

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **CAMILA IFIGENIA BORRERO CRUZ** con **C.I. 1103821383**, autora del trabajo de graduación intitulado: **"ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINTOMATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO, EN EL PERIODO ENERO-JULIO DE 2014"**.- previo a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA** en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 04 de diciembre de 2015



Dra. Camila Ifigenia Borrero Cruz
C.I. 1103821383



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

**ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SINTOMATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL
METROPOLITANO DE QUITO, EN EL PERIODO ENERO – JULIO DE 2014**

Disertación previa a la obtención del Título de Especialista en Pediatría

Camila Ifigenia Borrero Cruz, MD.

Director: Fabián Vásconez Muñoz, MD

Asesor Metodológico: Freud Cáceres Aucatoma, PH.D., M.D.

Quito, Diciembre 2015

DEDICATORIA

A mis padres, mi ejemplo de vida y mi inspiración.

A mis hermanas, por ser mi pilar de fortaleza y mi apoyo incondicional.

*A mis pequeños pacientes, ustedes son mi motivación. En sus ojos guardan la
esperanza de un mejor mañana para todos.*

AGRADECIMIENTO

Es con gran emoción, respeto y admiración que agradezco a mi maestro, el doctor *Fabián Vásconez Muñoz*. Gracias por depositar en mí su confianza, por descubrir en mí la Pediatra que vivía en el fondo de mi corazón y que yo me negué a ver por mucho tiempo. Sepa que estoy eternamente agradecida por compartir conmigo sus conocimientos, su carrera de 30 años que, a pesar de las adversidades, ha cultivado con esfuerzo y dedicación. Solo puedo decirle que *a mi padre, le debo la vida, pero a mi maestro le debo el saber vivir con dignidad.*

Quiero agradecer al Dr. *Freud Cáceres* por el tiempo y dedicación a este proyecto. Su apoyo es invaluable. A la Dra. *María del Cisne Argüello* por su ayuda y comentarios en la revisión del informe final. Gracias por compartir conmigo este momento.

A *mi familia*. El tiempo que pasó desde que inicié esta aventura ha marcado los momentos que pasamos juntos y aquellos a la distancia. Gracias por esperarme al final del día con los brazos abiertos.

A *mis compañeros de postgrado*, especialmente con quienes compartí los últimos 6 meses. Gracias por su cariño y apoyo, por tenderme una mano en los momentos de necesidad. He disfrutado del camino, y aún nos queda mucho por recorrer, juntos.

Finalmente, mi especial agradecimiento a *Daniela Cadena*. Sin su ayuda no hubiera sido posible este proyecto. Gracias por ser incondicional.

ÍNDICE GENERAL

Declaración y Autorización	1
Dedicatoria	3
Agradecimiento	4
Índice General	5
Índice de Tablas	8
Índice de Gráficos	9
Resumen	11
Capítulo I	
Introducción	12
Capítulo II	
Marco Teórico	15
1. Definición	15
2. Epidemiología	20
3. Fisiopatología	25
4. Manifestaciones Clínicas	31
5. Diagnóstico	40
6. Tratamiento	62
7. Seguimiento	67
8. Complicaciones	81
9. Nuevos Retos	85

Capítulo III	
Problema de Investigación	90
Hipótesis	90
Capítulo IV	
Objetivos	91
Capítulo V	
Materiales y Métodos	92
1. Diseño del Estudio	92
2. Criterios de Inclusión y Exclusión	92
3. Operacionalización de Variables	93
4. Cálculo de la Muestra	96
5. Recolección de la Información	97
6. Plan de análisis	98
Capítulo VI	
Resultados	100
Capítulo VII	
Discusión	113
Capítulo VIII	
Conclusiones	125
Capítulo IX	
Recomendaciones	126

Capítulo X

Referencias Bibliográficas

127

Capítulo XI

Anexos

159

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1** Frecuencia de sintomatología en poblaciones pediátrica y de adultos
- Tabla 2** Síntomas extra-gastrointestinales, “no clásicos”, de la enfermedad celiaca
- Tabla 3** Trastornos asociados a la enfermedad celiaca
- Tabla 4** Sensibilidad, Especificidad, y Valor Predictivo Positivo y Negativo de las pruebas serológicas para la Enfermedad Celiaca
- Tabla 5** Clasificación de Marsh-Obenhuber para enfermedad celiaca
- Tabla 6** Indicaciones para referencia al Gastroenterólogo
- Tabla 7** Evaluaciones de laboratorio y procedimientos a realizar en pacientes con enfermedad celiaca
- Tabla 8** Criterios de inclusión y exclusión “Enfermedad Celiaca en pacientes con sintomatología gastrointestinal en el Hospital Metropolitano de Quito, en el periodo enero – julio de 2014
- Tabla 9** Operacionalización de variables de “Enfermedad Celiaca en pacientes con sintomatología gastrointestinal en el Hospital Metropolitano de Quito, en el periodo enero – julio de 2014.
- Tabla 10** Cálculo de la Tasa de Incidencia de la Enfermedad Celiaca
- Tabla 11** Asociación de Variables y Enfermedad Celiaca
- Tabla 12** Riesgo Relativo para Enfermedad Celiaca

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura 1 Prevalencia mundial de la Enfermedad Celiaca, expresada en porcentaje de anticuerpos anti-transglutaminasa positivos en población adulta y pediátrica sin factores de riesgo

Figura 2 Esquema que representa la disposición de las uniones celulares en el intestino delgado y los mecanismos que interrumpen la continuidad de las células epiteliales. La permeabilidad incrementada al gluten desencadena el contacto con linfocitos T-helper y el antígeno

Figura 3 Mecanismos inmunológicos desencadenados por la exposición al gluten en la lámina propia del epitelio intestinal

Figura 4 Frecuencia de la edad de los pacientes incluidos en el estudio

Figura 5 Frecuencia del sexo de los pacientes incluidos en el estudio

Figura 6 Frecuencia de la sintomatología gastrointestinal al momento de la consulta

Figura 7 Frecuencia de los niveles séricos de IgA total

Figura 8 Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa (IgA Anti-TTG)

Figura 9 Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgG Anti-Transglutaminasa (IgG Anti-TTG)

Figura 10 Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Gliadina (IgA Anti-Gliadina)

Figura 11 Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Endomisio (IgA Anti-EMA)

Figura 12 Frecuencia de los resultados de la biopsia duodenal

Figura 13 Frecuencia de Género en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celiaca

Figura 14 Frecuencia de Edad en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celiaca

Figura 15 Frecuencia de Marcadores serológicos en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celiaca

Figura 16 Frecuencia de Grados de lesión intestinal en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celiaca

RESUMEN

Este estudio estableció la incidencia de la enfermedad celiaca en los pacientes con sintomatología gastrointestinal del Hospital Metropolitano, quienes acudieron a la consulta externa de especialidad, durante los meses de enero a julio del 2014. Además, se analizó la asociación de relación y el riesgo relativo de la sintomatología, marcadores serológicos y de la biopsia intestinal en la probabilidad de padecer enfermedad celilaca, mediante chi cuadrado de Mantel-Haenszel y de asociación con chi cuadrado de Pearson para variables categóricas. Se consideró como significativo una $p < 0,005$.

El estudio incluyó 102 pacientes. La tasa de incidencia de la enfermedad celiaca fue de 0,0042 individuos. Se identificó una asociación con significancia estadística ($p=0,0001$) entre los niveles séricos de los anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa, la biopsia intestinal y el diagnóstico de enfermedad celiaca ($RR=0,255$, $IC_{95\%}= 0,047 - 1,394$).

Los pacientes pertenecieron a un grupo de población sin factores de riesgo asociados con enfermedad celiaca (según los criterios de exclusión), con el propósito de establecer la presencia de esta condición en el mapa diagnóstico de patologías gastroenterológicas en Ecuador.

Palabras clave: enfermedad celiaca, incidencia, anti-transglutaminasa, biopsia intestinal.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca constituye una entidad alérgica alimentaria de origen autoinmune. Es la intolerancia alimentaria genéticamente determinada más común. La reacción alérgica se desencadena por el contacto con el gluten, y otras prolaminas presentes en el trigo, el centeno y la cebada (1). El compromiso final de la enfermedad es la alteración de las vellosidades intestinales, provocando su aplanamiento. El espectro de sintomatología en aquellos pacientes “celiacos” se deriva de dicho compromiso intestinal.

Las manifestaciones son muchas, e incluyen, a la vez, compromiso extraintestinal. Así, en la población pediátrica son comunes los trastornos del desarrollo (peso bajo y talla corta), retraso en la maduración sexual, vómito, diarrea, dolor abdominal recurrente, emaciación muscular, intestino irritable, hipoproteinemia, irritabilidad. Otras manifestaciones incluyen: anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, neuropatía periférica, deficiencia de ácido fólico, osteopenia, infertilidad no explicada (2). Existen ciertas poblaciones que se encuentran en mayor riesgo de padecer enfermedad celiaca. Este riesgo no está relacionado con la herencia, e incluye a los pacientes con síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, hepatitis crónica activa, diabetes mellitus tipo 1, colitis linfocítica, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable (3). Esta población deberá ser sometida al screening oportuno, aun cuando no hayan presentado sintomatología (3).

El papel genético en la pesquisa de pacientes afectos determina su interés en la investigación, tanto en sujetos asintomáticos con alto riesgo de padecer la enfermedad, así como en aquellos sintomáticos sin otro antecedente familiar.

Se sabe que la enfermedad celiaca está determinada por los haplotipos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) de clase II, expresados en las células presentadoras de antígenos intestinales (por ejemplo en las células dendríticas). El heterodímero que se expresa más frecuente es el DQ2 (90%) y el DQ8 (7%) (2). La unión de estas moléculas al gluten depende de que dichos péptidos hayan sido modificados enzimáticamente por la enzima transglutaminasa tisular (TG2), que cataliza la reacción que provoca que los epitopos del gluten adquieran mayor carga negativa, lo que favorece su unión con las moléculas HLA-DQ2 y DQ8, provocando la presentación de los péptidos del gluten a las células T CD4+ (3).

Cuando los linfocitos TCD4+ se activan en la lámina propia de la mucosa intestinal se desencadena una respuesta inflamatoria dominada por citosinas de perfil Th1, con predominio del Interferón gamma (IFN γ), así como Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), e Interleucina 15 y 18 (IL-15, 18). A la par, existe un descenso proporcional de la expresión de citosinas inmuno-reguladoras tipo IL-10 y TGF β (2). El resultado de dicha cadena inflamatoria produce una lesión de la mucosa del intestino delgado que compromete la absorción y uso de nutrientes, con repercusión clínica y funcional según el grado de atrofia o remodelación de la mucosa.

Los criterios diagnósticos para la enfermedad celiaca incluyen: sintomatología sugestiva, historia familiar, determinación genética de los haplotipos HLA DQ-2, DQ-8; los anticuerpos específicos y la biopsia intestinal que demuestre lesión Vellositaria según la clasificación MARSH-OBERHUBER¹.

¹ 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. PubMed PMID: 10524652.

La utilidad de la determinación de los anticuerpos específicos para enfermedad celiaca está bien establecida (4). El screening en poblaciones de riesgo, o sin él, ha permitido identificar aquellos pacientes que son subdiagnosticados o aquellos que no reciben atención médica (5).

La importancia de la detección temprana de la enfermedad celiaca yace en las complicaciones a corto y largo plazo que acompañan a la enfermedad sin tratamiento: cáncer, especialmente del aparato gastrointestinal; linfoma, tumores orofaríngeos, infertilidad y osteoporosis (8), sin mencionar el severo compromiso del desarrollo en pacientes pediátricos, y las consecuencias neurológicas en aquellos menores de 2 años.

La mortalidad de la enfermedad celiaca, no diagnosticada y sin tratamiento, está relacionada con las complicaciones cancerígenas y cardiovasculares, ya que se ha asociado enfermedad coronaria severa en pacientes con enfermedad celiaca sin tratamiento (9).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN

La enfermedad celiaca constituye una entidad alérgica alimentaria de origen autoinmune. Es desencadenada por el contacto con el gluten y otras prolaminas presentes en el trigo, el centeno y la cebada (1). Esta patología afecta a individuos con la alteración genética positiva para HLA DQ2 y/o DQ8 (12), pero no es exclusiva. Sin bien existe una prevalencia de 30% de portadores de dicha alteración en la población general, la prevalencia de la enfermedad celiaca es tan solo del 1% (con cambios asociados a regiones específicas) (16). Esto puede explicarse por una prevalencia de hasta el 35% de alteraciones genéticas no relacionadas al HLA que forman parte del complejo mosaico de la enfermedad celiaca (15). En la población con diagnóstico de enfermedad celiaca, la presencia del alelo HLA DQ2-8 alcanza el 95% de los pacientes diagnosticados (14), reiterando su importancia en el diagnóstico de dicha patología, especialmente en familiares de primer grado asintomáticos. El compromiso final de la enfermedad es la alteración de las vellosidades intestinales, provocando su aplanamiento. El espectro de sintomatología en aquellos pacientes “celiacos”, se deriva de dicho compromiso intestinal.

La clínica de la enfermedad celiaca es amplia, e incluye, principalmente, sintomatología gastrointestinal (vómito, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal, dolor abdominal, mala ganancia ponderal, falla de medro, entre

otras), y no gastrointestinal (artritis, lesiones dérmicas herpetiformes, anemia, fatiga crónica, osteoporosis, migraña, entre otras). Existen varias formas de presentación, en la que se describen fases latentes y silenciosas (18) (solo detectadas por pruebas serológicas de screening). Tal variabilidad en la sintomatología le confiere la particularidad en el diagnóstico temprano y, junto con el tiempo de presentación de las manifestaciones clínicas, la diferencian marcadamente de la alergia al trigo. En la enfermedad celiaca, la sintomatología puede aparecer incluso varios años posterior al contacto con el gluten.

Algunos factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad celiaca incluyen: la predisposición genética (portadores de los alelos HLA-DQ2, 8, familiares en primer grado), presencia de otros trastornos autoinmunes como la Diabetes Mellitus Tipo 1, Tiroiditis de Hashimoto, entre otras; introducción temprana del gluten en la dieta (antes de los 6 meses) (19), nacimiento por cesárea; y en pacientes adultos, la tercera edad (la tasa de supervivencia determina mayor riesgo de presentar enfermedad celiaca) (18).

1.1 Conceptos asociados a la enfermedad celiaca.

Debido a la asociación de la enfermedad celiaca en forma exclusiva a la población europea nórdica, se presume que el diagnóstico de la misma es excepcional en otras regiones. Varias fuentes bibliográficas explican la distribución mundial de la enfermedad celiaca. Luis Rodrigo, en su libro “Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca”, del 2013 (4), explica

claramente cómo otras poblaciones no caucásicas, incluso del continente americano, son sensibles a padecer de esta enfermedad. La migración de las poblaciones siberianas a través del estrecho de Bering determinó la mezcla genética de los pobladores iniciales, y esta situación se vio potencializada después de la conquista española (4). En esta propuesta, América Latina, una población de predominio indígena, tiene potencial de enfermedad celiaca.

Otro autor que buscó desmitificar la prevalencia de la enfermedad celiaca fue Richard Logan (8) quien en 1991 publicó la teoría del iceberg de la enfermedad celiaca. Dicha teoría estipula que la punta del iceberg son los pacientes con sintomatología clásica, es decir, tienen enfermedad sintomática o clásica. Aquellos pacientes que pertenecen a la porción del iceberg bajo el agua representan los casos de enfermedad silente y latente. Por tal motivo las diferentes Asociaciones y Sociedades de Gastroenterología en el mundo realizan un mayor esfuerzo para diagnosticar esta patología en poblaciones sin riesgo genético y asintomáticos (2, 3, 11) poniendo en el mapa de la enfermedad celiaca a más individuos.

La necesidad de estudiar aquellas poblaciones en mayor riesgo se ve respaldada por la incidencia reportada en cada caso. En una serie de pacientes con Diabetes Mellitus tipo I, el 8% de los pacientes fueron diagnosticados de enfermedad celiaca sin presentar sintomatología al momento del diagnóstico (22). Otros trastornos autoinmunes que requieren estudios complementarios para descartar enfermedad celiaca acompañante incluyen (18): tiroiditis autoinmune, enfermedad adrenal autoinmune, síndrome de Sjörgen, artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, alopecia areata,

hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, deficiencia de IgA, nefropatía por IgA, síndrome de Down and el síndrome de Turner.

Si bien los pacientes con enfermedad celiaca cursan, en algún punto de su evolución, con mala ganancia ponderal (síndrome malabsortivo, dietas de exclusión, etc.), también se debe considerar en aquellos pacientes con obesidad y/o sobrepeso (18).

Debido a la amplia variedad de sintomatología que acompaña a la enfermedad celiaca su diagnóstico puede retardarse e incluso omitirse. La baja especificidad de la sintomatología ha llevado muchas veces a diagnósticos erróneos, principalmente de tipo funcional (Síndrome de Intestino Irritable) (23). Aquellos individuos que son sometidos a screening serológico deberán cumplir con los criterios diagnósticos establecidos para el diagnóstico definitivo de enfermedad celiaca (biopsia duodenal apropiada, con cambios en la mucosa según clasificación MARS) y solo en ese caso recibirán una dieta libre de gluten. El iniciar tratamiento nutricional solo bajo la sospecha o probabilidad de padecer enfermedad celiaca puede provocar complicaciones carenciales a corto y largo plazo, sobre todo en la población pediátrica.

1.2 Espectro de alteraciones asociadas al gluten.

La gama de reacciones generadas por la ingestión de gluten incluyen, además de la enfermedad celiaca, la sensibilidad al gluten no celiaca y la alergia al trigo. Cada una de ellas tiene su cuadro clínico específico, marcadores serológicos y tratamientos a largo plazo (17). A la vez, el pronóstico y

complicaciones asociadas a cada trastorno varían ampliamente por lo que su diagnóstico debe ser oportuno.

- **Sensibilidad al gluten no-celiaca**

La sensibilidad al gluten no celiaca es una entidad poco conocida dentro del espectro de enfermedades asociadas al gluten. Se presenta en individuos con reacción a la exposición al gluten no medida por procesos alérgicos o respuesta autoinmune (20). Se ha identificado la presencia de los alelos HLA-DQ2 y DQ8. Las manifestaciones clínicas son tan dispersas como en la enfermedad celiaca (dolor abdominal, diarrea, fatiga, entre otras). El diagnóstico es de exclusión, ya que no existen una lesión intestinal características y la serología es negativa, excepto por un grupo poblacional en el que se ha observado anticuerpos antigliadina (21). Esta ambigüedad en la clínica y diagnóstico han determinado la necesidad de establecer criterios clínicos, de laboratorio, e histología entre los que se incluye: mejoría clínica tras dietas de exclusión, serología anti-endomisio y anti-transglutaminasa negativos, biopsia duodenal negativa, entre otros.

- **Alergia al Trigo**

Se define a la alergia al gluten como una verdadera reacción alérgica a la exposición de alimentos que contienen trigo. Es IgE mediada (18). Es una de las alergias más comunes, según publicaciones realizadas por la Food and Drug Administration (EE.UU), y, se sospecha de su carácter genético debido a

la presencia de esta alergia en padres e hijos, según los estudios realizados (21). La clínica de este trastorno no es diferente de todos aquellos procesos alérgicos mediados por IgE (manifestaciones cutáneas, respiratorias, gastrointestinales) y pueden presentarse minutos a horas tras la ingesta de trigo. El diagnóstico incluye pruebas cutáneas (prick test), determinación sérica de IgE, y también se recomienda pruebas de provocación. Este tipo de alergia puede superarse en edades avanzadas (18).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad celiaca es una enteropatía autoinmune desencadenada por la ingestión de gluten (trigo, cebada y centeno), en pacientes con predisposición genética (especialmente aquellos con HLA-DQ2 y DQ8 positivos). La prevalencia mundial establecida por varias series, y publicada en múltiples fuentes bibliográficas exclusivas de enfermedad celiaca, es del 1% en la población caucásica (24). Tanto Estados Unidos como otros países de Latinoamérica han coincidido en dicha prevalencia (26). Solo los estudios europeos mostraron una prevalencia de hasta el 2.4% en ciertas regiones nórdicas (principalmente Finlandia) (25). A inicios de los años 90, Suecia sufrió un incremento de hasta 3 veces la distribución de enfermedad celiaca (200 por cada 100000) tras la introducción de nuevas guías de nutrición infantil en la región (1988) (25).

Existen pocos estudios de la prevalencia en países de América Latina. La mayoría de trabajos son pequeños y se centran a grupos etarios y sociales específicos, haciendo su validez cuestionable. Sin embargo, varias revisiones

realizadas en la región revelaron una prevalencia de 0.6-1%, con predominio sobre las mujeres 2.8:1 (27). Un estudio multicéntrico realizado en 5 zonas urbanas de Argentina reveló una prevalencia en la edad pediátrica, exclusivamente, incluso más elevada de la esperada en la región: 1.26%. (28). La Organización Mundial de Gastroenterología, (WGO) ha recolectado los datos estadísticas de las distintas series públicas durante los últimos 10 años logrando definir las regiones con mayor prevalencia (mapa mundial). Aquellos países que no registran datos no establecen ausencia de la patología, al contrario, su prevalencia se desconoce por falta de estudios.

