evolución clínica asintomática [60]. Por lo tanto, es probable que la mitad de la población no diagnosticada tenga esta forma clínica asintomática. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad “asintomática” reportan una “nueva normalidad” después de comenzar una dieta sin gluten, y la mayoría de ellos mantiene la dieta [61].

5 Diagnóstico de enfermedad celíaca

5.1 ¿Por qué es difícil diagnosticar la enfermedad celíaca?

- Además de haber un amplio espectro de características clínicas, éstas pueden variar a lo largo de la vida del paciente.
- Los síntomas pueden superponerse con los síntomas del síndrome del intestino irritable.
- Los pacientes pueden tener principalmente manifestaciones extraintestinales, o incluso ningún síntoma.
- Existe una falta de conciencia sobre la enfermedad celíaca entre los médicos (y pacientes).
- Algunas áreas geográficas, como el África intertropical carecen de capacidades de diagnóstico.

También hay varios “mitos”, tales como:

- La enfermedad celíaca es rara.
- La enfermedad celíaca se da:
 - Solo en caucásicos
 - Principalmente en Europa y Estados Unidos.
 - Solo en la infancia.
 - Solo en pacientes con diarrea crónica.
- La enfermedad celíaca se puede curar después de (un período de) tratamiento.
- La enfermedad celíaca es un trastorno leve y “el problema desaparece una vez que se ha realizado el diagnóstico y se ha suprimido el gluten de la dieta”.

En adultos y niños, el diagnóstico de enfermedad celíaca se basa en la presencia de autoanticuerpos positivos específicos para la enfermedad celíaca y biopsias intestinales diagnósticas concomitantemente [15].

En pacientes sintomáticos con signos de malabsorción (enfermedad celíaca clásica), se ha sugerido que la presencia de títulos elevados (10×) de autoanticuerpos (anti-transglutaminasa) confirmados por pruebas de autoanticuerpos positivos (AAE o DGP) en una segunda muestra de sangre sería suficiente para diagnosticar enfermedad celíaca, sin realizar biopsias intestinales. Es algo a considerar después de analizar los pros y los contras con un médico experto en el tema [62].

- La mayoría de los pacientes no necesitan una segunda biopsia (postratamiento) para poder establecer el diagnóstico, si la serología diagnóstica inicial es positiva y si responden satisfactoriamente a una dieta sin gluten. No existe consenso entre los expertos o las directrices con respecto a esta declaración [63,64].
- Las segundas biopsias deben reservarse para pacientes en los que las primeras biopsias y las pruebas serológicas no hayan sido concluyentes (por ejemplo, enteropatía seronegativa) o para pacientes que no responden a pesar de seguir estrictamente una dieta sin gluten [65].
- La prueba de provocación con gluten, en la que se reintroduce gluten puro o alimentos que contienen gluten, debe reservarse para pacientes que han comenzado con una dieta sin gluten pero cuyo diagnóstico era dudoso [66,67].

Tabla 4 Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Pacientes sintomáticos	Poblaciones de alto riesgo	Endoscopia y hallazgos histológicos incidentales
<p>↓ SEROLOGÍA</p> <p>Serología negativa → ¿Otro diagnóstico?</p> <p>Serología positiva → BIOPSIA</p> <p>Biopsia positiva → Enfermedad celíaca</p> <p>Biopsia negativa</p> <p>↓</p> <p>— Reevaluación — HLA-DQ2 y -DQ8 — ¿Otro diagnóstico?</p>	<p>↓ SEROLOGÍA</p> <p>Serología negativa → <u>Enfermedad celíaca improbable</u></p> <p>Serología positiva → BIOPSIA</p> <p>Biopsia negativa</p> <p>Biopsia positiva</p> <p>→ <u>Enfermedad celíaca improbable</u></p> <p>→ Enfermedad celíaca</p>	<p>↓ SEROLOGÍA</p> <p>Serología positiva → Enfermedad celíaca</p> <p>Serología negativa → Prueba HLA-DQ2 y -DQ8</p> <p>Prueba HLA negativa</p> <p>Prueba HLA positiva</p> <p>↓</p> <p>→ ¿Otro diagnóstico?</p> <p>— Reevaluación — Considerar otras pruebas serológicas</p>

Fuente: adaptado de Kelly y col., *Gastroenterology* 2015 [64].

5.2 ¿Qué pacientes hay que estudiar?

Una revisión reciente [68] sugiere que, aun cuando la enfermedad celíaca cumple con varios criterios de la OMS para el tamizaje masivo, todavía faltan pruebas suficientes del beneficio de esa estrategia, y en la actualidad se considera que lo adecuado es aplicar una estrategia proactiva de detección de casos en grupos de alto riesgo.

5.2.1 Pacientes con manifestaciones clínicas que sugieren enfermedad celíaca

- Diarrea crónica o intermitente (por ejemplo, SII)
- Anemia por deficiencia de hierro
- Retardo pondoestatural - Niño que no medra
- Adelgazamiento
- Alteración del crecimiento
- Pubertad tardía
- Amenorrea primaria o secundaria
- Fatiga persistente

- Dermatitis herpetiforme, tipo erupción
- Fractura por un traumatismo banal/osteopenia/osteoporosis
- Infertilidad
- Ataxia
- Incremento inexplicable de las transaminasas.

5.2.2 Entidades asociadas con un mayor riesgo de enfermedad celíaca

- Diabetes mellitus tipo 1
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Enfermedad hepática autoinmune
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA)
- Niveles elevados de aminotransferasa sérica sin explicación

Nota: estas condiciones pueden no estar relacionadas patogénicamente con la enfermedad celíaca, pero la alta prevalencia de casos hace que sea necesario realizar pruebas serológicas a los pacientes.

5.2.3 Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celíaca

- Se debe hacer tamizaje de todos los familiares de primer grado, buscando enfermedad celíaca.
- Aproximadamente el 7-10% de los familiares de primer grado pueden desarrollar enfermedad celíaca, y el riesgo varía considerablemente según sea su relación con el paciente índice.
- El riesgo de tener enfermedad celíaca es más alto en los hermanos (9%), seguido por la descendencia (8%) y los padres (3%). Si bien las hermanas y las hijas del paciente índice tienen el mayor riesgo de tener enfermedad celíaca (una de cada siete y una de cada ocho, respectivamente), el riesgo es de uno de cada 13 hijos de sexo masculino, uno de cada 16 en hermanos de sexo masculino, una de cada 32 madres, y uno de cada 33 en padres. El riesgo de tener enfermedad celíaca es mayor en los familiares de segundo grado (2,3%) de los pacientes, en comparación con la población general [69].
- Tipificación HLA para todos los familiares de primer grado; no realizar ningún estudio adicional en aquellos que son negativos para HLA-DQ2/8. El riesgo de los casos positivos para HLA-DQ2 /-DQ8 varía según los alelos presentes; el riesgo es más alto en individuos que son homocigotos para DQ2. Se estima que la seroconversión anual acumulada hacia anticuerpos positivos es menos del 1%; la incidencia es más alta entre los 12 y 36 meses [44].