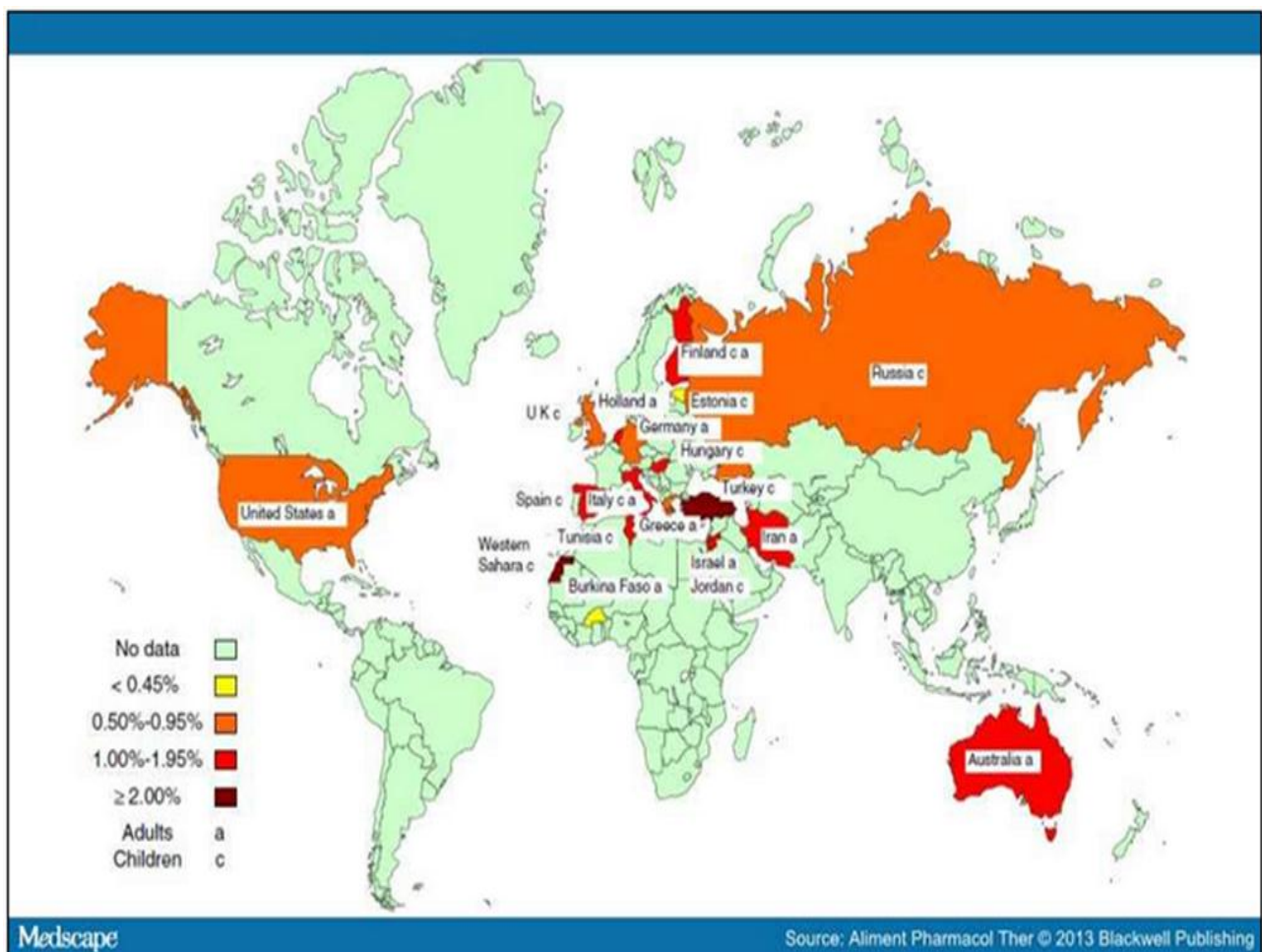


Figura 1: Prevalencia mundial de la Enfermedad Celiaca, expresada en porcentaje de anticuerpos anti-transglutaminasa positivos en población adulta y pediátrica sin factores de riesgo.²

Varias teorías buscan explicar el incremento progresivo de la enfermedad celiaca en ciertas regiones, especialmente en Estados Unidos y ciertos países europeos. Más allá de la predisposición genética, la nueva distribución mundial de alimentos “occidentales”, ricos en gluten, y su introducción en edades tempranas a las poblaciones infantiles, son algunos factores de riesgo identificados en las poblaciones que vieron un incremento en el diagnóstico de enfermedad celiaca en los últimos 20 años. Pero, también se evidenciaron otros factores de riesgo.

2.1 Factores de Riesgo

- Población de Alto Riesgo

Si bien cualquier individuo se encuentra en potencial riesgo de padecer enfermedad celiaca, existen ciertas poblaciones que tienen mayor riesgo de esta enfermedad. Así, los familiares en primer grado de pacientes afectados tienen una incidencia mayor a la de la población general de 4.5% (30) a 10% (29). La recomendación general es que estos pacientes se realicen al menos una investigación serológica para la enfermedad celiaca, aunque Ludvigsson y colaboradores (31) reveló que en pacientes con anticuerpos anti-endomisio

² Tomado de <http://img.medscape.com/article/807/727/807727-fig1.jpg>.

negativos previamente, el 0.43% tuvo serología positiva más tarde en su vida, lo que establece nuevas inquietudes y necesidades de series más amplias para mejorar el grado de recomendación, así como su costo-efectividad, en términos de realizar múltiples determinaciones serológicas a los familiares en primer grado de pacientes con enfermedad celiaca (32). Otros pacientes de alto riesgo incluyen aquellos con diagnóstico de osteoporosis (33) y anemia. Se deberá incluir al screening de otras causas de estas patologías a los anticuerpos para enfermedad celiaca ya que se ha reportado hasta 25% de prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con osteoporosis y 5% en paciente con anemia ferropénica (34).

Como mencionado previamente, aquellos pacientes afectados con otros trastornos autoinmunes también tienen alto riesgo de padecer enfermedad celiaca.

La población femenina, con mayor predominio para afectaciones autoinmunes, también tiene mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

- **Embarazo e Infancia**

Se ha reportado mayor riesgo de desarrollar enfermedad celiaca en niños con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino con y sin prematuridad, así como infecciones perinatales (35). Ningún estudio ha determinado la relación entre el consumo de tabaco durante el embarazo y el riesgo celiaca, aun cuando esta es la causa del retraso del crecimiento intrauterino.

- **Lactancia Materna**

No existen grandes series para establecer el factor protector de la lactancia frente al desarrollo de enfermedad celiaca. Pequeños estudios mostraron menor prevalencia en poblaciones que recibieron lactancia materna exclusiva hasta los 2 años de edad (37). Se requiere de otros estudios.

- **Cesárea**

Varios estudios han determinado el beneficio del parto céfalo-vaginal ante la exposición del recién nacido a la flora del canal vaginal, permitiendo una adecuada y temprana colonización saprófita del intestino del recién nacido. Se realizó un estudio nacional en Suecia, en donde se incluyeron aproximadamente 11000 pacientes con enfermedad celiaca. El estudio evidenció que la cesárea electiva incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad celiaca debido a la ausencia de contacto con la flora del canal vaginal, al contrario de aquellos pacientes nacidos por cesárea de emergencia en quienes hubo una mayor permanencia en el mismo (35).

- **Infecciones**

No se ha establecido la relación directa entre el antecedente de múltiples infecciones (sistémicas, gastrointestinales) y el posterior desarrollo de enfermedad celiaca (39). Varias series atribuyen a la posible relación a la alteración de la microflora intestinal de los niños, tanto por los diferentes

agentes infecciosos así como el uso de antibióticos en forma indiscriminada. Este factor de riesgo también tiene relación con la lactancia materna exclusiva que confiere protección a ciertas infecciones durante la primera infancia. Se ha propuesto la relación entre enfermedad celiaca y rotavirus, pero no se reportaron estudios que apoyaron esta hipótesis (38).

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celiaca es una enfermedad autoinmune que tiene la particularidad de compartir la cadena de eventos fisiopatológicos generados de la autoinmunidad con respuestas antigénicas desencadenadas por la ingestión de un alimento. Es, quizá, la patología mejor comprendida y estudiada (18). Se ha logrado una mejor comprensión de la enfermedad celiaca cuando se observa cada elemento por separado, determinando su papel individual y en conjunto en la enfermedad celiaca.

3.1 El Gluten

El gluten es la proteína presente en el trigo que provee la elasticidad a la masa. Se caracteriza macroscópicamente por formar una masa gomosa viscoelástica, al mezclarse con el agua, constituida por una serie de proteínas que permanecen después de la digestión del almidón con diferentes puntos de solubilidad en soluciones acuosas y de alcohol, que se pueden separar en dos fracciones importantes, como son las gliadinas y las gluteninas. Las proteínas

que constituyen el gluten tienen una composición química compleja que permiten las propiedades de amasar la harina del trigo, tales como la capacidad de absorción del agua, la cohesión, la viscosidad y la elasticidad. El análisis de la gliadina ha identificado más de un centenar de componentes diferentes, que se clasifican en cuatro grupos importantes (ω 5-, ω 1,2-, α/β -, γ - δ gliadinas). La inmunogenicidad y toxicidad de varios epitopos de la gliadina ha sido claramente establecida. Existe una distinción entre que un péptido se comporte como inmunogénico o como tóxico, basado en estudios experimentales realizados tanto "ex - vivo" como "in - vivo". Las gluteninas se pueden dividir en componentes de alto y de bajo peso molecular. Tanto la inmunogenicidad como la toxicidad son mayores en los de alto peso molecular. Las proteínas de almacenamiento (prolaminas) presentan una composición de aminoácidos similar a las fracciones de gliadina del trigo y han sido identificadas en el centeno (hordeínas) y en la cebada (secalinas), mostrando una estrecha relación taxonómica y en cuanto a propiedades tóxicas con las del trigo, que afectan a los pacientes con enfermedad celíaca. Aunque existen varios epitopos del gluten con capacidad inmunogénica, algunos son más activos que otros. El más potente de todos ellos ha sido identificado y se trata de un péptido constituido por 33 aminoácidos (residuos 57-89), contenido en la fracción α -gliadina del gluten, que tiene un alto contenido en residuos de prolina y glutamina. Su contenido en prolina le proporciona un aumento de resistencia a la proteólisis gastrointestinal (tanto en celíacos como en los que no lo son) y le facilita una forma helicoidal inclinada a la izquierda, que facilita su unión con las moléculas HLA-DQ2 y DQ8 por las células presentadoras de

antígeno. Además los residuos son el sustrato preferido para la deamidación por la Transglutaminasa tisular, que a su vez aumenta su inmunogenicidad.

3.2 El Intestino y sus células

La enfermedad celiaca se origina como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, presentándose en individuos predispuestos, mediante una respuesta inmune inadecuada frente a péptidos derivados de las prolaminas del trigo, cebada, centeno, y probablemente también de la avena. Los linfocitos T CD4+ de la lámina propia intestinal constituyen un elemento central de la patogenia ya que son capaces de reconocer péptidos de gliadina modificados por la transglutaminasa tisular (TGt). En el contexto de moléculas presentadoras HLA-DQ2/DQ8 que liberan citoquinas y otros mediadores de inflamación, y que, en conjunto, son los responsables de los cambios histológicos característicos que aparecen a nivel de la pared del intestino delgado. Tradicionalmente se ha considerado que la enfermedad celíaca sería el resultado de una alteración en la respuesta inmune adaptativa frente a diversos péptidos tóxicos derivados del gluten. Sin embargo, la inmunidad innata parece jugar también un importante papel en la activación de las señales inflamatorias iniciales. Por lo tanto, el gluten puede activar dos tipos de respuesta inmune, que se desarrollarían de forma consecutiva o en paralelo, como son la adaptativa y la innata. Su base genética principal es bien conocida y presenta una asociación muy fuerte con genes situados en la región del sistema HLA linfocitario de clase II. Más del 90% de los pacientes con enfermedad celiaca, presentan los alelos de riesgo que codifican para el DQ2

(DQA1*0501 / DQB1*0201); un 5% codifican para el DQ8 (DQA1*0301 / DQB1*0302) y los casos DQ2/DQ8 negativos, que constituyen el 5% restante, suelen tener al menos uno de los alelos de riesgo por separado, siendo muy raros los casos en que ambos están ausentes. La falta de un modelo animal que reproduzca la enfermedad dificulta el poder obtener información más completa acerca del sistema biológico implicado. El hallazgo de que los péptidos de gliadina deamidados por la TGt presentan una mayor capacidad de unión con algunas moléculas del tipo HLA-DQ2 y una mayor estimulación de las células T fue un descubrimiento de gran importancia. Se origina una respuesta inflamatoria a nivel de la submucosa intestinal de tipo TH-1 en la que predomina el IFN-gamma, cuya síntesis depende de otros factores tales como el IFN- α , IL-2R (clase I), IL-18, IL-7, e IL-15. Esta última se piensa que es el mediador central de la inmunidad innata en la EC. Ejerce su efecto a través de los linfocitos NK, con su mediador NKG2D, que son estimulados por la liberación de IL-15 a nivel intraepitelial por expansión de los linfocitos citotóxicos T CD8+ produciendo apoptosis de los enterocitos. En resumen, la activación de linfocitos T reactivos al gluten en el intestino delgado de los pacientes celíacos desencadena una respuesta inflamatoria dominada por citoquinas de perfil TH-1 en la que predomina el IFN- γ y otras citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α , la IL-15, y la IL-18, con un descenso proporcional de citoquinas inmunoreguladoras (IL-10 y TGF- β). Este desequilibrio, además de incrementar el número de células inflamatorias y su grado de activación, regula la actividad de los factores de crecimiento epitelial y de las metaloproteinasas. Estas últimas son las encargadas de mantener y renovar la

estructura de la mucosa y en situaciones de inflamación, son capaces de producir y perpetuar la lesión intestinal.

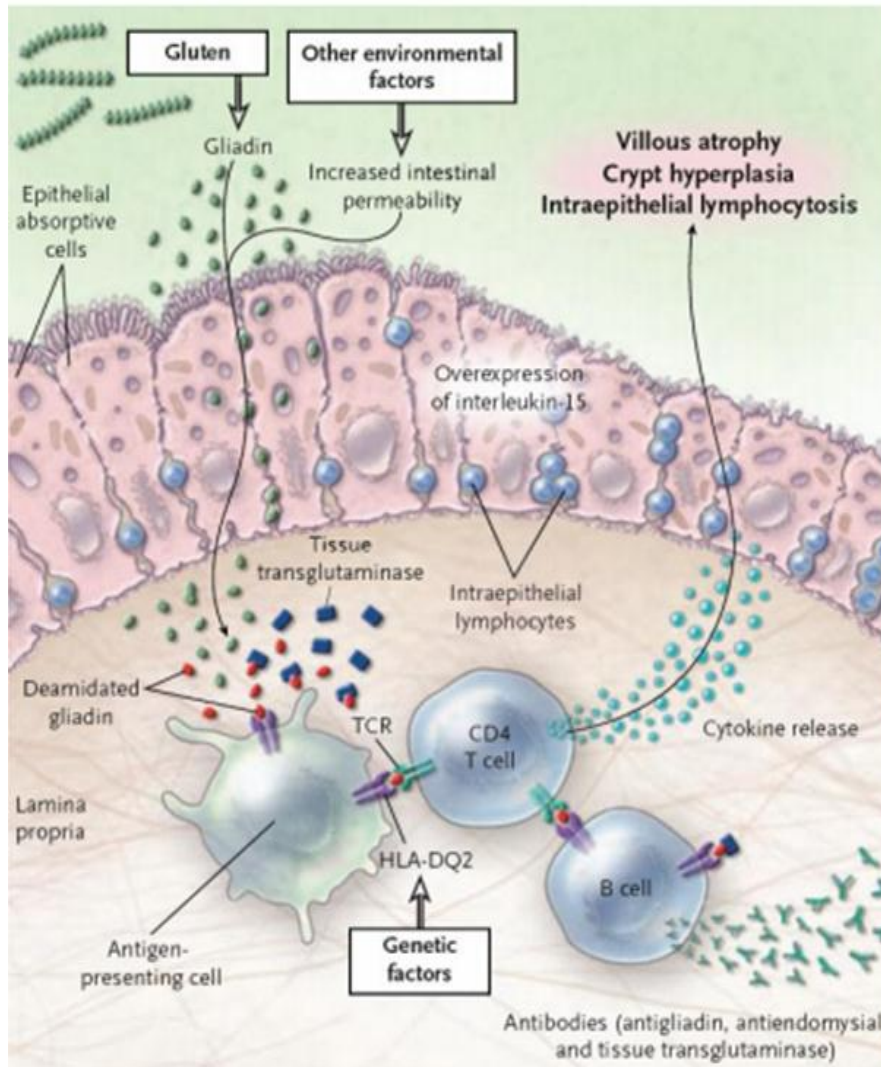


Figura 2: Esquema que representa la disposición de las uniones celulares en el intestino delgado y los mecanismos que interrumpen la continuidad de las células epiteliales. La permeabilidad incrementada al gluten desencadena el contacto con linfocitos T-helper 1 y el antígeno (gluten).³

³ Rampertab S, Mullin G. Celiac Disease. Humana Press. New York. 2014.

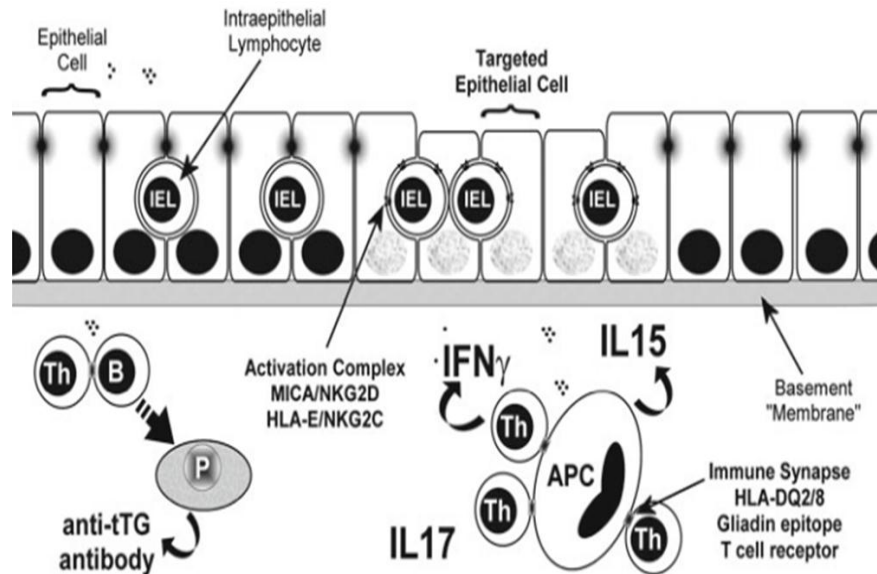


Figura 3: Mecanismos inmunológicos desencadenados por la exposición al gluten en la lámina propia del epitelio intestinal.⁴

3.3 Anticuerpos Anti-Transglutaminasa y Anti-Gliadina

Los títulos séricos elevados de los anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-gliadina son una herramienta útil en la pesquisa de la enfermedad celiaca. Sin embargo, su influencia en la fisiopatología de la enfermedad celiaca no es clara. Se sabe que los anticuerpos anti-gliadina probablemente permiten el transporte de los péptidos del gluten a través de las células (transcelular) a través de las capas celulares epiteliales. Por ahora, su utilidad permanece en el ámbito del diagnóstico.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen varios términos que se han utilizado para clasificar la presentación clínica de la enfermedad celiaca a través del tiempo. Algunos términos usados

⁴ Rampertab, S.; Mullin, G. Celiac Disease. Humana Press. New York. 2014.

son: enfermedad celiaca “típica”, “atípica”, “clásica”, “no clásica”, “asintomática”, “silente”, “latente”, y “enfermedad celiaca potencial”. Esta terminología ha creado gran confusión en el tema (40). Nuevas series de consenso buscan establecer términos apropiados que logren describir adecuadamente la ampliamente variada clínica de la enfermedad celiaca. Los términos “típico” y “atípico” son inexactos. Sugieren lo opuesto a lo que realmente buscan describir. Se sabe que, en las últimas décadas, la sintomatología “atípica” es más frecuente que la denominada “típica”. Los términos “clásico” y “no clásico” describen adecuadamente la clínica ya que estos se refieren a la percepción histórica de la naturaleza de la enfermedad y su presentación, no aludiendo a su frecuencia.

Adicionalmente, al término “asintomático” se prefiere el de “silente” en referencia a aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca sin síntomas.

La mayoría de los niños con enfermedad celiaca tienden a presentar uno de los siguientes cuadros clínicos: (a) dolor abdominal y distensión, (b) alteración del crecimiento (peso y/o talla), (c) presentación asintomática con detección serológica por una enfermedad asociada o historia familiar de enfermedad celiaca (41, 42).