5.3 Diferencias en los criterios diagnósticos de la enfermedad celíaca

Los criterios diagnósticos para la enfermedad celíaca pueden diferir en algunas partes del mundo debido a varios factores.

- Los títulos de corte para la mayoría de las pruebas serológicas se basan en datos obtenidos en poblaciones caucásicas. Los títulos de corte para determinar que una prueba es positiva, la sensibilidad y especificidad pueden variar con la edad, el origen étnico y la región de residencia.
- Si bien la enfermedad celíaca es la causa predominante de anomalías vellositarias en las poblaciones caucásicas, en muchos países del espíru tropical, las infecciones parasitarias y las enfermedades inmunoproliferativas del intestino delgado también son causas importantes de anomalías vellositarias.

5.4 Pruebas de diagnóstico

5.4.1 Endoscopia en pacientes con sospecha de enfermedad celíaca

Aunque la endoscopia no es lo suficientemente sensible ni específica [70] para detectar la enfermedad celíaca, los siguientes hallazgos [71] en la endoscopia deberían suscitar una sospecha:

- Festoneado de los pliegues duodenales
- Formación de fisuras en los pliegues y un patrón de mosaico en la mucosa
- Aplanamiento de los pliegues
- Disminución del número de pliegues, tamaño y/o desaparición de los pliegues al hacer la insuflación máxima
- Ausencia de vellosidades al observarse con aumento
- Aspecto granular del bulbo duodenal.

Siempre se deben obtener biopsias de la mucosa intestinal cuando se observa cualquiera de las características endoscópicas arriba mencionadas. También deben obtenerse biopsias endoscópicas, incluso si los pliegues endoscópicos parecen normales, pero existe una sospecha clínica de la enfermedad, ya que muchos pacientes con enfermedad celíaca pueden tener pliegues aparentemente normales. La ausencia de hallazgos endoscópicos tiene un bajo valor predictivo para descartar la posibilidad de enfermedad celíaca en poblaciones de bajo riesgo. [64,70].

5.4.2 Biopsia e histología intestinal

La combinación de anomalías vellositarias observadas en las biopsias intestinales, junto con una prueba serológica positiva, constituye el criterio diagnóstico estándar para la enfermedad celíaca. Actualmente se usa mucho una clasificación de Marsh modificada para las anomalías vellositarias, para evaluar la gravedad de la atrofia vellositaria en la práctica clínica. [63,72,73].

Si bien los cambios histológicos que se observan en la enfermedad celíaca se consideran característicos, no son patognomónicos, ya que se pueden observar alteraciones similares en otras afecciones, como el esprúe tropical, la infección parasitaria, la inmunodeficiencia variable común, la enteropatía por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y drogas y enteropatía inducida por alergia a los alimentos (como la leche de vaca).

La enfermedad celíaca afecta predominantemente a la mucosa del intestino delgado proximal, y el daño disminuye gradualmente en intensidad al irse acercando al intestino delgado distal, aunque en casos graves las lesiones pueden extenderse a áreas más distales [20].

Las lesiones en el duodeno/yeyuno superior pueden ser en forma de parches irregulares, por lo cual es posible pasarlas por alto si no se ha realizado un muestreo suficiente de la mucosa. Se deben tomar de cuatro a seis muestras de biopsia [3] de la segunda parte del duodeno y del bulbo duodenal. En pacientes con enfermedad celíaca ultracorta, la anatomía patológica puede limitarse al bulbo duodenal, lo que resalta la importancia de tomar biopsias de esa área [74]. Las biopsias deben tomarse cuando los pacientes están en una dieta que contiene gluten (al menos 3 g de gluten/día durante 2 semanas) [75]. Un diagnóstico histológico negativo puede justificar una segunda biopsia en pacientes seleccionados con anticuerpos positivos, como anticuerpos anti-tTG, anti-DGP y/o endomisiales elevados.

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

Bajo microscopía de luz, los hallazgos histológicos más característicos [20] en pacientes con enfermedad celíaca que están ingiriendo gluten son:

- Mayor densidad de linfocitos intraepiteliales (> 25/100 células epiteliales)
- Hiperplasia de las criptas, con una disminución de la relación entre las vellosidades y las criptas
- Vellosidades aplanadas o atróficas
- Infiltración de células mononucleares en la lámina propia.
- Alteraciones epiteliales, como anomalías estructurales de las células epiteliales

Se recomienda encarecidamente que el informe del patólogo describa las alteraciones siguiendo un formato estructurado que incluya las alteraciones histológicas mencionadas anteriormente, el recuento de linfocitos intraepiteliales y la interpretación en términos de la clasificación de Marsh modificada. Los patólogos también deben incluir comentarios sobre la calidad de las biopsias. Si las biopsias son de mala calidad, con pequeños fragmentos que no permitan orientarse, el patólogo debe abstenerse de hacer un diagnóstico. En estos casos, la endoscopia con biopsias múltiples debe repetirse antes de indicar una restricción del gluten.

Una serie de estudios bien diseñados realizados por Marsh [20] ayuda a interpretar la amplia gama de daño que produce el gluten en la mucosa; clasifica las modificaciones histológicas celíacas como un espectro que va desde una mucosa normal hasta la atrofia vellositaria subtotal/total en pacientes con enfermedad celíaca. La clasificación de Marsh modificada es muy utilizada en la práctica clínica [73,76]. Se ha propuesto otra clasificación más simple para minimizar la variabilidad intraobservador [77].

Tabla 5 Clasificación de Marsh modificada del daño del intestino delgado inducido por el gluten [73,76]

Etapa 0	Mucosa pre-infiltrativa; hasta el 30% de los pacientes con dermatitis herpetiforme (DH) o ataxia por gluten tienen muestras de biopsia de intestino delgado que parecen normales
Etapa 1	Aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) a más de 25 por cada 100 enterocitos con una proporción de cripta/vellosidad normal
Etapa 2	Hiperplasia de la cripta. Además del aumento de LIE, hay un aumento de la profundidad de la cripta sin una reducción de la altura de las vellosidades
Etapa 3	Borramiento vellositario. Esta es la lesión de la enfermedad celíaca clásica. Se encuentra en el 40% de los pacientes con DH. A pesar de los cambios marcados que se observan en la mucosa, muchos individuos son asintomáticos y, por lo tanto, se clasifican como pacientes con enfermedad celíaca subclínica o silenciosa. Esta lesión es característica, pero no patognomónica, de la enfermedad celíaca y también se puede observar con giardiasis severa, alergia alimentaria infantil o síndrome post-enteritis, enfermedad de injerto contra huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprúe tropical, deficiencias de inmunoglobulina, y otras deficiencias inmunitarias y rechazo al aloinjerto.

5.5 Pruebas de anticuerpos séricos

Hay dos grupos principales de marcadores serológicos que han demostrado ser altamente sensibles y específicos de la enfermedad celíaca no tratada: [78,79]:

- **Autoanticuerpos dirigidos contra el auto-antígeno**
— Anticuerpos antiendomisiales (AAE) y anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG)
- **Anticuerpos dirigidos contra el agente agresor (gliadina)**
— Anticuerpos contra los péptidos de gliadina deamidados sintéticos (anti-DGPs)

Todos estos anticuerpos se basan en la inmunoglobulina A (IgA) o la inmunoglobulina G (IgG). Es de destacar que las pruebas basadas en IgG sirven para detectar la enfermedad celíaca en algunos pacientes seleccionados con deficiencia de IgA.

- Hay pacientes que tienen un título bajo de anticuerpos y mucosa del intestino delgado normal que pueden dar un resultado falso positivo. La prueba serológica debe repetirse después de 6 meses mientras el paciente está ingiriendo una dieta que contenga gluten. Si la prueba se negativiza, se puede considerar que hubo una seropositividad transitoria. Hay poca información sobre el seguimiento de estos pacientes a largo plazo.

- Si la serología se mantiene positiva, estos pacientes pueden tener una enfermedad celíaca potencial; es preciso controlarlos y revisar la biopsia original. La mayoría de los pacientes con enfermedad celíaca potencial evolucionan en algún momento a esa enfermedad.
- Además, 30% de los pacientes con dermatitis herpetiforme que tienen resultados serológicos positivos tienen una histología normal. Sin embargo, se recomienda una DSG incluso cuando la histología es negativa, ya que restaura la serología positiva y las lesiones cutáneas.
- Las personas asintomáticas con títulos justo en el nivel de corte (límite) deben volver a realizarse la prueba después de 3 a 6 meses, manteniendo una dieta normal (sin restricción ni reducción del gluten). Los individuos sintomáticos con serología límite deben someterse a una biopsia de todos modos, posiblemente después de aumentar la cantidad de gluten en su dieta.
- Las pruebas de anticuerpos contra la gliadina nativa (AGA-IgA o AGA-IgG) no son sensibles ni específicas para la enfermedad celíaca y no deben utilizarse [62].
- Las pruebas para medir los anticuerpos celíacos específicos en materia fecales, orina y saliva tienen un rendimiento más bajo que las pruebas que utilizan sangre y no deben utilizarse en la práctica clínica.

5.5.1 IgA AAE

Los anticuerpos endomisiales IgA se unen al endomisio, el tejido conectivo ubicado alrededor del músculo liso, dando lugar a un patrón de tinción característico que se puede visualizar con inmunofluorescencia indirecta [80]. Las pruebas deben ser tituladas, en la medida de lo posible; los títulos séricos positivos de anticuerpos endomisiales IgA en suero, aun bajos, son específicos de la enfermedad celíaca. La prueba es costosa, depende del observador, es engorrosa, y se necesita un experto para poder hacer una correcta interpretación. El antígeno objetivo identificado es la transglutaminasa-2 tisular. La prueba del anticuerpo endomisial IgA es moderadamente sensible (alrededor del 80%) y tiene la especificidad más alta de todas las pruebas específicas para la enfermedad celíaca (con una especificidad cercana al 100% si la realizan operadores experimentados) en casos de enfermedad celíaca no tratada (activa) [62,78].

5.5.2 IgA anti-tTG

Los anticuerpos anti-tTG son muy sensibles y específicos para el diagnóstico de la enfermedad celíaca [81]. Las pruebas de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para anticuerpos IgA anti-tTG se utilizan ampliamente en la práctica clínica actual. Son fáciles de conseguir y más fáciles de realizar; la interpretación de los resultados depende menos del observador y son menos costosas que el ensayo de inmunofluorescencia requerido para detectar anticuerpos anti endomisio IgA [78,79]. Curiosamente, tTG apunta al mismo autoantígeno (tTG) que AAE. La exactitud diagnóstica de los ensayos de IgA anti-tTG ha mejorado aún al sustituir las preparaciones de tTG no humanas por tTG de origen humano (ya que las de origen no humano utilizadas en los kits de inmunoensayos antiguos tenían menor exactitud diagnóstica). Si bien los anticuerpos anti-tTG se utilizan en todo el mundo, todavía existen diferencias sustanciales en el rendimiento de diferentes kits comerciales [79].

5.5.3 Anticuerpos IgA e IgG anti-DGP

Hace unos años se introdujo un ELISA basado en la detección de péptidos de gliadina deamidados (DGPs) desarrollados sintéticamente, y la investigación clínica ha demostrado que este ensayo tiene un nivel muy alto de exactitud diagnóstica en poblaciones de alto y bajo riesgo. Esto ha sido confirmado en estudios recientes [82].

Los anti-DGP de clase IgG tienen mejores resultados que las pruebas DGP basadas en IgA para diagnosticar la enfermedad celíaca [82–84]. [

5.5.4 Elección de la prueba serológica más adecuada en diferentes contextos clínicos

Las pruebas serológicas específicas para la enfermedad celíaca son importantes para los siguientes dos propósitos [78,85]:

1. Confirmar la dependencia del gluten en pacientes con enteropatía (diagnóstico).

- La IgA AAE, IgA anti-tTG, y la IgG anti-DGP e IgA se comportan de manera similar, ofreciendo los sustitutos más valiosos para demostrar que depende del gluten.
- Las pruebas basadas en IgG (anti-DGP, AAE y tTG) parecen ser muy útiles en pacientes con deficiencia de IgA que son negativos para las respectivas pruebas basadas en IgA.