En niños pequeños, comúnmente, se presenta con diarrea, es decir, la presentación conocida como “clásica” (43). Sin embargo, series recientes han descrito que la presentación “clásica” de la enfermedad celiaca no es tan frecuente como se pensaba. Los niños que presentan diarrea son la minoría. Solo el 9% de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad celiaca presentan diarrea y mala absorción como clínica sugestiva de la patología (41,

44). No se ha encontrado relación entre el grado de lesión vellositaria (58) ni con la extensión de la lesión en el intestino delgado en la evaluación por video cápsula endoscópica (59). Los mecanismos neuromurales pueden ser importantes en la fisiopatología de la diarrea en la enfermedad celiaca. En un estudio se observó que los pacientes con enfermedad celiaca tenían niveles altos de triptamino-5-hidróxi en la mucosa y una liberación incrementada en el intestino delgado superior que se correlaciona con trastornos de la motilidad (60).

En niños y adolescentes la sintomatología más común es el dolor abdominal, vómito y estreñimiento o síntomas no-gastrointestinales como la artritis, síntomas neurológicos o anemia. Algunos pacientes son asintomáticos, y se llegó al diagnóstico solo por solicitud de la serología de screening en su consulta de Pediatría (45-46).

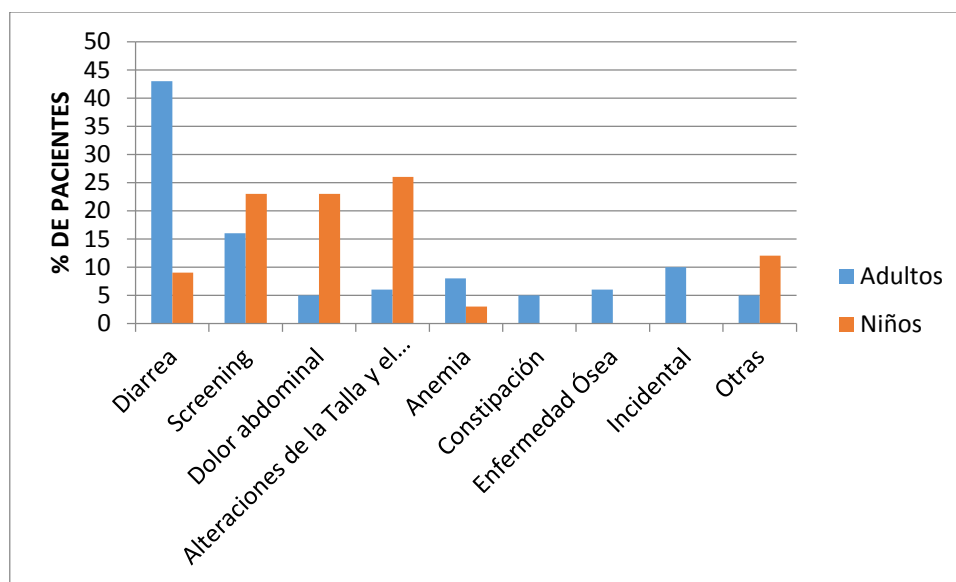


Tabla 1: Frecuencia de sintomatología en poblaciones pediátrica y de adulto.⁵

⁵ Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo Jr CA. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. Clin Transl Gastroenterol. 2012;3:e9.

Las pruebas positivas de screening para enfermedad celiaca corresponden al 25% de la presentación de la enfermedad celiaca, porcentaje reportado en la mayoría de series de prevalencia de enfermedad celiaca (43) e incluye a miembros de familias con diagnóstico previo de la patología y aquellos pacientes que padecen otros trastornos autoinmunes asociados (41).

La anemia es un síntoma de presentación de enfermedad celiaca frecuente en la población adulta, y está asociada tanto a la deficiencia de hierro como al curso de enfermedad crónica y compromiso nutricional (47).

La disminución de la densidad ósea es común en el grupo de pacientes celíacos (48) y tienen mayor riesgo de fracturas que la población general (49).

La densidad mineral ósea se correlaciona inversamente con el estado MARSH, aunque las diferencias con la hormona paratiroidea y los receptores IGF-1 con y sin atrofia vellositaria no fue significativa (50).

Otra forma de presentación es la alteración macroscópica de las vellosidades intestinales identificadas durante los estudios endoscópicos realizados por otra sintomatología (51). La endoscopia digestiva alta se realiza comúnmente por enfermedad por reflujo gastroesofágico. El incremento en la toma de biopsia de duodeno, independientemente del aspecto macroscópico, ha incrementado el diagnóstico de enfermedad celiaca en individuos asintomáticos.

Cuando se detecta enfermedad celiaca y se inicia tratamiento con dieta sin gluten varias series observaron mejoría de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (52). Existe un argumento razonable para toma de biopsias duodenales durante cualquier estudio endoscópico, y, ya forma parte de la rutina de los gastroenterólogos pediátricos en algunos centros (53).

Otra sintomatología incluye dermatitis herpetiforme, distensión abdominal, fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, y varias alteraciones neurológicas y del comportamiento (54).

Los episodios recurrentes de dolor abdominal que son vistos antes del diagnóstico de enfermedad celiaca tanto en niños como en adultos pueden deberse a intususcepción del intestino delgado que aparecen comúnmente en estos pacientes (55, 56). La intususcepción por enfermedad celiaca es más frecuente en la población pediátrica (57).

Se debe tomar en cuenta las diferencias geográficas entre regiones sobre la frecuencia y el tipo de la sintomatología, la predisposición genética y los factores ambientales que modifican el riesgo de desarrollar la enfermedad celiaca. En países en vías de desarrollo se observó que la malnutrición puede ser un factor de riesgo alto y a la vez una manifestación clínica de importancia que puede cursar, incluso, con síndrome de realimentación tras instaurar el tratamiento nutricional (61).

Entre los factores ambientales que difieren con cada región se encuentran los antecedentes perinatales que influyen en la presentación de la enfermedad celiaca. La vía del parto al nacimiento parece jugar un papel importante y existe una asociación directa entre el nacimiento por cesárea y la enfermedad celiaca (62), especialmente en aquellos pacientes con cesárea selectiva (63). Así mismo, el nacimiento en verano constituye mayor riesgo para desarrollar enfermedad celiaca, considerando que el paciente recibirá, probablemente,

alimentación rica en gluten durante la temporada de mayor riesgo para enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales, que como explicado previamente, puede incrementar la permeabilidad de las uniones celulares intestinales y alterar la microbiota, determinando mayor susceptibilidad del individuo a desarrollar enfermedad celiaca (64).

Las prácticas en lactancia materna alteran la forma de presentación de la enfermedad celiaca. Los niños que fueron amamantados tuvieron menos frecuencia de falla de medro y talla corta (65). La lactancia materna también retrasó la edad promedio de presentación de la enfermedad (66). Todos estos factores influyen en la microbiota de los individuos (70).

La edad de introducción del gluten también incrementa el riesgo de trastornos autoinmunes en el intestino de pacientes pediátricos (71-72) sea esta muy temprano o muy tarde. Un estudio demostró que los niños tuvieron menor riesgo de desarrollar enfermedad celiaca cuando la introducción del gluten se realizó tardíamente, lo que determinó un cambio en su microbiota. Esta observación se realizó en un grupo con predisposición genética y otro de la población general (73). Grandes cantidad de gluten al momento de la introducción también incrementó el riesgo de enfermedad celiaca (74).

4.1 Consideraciones de la presentación clínica en la edad Pediátrica

La talla corta ha sido descrita como el único signo de posible enfermedad celiaca en pacientes asintomáticos en la edad pediátrica. La recuperación del

crecimiento puede observarse hasta 6 meses después de iniciada la dieta libre de gluten (DLG) pero puede tomar hasta 2 años. Se ha observado un déficit de hormona de crecimiento asociada a la enfermedad celiaca. Esta deberá ser considerada en niños en los que no se observa una recuperación a pesar de la dieta y que han negativizado la serología (120).

La anormalidad hematológica más frecuente en los niños es la anemia por deficiencia de hierro que se presenta hasta en el 37% de los pacientes al momento del diagnóstico (121). De hecho, la anemia refractaria a la terapia con suplementos de hierro oral puede ser la única forma de presentación de la enfermedad celiaca. Otras alteraciones incluyen trombocitosis, trombocitopenia, anemia megaloblástica por deficiencia de folatos o vitamina B12, leucopenia, hipoesplenismo funcional y deficiencia selectiva de IgA (122). En la mayoría de los casos la anemia mejora después de la DLG estricta y los suplementos de hierro oral puedan ser retirados al poco tiempo de iniciar el tratamiento.

Se sabe que los niños con enfermedad celiaca tienen una alta prevalencia de desórdenes hepáticos, entre ellos, un incremento leve inexplicado de las transaminasa séricas. Farré observó que de 114 niños diagnosticados con enfermedad celiaca, 37 pacientes (32%) tenían transaminasas elevadas al momento del diagnóstico y esa fue la única manifestación de la enfermedad celiaca en 5 pacientes del grupo (44.3%). Cabe mencionar que 35 pacientes con seguimiento mostraron normalización de las pruebas hepáticas tras el inicio de la DLG, antes o al momento de lograr pruebas serológicas para enfermedad celiaca negativas (123). Un Meta análisis reciente (124) sobre

enfermedad hepática y enfermedad celíaca que incluyó a más de 2000 niños, concluyó que la enfermedad celíaca está asociada con elevación de las transaminasa en 1/3 de los casos diagnosticados recientemente. La hipertransaminemia persistente criptogénica puede ser indicio de una hepatitis leve no específica dependiente del gluten. Del 6-12% de estos pacientes fueron diagnosticados de hepatitis autoinmune relacionada al gluten.

Entre las manifestaciones de la cavidad oral se incluye hipoplasia del esmalte dental, úlceras aftosas, erupción retrasada de la dentición. La hipoplasia del esmalte dental tiene una amplia prevalencia (10-97%) (125-126) entre los pacientes con enfermedad celíaca. Este defecto, que es más común en la comunidad celíaca que en la población general (127), se debe, probablemente, a deficiencias nutricionales y a cambios en el desarrollo dental durante la formación del esmalte en los primeros 7 años de vida (128). Otros defectos del esmalte que suelen presentarse son el engrosamiento, pérdida parcial o completa del mismo. Cabe notar que los defectos del esmalte también puede ser observado en la población pediátrica, en ausencia de cualquier otra sintomatología gastrointestinal, y este hallazgo puede utilizarse como herramienta de screening (129). Las aftas orales pueden estar presentes en niños, sin embargo no son características ni específicas de la enfermedad celíaca ya que, también, se pueden encontrar en otros procesos gastrointestinales crónicos como la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Bechet. Sin embargo, se observa que estas lesiones mejoran y desaparecen tras el inicio de la DLG (130). La erupción tardía dental ha sido reportado en casi un cuarto de los pacientes con diagnóstico de enfermedad

celiaca (130). Este no es un signo específico. Probablemente está relacionado con malnutrición.

Las manifestaciones neurológicas no suelen ser tan frecuentes en niños como en adultos, pero algunos estudios han observado la presencia de cefalea crónica, hipotonía, alteraciones del aprendizaje, trastorno de la atención e hiperactividad, y retraso del desarrollo (131). También existe la propuesta sobre la relación entre autismo y enfermedad celiaca, pero hasta la fecha no hay evidencia que exista tal asociación (132-133). De esta forma no se han establecido los parámetros que justifiquen el screening para enfermedad celiaca en pacientes autistas asintomáticos (134). La controversia permanece activa sobre el debate del papel que juega el gluten para activar las manifestaciones autistas de los pacientes aunque en estudios placebo doble ciego controlados de muestras pequeñas no se observaron diferencias significativas (135, 136).

La enfermedad celiaca también deberá ser considerada en pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos como la diarrea pero también dolor abdominal recurrente, vómito, e incluso estreñimiento. También deberá ser una prioridad diagnóstica en los pacientes con falla de medro. Adicionalmente, los síntomas extra gastrointestinales como defectos del esmalte dental, talla corta, pubertad retardada y anemia por deficiencia refractaria, deberán ser sometidos a screening para enfermedad celiaca.

En menor proporción puede presentarse dermatitis herpetiforme y osteoporosis, sobre todo en adolescentes.

También se recomienda considerar a niños asintomáticos con condiciones autoinmunes asociadas (ya mencionadas), familiares en primer grado con enfermedad celiaca y niños con factores de riesgo mayores de 3 años con dieta que incluya gluten 1 año antes de la evaluación (134).

Finalmente, la única manifestación de enfermedad celiaca podría ser la elevación de la Anti-Transglutaminasa IgA detectada en exámenes de rutina. Todos aquellos pacientes con esta alteración deberán ser referidos a Gastroenterología para realizar una biopsia intestinal (134).

5. DIAGNÓSTICO

La enfermedad celiaca es un desorden complejo y a menudo difícil de diagnosticar, considerando su amplia gama de sintomatología. Mientras que la tasa de diagnóstico de enfermedad celiaca se ha incrementado en Estados Unidos y en el mundo, la vasta mayoría de los pacientes en Estados Unidos aún permanece sin diagnóstico (75, 76). Por lo tanto, determinar qué pacientes deben ser sometidos a investigación para enfermedad celiaca, sin contar aquellos con sintomatología clásica y/o factores de riesgo asociados, es aún un reto.

5.1 Poblaciones a ser sometidas a investigación de Enfermedad Celiaca.

- Síntomas gastrointestinales

La presentación clásica incluye diarrea esteatorrética, fétida, que a menudo ocurre con síntomas de malabsorción como pérdida de peso, deficiencias de vitaminas y anemia (77, 78, 79). Aunque se ha reportado un cambio en la frecuencia de presentación no clásica o atípica de la enfermedad celiaca en los últimos años (80), la enfermedad celiaca deberá ser investigada en pacientes con diarrea crónica recurrente, mala absorción o pérdida de peso inexplicada. Adicionalmente, los pacientes con enfermedad celiaca pueden, a menudo, presentar síntomas que son inicialmente mal diagnosticados como síndrome de intestino irritable, dolor abdominal y distensión, junto con cambios en el hábito intestinal. Un meta análisis que incluyó a pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca demostró que el 40% de los pacientes tuvo síntomas similares al síndrome de intestino irritable en comparación con el grupo control de pacientes sanos (81). Considerando el posible cruce de síntomas entre pacientes con síndrome de intestino irritable y enfermedad celiaca, aquellos pacientes que cumplan con los criterios de ROMA III deberían ser investigados para enfermedad celiaca antes de diagnosticarse definitivamente como Síndrome de intestino irritable. Este enfoque está apoyado por el meta análisis mencionado que demostró un incremento de riesgo de 4 veces el diagnóstico de enfermedad celiaca entre los pacientes clasificados como síndrome de intestino irritable (81).

- **Síntomas no clásicos**

Si bien la forma habitual de presentación de la enfermedad celiaca es la diarrea, ésta solo ha encontrado en el 50% de los pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca (80). Es así que varias series han reportado múltiples casos de enfermedad celiaca con presentación atípica como elevación de transaminasas, osteoporosis, síntomas neurológicos como ataxia, neuropatía periférica, migraña, cefalea, depresión, y una variedad de alteraciones metabólicas (82, 83) (Figura 5). Ya que la mayoría de estos síntomas desaparecen luego de iniciar la dieta libre de gluten, existe un claro beneficio en el diagnóstico de estos pacientes (83). Considerando que la presentación puede variar ampliamente, es necesario que los clínicos se familiaricen con la presentación no clásica para detectar y tratar en forma temprana a los pacientes con enfermedad celiaca.

SÍNTOMAS “NO CLÁSICOS” DE LA ENFERMEDAD CELIACA
1. Neurológicos – Psiquiátricos
Ataxia Cerebelar, Neuropatía Periférica, Cefalea (tensional, migraña), Depresión/Ansiedad, Epilepsia, Calcificaciones Intracraneales.
2. Hematológicas
Anemia, Deficiencia de Vitamina B12
3. Dermatológicas
Dermatitis Herpetiforme
4. Alteraciones Metabólicas
Hipercalcemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, deficiencia de folatos, hiperamilasemia, hipocolesterolemia (HDL, LDL bajos).
5. Enfermedad Ósea
Osteoporosis, Osteopenia, Raquitismo

Tabla 2: Síntomas extra-gastrointestinales, “no clásicos”, de la enfermedad celiaca⁶

- **Poblaciones con alta prevalencia**

Mientras que el screening de enfermedad celiaca no se recomienda para la población general, existen grupos específicos que tienen mayor prevalencia de enfermedad celiaca y deben ser sometidos a pruebas serológicas. Los familiares en primer grado de pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca están en mayor riesgo que la población general, con una prevalencia de hasta

⁶ Adaptado de Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8(5):383–9. PubMed PMID: 16968605.

el 10% (78, 84, 85). Adicionalmente los pacientes con DMT1, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad hepática autoinmune, desórdenes genéticos como el síndrome de Down, Williams y Turner, así como la deficiencia de IgA tienen mayor prevalencia de enfermedad celiaca (78, 86, 87) (Tabla 1). Se ha establecido un debate sobre las recomendaciones del screening a individuos afectados de estos trastornos, sin embargo, las guías actuales recomiendan iniciar la investigación serológica solo si desarrollan síntomas sugestivos de enfermedad celiaca (88, 89).

TRASTORNOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD CELIACA

1. Endócrinos

Diabetes Mellitus Tipo 1, Enfermedad Tiroidea Autoinmune, Enfermedad de Addison, Hiperparatiroidismo Secundario.

2. Inmunológico – Reumatológico

Síndrome de Sjörgen, Artritis, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea, Deficiencia de IgA, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Miastenia Gravis.

3. Dermatológico

Vitíligo, Alopecia Areata, Psoriasis, Cambios relacionados con Malnutrición (Vitamina K – petequias; Hipoproteinemia – edema; Vitamina A – hiperqueratosis folicular; - Vitamina B – dermatitis).

4. Cardiopulmonar

Cardiomiopatía dilatada, Miocarditis Autoinmune, Fibrosis Quística, Alveolitis fibrosante, Sarcoidosis, Hemosiderosis Pulmonar Idiopática, Alveolitis Alérgica Extrínseca, Pericarditis recurrente.

5. Gastrointestinal

Enfermedad de Crohn, Colitis Microscópica, Insuficiencia Pancreática, Colitis Ulcerativa, Esofagitis Eosinofílica.

6. Hematológico

Anemia, Anemia Hemolítica Autoinmune, Hemorragia, Cuerpos de Howell-Jolly, Trombocitosis, Hipoesplenismo.

7. Hepático

Enzimas hepáticas elevadas, Cirrosis Biliar Primaria, Colangitis Esclerosante Primaria, Hepatitis Autoinmune, Colangitis Autoinmune.

8. Neurológico – Psiquiátrico
Ataxia, Anormalidades del comportamiento, Lesiones desmielinizantes del SNC, Neuropatía periférica.
9. Trastornos Reproductivos
Menarca retrasada, Abortos repetitivos, Infertilidad, Impotencia.
10. Renal
Nefropatía IgA
11. Músculo-Esquelético
Atrofia Muscular o debilidad, Osteoartropatía, Poliomiocitis, Fracturas patológicas.
12. Enfermedades Genéticas
Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams, Deficiencia de IgA.

Tabla 3: Trastornos asociados a la enfermedad celiaca⁷.

5.2 Screening de Enfermedad Celiaca

La enfermedad celiaca cumple con los criterios de la OMS como una enfermedad que requiere de screening masivo (detección temprana difícil, enfermedad común, pruebas de screening con alta sensibilidad y especificidad, tratamiento efectivo disponible, complicaciones de morbi-mortalidad asociadas si no se diagnostica o se trata adecuadamente) (90). Adicionalmente, una dieta

⁷ Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. Curr Gastroenterol Rep. 2006;8(5):383–9. PubMed PMID: 16968605.

inicial libre de gluten reduce el riesgo de mortalidad, y el screening para enfermedad celiaca es costo-efectiva bajo ciertas circunstancias (91). Sin embargo, las pruebas serológicas no son 100% específicas y debido al cambio en la prevalencia mundial de enfermedad celiaca (0.7% a 1% en la población general), el screening masivo podría causar un mayor número de falsos positivos lo que lleva a mayores procedimientos invasivos y complicaciones asociadas (90). Se ha propuesto hacer un enfoque específico para cada caso, en donde el médico deberá ordenar las pruebas en aquellos pacientes con síntomas o enfermedades asociadas. Este enfoque puede ser difícil de implementar en la práctica clínica. Hasta la fecha, no se ha establecido un punto de decisión sobre realizar o no pruebas serológicas a ciertas poblaciones, por lo que es responsabilidad del médico reconocer los síntomas clásicos y no clásicos de la enfermedad así como conocer los diferentes pasos en el proceso de diagnóstico de la enfermedad celiaca para garantizar su determinación.