2. Seleccionar pacientes para biopsia duodenal

Para reducir la necesidad de biopsias duodenales y considerando la diferente exactitud de las pruebas serológicas, se utiliza una serie de algoritmos serológicos para seleccionar a los pacientes que han de biopsiarse en diferentes contextos clínicos.

Elección de la prueba serológica para tamizaje de la población general:

- La IgA anti-tTG, combinada con IgA total y una prueba basada en IgG (en aquellos individuos que presentan deficiencia de IgA) constituye el algoritmo de primera línea más utilizado para el tamizaje, gracias a su alta sensibilidad y muy buena especificidad.
- El valor predictivo positivo en poblaciones de bajo riesgo depende del nivel de los títulos [86,87]. Los individuos asintomáticos con títulos bajos (por ejemplo, menos de tres veces los valores de corte) deben volver a realizarse la prueba tras 3 a 6 meses de una dieta con alto contenido de gluten antes de considerar la endoscopia y las biopsias.
- Es muy frecuente utilizar un algoritmo serológico, con ensayos seriados de tamizaje más específicos (por ejemplo, AAE) para mejorar la exactitud diagnóstica en la población general [86,88].
- La detección de casos puede mejorar si se utiliza una combinación de pruebas. Si las pruebas son simultáneamente positivas, el diagnóstico de enfermedad celíaca es extremadamente probable [85,89,90].

La prueba AAE requiere observadores con experiencia. Por lo tanto, en los lugares donde no se dispone de mucha experiencia, para la detección de IgA anti-tTG o IgG anti-DGP se debe recomendar el uso de las pruebas basadas en ELISA/radioinmunoensayo.

5.6 Determinación de genotipos HLA-DQ2/-DQ8

La determinación del genotipo HLA-DQ2/-DQ8 puede ser importante en el diagnóstico de enfermedades seronegativas y para excluir la enfermedad celíaca antes de embarcarse en una provocación formal con gluten.

5.7 Dieta presuntamente carente de gluten

En algunas áreas geográficas, como el África intertropical, donde falta infraestructura para el diagnóstico o es inasequible, una dieta presuntamente libre de gluten puede constituir una herramienta de diagnóstico indirecto, si la mejoría clínica es espectacular [29]. Como tal, es fácil introducirla en muchas áreas de África como un tratamiento de bajo costo y sin riesgo. La principal dificultad es convencer a los padres de que ofrezcan una dieta así a un niño malnutrido, y especialmente agravado por el hecho que habrá que mantenerla durante toda la vida (aunque esta dificultad no se limita a los trópicos).

Si bien esta estrategia es pertinente en áreas aisladas, donde puede ser la única forma de confirmar y tratar la enfermedad celíaca, recomendamos encarecidamente que no se aplique en los lugares donde se pueda estudiar la serología.

En todas las personas que inician una dieta sin gluten (por cualquier motivo, por ejemplo, alergia al trigo, estilo de vida, SII), es obligatorio descartar la enfermedad celíaca mediante una prueba negativa para anticuerpos celíacos específicos antes de iniciar la dieta.

5.8 Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca son sumamente variadas, y pueden imitar los complejos sintomáticos de muchas otras enfermedades gastrointestinales. Además, las lesiones histológicas sugestivas de enfermedad celíaca también pueden estar presentes en muchas otras afecciones, como las enumeradas a continuación:

- Esprúe tropical
- Estados combinados de inmunodeficiencia
- Giardiasis
- Enteropatía inducida por medicamentos (olmesartán, micofenolato)
- Enteropatía causada por el VIH
- Daño por radiación
- Quimioterapia reciente
- Enfermedad de injerto contra huésped
- Isquemia crónica
- Cólera
- Enfermedad de Crohn
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteropatía causada por alergia alimentaria (en niños pequeños)
- Enteropatía autoinmune
- Desnutrición severa

5.9 ¿Por qué se debe detectar la enfermedad celíaca?

La introducción de una DSG en los pacientes con enfermedad celíaca sintomática puede mejorar de forma significativa los síntomas, los parámetros bioquímicos anormales y la calidad de vida [91]. El tratamiento de por vida también reduce el riesgo de complicaciones malignas y no malignas. Sigue habiendo preocupación acerca de las consecuencias a largo plazo en pacientes con enfermedad celíaca asintomática, y se plantea la interrogante de si es necesario mantener una DSG de por vida para todos los pacientes. La mayoría de los pacientes a los que se les detecta la afección durante un estudio de tamizaje pueden considerarse asintomáticos; varios estudios sugieren que estos individuos pueden mejorar su calidad de vida a más largo plazo si siguen una DSG [92,93].

Los pacientes con enfermedad celíaca (no tratada a largo plazo) tienen un riesgo elevado de complicaciones benignas y malignas, y riesgo de una alta mortalidad [64,94,95].

El riesgo de cáncer — que es más elevado en los primeros años siguientes al diagnóstico — disminuye a valores (casi) normales al quinto año [96]; el incremento general del riesgo es 1,35

- Linfomas malignos
- Adenocarcinoma de intestino delgado
- Tumores orofaríngeos
- Infertilidad inexplicable (12%)
- Deterioro de la salud y del crecimiento de los huesos (osteoporosis 30 a 40%)
- Fracturas óseas: aumento del riesgo del 35% para pacientes con enfermedad celíaca sintomática clásica [97,98]
- El riesgo de mortalidad es elevado en pacientes celíacos adultos, debido a un mayor riesgo de neoplasia fatal (índice de riesgo, 1,31; intervalos de confianza del 95%: 1,13 a 1,51 en un estudio) [64]
- Resultado adverso de los embarazos [99]

6 Tratamiento de la enfermedad celíaca

El único tratamiento para la enfermedad celíaca en la actualidad, es aplicar una dieta estrictamente carente de gluten de por vida [20,66,100,101]. No se pueden ingerir alimentos o medicamentos que contengan gluten proveniente de trigo, centeno o cebada o sus derivados, ya que incluso pequeñas cantidades de gluten pueden ser nocivas.

- La eliminación del gluten (una reducción de la ingesta a menos de 20 mg de gluten por día) de la dieta de los pacientes con enfermedad celíaca lleva a una remisión sintomática, serológica e histológica en la mayoría de los pacientes [84,93].
- Aproximadamente 70% de los pacientes relata una mejoría de los síntomas dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la dieta sin gluten [93].
- Al adherir a una dieta sin gluten, los niños normalizan su crecimiento y desarrollo. Hay muchas complicaciones de la enfermedad que se pueden prevenir con una dieta sin gluten [102,103].
- Con el cumplimiento estricto de la dieta se normalizan los títulos de los anticuerpos específicos para la enfermedad celíaca.
- Si bien las alteraciones vellositarias comienzan a mejorar en el correr de los meses posteriores a la instauración de una dieta sin gluten, la resolución histológica completa puede tardar años y tal vez no se logre en todos los pacientes [104,105]. Existe evidencia de que la falta de resolución histológica puede deberse a que el paciente sigue ingiriendo gluten [64].

El límite seguro de ingesta de gluten varía de un paciente a otro y se considera que es de 10 a 100 mg/día, aunque un estudio más reciente indica que el límite superior no debe superar los 50 mg/día [106].

- La avena pura y no contaminada no es tóxica para más del 95% de los pacientes con enfermedad celíaca y se ha utilizado como parte de las DSG en algunos países (como Finlandia) en adultos y niños durante más de 15 años sin que eso aumentara el riesgo de enteropatía. Hay un subgrupo muy pequeño (<5%) para quienes la avena no es segura [107,108]. En algunos países hay renuencia a recomendar el uso liberal de la avena, ya que es difícil garantizar que la avena que se consigue comercialmente no esté contaminada con otros granos. Por lo tanto, se puede recomendar una dieta sin avena, al menos durante los primeros meses de tratamiento.
- El arroz y el maíz pueden incluirse en una dieta sin gluten.

Pese a que la mayoría de los pacientes tienen una respuesta clínica rápida a una dieta sin gluten, la demora de la respuesta varía. Los pacientes con enfermedad muy importante pueden requerir internación, repleción con líquidos y electrolitos, nutrición intravenosa, hierro, vitaminas y, en ocasiones, corticoides [109].

Se debe alentar a los pacientes a ingerir alimentos naturales con alto contenido de hierro y folato, especialmente si se comprueba una carencia de esos minerales. Los pacientes deben consultar a un/a dietista conocedor/a de las dietas sin gluten, especialmente durante el primer año después del diagnóstico. No todos los dietistas están familiarizados con la complejidad de una dieta sin gluten, y los grupos de apoyo locales o nacionales están en general en condiciones de brindar la mayor parte de la información requerida.

El apoyo y la instrucción del paciente en el momento del diagnóstico son muy importantes y deben formar parte del tratamiento [110].

Al llegar a la edad adulta, los adolescentes con enfermedad celíaca deben pasar por un proceso de transición formal que incluya educación y una transferencia estructurada al sistema de cuidados de adultos [111].

6.1 Recomendaciones tras el diagnóstico

Al realizar un seguimiento de la enfermedad celíaca, es importante tener en cuenta las implicaciones de los siguientes conceptos en el momento de evaluar la DSG:

- Las pruebas serológicas no pueden detectar una ingesta mínima de gluten (trazas), por lo que se necesita un enfoque interdisciplinario para poder evaluar detalladamente la situación clínica y la DSG. Esta evaluación debe ser realizada por médicos expertos y nutricionistas [93,112].
- La necesidad de repetir las biopsias duodenales para evaluar la curación y evaluar la adherencia a una DSG es un tema controvertido entre los expertos. Si bien es frecuente utilizar este enfoque en la práctica, no está claro si resulta necesario para los pacientes que responden clínicamente a la DSG y en los que se negativizan o disminuyen los niveles de autoanticuerpos. Entre los expertos que recomiendan repetir las biopsias no está bien definido cuál es el mejor momento para obtener las muestras. La curación completa de la mucosa intestinal también suele ser lenta o incompleta, especialmente en adultos. Las biopsias intestinales deben considerarse obligatorias en pacientes con síntomas persistentes a pesar de haber evidencia de una DSG estricta.
- La causa más probable en pacientes que no responden al tratamiento es el consumo continuado de altas cantidades de gluten, o de trazas de gluten (a sabiendas o sin darse cuenta) [108,113,114].

A continuación se resumen las recomendaciones para el seguimiento una vez que se ha hecho el diagnóstico; además, se describen las herramientas que permiten controlar si el paciente está cumpliendo la dieta sin gluten indicada [9] en el curso del primer año después del diagnóstico:

Evaluación clínica: controlar los síntomas y realizar pruebas de laboratorio (como hemograma completo, estado del hierro, vitamina B₁₂, serología celíaca, calcio, vitamina D) y pruebas serológicas para la enfermedad celíaca (los mejores predictores hasta el momento: determinación cuantitativa de IgA anti-tTG e IgA anti-DGP) [84,104,115].

- Los niños y adolescentes deben ser controlados anualmente (antropometría, desarrollo puberal, serología celíaca específica) por un pediatra o gastroenterólogo pediátrico hasta que alcancen su altura final.
- Se puede realizar un estudio de la densidad mineral ósea para tener una medida de referencia de la masa ósea [116].
- Vacunación contra neumococos, *Haemophilus influenzae*, meningococos [117].
- Consulta con nutricionista: evaluación del estado nutricional y de la adherencia a una dieta libre de gluten basado en la entrevista, un diario de alimentos y la frecuencia de consumo (coincidiendo con el control por médico en la visita clínica).
- Se debe ayudar al paciente a unirse a grupos de apoyo con experiencia reconocida en la enfermedad celíaca: los niveles de adherencia a la dieta sin gluten están asociados con la integración a grupos de apoyo y el control periódico de la dieta [118,119].
- Si es necesario y/o el paciente lo solicita, se debe ofrecer una consulta psicológica [120].