5.3 Pruebas Serológicas

La evaluación serológica es el paso inicial en el diagnóstico de la enfermedad celiaca y permite, además, evaluar la adherencia al tratamiento con dieta libre de gluten (78, 90). Las pruebas de anticuerpos son el primer paso en el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA ENFERMEDAD CELIACA

PRUEBA	SENSIBILIDAD (rango reportado) %	Especificidad (rango reportado) %	Valor Positivo Predictivo (%), probabilidad pretest de 5%	Valor Negativo Predictivo (%), probabilidad pretest de 5%
IgA AGA	85 (57-100)	90 (47-94)	18	99
IgG AGA	85 (42-100)	80 (50-94)	31	99
EMA	95 (86-100)	99 (97-100)	83	99
IgA anti-TTG	98 (78-100)	98 (90-100)	72	99
IgG anti-TTG	70 (45-95)	95 (94-100)	42	99
IgA anti-DGP	88 (74-100)	95 (90-99)	44	99
IgG anti-DGP	80 (63-95)	98 (90-99)	68	99
IgA/IgG anti-DGP	97 (75-99)	95 (87-100)	51	99

Tabla 4: Sensibilidad, Especificidad, y Valor Predictivo Positivo y Negativo de las pruebas serológicas para la Enfermedad Celiaca⁸

- Anticuerpos Anti-gliadina

El Anticuerpo Anti-gliadina fue la primera prueba inmunológica desarrollada para el diagnóstico de enfermedad celiaca a inicios de los años 80 (92, 93). La

⁸ Macmillan Publishers Ltd: The American Journal of Gastroenterology. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease, 105 (12),copyright 2010.

prueba mide tanto los anticuerpos IgG así como los IgA circulantes. Mientras que los anticuerpos IgA anti-gliadina tienen una mayor especificidad y sensibilidad comparada con la clase IgG, la totalidad de la prueba (sensibilidad y especificidad) es dependiente de los valores de cohorte basados en su fabricación (94, 95). A pesar de la variabilidad vista entre las diferentes marcas se ha establecido, en general, una adecuada sensibilidad y especificidad tanto para los anticuerpos IgG e IgA, alcanzado 90%, con un VPP menor al 30% en la mayoría de las poblaciones (96). Considerando este VPP bajo y el desarrollo de mejores pruebas inmunológicas, no se recomienda la determinación de los anticuerpos IgG-IgA en el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

- **Anticuerpo Anti-Gliadina Deaminado (GDP)**

El anticuerpo GDP representa la conversión de ciertos péptidos de gluten a péptidos deaminados por efecto de la transglutaminasa intestinal. Estos péptidos activan las células T inflamatorias al unirse a la célula presentadora de antígenos en los pacientes con enfermedad celiaca (97). Estos provocan una respuesta de anticuerpos que tiene mayor especificidad para enfermedad celiaca que los anticuerpos de gluten nativo (98). La sensibilidad combinada y especificidad IgA-IgG Anti-GDP se encuentra por encima del 95% y el 80%, respectivamente (92). Sin embargo, los estudios muestran que el Ac. IgA anti-transglutaminasa es menos costoso y tiene mejor sensibilidad (99). Actualmente el Anticuerpo DGP está recomendado en pacientes con déficit de IgA y en la población pediátrica, para el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

- **Anticuerpo Anti-Endomisio**

El anticuerpo Anti-Endomisio IgA (EMA) se desarrolló a mediados de los años 80, se realiza mediante inmuno - fluorescencia indirecta que requiere de células de esófago de mono o tejido de cordón umbilical humano como sustrato, y está dirigido a la transglutaminasa tisular (92). Esta prueba introduce variabilidad inter-observador ya que cada individuo reportará sus observaciones – hallazgos – como positivo o negativo en diferentes diluciones (92). A pesar de estos factores, la sensibilidad del EMA IgA puede variar. Si existe atrofia de vellosidades llega al 90%, con una especificidad del 97-100% (78, 92, 100, 101). El EMA IgA no está recomendado como la primera línea de diagnóstico debido a su costo, su variabilidad y dado el desarrollo del anticuerpo IgA Anti-transglutaminasa. Adicionalmente, los estudios no han mostrado beneficio de hacer una evaluación simultánea del EMA y el IgA Anti-transglutaminasa, pero la prueba puede ser usada como confirmatoria en pacientes con anticuerpos Anti-Transglutaminasa en límites superiores de normalidad o posibles falsos positivos.

- **Anticuerpo Anti-Transglutaminasa**

La transglutaminasa tisular fue identificada como auto-antígeno para la enfermedad celiaca en los años 90 (102), lo que permitió el desarrollo de una evaluación tipo ELISA utilizando el hígado de cuyes (primera generación de ensayos), así como compuestos derivados de las células rojas y transglutaminasa recombinante humana. No solo el avance en la obtención de las pruebas ELISA evitó el uso de las pruebas de inmuno-fluorescencia, que no solo eran más costosas, consumían tiempo y eran operador-dependiente; sino

también su sensibilidad y especificidad son comparables con la de los anticuerpos EMA (92, 101). Por esta razón la IgA Anti-transglutaminasa (Anti-TTG) es la prueba recomendada como inicial en la evaluación diagnóstica de la enfermedad celiaca. Las IgG Anti-TTG también están disponibles en el mercado, sin embargo, su especificidad y sensibilidad son ampliamente variables, y, por lo tanto, se deberán utilizar solo en aquellos pacientes con deficiencia de IgA (101). Una nueva forma de prueba de TTG utilizando solo 1 gota de sangre total ha sido desarrollada y lanzada al mercado. Es una prueba que permite un diagnóstico mucho más rápido de enfermedad celiaca, pero carece de especificidad y sensibilidad al compararlo con los ensayos de ELISA, y no permite hacer seguimiento serológico de la mejoría clínica del paciente. En este momento la prueba no se recomienda para el diagnóstico de la enfermedad celiaca por sus altos resultados falsos negativos (103, 104).

- **Deficiencia de Inmunoglobulina A**

La deficiencia selectiva de IgA es más prevalente en pacientes celiacos vs los no celiacos (2% vs 0.2-0.5%) (105, 106). Por tal motivo, se recomienda la determinación de niveles séricos de IgA total junto con los marcadores serológicos IgA para enfermedad celiaca (92). Para los pacientes que tienen deficiencia de IgA se han desarrollado varias pruebas serológicas con base en anticuerpos IgG que incluyen anti-gliadina IgG, anti-TTG IgG y anti-DGP IgG (78, 92). Los anticuerpos Anti-gliadina IgG determinan, con mayor frecuencia, falsos positivos por lo que se recomienda el uso rutinario de IgG anti-TTG e IgG Anti-DGP (78, 92, 107). Existe un grupo de pacientes en los que, a pesar de tener niveles bajos de IgA, pueden tener marcadores serológicos IgA adecuados con certeza diagnóstica segura (78, 108).

5.4 Pruebas Genéticas

Aproximadamente 40% de los pacientes en Estados Unidos tienen pruebas positivas para el heterodímero HLA clase II del tipo DQ2 y/o DQ8 (78), pero casi todos los pacientes con enfermedad celiaca tienen positividad para DQ2 (95%) o DQ8 (5%) (90, 109). Debido al hecho de que casi todos los pacientes tendrán uno de los heterodímeros positivos, la ausencia de estas alteraciones provee un valor predictivo negativo del 100% para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (78). Ya que la adición rutinaria de estas pruebas genéticas a la serología habitual de diagnóstico de enfermedad celiaca no incrementa la precisión diagnóstica en general, no se recomiendan en la evaluación inicial de la enfermedad celiaca. Sin embargo, debido al alto VPN, las pruebas genéticas son útiles para descartar enfermedad celiaca en casos en donde los diagnósticos no son claros y entre pacientes que ya fueron sometidos a una dieta libre de gluten. Esto se debe a que las pruebas genéticas no se ven comprometidas por la exclusión del gluten en la alimentación de los pacientes.

5.5 Biopsia del Intestino Delgado

Aunque las pruebas serológicas tienen una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad celiaca, no son invasivas, están disponibles ampliamente, y tienen mínimos riesgos, la biopsia intestinal permanece como el gold standard para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (78, 90). La biopsia duodenal es rutinariamente tomada y se recomienda en pacientes con

serología positiva para enfermedad celiaca. Adicionalmente, los pacientes con marcadores serológicos normales pero con signos y síntomas que son altamente sugestivos de enfermedad celiaca deberán ser sometidos a evaluación endoscópica, ya que, aproximadamente 10% de los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca son seronegativos (92).

Los hallazgos histológicos de la enfermedad celiaca se describen utilizando la clasificación de Marsh-Oberhuber (Tabla 2) (110). Las características de la enfermedad celiaca incluyen incrementos en los linfocitos intraepiteliales, hiperplasia criptal, atrofia vellositaria (111, 112). Los marcadores endoscópicos de atrofia vellositaria también han sido descritos e incluyen la disminución de los pliegues duodenales, engrosamiento de la mucosa y aspecto de mosaico. Sin embargo, la apariencia endoscópica del intestino delgado no ha sido evaluada como sensible o específica para el diagnóstico de enfermedad celiaca (78). Estos hallazgos también se observan en pacientes con esprue tropical, enteropatía por VIH, o infecciones oportunistas asociadas a VIH como el citomegalovirus o el *Cryptosporidium* (113). Es más, algunos estudios han mostrado que la apariencia endoscópica normal del duodeno tampoco excluye el diagnóstico de enfermedad celiaca. En un estudio de 129 pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad celiaca, los investigadores encontraron que un tercio de los pacientes tuvo apariencia endoscópica normal del duodeno a pesar de que se confirmó histológicamente la presencia de enfermedad celiaca (114). Por lo tanto, el diagnóstico o exclusión de enfermedad celiaca, basados en la apariencia endoscópica del intestino delgado, no se recomienda.

CLASIFICACIÓN DE MARSH-OBERHUBER DE LA ENFERMEDAD CELIACA

CLASE MARSH	TIPO DE LESIÓN	ARQUITECTURA VELLOSIARIA	CRIPTAS	INFILTRANDO EPITELIAL LINFOCITARIO
Marsh I	Infiltrativo	Normal	Normal	>30/100 enterocitos
Marsh II	Infiltrativo, hiperplásico	Normal	Hiperplasia	>30/100 enterocitos
Marsh III				
3A	Plana, con destrucción	Atrofia vellositaria leve	Hiperplasia	>30/100 enterocitos
3B	Plana, con destrucción	Atrofia vellositaria moderada	Hiperplasia	>30/100 enterocitos
3C	Plana, con destrucción	Atrofia vellositaria total	Hiperplasia	>30/100 enterocitos
Marsh IV	Atrofia, hipoplasia	Atrofia vellositaria total	hiperplasia	>30/100 enterocitos

Tabla 5: Clasificación de Marsh-Oberhuber para enfermedad celiaca⁹

Aunque se han hecho varios avances con la serología y presentaciones clínicas variables de la enfermedad celiaca, los pacientes con signos y

⁹ 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. PubMed PMID: 10524652.

síntomas consistentes con enfermedad celiaca no siempre son sometidos a biopsia duodenal durante los estudios endoscópicos. En un estudio de la base de datos CORI, casi 4000 pacientes se sometieron a endoscopia por diarrea, deficiencia de hierro, anemia y pérdida de peso, entre los años 2000 y 2003 (115). Todos los pacientes tuvieron duodenos de aspecto normal, pero la biopsia solo se tomó en 11% de los pacientes. Cuando se revisó nuevamente la base CORI en un estudio reciente, la tasa de biopsia duodenal del 2004 al 2009 para el mismo grupo de pacientes, con igual sintomatología, se incrementó al 43%, que es un incremento significativo pero aún insuficiente (116). En el mismo estudio encontraron que los pacientes masculinos y los de la tercera edad eran excluidos de la toma de biopsia duodenal (116). Este comportamiento en la toma de biopsias podría ser una de las razones por la cual aún se subdiagnostica enfermedad celiaca en la población general.

La localización y número de biopsias tomadas también juega un papel importante en el diagnóstico acertado de enfermedad celiaca. Debido a la naturaleza en parches de la atrofia vellositaria y la predilección de áreas afectadas en el duodeno con varios grados de severidad, se deben tomar múltiples biopsias tanto del bulbo duodenal como del duodeno distal para maximizar el campo de diagnóstico (117, 118). Tradicionalmente las biopsias de bulbo intestinal son evitadas por los gastroenterólogos debido al daño inducido por ácido, metaplasia gástrica, hiperplasia de glándulas de Brunner o la presencia de folículos linfoides que pueden servir como potenciales confusores en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad celiaca (119). Sin embargo, varios estudios han demostrado que las biopsias del bulbo duodenal pueden ser los únicos indicadores de atrofia vellositaria (58, 118,

119). Cuando se tomaron muestras del bulbo duodenal en las posiciones 9 y 12 se logró una mejor aproximación diagnóstica a la patología (117).

El número de biopsias del intestino delgado distal que se obtienen durante el estudio endoscópico afecta la sensibilidad del estudio histopatológico para el diagnóstico de enfermedad celiaca. Dicha sensibilidad se incrementan cuando se toman al menos 4 muestras de biopsias duodenales (137, 138). Por lo tanto la Academia Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda que se tomen de 4 a 6 muestras durante las biopsias duodenales para la detección óptima de enfermedad celiaca (78). Sin embargo, a pesar de la sensibilidad mejorada del diagnóstico de la enfermedad celiaca con al menos 4 muestras de biopsia, en la práctica clínica aún no se logra dicho objetivo. En un estudio que analizó la base de datos de Patología Nacional (Estados Unidos) 132352 pacientes fueron sometidos a biopsia duodenal del 2006 al 2009 (139). En solo el 35% de estos pacientes se tomaron 4 o más muestras de biopsia duodenal. Los pacientes de la tercera edad fueron la población con menor toma de biopsias duodenales, incluso cuando la indicación clínica para el estudio endoscópico fue, por escrito, la sospecha de enfermedad celiaca. La adherencia a la recomendación del número de biopsias recomendadas tan solo fue del 38.5% de las tomas, es más, este estudio también reveló que cuando se tomaron menos de 4 muestras para la evaluación histopatológica, la proporción de pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad celiaca fue solo del 0.7% en comparación con el 1.8% cuando se tomaron 4 o más biopsias. Como resultado del número de estudios que mostró que la toma de 4 o más biopsias duodenales y biopsias del bulbo duodenal mejora el diagnóstico de la enfermedad celiaca, se recomienda mantener dicha conducta.

La biopsia duodenal puede estar sujeta a una interpretación inadecuada por parte del patólogo lo que puede llevar a falsos positivos y negativos. La revisión de la patología por un médico experto en el diagnóstico de enfermedad celiaca está recomendada, especialmente en casos donde existan hallazgos muy subjetivos o discrepancia entre los hallazgos histológicos y serológicos (140).

5.7 Importancia de la Dieta Libre de Gluten (DLG) en el Diagnóstico de la Enfermedad Celiaca.

La popularidad de la DLG ha incrementado en los Estados Unidos (141), debido, principalmente, a la masificación de productos libres de gluten en supermercados y restaurantes, al contrario de lo que sucedía años atrás cuando conseguir productos libres de gluten era poco común. Como resultado los pacientes pueden acudir al médico ya iniciada la DLG pero que buscan aún llegar a un diagnóstico para sus síntomas.

Los marcadores serológicos para enfermedad celiaca se normalizan después de 6-12 meses después de haber iniciado una DLG aunque esta tasa es variable. Los cambios histológicos que caracterizan a la enfermedad celiaca pueden persistir a pesar de la normalización de la serología. Un estudio de 382 pacientes con mejoría de la inflamación de la mucosa intestinal probada por biopsia encontró que el tiempo medio de este cambio fue de 3.8 años (142). Además, algunos pacientes con evidencia endoscópica de la mejoría de las lesiones intestinales aún tuvieron remanentes de infiltrado intraepitelial

linfocitario a pesar de que hubo una recuperación de la tasa criptasvellosidades (143, 144). Mientras que no se recomienda empezar una DLG antes de la evaluación diagnóstica, un paciente con enfermedad celiaca que se ha adherido a la DLG todavía puede tener alteraciones histológicas consistentes con enfermedad activa. A pesar de estos datos, la AGA recomienda que los pacientes con DLG al momento de la biopsia, sean sometidos a prueba de provocación con gluten al menos 8 semanas antes del estudio histopatológico (145). Las pruebas genéticas DQ2 y DQ8 son otra opción para el diagnóstico de pacientes que ya se sometieron a DLG antes de la toma de biopsia ya que estas tienen un VPP del 100% aún con exclusión del gluten.

5.8 Consideraciones especiales en el diagnóstico en niños

Alguna vez se pensó que la enfermedad celiaca era exclusiva de los infantes y niños por la aparición de la sintomatología tras el inicio de la alimentación con gluten. Ahora se sabe que no tiene límite de edad. Los niños con enfermedad celiaca presentan, a menudo, síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea, vómito, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal y falla de medro (146). Las manifestaciones no gastrointestinales de la enfermedad celiaca son bastante extensas, pero incluyen, entre otras, estatura corta idiopática, síntomas neurológicos y del comportamiento, defectos del esmalte dental, elevación inexplicable de las transaminasa séricas y deficiencia de hierro no justificada. Además, las poblaciones de alto riesgo para enfermedad celiaca en los niños son iguales que en los adultos, incluyendo Diabetes tipo1, síndrome

de Turner, Williams y Down, así como familiares en primer grado con enfermedad celiaca. En este último, se observó una prevalencia del 16% para enfermedad celiaca (147).

Las recomendaciones para el screening de enfermedad celiaca difieren en la población pediátrica comparada con la de adultos. Principalmente en que el screening se recomienda en pacientes asintomáticas que residen en poblaciones de alto riesgo. La NAPHSGAN recomienda que las evaluaciones se realicen en pacientes con síntomas gastrointestinales, no gastrointestinales (dermatitis herpetiforme, estatura corta y pubertad retrasada), y en pacientes asintomáticos que residan en una población de alto riesgo. Las pruebas para los pacientes asintomáticos se recomiendan iniciar aproximadamente a los 3 años de vida siempre y cuando el paciente haya sido expuesto a una dieta rica en gluten al menos 1 año previo al estudio (146).

5.9 Marcadores serológicos en la edad pediátrica

El test inicial de elección para el diagnóstico de la enfermedad celiaca en la edad pediátrica es el anticuerpo Anti-Transglutaminasa IgA (Anti-TTG) y los niveles séricos de IgA total (146). En los pacientes con deficiencia de IgA se pueden utilizar los Anti-TTG IgG o el IgG Anti-DGP (146), sin embargo, incluso entre pacientes con niveles de IgA total sérica normales, la IgA Anti-TTG y los Anti-EMA a menudo son negativos en niños con enfermedad celiaca menores a los 2 años de edad (90). Una serie de estudios han mostrado que los anticuerpos positivos Anti-DGP, con anticuerpos Anti-TTG y EMA negativos,

pero con hallazgos histológicos positivos para enfermedad celiaca tienen una sensibilidad y especificidad del 100% para realizar el diagnóstico en pacientes menores de 3 años de edad (148, 149). Como resultado, el Anti-DGP parece ser una alternativa confiable para el diagnóstico de enfermedad celiaca en niños menores a 2 años que tengan sintomatología compatible.

5.10 Biopsia Intestinal en Pediatría

La biopsia intestinal que incluye múltiples muestras del duodeno distal así como del bulbo duodenal, ha sido el gold standard para el diagnóstico definitivo de la enfermedad celiaca tanto en adultos como en niños. Varios estudios recientes han demostrado que en pacientes con Anti-TTG IgA con 10 veces el valor normal superior, podrían ser diagnosticados de enfermedad celiaca sin la confirmación histológica (150, 151). Como resultado la ESPHGAN publicó las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de enfermedad celiaca en niños delineando dos grupos de pacientes con diferentes fórmulas diagnósticas. Estas recomendaciones indican que en niños con sintomatología sugerente de enfermedad celiaca con una Anti-TTG IgA mayor a 10 veces el límite superior del valor normal, con un haplotipo HLA positivo, pueden ser suficientes para el diagnóstico de la enfermedad sin confirmación histopatológica (152). Sin embargo, los pacientes asintomáticos que pertenezcan al grupo de alto riesgo aún necesitan de serología positiva y biopsia intestinal con hallazgos histológicos positivos para el diagnóstico de enfermedad celiaca (152). Estas guías generales de recomendaciones pueden reducir la cantidad de pruebas invasivas durante el diagnóstico de enfermedad celiaca.

6. TRATAMIENTO

6.1 Dieta Libre de Gluten (DLG)

De acuerdo a la Academia de Nutrición y Dietética de los Estados Unidos, la terapia médica nutricional provista por un Nutricionista especializado en enfermedad celiaca está altamente recomendada (1), por lo tanto la consulta con este profesional debería ser mandatorio para todos los pacientes con enfermedad celiaca al momento del diagnóstico así como el seguimiento (Figura 6).

INDICACIONES PARA REFERENCIA AL GASTROENTERÓLOGO
1. Evaluación inicial al diagnóstico así como 2-3 visitas adicionales dentro del primer año de diagnóstico y visitas anuales posteriores.
2. Sospecha de Ingestión de gluten (serología positiva después de 1 año o más de DLG)
3. Intolerancias alimentarias (lactosa, fructuosa), alergias alimentarias
4. Constipación, diarrea, reflujo
5. Fluctuaciones en el índice de masa muscular, pérdida de peso o ganancia
6. Deficiencias de micronutrientes o toxicidades
7. Gastroparesia
8. Hipercolesterolemia
9. Diabetes Tipo 1
10. Enfermedad celiaca refractaria

Tabla 6: Indicaciones para referencia al Gastroenterólogo¹⁰

¹⁰ Rampertab, S.; Mullin, G. Celiac Disease. Humana Press. New York. 2014.

La DLG es, actualmente, el único tratamiento para la enfermedad celiaca. La DLG está definida como aquella libre de partículas, incluso mínimas, provenientes del trigo, cebada y centena; así como de la variedad de cruce como es el tritical. En los Estados Unidos los alimentos se denominan libres de gluten cuando contienen menos de 20ppm de gluten en los ingredientes o contacto cruzado con alimentos que contienen gluten. En remplazo de alimentos para los pacientes con enfermedad celiaca (pan, pasta, cereales para el desayuno) se puede utilizar maíz, arroz, soya, avena, amaranto y quinua.

Los pacientes deben ser monitorizados cercanamente para evaluar que la DLG sea saludable, y mantener adecuada motivación, calidad de vida, mejoramiento de los síntomas y evaluar la adherencia a la dieta. La evaluación nutricional es el primer paso en el manejo de los pacientes con enfermedad celiaca. Durante la entrevista con el Nutricionista se debe obtener información sobre el estado nutricional del paciente y establecer el plan de manejo.

La intervención nutricional deberá proponerse metas que sean cuantificables, adquiribles y con un margen de tiempo para mejorar su ingesta alimentaria y disminuir los factores de riesgo. La evaluación continúa en cada visita del paciente. La evaluación nutricional completa incluye una revisión de la ingesta diaria, medidas antropométricas, exámenes de laboratorio y procedimientos médicos. La comunicación con el gastroenterólogo de referencia está recomendada con el ánimo de mantener un seguimiento más cercano y completo del paciente. Durante la evaluación, el nutricionista podría determinar que la sintomatología gastrointestinal no estaría relacionada a la ingesta de glute, y que, por lo tanto, podría tener relación a otras intolerancias alimentarias

o a otras enfermedades que el gastroenterólogo deberá evaluar. El nutricionista también podrá evaluar que las deficiencias de micronutrientes o pérdida de peso no sean asociadas a ingesta inadecuada. Finalmente, el nutricionista está en la capacidad de recomendar el screening para enfermedad celiaca en pacientes que exhiben síntomas o en aquellos con antecedentes médicos y familiares de deficiencias nutricionales no explicadas.

6.2 Evaluación de la Ingesta Diaria

La evaluación de la ingesta diaria típica en un paciente con enfermedad celiaca debe ser completa, e incluye todo los alimentos y bebidas que se consumen en los días de semana, fines de semana, la marca, frecuencia del consumo fuera de casa, restaurantes, eventos sociales, otras casas y en viajes; es útil llevar un diario de alimentos consumidas para que el nutricionista pueda revisar con detalle la información. Se debe registrar las restricciones dietarias, intolerancias y alergias alimentarias, las observaciones religiosas y restricciones auto-impuestas.

Los pacientes deberán ser investigados sobre su adherencia a la DLG así como la frecuencia de consumo de gluten en forma consiente o inadvertidamente. Es importante evaluar el conocimiento de los pacientes y el entendimiento de la dieta al revisar los principales componentes en las etiquetas de los productos, cómo ordenan alimentos en restaurantes, y acerca de la contaminación cruzada que pueden sufrir los alimentos en las cocinas compartidas. Es importante conocer las fuentes de información a las que acceden los pacientes (internet, revistas, libros, grupos de apoyo).

También deben revisarse medicamentos, vitaminas y suplementos nutricionales ya que estos pueden contener gluten o sufrir contaminación cruzada. Además, se deben establecer si los suplementos y vitaminas son administrados en dosis de acuerdo a los requerimientos individuales. Es importante la calidad de vida, el apoyo social, aspectos sobre la economía y la posibilidad de acceder a alimentos libres de gluten. Se incluirá además información sobre quien prepara los alimentos en casa, particularmente si comparten la cocina.

En la parte clínica se deberá evaluar frecuencia, tipo y volumen de los movimientos intestinales, dolor abdominal, sensación de hinchazón, náusea o vómito, vaciamiento gástrico retrasado, reflujo y flatulencia.

La adherencia a la DLG usualmente reduce los síntomas gastrointestinales en la enfermedad celiaca (154, 155) y se deberá promover en todo momento.

6.3 Otros parámetros de evaluación

Se deberá evaluar la talla, el peso, el índice de masa corporal, edad ósea, velocidad de crecimiento y otros parámetros de crecimiento en la edad pediátrica; la historia de peso, la actividad física y los desórdenes alimenticios y la dieta actual y previa al diagnóstico.

En la Tabla 7 se resumen todos los marcadores de laboratorio y pruebas adicionales necesarias para el seguimiento y control de los pacientes con enfermedad celiaca, así como las posibles fechas de evaluación.

EVALUACIONES DE LABORATORIO EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA		
PRUEBAS DE LABORATORIO	INCLUIR	FRECUENCIA
Anticuerpos de Enfermedad Celiaca	Anti-EMA, Anti-TTG, DGP, IgA sérica	1-2/año después del 1er año de diagnóstico
Perfil de Anemia	Hemoglobina, Hematocrito, VCM, Folatos, Ferritina, Saturación de Transferrina, Vitamina B12	1-2/año
Perfil de Vitaminas	Vitamina B6, Tiamina, Riboflavina, 25-OH Vitamina D, Vitaminas A, E.	Anualmente. Si existe alteración se debe repetir 3 meses después del tratamiento
Perfil de Minerales	Cobre, Zinc, Magnesio, Calcio	Anualmente
Perfil Lipídico	LDL, HDL, Triglicéridos, Colesterol Total	Anualmente. Si existe alteración incrementar la frecuencia
Electrolitos	Sodio, Potasio,	Anualmente
Otros	PTH, Albúmina	Anualmente
Perfil Renal	BUN, Creatinina, Función Glomerular	Anualmente

Tabla 7: Evaluaciones de laboratorio y procedimientos a realizar en pacientes con enfermedad celiaca¹¹

6.4 Educación al paciente

La DLG es el tratamiento médico y nutricional para la enfermedad celiaca. El gluten debe ser retirado de la dieta del paciente completamente y en forma permanente. Es importante responder a las preguntas que el paciente pueda tener al momento de la consulta y en las visitas de seguimiento. Se debe establecer un apoyo confiable y metas que puedan ser evaluadas y dar apropiado seguimiento.

¹¹ Rampertab, S.; Mullin, G. Celiac Disease. Humana Press. New York. 2014.

7. SEGUIMIENTO

La enfermedad celiaca es una enfermedad de por vida con un tratamiento que representa una carga para el paciente y su familia; con un seguimiento por parte de un nutricionista y gastroenterólogo con experiencia en la patología. Los pacientes deben ser monitorizados en la adherencia a la dieta, resolución de la sintomatología y por otras condiciones médicas. Si algún paciente no recibe tratamiento pueden haber serias consecuencias. La ingesta de gluten en pacientes con enfermedad celiaca puede resultar en síntomas gastrointestinales, malabsorción y deficiencia de micronutrientes, atrofia vellositaria, así como el desarrollo de problemas neurológicos, de fertilidad, reducción en la calidad de vida, linfoma intestinal y alteraciones de la densidad mineral ósea. Los nutricionistas deben evaluar la adherencia a la DLG en cada visita, particularmente en pacientes con síntomas. Si se ha determinado que la exposición al gluten no es la causa de los síntomas, se deberá evaluar otras patologías como intolerancias alimentarias, sobredesarrollo bacteriano, esprue refractario, cánceres asociados y otras enfermedades gastrointestinales o sistémicas. Esto podría requerir investigación por un gastroenterólogo. Los individuos con enfermedad celiaca pueden mejorar su calidad de vida tras la adherencia a la DLG por al menos 1 año, sobre todo si tuvieron síntomas antes del diagnóstico (154, 156). Sin embargo, pueden no tener la misma calidad de vida que la de la población general, especialmente en mujeres, y en aquellos pacientes que presentan sintomatología gastrointestinal a pesar de una adecuada adherencia a la DLG (157, 158).

7.1 Calidad nutricional de la dieta libre de gluten

La calidad nutricional de la DLG depende de la elección de alimentos de los consumidores. La adherencia puede resultar en una dieta que es alta en grasa y baja en carbohidratos y fibra, así como baja en hierro, folatos, niacina, vitamina B12, calcio, fósforo y zinc. También hay evidencia que la DLG puede contener cantidades inadecuadas de tiamina (159). Como resultado, se recomienda el uso de cereales y granos enteros libres de gluten y enriquecidos, así como también productos derivados de estos (160). La adición de multivitaminas libres de gluten dependiendo de la edad y del género, así como suplementos minerales se recomienda si la ingesta usual de alimentos no tiene un contenido suficiente de dichos productos y no se logra un mejor hábito alimentario (160).

Los individuos con enfermedad celiaca no suelen consumir en forma adecuada la cantidad recomendada de granos y cereales. Un estudio conducido por Thompson y colaboradores, encontró que solo el 21% de las mujeres adultas con enfermedad celiaca, consumieron el requerimiento mínimo recomendado de granos y cereales (161). Una revisión retrospectiva del tipo de dieta que los pacientes celiacos llevaban en Estados Unidos conducida por Lee y colaboradores observó que el 38% de las comidas y refrigerios consumidos no contenían granos o derivados de cereales (162). Un consumo bajo total bajo de granos y cereales puede resultar en un consumo inadecuado de carbohidratos y fibra, y proporcionalmente alto en grasa (163). También puede resultar en dietas bajas en hierro, folatos, niacina y zinc (163). Muchas de las dietas basadas en granos y cereales pueden ser más altas en grasa en comparación con aquellos bajo un régimen normal. Esto se debe a que los aditivos de las

diferentes marcas de productos libres de gluten incluyen grasa para imitar la textura y la sensación en la boca que normalmente el gluten les provee. Los individuos con enfermedad celiaca pueden consumir dietas con granos refinados libres de gluten como el arroz blanco, el maíz, el almidón de arroz, o la maicena y la tapioca. Thompson y colaboradores encontró que alrededor de 268 productos libres de gluten están disponibles para el consumo de pacientes con enfermedad celiaca (pan, pasta, cereales para el desayuno). Thompson revisó los ingredientes enlistados en dichos productos y encontró que el 73% reportó el uso de granos refinados o de almidones como sus principales ingredientes (164). De estos, solo el 17% estaban fortificados y enriquecidos con vitamina B12 y hierro. Desde que este estudio se condujo solo ha habido un incremento parcial en la disponibilidad de cereales libres de gluten que cumplan los requerimientos de suplementación de micronutrientes según la FDA. Sin embargo, muchos productos con cereales libres de gluten aún se hacen de almidón de maíz, o harina de arroz blanco como principal ingrediente (163). Adicionalmente, muchos individuos recientemente diagnosticados de enfermedad celiaca también fueron diagnosticados de intolerancia secundaria a la lactosa, lo que limita aún más la ingesta de vitamina D, calcio y fósforo (163). Por tal motivo la evaluación por el Nutricionista es mandatoria en estos pacientes porque les permite escoger e incluir adecuadamente los alimentos ideales para su patología de base que no comprometan, a la vez, su salud.

7.2 Ganancia de peso en la dieta libre de gluten

Contrariamente a lo que se reporta, una DLG no lleva a pérdida de peso. De hecho, muchos individuos se quejan de incremento ponderal tras el inicio de la

DLG. De acuerdo a la Academia Americana de Nutrición y Dietética, se han reportado pequeños estudios de pacientes con enfermedad celiaca en los que se observa una tendencia a la ganancia ponderal tras el diagnóstico (165), probablemente asociada a que los requerimientos de ingesta calórica disminuyen (161). Antes del diagnóstico los individuos suelen experimentar varios grados de malabsorción y, para mantener su peso o disminuir la tasa de pérdida de peso, se recomendaba una dieta con mayor aporte de calorías. Tras el diagnóstico de enfermedad celiaca e inicio de la DLG, su intestino mejoró, por lo tanto, se requiere menor aporte calórico para mantener su peso. Los individuos deben ajustar su aporte de calorías y someterse a un nuevo régimen en tamaño de porciones para evitar el incremento de peso no deseado.

7.3 Suplementos en la dieta libre de gluten

La enfermedad celiaca es mucho más que una sensibilidad al trigo y al gluten. Es una intolerancia permanente y de por vida a la fracción de gliadina en el trigo, y está relacionada a proteínas alcohol solubles (prolaminas) que se encuentran en el centeno y la cebada. En pacientes con susceptibilidad genética para enfermedad celiaca, la ingesta de estas proteínas puede llevar a una enteropatía autoinmune que se perpetuará mientras que estos alimentos se encuentran en la dieta. Sin embargo, al contrario de la mayoría de las enteropatías autoinmunes, la enfermedad celiaca revierte por completo tras la exclusión estricta del gluten en la dieta (133, 166). Diferenciar la enfermedad celiaca de la alergia al trigo y de la sensibilidad no celiaca, y otros trastornos gastrointestinales como la enfermedad de Crohn, puede ser difícil. Al igual que

la enfermedad celiaca, se pueden presentar a cualquier edad, con manifestaciones clásicas tales como la diarrea, pérdida de peso y manifestaciones extra gastrointestinales como anemia, rash, infertilidad, estatura corta, pubertad retardada e incluso malignidad. Es común que los pacientes experimenten signos de enfermedad crónica y carencias nutricionales antes del diagnóstico adecuado. Estos pacientes gastan mucho dinero en cuidado de la salud debido a las múltiples subespecialidades consultadas y pruebas médicas que deben realizarse antes de definir el diagnóstico (167).

El duodeno y el intestino proximal juegan un papel importante en la absorción de micronutrientes. El flujo de agua a través de las células epiteliales se produce por las uniones celulares. La parte distal del intestino delgado, es preferentemente responsable de la absorción de los ácidos biliares y la vitamina B12. En un paciente con enfermedad celiaca dependiendo de la severidad del daño intestinal pueden encontrarse varios segmentos edematosos, con atrofia vellositaria y pérdidas de las disacaridasas, especialmente de la lactasa. Esto puede llevar a malabsorción de estos nutrientes y una carga osmótica excesiva de azúcares no digeridos que provocan diarrea acuosa. El colon es importante por la reabsorción de agua, también de fibra indigestible que, tras contacto con las bacterias producen ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato) que son eficientemente absorbidos por el colon. Algunos pacientes con enfermedad celiaca tendrán una colitis linfocítica, demostrada en biopsias que se toman durante los estudios colonoscópicos. Estos pacientes pueden experimentar urgencia y tenesmo en adición a la diarrea acuosa.

El cumplimiento estricto y de por vida de la DLG es difícil, con tentaciones frecuentes a trasgresiones en la dieta que llevarán a una enteropatía y malabsorción. La adherencia a una DLG mejora por la educación al paciente, supervisión rutinaria y por la evaluación interdisciplinaria así como consejería regular por Nutricionistas con experiencia en enfermedad celiaca (170). La adherencia puede ser mejor incluso en adolescentes cuando se hace un seguimiento rutinario (168, 169).

Los proveedores de salud deberán promover que el paciente se una a la sociedad local de apoyo de enfermedad celiaca que no solo brinda soporte emocional, sino, también, provee información sobre los mercados con productos libres de gluten (170). Es importante para los pacientes con enfermedad celiaca conocer sobre la necesidad del adecuado consumo de micronutrientes y deberán ser informados sobre los signos de dichas carencias.

7.4 Anemia y enfermedad celiaca

Un estudio completo de rutina con una biometría hemática puede revelar las alteraciones como anemia, leucopenia y trombocitopenia, todos presentes en forma variable en pacientes con enfermedad celiaca sin tratamiento. La anemia suele ser microcítica e hipocrómica, debido, usualmente, a déficit de hierro (171). El hierro se absorbe en los enterocitos del duodeno proximal (172). Una anemia macrocítica deberá levantar la sospecha de déficit de vitamina B12, folatos, tiamina. Un amplio estudio de cohorte en pacientes con enfermedad celiaca encontró una prevalencia de hasta el 20% de anemia por deficiencia de hierro. El 33% fueron hombres, y el 12% en mujeres, con un 19% de deficiencia

de folatos en el total de la población estudiada y deficiencia de Vitamina B12 en el 5% (173). Adicionalmente, la malabsorción, inflamación y la ingesta inadecuada de nutrientes puede explicar estos trastornos, todo ello en función de la DLG. Los niveles elevados de ferritina y las tasas de sedimentación elevadas fueron vistos en algunos pacientes, responsabilizando a la inflamación producida por la enfermedad crónica de la anemia en pacientes con enfermedad celiaca. En una encuesta de DLG de 3 días, solo el 44% de las mujeres participantes con enfermedad celiaca, consumieron hierro en las cantidades recomendadas (174). Adicionalmente la evaluación hecha en cereales libres de gluten reveló que contienen bajos niveles de hierro y folatos (175).

Los síntomas comunes de la anemia comprenden palidez, fatiga, cefalea frontal, apetito disminuido, disnea, dolor abdominal, alteraciones del sueño, lengua roja inflamada, cabello y uñas quebradizos. También se puede acompañar de “pica”, que es el deseo de ingerir productos no alimentarios como el hielo, la pintura y la tierra. La anemia por deficiencia de hierro puede provocar problemas de fertilidad y abortos. Una deficiencia profunda de Vitamina B12 puede acompañarse de alteraciones maniacas, alteración del balance, depresión y neuropatía periférica.

- Diagnóstico de la anemia

La biometría hemática con frotis de sangre periférica, volumen corpuscular medio, y otros índices de células rojas son forma rutinaria de screening para la

anemia en los pacientes con enfermedad celiaca. El grado de deficiencia de hierro puede ser delineado por niveles de hierro sérico, ferritina, porcentaje de saturación y capacidad de unión al hierro total. Ya que los niveles séricos de vitamina B12 no son muy sensibles para evaluar su función, se puede medir el ácido metil-malónico sérico en su lugar. El ácido fólico es fácilmente medido en las células rojas.

- Tratamiento de la anemia

Las fuentes dietéticas ricas en hierro incluyen las carnes de res, camarón, pavo e hígado, mariscos como las ostras, almejas, escalopes; los granos como las lentejas, el garbanzo y las zarandajas, granos de vaina, y cereales fortificados con hierro. Los suplementos de hierro vienen en presentaciones líquidas, tabletas y cápsulas de liberación prolongada. La dosis de 1-5mg/kg/día de hierro de 3-6 meses, dependiendo de la severidad de la anemia.

Los alimentos ricos en ácido fólico incluyen la espinaca, el brócoli y los espárragos; las zarandajas, el salmón, las bananas, los cereales fortificados, y el jugo de naranja y tomate. Ya que el folato es sensible al calor, este puede ser inactivado por alimentos sobre-cocidos. La medicación que pueden disminuir los niveles de ácido fólico incluyen la metformina, la aspirina, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los alginatos. La dosis típica de folatos para la anemia megaloblástica y de malabsorción va de 250-1000 mcg/día.

La vitamina B12 se encuentra en altas concentraciones en el huevo, en el hígado, en la ternera, cordero, queso y mariscos como las ostras, cangrejo, langosta. La suplementación de vitamina B12 puede ser administrada por vía oral, sublingual, intramuscular e intravenosa, o por vía nasa dependiente del grado de malabsorción. La dosis va desde 10mcg para prevención hasta 1000-2000mcg en dosis programadas para tratar anemia severa (154).

7.5 Deficiencias de vitaminas liposolubles

Las vitaminas liposolubles son solubilizadas a micelas en el lumen intestinal por los ácidos biliares que luego son absorbidas en el epitelio duodenal hasta su paso en el torrente sanguíneo (155, 156). La malabsorción grasa puede ocurrir al daño intestinal y daño hepático, así como insuficiencia pancreática subyacente. También puede presentarse con la ingestión de medicamentos que se unen a los ácidos biliares como la colestiramina (157). La incapacidad para digerir y absorber las grasas compromete la absorción de las vitaminas A-D-E-K, cuya carencia provoca enfermedad crónicas y severas. Los requerimientos y recomendaciones de estas y otras vitaminas y minerales son dependientes de la edad, el estado reproductivo, y la condición de salud de base.

- Vitamina A (retinol y provitamina A)

La vitamina A es importante para el desarrollo epitelial de las células en los ojos, el corazón, los pulmones y los riñones. También juega un papel importante en el mantenimiento de la mucosa de la boca, en la piel, los senos paranasales, de la formación ósea, en la reproducción y en la síntesis del colágeno y la sanación de heridas (176, 177). La deficiencia se presenta a menudo durante los periodos de mayor demanda nutricional como el embarazo, la lactancia, la infancia y la niñez. La deficiencia de la vitamina A incrementa el riesgo de diarrea, mientras que la diarrea crónica puede a su vez llevar a una pérdida excesiva de vitamina A (155). El síntoma más común es la xeroftalmia y la ceguera nocturna (160), de hecho, la deficiencia de la vitamina A es una de las causas más importante de ceguera en los niños a nivel mundial (178). La deficiencia de vitamina A también incrementa la severidad de mortalidad de las infecciones especialmente en el sarampión (155, 178). Altas dosis de consumo de carotenos puede estar asociada a menor riesgo de padecer cáncer de próstata, pulmón, catarata y degeneración macular (179, 180). Los niveles de retinol y carotenoide pueden ser medidos en plasma, sin embargo su valor para evaluar el estado de vitamina A marginal ni los niveles hepáticos de reserva (181). Se deberá basar su diagnóstico principalmente por la clínica. Los alimentos que contienen mayor cantidad de Vitamina A son la carne, el hígado, los lácteos, el queso, las frutas, hojas verdes, vegetales naranjas y amarillos (181). En Estados Unidos los alimentos con mayor contenido de Vitamina A son los lácteos, el hígado, el pescado y los cereales fortificados, mientras que la mayor fuente de provitamina son las zanahorias, el brócoli y la calabaza. Los suplementos dietéticos están disponibles como retinil-acetato o como retinil-palmitato, betacarotenos, o una combinación de los dos.