6.2 Dieta sin gluten

6.2.1 Alimentos no permitidos en una dieta sin gluten

Granos, almidones y harinas no permitidos en una dieta sin gluten [101,121]:

- Cebada
- Salvado
- Bulgur
- Cuscús
- Harina de trigo duro
- Einkorn (*Triticum monococcum*)*

- Emmer (*Triticum dicoccum*)*
- Farro*
- Gluten, harina de gluten
- Harina de Graham
- Kamut™ (trigo Khorasan)*
- Malta, extracto de malta, saborizante de malta, jarabe de malta
- Avena, salvado de avena, jarabe de avena - no declarado como libre de gluten en la etiqueta
- Centeno
- Sémola (trigo duro)*
- Espelta (trigo dinkel, *Triticum spelta*)
- Triticale
- Germen de trigo, almidón de trigo, salvado de trigo
- Cualquier artículo con trigo, cebada o centeno en su nombre

* Variedades de trigo

En algunos países se consigue avena pura sin contaminar; de encontrarse disponible, se permite ingerir cierta cantidad. Pese a que muchos estudios indican que los pacientes con enfermedad celíaca pueden consumir avena sin problemas en cantidades moderadas, existe preocupación por la posible contaminación de la avena con trigo y cebada en la etapa de procesamiento.

6.2.2 Alimentos permitidos en una dieta sin gluten

Granos, harinas y almidones sin gluten que se permiten en una dieta sin gluten:

- Amaranto
- Arrurruz
- Harinas de frijol (porotos)
- Alforfón
- Maíz
- Garbanzos
- Semillas
- Mijo
- Harina Montina (arroz indio)
- Harina de frutos secos
- Avena (no contaminada, etiquetada como libre de gluten)
- Harina de patata, almidón de patata
- Quinoa
- Arroz, todas las formas (integral o moreno, blanco, dulce, silvestre, jazmín, basmati, arroz glutinoso, arroz pulido, salvado de arroz)
- Harina de sorgo
- Harina de soja
- Tapioca
- Harina de teff

Si bien estos granos, harinas y almidones sin gluten están permitidos en una DSG, puede haber problemas con la contaminación cruzada del trigo y la cebada. Por lo tanto, es preciso analizar los almidones y las harinas para confirmar que no contengan gluten antes de permitir su uso en la dieta de los pacientes con enfermedad celíaca. Algunos países publican periódicamente listas actualizadas de productos sin gluten en Internet. Los alimentos en la lista han sido analizados para detectar si contiene gluten [122,123].

6.2.3 Otros alimentos para una dieta básica sin gluten

- Lácteos
- Todas las carnes frescas y las carnes en conserva sin gluten.
- Mariscos
- Huevos
- Legumbres: lentejas, garbanzos, guisantes (arvejas), frijoles (porotos), nueces, semillas: envasadas, no sueltas
- Frutas (frescas, congeladas, enlatadas) y jugos de frutas naturales.
- Verduras (frescas, congeladas, enlatadas) y jugos de vegetales simples.
- Aceites vegetales líquidos.

6.2.4 Artículos varios permitidos en una dieta sin gluten

- Dulces: miel, jarabe de maíz, azúcar (rubia y blanca)
- Colaciones: palomitas de maíz, nueces (frutos secos), pepinillos (pickles), aceitunas, papas fritas sin gluten (papas fritas)
- Condimentos: hierbas naturales, pimienta negra pura, vinagres (manzana, uva o vino)

Cocción y preparación de alimentos: se le debe enseñar a los pacientes a no contaminar los alimentos sin gluten, por ejemplo, utilizando utensilios de cocina, superficies de cocción y tostadores aparte.

La mayoría de los alimentos producidos industrialmente contienen ingredientes no permitidos. Es importante prestar atención al etiquetado, y los pacientes deben consultar las listas disponibles para ver qué alimentos están permitidos. Es muy importante acceder a un grupo de apoyo.

Las dietas sin gluten tienen bajo contenido de fibra. Se debe recomendar a los pacientes que consuman una dieta rica en fibra complementada con arroz integral, maíz, papas y verduras abundantes. Se debe corregir cualquier deficiencia en la dieta como el hierro, el ácido fólico, el calcio y (muy raramente) la vitamina B12.

6.3 Prevención — tamizaje

Actualmente, no hay medidas precisamente definidas para la prevención primaria de la enfermedad celíaca con respecto al mejor momento de introducción del gluten en la dieta de los bebés o la duración de la lactancia materna. Los ensayos controlados aleatorizados no han logrado inducir tolerancia administrando pequeñas cantidades de gluten [48] o retrasando la introducción del gluten hasta después de los 12 meses de edad [49]. Todavía se discute si la cantidad de gluten administrada es importante [51,124,125]. La detección temprana y el tratamiento son los métodos más válidos para la prevención secundaria de la enfermedad celíaca [126].

En el debate sobre cómo mejorar la detección de los trastornos relacionados con el gluten, algunos recomiendan cambiar la estrategia de detección de casos basada en el riesgo alto a una política activa de pruebas serológicas de la enfermedad celíaca en la población general [68,127].

6.4 Nuevas opciones de tratamiento

A medida que se han ido descifrando gradualmente los pasos que intervienen en la inmunopatogenia de la enfermedad celíaca, ahora se están explorando muchos blancos inmunopatogénicos para tratamientos alternativos/adjuntos, como la digestión intraluminal de gluten, la mejora de las funciones de barrera y los inmunomoduladores. Muchas de las nuevas opciones han llegado a la etapa de los ensayos clínicos, pero ninguna de ellas está disponible todavía en la clínica.

6.5 Seguimiento

6.5.1 Evaluación de laboratorio

La serología celíaca puede ser útil, pero la disminución de las concentraciones de anticuerpos celíacos específicos indica una reducción del gluten y logra definir si la adherencia es completa solo hasta cierto punto. Una vez que los anticuerpos se han normalizado, el hecho que vuelvan a aumentar se considera un buen indicador de la ingesta de gluten. La medida definitiva de la adherencia es la demostración de la curación intestinal, pero ésta puede no ocurrir incluso en pacientes que eviten estrictamente el gluten.

Frecuencia de evaluación: cada 3-6 meses hasta que se corrijan las pruebas iniciales anormales o hasta que el paciente se estabilice clínicamente; luego cada 1-2 años.

- Los estudios sugieren que el método preferido para controlar el cumplimiento es realizar pruebas periódicas para IgA anti-tTG o IgA anti-DGP.
- Si bien estas pruebas no identifican transgresiones menores a la dieta - los títulos normales son insensibles a la exposición continua al gluten o la enteropatía - una reducción continua de las concentraciones séricas ayuda a evaluar el cumplimiento de la dieta.
- Los títulos en el límite, elevados o que van en aumento indican una importante exposición al gluten [64].