Se debe tomar con precaución que la vitamina A preformada debe evitarse para evitar la hipervitaminosis que está asociada a pseudotumor cerebral, irritación de la piel, dolor articular, fracturas e incluso muerte (155, 158, 182). La fortificación de los alimentos libres de gluten también debe recomendarse (154).

- **Vitamina E (alfa-tocoferol)**

La vitamina E es un antioxidante que protege a la célula de los efectos dañinos de los radicales libres y juega un papel importante en el sistema inmune y en la agregación plaquetaria (179, 183). Los síntomas de deficiencia incluyen neuropatía periférica, ataxia, miopatía esquelética, retinopatía e incapacidad de la respuesta inmune (179, 184). La vitamina E se utiliza para la prevención de la enfermedad cardiovascular, la catarata, la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad de Alzheimer, y el cáncer de próstata, vejiga y colon (179, 180, 185, 186). La vitamina E como alfa y beta tocoferol se miden fácilmente en suero y las manifestaciones tempranas de su deficiencia incluyen hiporreflexia, ataxia, limitaciones en mirada hacia arriba y hacia abajo, y los déficits en propiocepción y sensación vibratoria. Los síntomas tardíos de deficiencia sostenida incluyen ataxia severa, debilidad muscular difusa, disfagia, disartria, ceguera y demencia (165). La vitamina E puede ser administrada por vía oral, intramuscular o parenteral. La sobredosis, aunque rara, está asociada con la disminución de la agregación plaquetaria y posiblemente con riesgo de eventos cerebro-vasculares hemorrágicos (165). En los Estados Unidos la vitamina E se encuentra en los alimentos como

gama-tocoferol de los aceites vegetales, de soya, canola y maíz; aunque pequeñas cantidades de alfa-tocoferol se encuentran en las nueves, el tomate, kiwi, mango y en el brócoli (161).

- **Vitamina D**

Existe una larga lista de beneficios potenciales de la administración de vitamina D que incluyen la mejoría de la salud de ósea, y resistencia a las infecciones, cáncer y las enfermedades cardiovasculares. En los niños, la enfermedad clásica asociada con deficiencia de vitamina D es el raquitismo y la osteomalacia. En los adultos también se puede encontrar dolor óseo, debilidad muscular, enfermedad dental, movilidad articular limitada, osteoporosis y osteopenia (162, 163). La investigación continua sobre el impacto de la vitamina D en diabetes, esclerosis múltiple, y la artritis reumatoidea promete grades avances (164, 187). La mejor forma de determinar la vitamina E es través del 25-OH-vitamina D3 en el suero. Los niveles menores a 20ng/mL son consistentes con una deficiencia de vitamina E, mientras que niveles de 21-29ng/mL son considerados con insuficiencia de vitamina E (188). La hormona paratiroidea sérica también se eleva indicando un hiperparatiroidismo secundario. La radiografía ósea y la densidad ósea también pueden realizarse y revelarán hallazgos como raquitismo, osteopenia y osteoporosis. Existe un número limitado de alimentos que contengan, naturalmente, vitamina D. alguna de las mejores fuentes son el aceite de pescado y también salmón, atún y sardinas (162). Se han encontrado pequeñas cantidades en el queso, la yema del huevo, champiñones e hígado de res. La mayoría de la vitamina D en la dieta en los Estados Unidos proviene de alimentos fortificados e incluye los

lácteos, así como algunos cereales para el desayuno, jugo de naranja y margarina. Es de notar que los productos provenientes de la leche como el queso y los helados, no suelen tener la fortificación adecuada para considerar como fuentes de aporte (46). Los suplementos de vitamina D que están disponibles a la venta libre pueden variar ampliamente en su aporte (190), y por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre la sobredosis. El exceso de vitamina D puede asociarse a anorexia, arritmias y calcificaciones tanto en el sistema renal como cardiovascular. La vitamina D también se obtiene de la exposición al sol.

- **Vitamina K**

La vitamina K se absorbe en el íleon terminal y es importante para la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K en el hígado (191). Es también importante para la formación de la matriz ósea. Existen tres tipos: la filoquinona de las plantas, la menaquinona de las bacterias del tracto gastrointestinal, y la menadiona que es sintética y es soluble en agua. Los pacientes con déficit de vitamina K de sangrado espontáneo, equimosis, y osteoporosis (192, 193). Una significativa cantidad se sintetiza por las bacterias en el colon, por lo que el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro puede llevar a su deficiencia. El tiempo de protrombina (TP) y el antígeno de protrombina son útiles para detectar el déficit del Factor VII, que es dependiente de la vitamina K, con una vida media muy corta (30 minutos). Aunque la vitamina K se puede medir en suero, el TP es una herramienta útil y confiable para la determinación de déficit de vitamina K.

La deficiencia por síndrome malabsortivos, como en la enfermedad celiaca, son fácilmente monitorizados por el TP. La vitamina K tipo 3 oral, que es la menadiona, es una forma sintética y soluble en agua que se utiliza para tratar la deficiencia asociada con malabsorción gastrointestinal. También se puede dar IV o IM en algunos casos. Sin embargo a forma IV debe administrarse en forma lenta por el riesgo asociado de posible shock anafiláctico o incluso paro cardiorrespiratorio.

Este nutriente puede ser encontrado en las hojas verdes, en los aceites de soya, semilla y algodón (194).

8. COMPLICACIONES

La enfermedad celiaca no controlada o no tratada puede determinar la presencia de otros trastornos asociados a la malabsorción intestinal o dentro del espectro de los cambios intestinales y sistémicos de la enfermedad celiaca.

8.1 Riesgo de malignidad

El mayor riesgo para malignidad en la enfermedad celiaca se atribuye al linfoma No Hodgkin, particularmente en el linfoma por enteropatía asociado a células T. Para pacientes que siguen in régimen estricto y que logran mejorar las lesiones de la mucosa, el riesgo de estas enfermedades baja al punto de compararse con el de la población general (196). Sin embargo, se requiere de un seguimiento continuo para garantizar la DLG ya que este es el mejor método para disminuir el riesgo incrementado de malignidad. Adicionalmente, no existe evidencia que apoye el screening para malignidad en pacientes con enfermedad celiaca más allá de la que se recomienda para la población general. Sin embargo, si un pacientes tiene síntomas refractarios, deberá ser sometido a evaluaciones complementarias y descartar cambios linfoproliferativos del intestino delgado (197). Los pacientes con enfermedad celiaca tienen mayor riesgo de adenocarcinoma del intestino delgado, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma del esófago, pero estos reporten requiere de validación dependiente de la localización geográfica de la población (198). La presencia de síntomas o signos sugestivos de estas malignidades requiere de evaluación clínica inmediata (197, 199).

8.2 Otras enfermedades autoinmunes

Los pacientes con enfermedad celiaca tienen riesgo de presentar otras enfermedades autoinmunes a la par. Estas son la Diabetes Mellitus Tipo I, la enfermedad tiroidea autoinmune, la enfermedad hepática autoinmune, la alopecia areata, y la colitis microscópica (200). Mientras que no existe un screening de rutina, los pacientes deberán ser sometidos a pruebas de función tiroidea y un perfil de bioquímica básico al tiempo de diagnóstico y solo repetirla posteriormente en los casos en que los estudios iniciales estuvieron alterados o existen nuevas preocupaciones clínicas o dudas sobre el tratamiento de la enfermedad celiaca.

8.3 Signos de alarma

Los siguientes síntomas y signos debería llevar a mayor investigación por el riesgo de malignidad asociada y otras complicaciones que involucra la enfermedad celiaca, especialmente a la enteropatía asociada a células T, a la yeyunitis ulcerativa o a la enfermedad celiaca refractaria:

- ✓ Síntomas B (sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso)
- ✓ Incremento de títulos o persistencia de serología positiva para enfermedad celiaca
- ✓ Anormalidades nutricionales nuevas o persistentes
- ✓ Síntomas nuevos o persistentes

8.4 Consideraciones especiales en la edad pediátrica

Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes son asintomáticos (201), las características clínicas de la enfermedad celiaca difieren según la edad. Los síntomas gastrointestinales son comunes en pacientes diagnosticados antes de los 2 primeros años de vida. La falla de medro, la diarrea crónica, el vómito y la distensión abdominal, están presentes en la mayoría de los casos. Las manifestaciones extra intestinales sin ningún otro signo gastrointestinal son más comunes en niños escolares y adolescentes. La talla corta y la deficiencia de hierro son las manifestaciones no digestivas mejor reconocidas en la enfermedad celiaca en niños (202, 203). La resolución rápida de los síntomas se evidencia dentro de las primeras semanas de iniciar la DLG. La mayoría de los pacientes pediátricos se adhieren con mayor facilidad a la DLG especialmente si su diagnóstico fue temprano en la infancia. Los niños mayores asintomáticos y adolescentes pueden mostrar dificultades en modificar sus estilos de vida y adherirse a la dieta (204).

Cuando un niño se es diagnosticado de enfermedad celiaca, toda la familia inmediata debe ser evaluada con pruebas de screening serológico. No existen guías claras sobre cuándo y en quién se debe hacer screening en los hermanos menores de los niños con enfermedad celiaca. La práctica actual recomienda evaluar a los hermanos de 2 a 3 años de edad, y solo si hay sintomatología sugestiva de enfermedad celiaca en menores de 2 años. Se deberá repetir el screening cada 2-3 años si la fase asintomática se prolonga hasta la edad adulta.

Los niños con serología positiva y mucosa intestinal normal son categorizados como “potenciales celíacos”, y, a diferencia de los adultos con enfermedad latente, pueden no presentar atrofia vellositaria (205). No existe un acuerdo sobre el manejo de este paciente, pero ellos llevarán una dieta normal y serán evaluados en forma constante.

8.5 Soporte Psicosocial

A menudo, los pacientes tienen dificultades para asistir a reuniones sociales que tienen como centro de atención la comida. Esto puede llevar a frustración, aislados y deprimidos, sin mencionar, incluso, estrés financiero, dado el alto costo de llevar una DLG. Los pacientes con enfermedad celíaca se benefician de unirse a grupos de apoyo y cuando forman parte de estos grupos se ha observado una mejor adherencia a la DLG (208).

9. NUEVOS RETOS

Actualmente los estudios de enfermedad celiaca se realizan en forma continua, lo que ha permitido un mejor entendimiento del comportamiento de la enfermedad pero también del comportamiento del individuo afectado por esta enfermedad. Ciertos pacientes parecen tener menor adherencia a la DLG especialmente aquellos diagnosticados en la adolescencia, aquellos asintomáticos diagnosticados a través de pruebas de screening familiar, o aquellos con sintomatología atípica (207). Estos grupos deberán ser el objetivo de mayor intervención.

Se necesita mayor investigación para identificar a los subgrupos de alto riesgo genético en poblaciones de enfermedad celiaca y diseñar un enfoque de manejo más efectivo. Esto permitirá hacer una vigilancia más cercana de los grupos en riesgo de desarrollar enfermedad celiaca refractaria y evitar complicaciones.

9.1 Retos en la Terapia para Enfermedad Celiaca

La dieta libre de gluten es el único tratamiento eficaz y seguro para el enfermeda celiaca en la actualidad. Sin embargo, tiene sus limitaciones. El costo, la disponibilidad, los efectos adversos como estreñimiento, ganancia de peso; así como la dificultad para mantener un régimen estricto, son algunas características de la dieta libre de gluten que ponen en riesgo su adherencia y eficacia (227). Por esta razón, se encuentran en desarrollo nuevas técnicas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento (226). Las posibles terapias incluyen la manipulación del gluten de la dieta, convirtiéndolo en un alimento menos tóxico, degradar las enzimas que procesan el gluten, disminuir la

permeabilidad intestinal, bloquear el gluten al inhibir a la transglutaminasa 2 tisular, inhibir la unión del gluten al HLA-DQ con el uso de los péptidos inhibitorios, cambiar la respuesta inflamatoria de Th1 a Th2, inhibir las citoquinas proinflamatorias, mejorar el sistema inmune, inducir la tolerancia al gluten, vacunas para el gluten, o prevenir o revertir el daño de la mucosa en respuesta a la inflamación (228). A pesar de los tratamientos potenciales que revelan resultados positivos en la teoría o *ex vivo*, la efectividad, seguridad, disponibilidad y costo-beneficio de los tratamientos *in vivo* aún no han sido analizados.

9.2 Consumo de gluten con baja inmunogenicidad

Se ha considerado la alternativa del consumo de trigo que no contenga el gluten tóxico pero que mantengan sus propiedades en gusto y posibilidad de hornear. El trigo y los cereales con baja inmunogenicidad han sido estudiados en el manejo de la enfermedad celiaca. Algunos componentes del trigo contienen bajos niveles de moléculas estimulantes de las células T. Al producir especies de trigo con un contenido bajo o ausente de proteínas de gluten dañinas, se pueden producir cereales con inmunogenicidad baja o que carezcan de la misma (229). Sin embargo, el reto mayor es la familia del gen α -gliadina, ya que ésta varía en el número de copias entre los cultivos de trigo y en los distintos niveles de manufactura.

En esta rama de investigación se han desarrollado formas de gluten modificadas o pretratadas con ciertos lactobacilos. Al adicionarlos a la masa para fermentación, hidrolizan los péptidos de gluten y disminuyen su inmunogenicidad tóxica. Este proceso requiere de fermentación prolongada lo

que provoca una alteración en el tamaño de la masa, lo que limita su aplicación generalizada (230).

Otra técnica incluyó la remoción de la alpha-gliadina de la cepa china *Triticum aestivum*, presente el cromosoma 6 del genoma D (6DS), lo que disminuyó significativamente los epítipos estimuladores en las células T pero comprometió la calidad para hornear esta harina. Al borrar genéticamente los locis omega-gliadina, gamma-gliadina y LMW-GS del brazo corto del cromosoma 1 del genoma D (1DS) produjo una disminución en la respuesta inmune a la exposición de este trigo manteniendo sus cualidades para ser horneado (231).

9.3 Detoxificación del Gluten

Los residuos de prolina en algunos péptidos de la gliadina son resistentes a la degradación enzimática en el sistema digestivo. Esta resistencia deja disponible dichos residuos lo que determina una respuesta inmune inadecuada en los pacientes celíacos. La degradación enzimática de este gluten con endopeptidasas propil (PEP) previene que estos péptidos alcancen la lámina propia y permite que los substratos más pequeños sean procesados por las enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal. Algunos microorganismos como el *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulata*, y *Myxococcus xanthus* están disponibles para disminuir las áreas ricas en prolina y que son inmunodominantes (227). Pyle y colegas demostraron los beneficios del uso del PEP en pacientes celíacos sometidos a una prueba de provocación sin evidencia de anticuerpos específicos (232).

9.4 Inhibición de la permeabilidad intestinal

Un factor importante que contribuye al paso del gluten hacia la lámina propia es la permeabilidad intestinal incrementada a través de las uniones epiteliales abiertas. El gluten activa la señal de la zonulina en las uniones entre las células epiteliales de los pacientes con enfermedad celiaca, lo que lleva a un incremento en la permeabilidad a macromoléculas. El Larazotide (AT-1001) es un péptido regulador oral de las uniones celulares que actúa localmente al inhibir la apertura de las uniones en las células epiteliales del intestino delgado. El tratamiento es bien tolerado, pero, no previene la lesión del epitelio del intestinal delgado tras exposición al gluten (233, 234).

9.5 Bloqueo de la Transglutaminasa Tisular

La transglutaminasa tisular 2 (TG2) estimula el proceso de la unión de la gliadina al HLA-DQ2/8, lo que activa las células T. La inhibición de la TG2 podría prevenir la deaminación selectiva de los péptidos del gluten y bloquear la unión a las moléculas del HLA. De esta forma se previene o revierte el proceso de la activación de las células T y el daño celular (235, 227). Las pruebas pre-clínicas in vitro de las muestras de intestino delgado de pacientes celíacos ha demostrado la inhibición de la TG2 por la cistamina, un inhibidor competitivo. Las consecuencias de esta acción in vivo y el efecto de inhibir toda la acción de la transglutaminasa aun se desconocen (227).

9.6 Inducción a la Tolerancia del Gluten

De lograrse satisfactoriamente, la tolerancia al gluten podría prevenir el proceso de daño celular. La administración intranasal de péptidos de gliadina en ratones transgénicos portadores del alelo DQ8 disminuyó la respuesta proliferativa de las células T a la gliadina y disminuyó la cascada inflamatoria (236, 237). Sin embargo, podría haber una importante variación en la respuesta de cada individuo, lo que disminuye la eficacia de este método.

9.7 Vacuna para el Péptido del Gluten

Se ha utilizado una vacuna de gluten que contiene 3 péptidos inmunogénicos derivados de la alpha-gliadina, omega-gliadina, que representan el 60% de la respuesta T-celular al gluten. La vacuna fue administrada por vía subcutánea en ratones transgénicos con genética específica para gliadina TCR/DQ2. El resultado fue la supresión de la proliferación de células CD4 y producción de IL-2 y de IFN-g ante la prueba de provocación con gluten (238). La vacuna humana se encuentra en la fase I de evaluación. Las reacciones en el HLA-DQ8 son distintas al DQ2 por lo que no son tributarias de vacunación. Además, se debe tomar en cuenta que el sistema inmune innato juega un rol importante al activar el sistema inmune, por lo que los pacientes celíacos tienen respuestas diferentes al mismo estímulo antigénico (238).

CAPÍTULO III

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la incidencia de la enfermedad celiaca en los pacientes que acudieron por sintomatología gastrointestinal, a la consulta de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano, en el periodo enero-julio 2014?

HIPÓTESIS

- La enfermedad celiaca es una patología incidente en los pacientes que acuden a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la incidencia de la enfermedad celíaca en los pacientes con sintomatología gastrointestinal atendidos en la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica, del Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, durante los meses enero a julio de 2014.

Objetivos Específicos

- Identificar la sintomatología sugestiva de enfermedad celiaca en los pacientes que serán sometidos a investigación de enfermedad celiaca.
- Cuantificar anticuerpos específicos para enfermedad celiaca en los pacientes seleccionados
- Comprobar la presencia de compromiso intestinal mediante biopsia endoscópica en aquellos pacientes con serología positiva para enfermedad celiaca.
- Confirmar el diagnóstico de enfermedad celiaca en aquellos pacientes con serología y biopsia intestinal positiva.
- Establecer relación de asociación entre la sintomatología gastrointestinal, la serología y biopsia intestinal en los diferentes pacientes con sospecha de enfermedad celiaca.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño del estudio

Estudio analítico, observacional.

8.2 Criterios de Inclusión y Exclusión

Tabla 8: Criterios de inclusión y exclusión “Enfermedad Celiaca en pacientes con sintomatología gastrointestinal en el Hospital Metropolitano de Quito, en el periodo enero – julio de 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Niños y niñas de 12 meses a 18 años de edad	Edad menor a 12 meses, mayor a 18 años
Atención ambulatoria en la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica	Antecedente familiar de primer grado de enfermedad celiaca
Consentimiento de aceptación para ser parte del estudio	Diagnóstico previo de enfermedad celiaca con o sin tratamiento
	Pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas
	No consentimiento de aceptación para ser parte del estudio

FUENTE: Hospital Metropolitano de Quito – Ecuador. AUTOR: Dra. Camila Borrero.

8.3 Operacionalización de variables

Tabla 9: Operacionalización de variables de “Enfermedad Celiaca en pacientes con sintomatología gastrointestinal en el Hospital Metropolitano de Quito, en el periodo enero – julio de 2014.

Variables	Definición Conceptual	Dimensiones	Indicador Definición Operacional	Escala	Medida Estadística Descriptiva
Demográficas	Variables relacionadas a la edad y género de los individuos del estudio	Edad	Grupo etario al que pertenece el paciente, de acuerdo a la clasificación según las etapas del desarrollo en Pediatría	1: 1 – 5 años 2: 5.1 – 10 años 3: 10.1 – 15 años 4: Mayores de 15 años	Porcentaje de pacientes según la edad cronológica al momento de la consulta
		Sexo	Sexo del paciente según caracteres sexuales primarios	1: Masculino 2: Femenino	Porcentaje de pacientes según el sexo
Clínicas	Sintomatología referida por el paciente y/o su cuidador(a) al momento de la consulta	Sintomatología Gastro-Intestinal	Síntomas referidos al momento de la consulta, que comprometan el aparato gastrointestinal y sus anexos y que incluye, pero no se limitan a: dolor abdominal, distensión abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, ictericia, peso bajo, falla de medro, talla corta, entre otros.	1: Anorexia 2: Diarrea 3: Distensión Abdominal 4: Dolor Abdominal 5: Esteatorrea 6: Estreñimiento 7: Falla de Medro 8: Flatulencia 9: Hiporexia 10: Náusea 11: Peso Bajo 12: Talla Corta 13: Vómito 14: Otros (anemia, úlceras, otros).	Porcentaje de pacientes según la sintomatología por que se consulta
Serológicas	Niveles de Anticuerpos séricos medidos en	IgA Sérica	Niveles de inmunoglobulina A medidos en suero, rangos	1: Normal 2: Baja	Porcentaje de pacientes con resultados positivos o

	una muestra de sangre		normales de 100-400mg/dL ¹²		negativos de la serología
		IgA Anti-TTG	Niveles de anticuerpos anti-Transglutaminasa del tipo IgA en suero. Resultados Positivos o Negativos	1: Positiva 2: Negativa	
		IgG Anti-TTG	Niveles de anticuerpos anti-Transglutaminasa del tipo IgG en suero. Se realizará en pacientes con niveles de IgA sérica total por debajo de. Resultados Positivos o Negativos.	1: Positiva 2: Negativa 3: No realizada	
		IgA Anti-gliadina	Niveles de anticuerpos anti-Gliadina del tipo IgA en suero. Se realizarán solo en pacientes con IgA Anti-Transglutaminasa IgA positiva.	1: Positiva 2: Negativa 3: No realizada	
		IgA Anti-EMA	Niveles de anticuerpos anti-Endomisio del tipo IgA en suero. Se realizarán solo en pacientes con IgA Anti-Transglutaminasa IgA positiva.	1: Positiva 2: Negativa 3: No realizada	
Histológicas	Evaluación histopatológica de una biopsia duodenal tomada mediante endoscopia	Biopsia Duodenal	Estudio histopatológico de las biopsias intestinales tomadas mediante endoscopia	1: Positiva 2: Negativa 3: No Realizada	Porcentaje de pacientes con resultados positivos o negativos de la biopsia duodenal

¹² Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin a deficiency in celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2012;46(10):850-4. PubMed PMID: 22476042.

	digestiva alta.		digestiva alta, y clasificado de acuerdo a los criterios de Marsh-Obenhuber así: Marsh I: tipo Infiltrativo, con mucosa y criptas normales; Marsh II: Infiltrativo, hiperplásica, mucosa normal con criptas hiperplásica; Marsh III: A-B-C con atrofia vellositaria leve, moderada, total, hiperplasia de criptas; Marsh IV: atrofia total.		
--	-----------------	--	---	--	--

FUENTE: Hospital Metropolitano de Quito – Ecuador. AUTOR: Dra. Camila Borrero.

8.4 Cálculo del tamaño de la muestra

El universo constituye los niños/as de 12 meses a 18 años de edad con sintomatología gastrointestinal atendidos en la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano durante los meses enero – julio de 2014 (1200 pacientes).

El método de muestreo empleado será no probabilístico. La determinación del tamaño de la muestra, se realizará en base al cálculo para estimar una proporción, los criterios fijados son:

- **Nivel de confianza:** para una seguridad del 95%=1.96
- **Precisión:** 5%
- **Prevalencia:** 1% de enfermedad celíaca en la población general, sin factores de riesgo asociados¹³

$$n = \frac{z^2 p.q}{d^2} \qquad n = \frac{(1.96)^2 \times 0.01 \times (1-0.01)}{(0.05)^2} = 18$$

De acuerdo a este cálculo, la muestra es de **18 pacientes**. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios en nuestro medio, es importante recalcar que se tomó como muestra 102 pacientes durante el tiempo establecido (enero-julio de 2014) para este estudio. De los 1200 pacientes que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica en el periodo enero-julio de 2014, 102 pacientes fueron incluidos en el estudio (cumplieron los criterios de inclusión).

¹³Bai, J.; Zeballos, E.; et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad Celíaca. 2012

8.5 Procedimiento de recolección de la información

Se solicitó la autorización correspondiente al departamento de Docencia del Hospital Metropolitano para acceder a la información (historias clínicas) de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica durante la entrevista a los pacientes que aceptaron formar parte del estudio.

La información fue recolectada mediante una ficha de datos (Anexo 1) que permitió determinar las diferentes variables consideradas en este estudio.

Aquellos pacientes que aceptaron formar parte del estudio (firmaron el consentimiento informado – Anexo 2), fueron sometidos a una entrevista donde se recopiló la sintomatología y características clínicas de las molestias gastrointestinales por la (s) que con consultaron. Al cumplir los criterios de inclusión se procedió a la toma de muestras de laboratorio iniciales para determinar los niveles séricos de Inmunoglobulina A total (IgA) y de anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa. Si los resultados fueron positivos se procedió a una segunda toma de muestra de laboratorio para confirmar la serología con los anticuerpos IgA Anti-Endomisio e IgA Anti-Gliadina. Como situación especial, si los niveles de IgA sérica total se encontraban bajos, se solicitaba además IgG Anti-Transglutaminasa. Finalmente, los pacientes con anticuerpos IgA (o IgG) Anti-Transglutaminasa, IgA- Anti-Endomisio e IgA Anti-Gliadina positivos fueron sometidos a endoscopia digestiva alta (bajo sedación si eran mayores de 5 años, bajo anestesia general si eran menores de 5 años) para toma de 4 muestras de biopsia duodenal para confirmación histológica de la patología (enfermedad celiaca) según los criterios de la clasificación Marsh-Oberhuber. Se consideraron positivos para enfermedad celiaca aquellos pacientes con biopsia positiva Marsh (110) II o mayor.

La información fue recolectada por el autor.

8.6 Plan de análisis de datos

- Códigos a utilizar

Se establecieron grupos etarios para la variable de la edad. Los códigos a utilizar fueron: 1= 1 a 5 años, 2= 5.1 a 10 años, 3= 10.1 a 5 años, 4= mayor de 15 años. Para la variable de género los códigos utilizados fueron: 1= masculino, 2= femenino.

La sintomatología gastrointestinal presente al momento de la consulta es todo aquel síntoma que comprometa al aparato gastrointestinal o cuya manifestación se relacione indirectamente con este aparato (ejemplos: anemia, úlceras peribucales, perianales, entre otros). Los diferentes síntomas fueron codificados así: 1= Anorexia, 2= Diarrea, 3= Distensión Abdominal, 4= Dolor Abdominal, 5= Esteatorrea, 6= Estreñimiento, 7= Falla de Medro, 8= Flatulencia, 9= Hiporexia, 10= Náusea, 11= Peso Bajo, 12= Talla Corta, 13= Vómito, 14= Otros (anemia, úlceras, otros).

La variable de serología fue definida en base a los procedimientos diagnósticos establecidos para la enfermedad celiaca en la modalidad screening¹⁴. Así, en los pacientes con sintomatología gastrointestinal que consultaron por primera vez se solicitó niveles séricos de Inmunoglobulina IgA total (1= Normal, 2= Baja), y anticuerpos Anti-transglutaminasa tipo IgA (1= Positivo, 2= Negativo). En aquellos pacientes con Anticuerpos Anti-transglutaminasa IgA positivos, se completó la serología con anticuerpos Anti-Gliadina y Anti-endomisio del tipo IgA. Los códigos fueron 1= Positivo, 2= Negativo, 3= No realizado. Finalmente, en aquellos pacientes con niveles bajos de Inmunoglobulina A total, se

¹⁴Bai, J.; Zeballos, E.; et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad Celíaca. 2012

solicitaron niveles de anticuerpos Anti-transglutaminasa de tipo IgG. Los códigos utilizados fueron: 1= Positivo, 2= Negativo, 3= No realizado.

El resultado de la biopsia intestinal tomada en aquellos pacientes con serología positiva fue clasificada de acuerdo a los criterios MARSH-OBERHUBER¹⁵, y los códigos utilizados fueron: 1= Positivo, 2= Negativo, 3= No realizado. No se realizó el análisis ni se estableció la relación de los diferentes grados de afectación. Se consideró como biopsia positiva para enfermedad celiaca a toda lesión grado Marsh-Oberhuber II o mayor.

El diagnóstico de enfermedad celiaca se realizó en función de la serología y biopsia intestinal positivas para pacientes con sintomatología gastrointestinal. El código fue: 1= Positivo, 2= Negativo.

- **Técnica de análisis**

Todos los datos recolectados fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS, en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. El análisis univariado de variables cualitativas será descrito con frecuencias absolutas y relativas. Se determinó el riesgo relativo de las diferentes variables mediante Chi de Mantel-Haenszel, y de asociación con Chi cuadrado de Pearson para variables categóricas. Se consideró como significativo una $p < 0.0001$.

¹⁵Ver Figura 1.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

1. **Edad:** De la totalidad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (n=102), el 49% (50) pertenecen al grupo etario de 0 a 5 años, el 33.3% (34) al grupo de 5,1 a 10 años de edad, el 14,7% (15) de 10,1 a 15 años, y el 2,9% (3) mayores de 15 años de edad.(Figura 4)

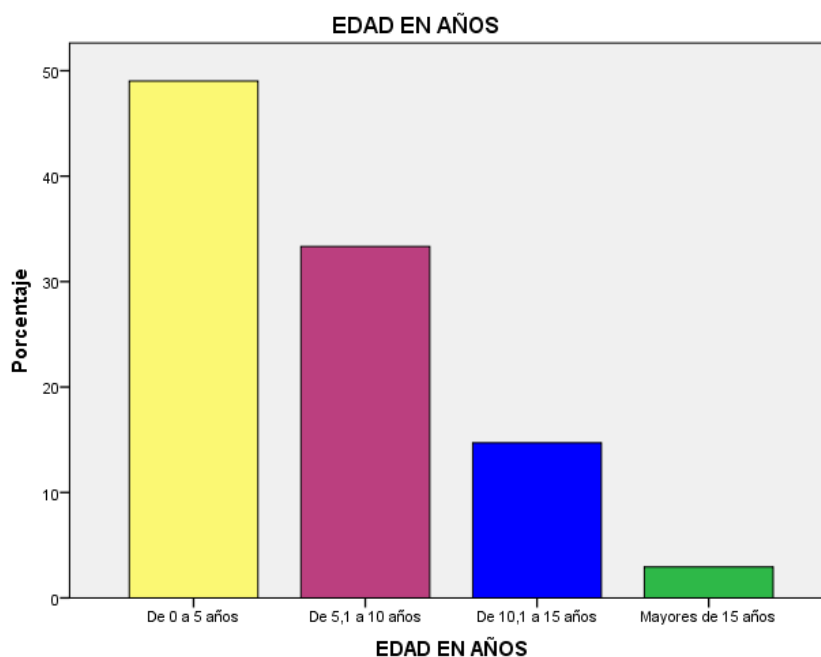


Figura 4: Frecuencia de la edad de los pacientes incluidos en el estudio. De la totalidad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (n=102), el 49% (50) pertenecen al grupo etario de 0 a 5 años, el 33.3% (34) al grupo de 5,1 a 10 años de edad, el 14,7% (15) de 10,1 a 15 años, y el 2,9% (3) mayores de 15 años de edad. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

2. Sexo: De los pacientes incluidos en el estudio (n=102), 41.2% (42) fueron de sexo masculino, y el 58.8% (60) de sexo femenino. (Figura 5)

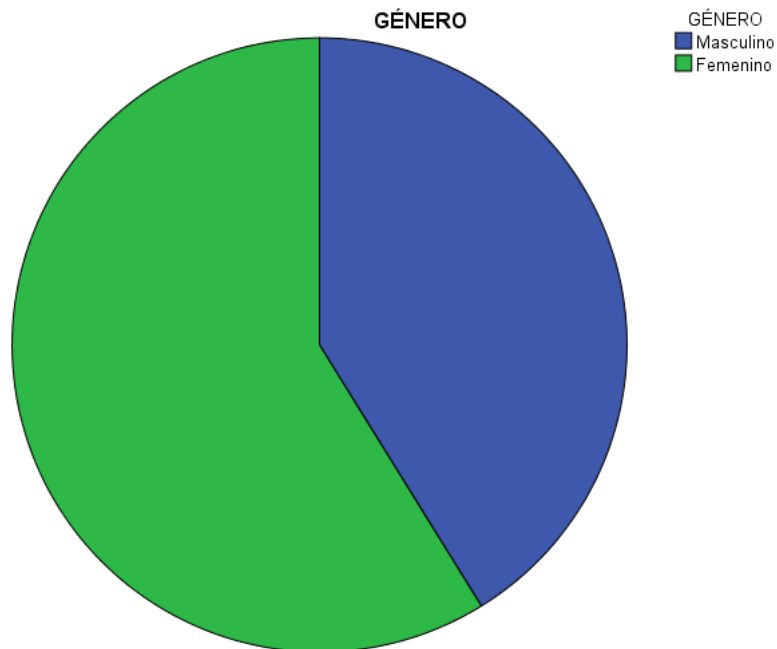


Figura 5: Frecuencia del sexo de los pacientes incluidos en el estudio. De los pacientes incluidos en el estudio (n=102), 41.2% (42) fueron de sexo masculino, y el 58.8% (60) de sexo femenino. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

VARIABLES CLÍNICAS

- 1. Sintomatología gastrointestinal:** Los pacientes del estudio (n=102) acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica por peso bajo en el 22.5% (23), dolor abdominal, 20.6% (21); diarrea, (15.7% (16); falla de medro, 10.8% (11); talla corta, 8,8% (9); estreñimiento, 5.9% (6); flatulencia, 4,9% (5); vómito, 2.9% (3); distensión abdominal, 2.9% (3); esteatorrea, 2% (2); y náusea, hiporexia y anorexia 3% (3). (Figura 6)

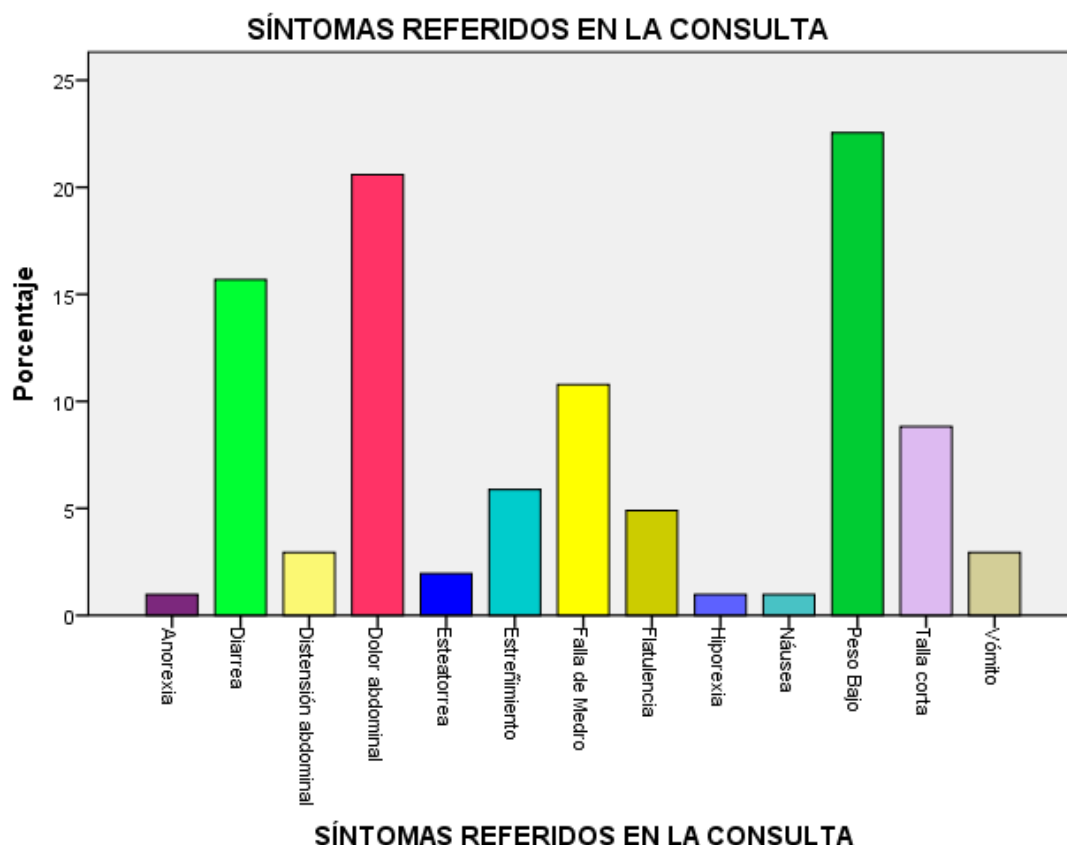


Figura 6: Frecuencia de la sintomatología gastrointestinal al momento de la consulta. Los pacientes del estudio (n=102) acudieron por peso bajo en el 22.5% (23), dolor abdominal, 20.6% (21); diarrea, (15.7% (16); falla de medro, 10.8% (11); talla corta, 8,8% (9); estreñimiento, 5.9% (6); flatulencia, 4,9% (5);

vómito, 2.9% (3); distensión abdominal, 2.9% (3); esteatorrea, 2% (2); y náusea, hiporexia y anorexia 3% (3). FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

Variables serológicas e Histológicas.

- 1. Niveles de Inmunoglobulina A sérica total (IgA):** Se realizó determinación sérica de IgA total en los pacientes del estudio (n=102). El 98% (100) de los pacientes tuvo niveles normales (mayores a 100mg/dL) de IgA, y el 2% (2) niveles bajos (menores a 100mg/dL). (Figura 7)

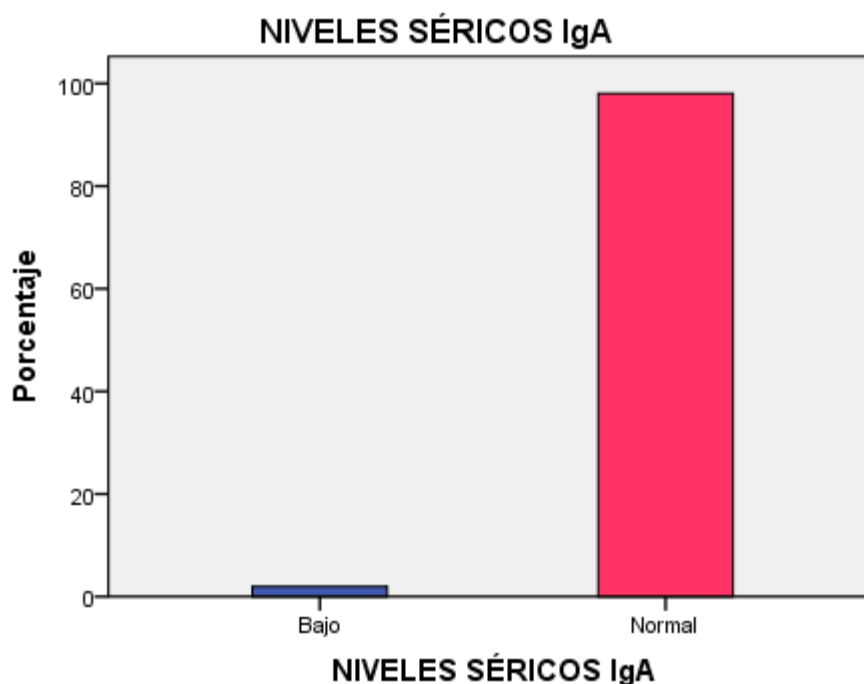


Figura 7: Frecuencia de los niveles séricos de IgA total. Se realizó determinación sérica de IgA total en los pacientes del estudio (n=102). El 98% (100) de los pacientes tuvo niveles normales (mayores a 100mg/dL) de IgA, y el 2% (2) niveles bajos (menores a 100mg/dL). FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

2. Niveles de anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa (IgA Anti-TTG):

Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgA Anti-Transglutaminasa en los pacientes del estudio (n=102). El 96,1% (98) de los pacientes tuvo resultado negativo y el 3.9% (4) fue resultado positivo.