6.5.2 Consulta con nutricionista

Frecuencia: idealmente cada 3-6 meses hasta la normalización clínica; luego cada 1-2 años. Esto es particularmente importante en mujeres en edad fértil y durante el embarazo. Se debe consultar a un dietista experto para:

- Evaluar 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 consulten un especialista y que consuman una dieta bien balanceada que incluya vitaminas, calcio y fibras.*
- Analizar los hábitos alimentarios y los posibles factores que afectan el acceso a la dieta.
- Proporcionar información e iniciar la dieta sin gluten.
- Proporcionar educación sobre la dieta.
- Hacer un seguimiento y evaluar el cumplimiento con la dieta y reforzar el asesoramiento alimentario.

Los pacientes que no pueden seguir la dieta pueden necesitar apoyo que incluya asesoramiento psicológico.

6.5.3 Persistencia de los síntomas

La persistencia de los síntomas es a menudo debida a que el paciente sigue ingiriendo gluten. Una dificultad común con la dieta sin gluten es la *contaminación cruzada* y la presencia inesperada de gluten en alimentos procesados y/o medicamentos. El gluten se usa ampliamente en alimentos procesados; puede estar presente como un ingrediente oculto, por lo que es prudente que los pacientes se acostumbren a verificar siempre la lista de ingredientes de los productos antes de comprarlos. Si la respuesta a una dieta sin gluten es subóptima, se debe considerar la ingestión intencional o inadvertida de gluten. En estos casos, la persistencia de una serología positiva puede identificar lapsos importantes y continuos en el cumplimiento con la dieta.

Lista de causas de persistencia de síntomas en pacientes con enfermedad celíaca:

- Síndrome del intestino irritable sobreagregado o ingestión involuntaria de gluten (causas más comunes)
- Error de diagnóstico
- Intolerancia primaria a la lactosa
- Alergias a los alimentos que no sean trigo
- Insuficiencia pancreática
- Colitis microscópica
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Yeyunitis ulcerosa*
- Linfoma de células T asociado a enteropatía*
- Enfermedad celíaca refractaria*

* Estas entidades pueden considerarse como complicaciones de la enfermedad celíaca en el largo plazo

6.6 Pasaje de la atención de la infancia a la edad adulta

Los adolescentes/adultos jóvenes con enfermedad celíaca corren el riesgo de abandono “médico” antes y durante su pasaje al sistema de atención de adultos [128,129]. En general, los adultos con enfermedad celíaca están acostumbrados a cuidar de su dieta y aprenden rápidamente lo que pueden comer. Sin embargo, es frecuente que los padres y cuidadores sigan ayudando a los adolescentes y es posible que todavía no hayan alcanzado la autonomía en el manejo de su enfermedad. No existen pautas precisas para llenar la brecha entre los servicios para la enfermedad celíaca pediátricos y de adultos, y ahora lo que se recomienda es dar una atención médica de transición. La clínica de transición debe concentrarse en la educación (problemas dietéticos y de salud) y la necesidad de controlar la enfermedad; además, debe encarar los problemas psicológicos que puedan surgir [111].

6.7 Enfermedad celíaca refractaria

La enfermedad celíaca refractaria se define como la persistencia (o recurrencia) de los síntomas clínicos y las anomalías histopatológicas en asociación con los síntomas clínicos, pese a una excelente adherencia a la DSG durante al menos 12 meses [108]. Esto puede ocurrir en la presentación (refractariedad primaria), o después de una respuesta inicial a una dieta sin gluten (secundaria) [130]. La enfermedad celíaca refractaria debe considerarse en particular en pacientes en los que se hace el diagnóstico después de los 50 años.

Hay dos subtipos de enfermedad celíaca refractaria:

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

La enfermedad de tipo II se considera una forma de linfoma intraepitelial de bajo grado, que se manifiesta como una malabsorción grave que no responde a una dieta sin gluten. Esta es la forma más grave y se asocia con una alta tasa de mortalidad [131].

7 Apéndice

7.1 Abreviaciones

Tabla 6 Abreviaciones utilizadas en esta guía OGM

AGA Anticuerpo antigliadina

IAT	inhibidor amilasa/tripsina
CD	Enfermedad celíaca
DGP	Péptido deamidado de gliadina
DH	dermatitis herpetiforme
EATL	Linfoma de células T asociado a enteropatía
ELISA	Inmunoensayo ligado a enzima
AAE	Anticuerpo antiendomisio
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas
FODMAP	oligo-, di-, monosacáridos y polioles fermentables
DSG	dieta sin gluten
TRG	Trastorno relacionado con el gluten
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
HLA	Antígeno leucocitario humano
EII	Enfermedad intestinal inflamatoria
SII	Síndrome de intestino irritable
DMDI	diabetes mellitus dependiente de insulina
LIE	Linfocito intraepitelial
IgA	inmunoglobulina A
IgE	inmunoglobulina E
IgG	inmunoglobulina G
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
SGNC	Sensibilidad al gluten no celíaca
NRCD	Enfermedad celíaca que no responde
TG2	transglutaminasa 2
tTG	Transglutaminasa tisular
AT	Alergia al trigo
WGO	Organización Mundial de Gastroenterología
OMS	Organización Mundial de la Salud

7.2 Guías patrón oro

- **2016:**
Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. (*Transición de la niñez a la edad adulta en la enfermedad celíaca: informe de consenso de Praga*). Ludvigsson et al. Gut 2016;65:1242–51 [111].
- **2014:**
Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. (*Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en adultos: directrices de la Sociedad Británica de Gastroenterología*). Ludvigsson et al. Gut 2014;63:1210–28 [63].

- **2013:**
ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. (*Guías clínicas de ACG: diagnóstico y manejo de la enfermedad celíaca*). Rubio-Tapia et al. Am J Gastroenterol 2013;108:656–76; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79 [132].
- **2012:**
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. (*Guías para el diagnóstico de la enfermedad celíaca de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*). Husby et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136–60 [87].
- **2005:**
Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (*Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en niños: recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*). Hill et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1–19 [67].

7.3 Referencias

1. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(6):741–7.
2. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(9):516–25.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43–52.
4. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016;13.
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
6. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D’Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107(12):1898–906.
7. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3):508–14.
8. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145(2):320–328.e3.
9. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(9):1604–1612.e3.
10. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7(6):4542–54.
11. Carroccio A, D’Alcamo A, Mansueto P. Nonceliac wheat sensitivity in the context of multiple food hypersensitivity: new data from confocal endomicroscopy. *Gastroenterology* 2015;148(3):666–7.
12. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166(4):805–11.
13. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1217–25.
14. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol* 2015;110(3):455–61.
15. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120(3):636–51.
16. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286–92.
17. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219–31.
18. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(10):1179–83.
19. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(1):63–89.

20. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992;102(1):330–54.
21. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2700–4.
22. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):689–92.
23. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):429–34.
24. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):773–96.
25. Brar P, Lee AR, Lewis SK, Bhagat G, Green PHR. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):1012–5.
26. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354(9179):647–8.
27. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1622–5.
28. Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, Mehnaz A, Mubarak M, Abbas Z, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(9):554–7.
29. Diallo I, Coton T. Celiac disease: a challenging disease uneasy to diagnose in Sub-Saharan Africa. *J Gastroenterol Hepatol Res* [Internet] 2013;2(8):753–6. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/459>.
30. Ageep AK. Celiac disease in the Red Sea state of Sudan. *Trop Gastroenterol* 2012;33(2):118–22.
31. Mohammed IM, Karrar ZEA, El-Safi SH. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J* 2006;12(5):582–9.
32. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, Zhao C, Yang XW, Crusius JBA, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010;59(3):418–9.
33. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1095–101.
34. Vázquez H, de la Paz Temprano M, Sugai E, Scacchi SM, Souza C, Cisterna D, et al. Prevalence of celiac disease and celiac autoimmunity in the Toba native Amerindian community of Argentina. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(8):431–4.
35. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):365–79.
36. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42(7):530–8.
37. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348(25):2517–24.
38. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S74-78.
39. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Identification of coeliac disease in primary care. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(5):491–3.
40. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician’s alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):152–6.
41. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour AR, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6302–8.

42. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet* 2015;47(6):577–8.
43. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137(3):834–40, 840–3.
44. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014;371(1):42–9.
45. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998;59(3):169–75.
46. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 1992;35(3):188–92.
47. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011;29:493–525.
48. 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* 2014;371(14):1304–15.
49. Lionetti E, Castellana 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* 2014;371(14):1295–303.
50. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015;135(2):239–45.
51. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):403–409.e3.
52. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1038–54.
53. Ferguson A, Arranz E, O’Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34(2):150–1.
54. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383–91.
55. Santonicola A, Iovino P, Cappello C, Capone P, Andreozzi P, Ciacci C. From menarche to menopause: the fertile life span of celiac women. *Menopause* 2011;18(10):1125–30.
56. Sbai W, Bourgain G, Luciano L, Brardjanian S, Thefenne L, Al Shukry A, et al. Celiac crisis in a multi-trauma adult patient. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(3):e31–2.
57. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala A-M, Holm P, Laurila K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1689–96.
58. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, 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(1):15–25.
59. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):185–96.
60. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lähdeaho ML, Huhtala H, et al. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(4):412–6.
61. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147(3):610–617.e1.

62. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):229–41.
63. 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(8):1210–28.
64. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175–86.
65. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010;123(8):691–3.
66. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120(6):1526–40.
67. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, 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 Nutr* 2005;40(1):1–19.
68. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):106–20.
69. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(11):1539–48.
70. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):933–8.
71. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998;47(3):223–9.
72. Marsh MN, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(2):99–109.
73. 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(10):1185–94.
74. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016;150(5):1125–34.
75. 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* 2013;62(7):996–1004.
76. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):888–94.
77. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573–4.
78. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
79. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2520–4.
80. Chorzeliski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111(4):395–402.
81. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3(7):797–801.

82. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010;16(25):3144–52.
83. Bufler P, Heilig G, Ossiander G, Freudenberg F, Grote V, Koletzko S. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol* 2015;53(2):108–14.
84. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(6):473–80.
85. Weile B, Hansen BF, Hägerstrand I, Hansen JP, Krasilnikoff PA. Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* 2000;108(5):380–4.
86. Webb C, Norström F, Myléus A, Ivarsson A, Halvarsson B, Högberg L, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(6):787–91.
87. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136–60.
88. Sandström O, Rosén A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Högberg L, et al. Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(4):472–6.
89. 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* 2015;110(10):1504–5.
90. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandeputte N, Hoffman I, et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(10):1537–46.
91. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: a 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(2):342–9.
92. Kurppa K, Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(1):83–90.
93. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, 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(10):685–91.
94. Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloogee N, Garritty C, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S109–20.
95. Brousse N, Meijer JWR. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):401–12.
96. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009;125(2):398–405.
97. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):453–65.
98. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecul E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(1):46–53.
99. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):225–34.
100. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731–43.

101. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):121–35.
102. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S104–8.
103. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S98–103.
104. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, 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(5):352–8.
105. Moreno M de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2015 Nov 25. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148 [Epub ahead of print].
106. Forbes GM. If only my celiac patients and I knew that.... *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):614–5.
107. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid 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.
108. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1044–52.
109. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(12):1170–6.
110. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, et al. Support for patients with celiac disease: a literature review. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):146–59.
111. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, Geller MG, Green PHR, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016;65(8):1242–51.
112. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1042–66.
113. Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1227–35.
114. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa ELL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2013;13:40.
115. Ciacci C, Cavallaro R, della Valle N, d'Argenio G. The use of serum tTG-ab assay in patients on gluten-free diet as a measure of dietetic compliance. *Gastroenterology* 2002;122(2):588.
116. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(8–9):927–36.
117. Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, Tata LJ, Ciacci C, West J. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(1):57–67.
118. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(4):315–30.
119. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(6):1573–81.

120. Ciacci C, Iavarone A, Siniscalchi M, Romano R, De Rosa A. Psychological dimensions of celiac disease: toward an integrated approach. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):2082–7.
121. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108(4):661–72.
122. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, Bai JC, Birch S, Moayyedi P, et al. Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(2):104–10.
123. Republic of Argentina. National Ministry of Health. [Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of celiac disease. Detection and National Celiac Disease Control. Official Gazette No. 32148]. May 2011. [Internet]. Available at: <http://www.msal.gob.ar>.
124. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition. *Ann Nutr Metab* 2015;67 Suppl 2:43–50.
125. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):507–13.
126. Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):493–501.
127. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening—are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):457–8.
128. O’Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O’Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2437–41.
129. Mozer-Glassberg Y, Zevit N, Rosenbach Y, Hartman C, Morgenstern S, Shamir R. Follow-up of children with celiac disease—lost in translation? *Digestion* 2011;83(4):283–7.
130. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356(9225):203–8.
131. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59(4):547–57.
132. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656–76.