(Figura 8)

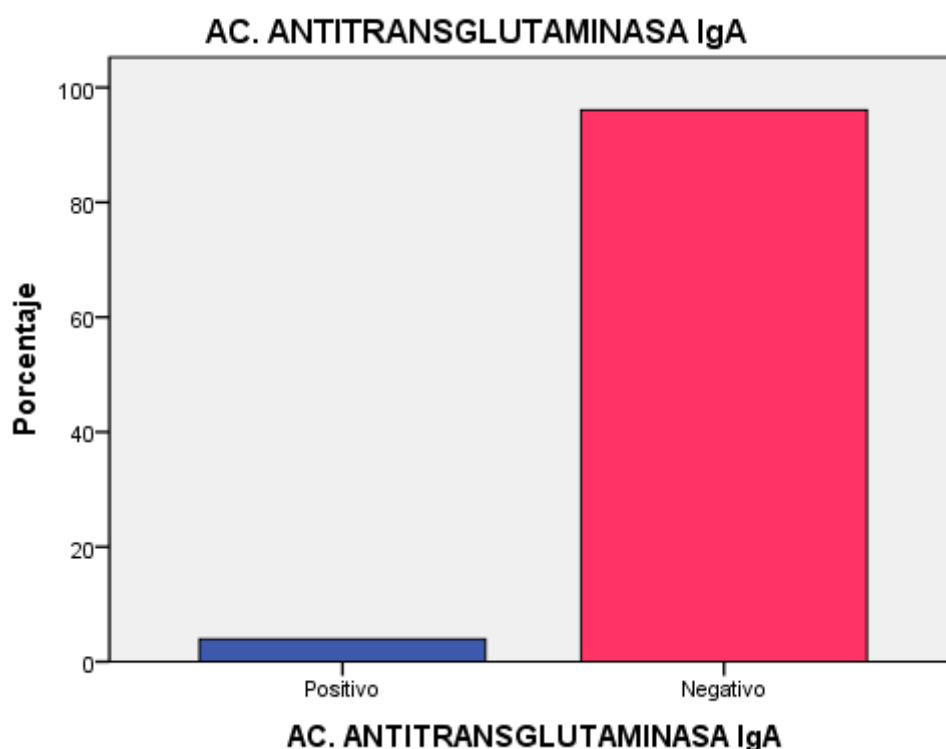


Figura 8: Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa (IgA Anti-TTG). Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgA Anti-Transglutaminasa en los pacientes del estudio (n=102). El 96,1% (98) de los pacientes tuvo resultado negativo y el 3.9% (4) fue resultado positivo. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

3. Niveles de Anticuerpos IgG Anti-Transglutaminasa (IgG Anti-TTG):

Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgG Anti-Transglutaminasa en los pacientes del estudio (n=102). El 96,1% (98) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 2,9% (3) tuvo resultado negativo, y el 1% (1) tuvo resultado positivo. (Figura 9)

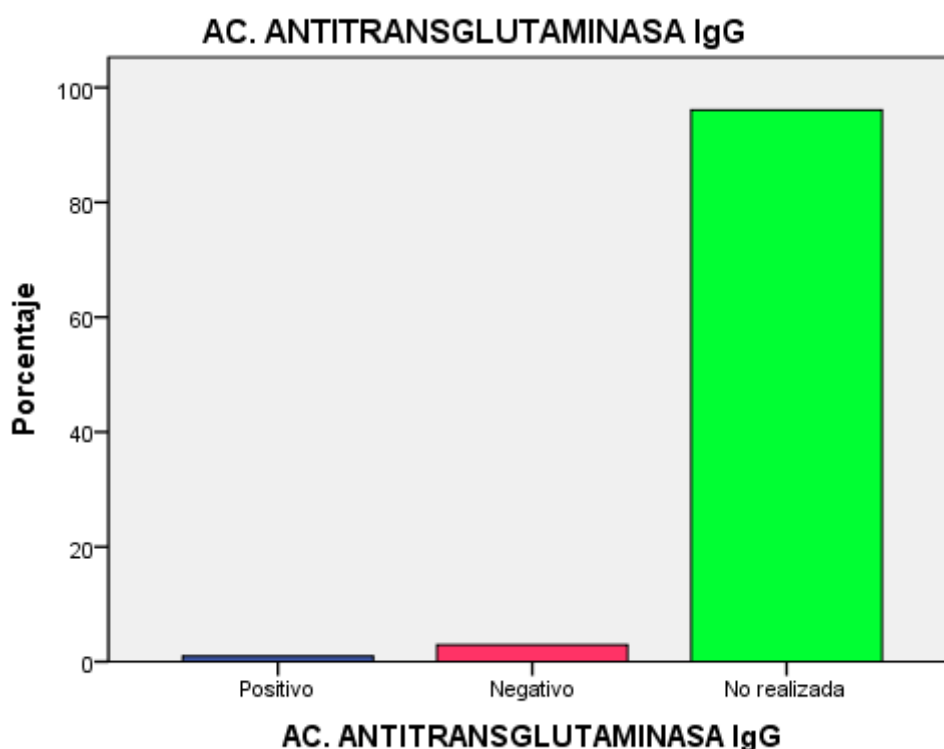


Figura 9: Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgG Anti-Transglutaminasa (IgG Anti-TTG). Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgG Anti-Transglutaminasa en los pacientes del estudio (n=102). El 96,1% (98) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 2,9% (3) tuvo resultado negativo, y el 1% (1) tuvo resultado positivo. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

4. Niveles de Anticuerpos IgA Anti-Gliadina (IgA Anti-Gliadina): Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgA Anti-Gliadina en los pacientes del estudio (n=102). El 80,4% (82) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 14,7% (15) tuvo resultado negativo, y el 4,9% (5) tuvo resultado positivo. (Figura 10)

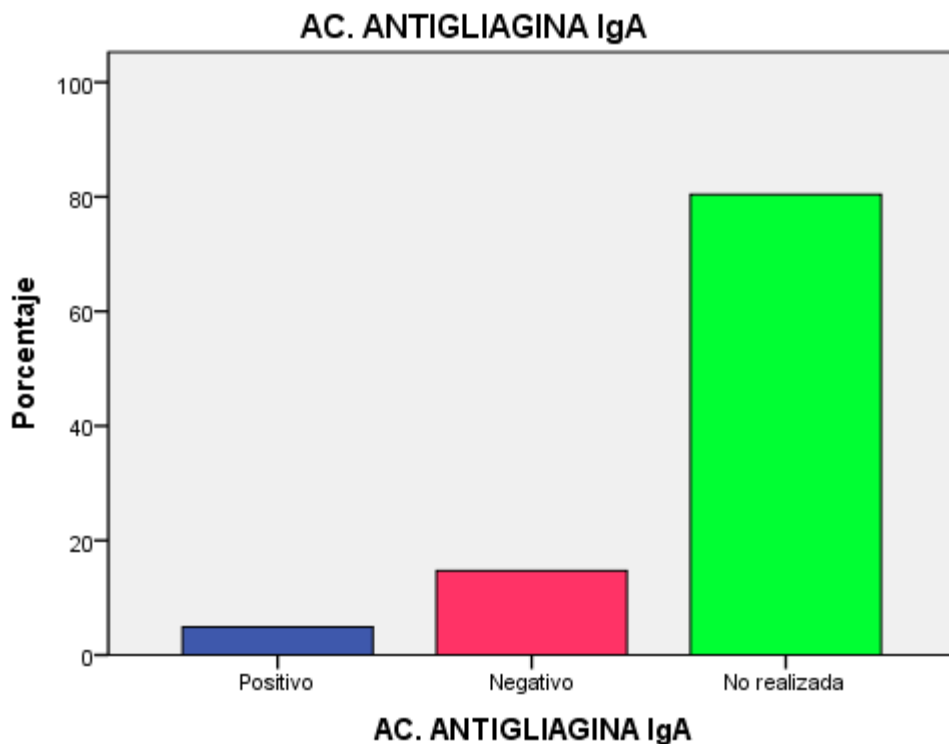


Figura 10: Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Gliadina (IgA Anti-Gliadina). Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgA Anti-Gliadina en los pacientes del estudio (n=102). El 80,4% (82) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 14,7% (15) tuvo resultado negativo, y el 4,9% (5) tuvo resultado positivo. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

5. Niveles de Anticuerpos IgA Anti-Endomisio (IgA Anti-EMA): Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgA Anti-EMA en los pacientes del estudio (n=102). El 94,1% (96) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 2,9% (3) tuvo resultado negativo, y el 2,9% (3) tuvo resultado positivo. (Figura 11)

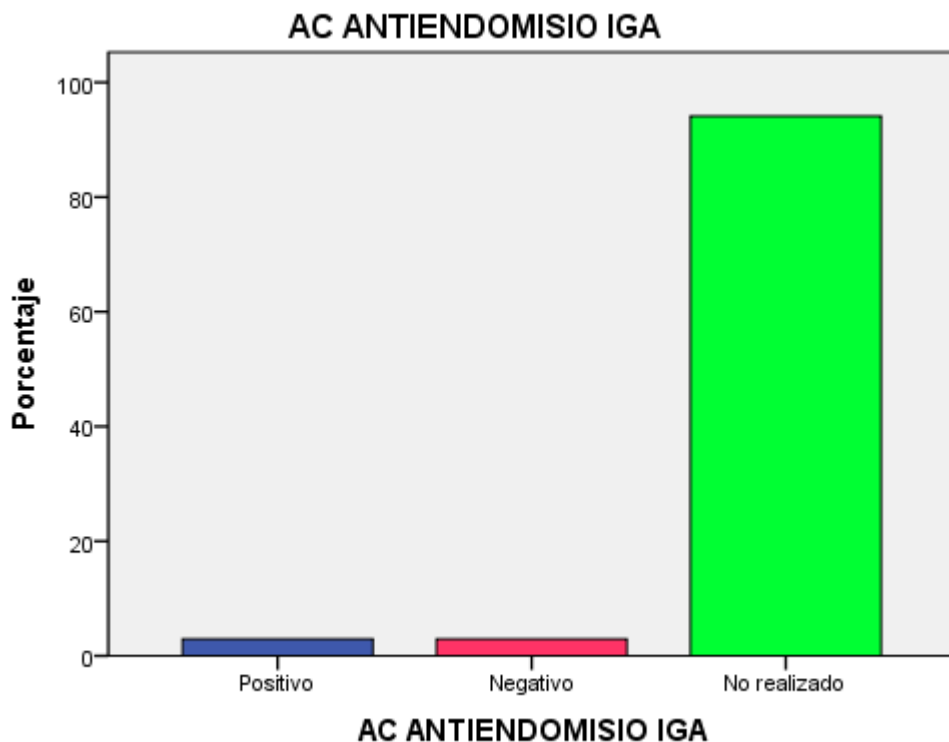


Figura 11: Frecuencia de los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Endomisio (IgA Anti-EMA). Se realizó determinación sérica de anticuerpos tipo IgA Anti-EMA en los pacientes del estudio (n=102). El 94,1% (96) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 2,9% (3) tuvo resultado negativo, y el 2,9% (3) tuvo resultado positivo. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

6. Biopsia Duodenal: Se realizó biopsia duodenal mediante Endoscopia Digestiva Alta (EDA) a los pacientes del estudio (n=102), y posterior estudio histopatológico para determinación de atrofia vellositaria mediante la Clasificación de Marsh-Oberhuber estadio II o mayor. El 55,9% (57) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 37,3% (38) tuvo resultado negativo, y el 6,9% (7) tuvo resultado positivo. (Figura 12)

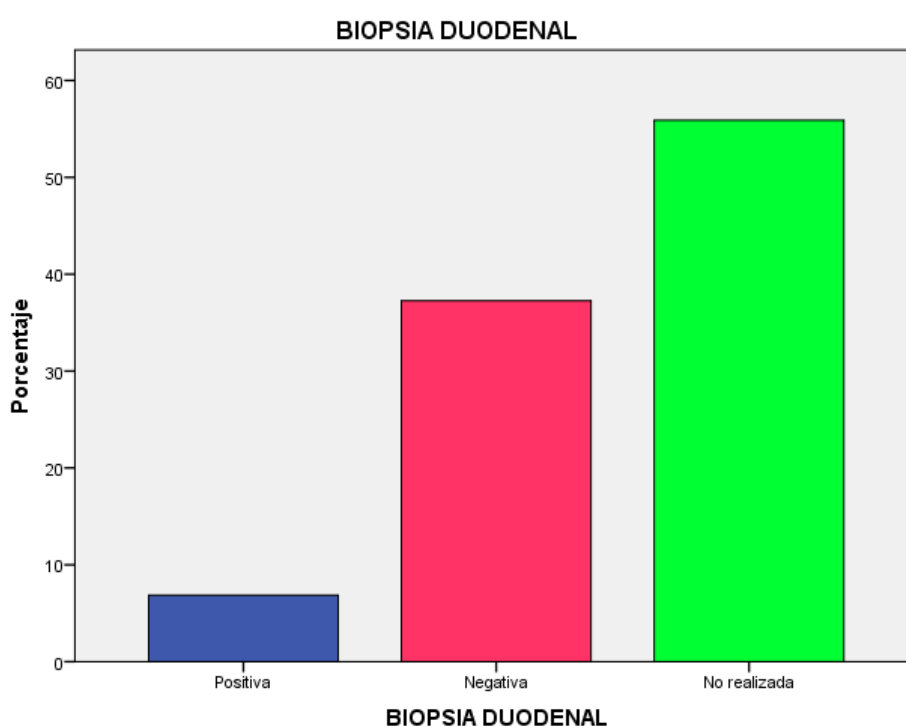


Figura 12: Frecuencia de los resultados de la biopsia duodenal. Se realizó biopsia duodenal mediante Endoscopia Digestiva Alta (EDA) a los pacientes del estudio (n=102), y posterior estudio histopatológico para determinación de atrofia vellositaria mediante la Clasificación de Marsh-Oberhuber estadio II o mayor. El 55,9% (57) de los pacientes no se sometió a la prueba, el 37,3% (38) tuvo resultado negativo, y el 6,9% (7) tuvo resultado positivo. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

7. INCIDENCIA

Población total del estudio: 1200 pacientes atendidos en la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano, en el periodo Enero-Julio 2014.

Muestra: 102 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Pacientes diagnosticados con Enfermedad Celiaca: 5 pacientes con anticuerpos y biopsia positiva para enfermedad celiaca.

TASA DE INCIDENCIA: Fue de 0,0042 individuos en el periodo de enero a julio de 2015. (Tabla 10)

							Individuos susceptibles al inicio del estudio :	1200						
							Individuos enfermos al inicio del estudio :	5						
Año	Variaciones en el periodo						Totales acumulados al final del periodo							
	Nuevos enf.	Recuper.	Muertos	Entradas	Salidas	Tiempo en riesgo	Poblac.	Enf.	Recuper.	Muertos	Poblac. en riesgo	Tiempo en riesgo		
1	5	0	0	5	0	1200	1210	10	0	0	1200	1200		

Incidencia Acumulada : 0.417%										
Tasa de Incidencia : 0.0042 individuos-año										
Incidencia promedio : 0.417%/año										
Tasa de Incidencia promedio : 0.0042 individuos-año										
Morbilidad media : 0.830%										
Mortalidad media : 0.000%										
Letalidad media : 0.000%										
Año	Resultados del periodo					Resultados acumulados				
	Morb.	Mort.	Let.	IA	TI	Morb.	Mort.	Let.	IA	TI
1	0.8%	0.0%	0.0%	0.4%	0.004 ind-año	0.8%	0.0%	0.0%	0.4%	0.004 ind-año

Tabla 10: Cálculo de la tasa de incidencia de la enfermedad celiaca en los pacientes que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital

Metropolitano, en el periodo enero-julio de 2014. **FUENTE:** Hospital Metropolitano.

Autor: Dra. Camila I. Borrero C.

Asociación de la muestra

Tabla 11: Asociación de Relación entre las variables y Enfermedad

Celiaca: Se encontró una asociación significativa en la determinación sérica de Anticuerpos Anti-transglutaminasa IgA en la muestra. Para las variables género, edad, nivel sérico de IgA total, Anticuerpos Anti-Endomisio, Anti-Gliadina, biopsia intestinal y sintomatología gastrointestinal no se observó una asociación significativa ($p > 0,05$). (Tabla 11).

Variable	p
Género	0,682
Edad	0,092
Niveles séricos de IgA total	1,86
Niveles séricos de Anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa	0,001(*)
Niveles séricos de Anticuerpos IgA Anti-Endomisio	0,1
Niveles séricos de Anticuerpos IgA Anti-Gliadina	0,1
Biopsia Duodenal	0,1
Sintomatología Gastrointestinal	0,1

Tabla 11: Asociación de Relación entre las variables y Enfermedad

Celiaca: Determinación de Anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa (* $p < 0,005$).

FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero Cruz.

Riesgo Relativo

Tabla 12: Riesgo Relativo para Enfermedad Celiaca: Se evidenció que los individuos con anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa positivos tuvieron RR= 0,255 (IC_{95%}: 0,0047-1,394) veces de presentar enfermedad celiaca (p= 0,0001).

Variable	RR (riesgo relativo)	IC al 95% (intervalo de confianza)	p (significancia)
Género	0,961	0,873 – 1,058	0,682
IgA sérica total	1,053	1,006 – 1,101	0,186
IgA Anti-TTG	0,255	0,047 – 1,394	0,0001

Tabla 12: Riesgo Relativo para Enfermedad Celiaca: Respecto al género, IgA total y Anti-Transglutaminasa. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La enfermedad celiaca es una patología autoinmune desencadenada por el contacto con las proteínas del gluten (trigo, centeno, cebada) (1)

Existe alta prevalencia de esta enfermedad en pacientes con predisposición genética (haplotipos HLA DQ2, DQ8), localizados en países nórdicos (caucásicos) (4). Sin embargo, debido a la compleja genética de la enfermedad, se sabe que los diferentes grupos poblacionales a nivel mundial tienen riesgo de desarrollar esta enfermedad ya que la distribución de la población caucásica ya no es exclusiva de los países nórdicos (4). La migración, en todas las épocas de la historia de la humanidad, ha predisuesto a la distribución mundial de la enfermedad. La explicación de la baja prevalencia en la población general (0,6-1%) está relacionada a la teoría del iceberg, propuesta por Logan en 1991. Los pacientes asintomáticos y/o de regiones inusuales se encuentran bajo el nivel del agua, sin diagnóstico (2).

A todo esto se suma la dificultad en el diagnóstico por falta de sospecha, situación agravada no por la falta de conocimiento por parte del clínico, sino por la amplia lista de síntomas y signos que presentan los pacientes afectados por la enfermedad celiaca, y que está determinada por la edad de presentación, la severidad de los síntomas y la asociación a otros trastornos clínicos autoinmunes. La enfermedad celiaca puede presentarse a cualquier edad y en cualquier género (3).

Este estudio incluyó a pacientes pediátricos con sintomatología gastrointestinal variada, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades

autoinmunes o de enfermedad celiaca, y se midieron los niveles séricos de anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa (IgA Anti-TTG) para determinar la posibilidad diagnóstica de enfermedad celiaca, así como de Inmunoglobulina A (IgA) sérica total para descartar deficiencia de la misma, resultado que compromete la sensibilidad de la IgA Anti-TTG (5).

En aquellos pacientes con serología positiva, se complementó el estudio con anticuerpos IgA Anti-Endomisio (IgA Anti-EMA), IgA Anti-Gliadina (IgA Anti-GLD), y, en los pacientes con déficit de IgA, anticuerpos IgG Anti-Transglutaminasa (IgG Anti-TTG). Finalmente, aquellos con anticuerpos positivos fueron sometidos a Biopsia Intestinal (BI), mediante Endoscopia Digestiva Alta (EDA), y el diagnóstico final de enfermedad celiaca fue dado por los hallazgos histopatológicos compatibles con Atrofia Vellositaria (AV) e Hiperplasia Criptal (HC) según la clasificación de Marsh-Oberhuber (110).

La muestra incluyó a 102 pacientes (n=102). El 5% de la población tuvo diagnóstico de Enfermedad Celiaca. Se encontró una significancia estadística al asociar los niveles séricos de IgA Anti-TTG y enfermedad celiaca (confirmada mediante biopsia intestinal) (4%, $p=0,0001$). Estos hallazgos son compatibles con los reportados por Walker y colaboradores. (208). En su estudio, realizado en 2010, se estudiaron a 1001 pacientes suecos, con características demográficas similares, sin antecedentes de importancia o de enfermedad autoinmune asociada. La autora comparó la asociación entre serología IgA Anti-TTG y enfermedad celiaca, acompañados de biopsia duodenal. En su estudio Walker demostró una alta sensibilidad de la determinación sérica de la IgA Anti-TTG asociada con la biopsia, sobre las asociaciones con anticuerpos IgA Anti-Endomisio (EMA), solo o con TTG, y

biopsia duodenal positiva (sola o con TTG), logrando un diagnóstico certero y con menor costo basados en la relación IgA Anti-TTG y enfermedad celiaca. Adicionalmente Walker (24) determinó la sensibilidad del conteo de linfocitos intraepiteliales por cada 100 enterocitos observados (criterios de Marsh-Oberhuber) en pacientes con serología negativa para TTG, y los asoció con los niveles de IgA Anti-EMA, encontrando utilidad en dicha determinación, aunque no tan significativa que con la observación inicial de Anti-TTG (5).

Diamanti y colaboradores, (209), también evaluó la sensibilidad de la IgA Anti-TTG asociada al diagnóstico de enfermedad celiaca. En el 2006, se estudiaron a 1886 pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad celiaca, y 305 pacientes sanos control. Todos los pacientes fueron sometidos a determinación sérica de IgA Anti-TTG, y en aquellos con resultados positivos, se tomaron biopsias intestinales. La biopsia también fue tomada en pacientes con serología negativa pero con alta sospecha clínica de enfermedad celiaca (sintomatología clásica). Se encontró anticuerpos positivos en 186 pacientes quienes fueron sometidos a biopsia intestinal, además de 91 pacientes con serología negativa pero clínica sugestiva. Todos los pacientes control (sanos) tuvieron serología negativa. Diamanti (7, 209) observó una fuerte correspondencia entre los niveles séricos de IgA Anti-TTG y la severidad de la lesión intestinal en la biopsia, ratificando la asociación entre estos dos parámetros y su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad celiaca en pacientes con sintomatología.

Así mismo, Husby y colaboradores, en el 2012, realizó una revisión sobre las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición para el diagnóstico de la enfermedad celiaca, tanto en pacientes de alto riesgo como de la población en general. En esta revisión, se

establecieron los criterios de acuerdo a 2 grandes grupos de pacientes: un grupo de niños con alto riesgo pero asintomáticos, y el segundo grupo con sintomatología altamente sugestiva de enfermedad celiaca. Se estableció una relación cercana entre los niveles de IgA Anti-TTG y el diagnóstico de enfermedad celiaca sin biopsia intestinal, cuando dichos niveles se encontraban por encima de 10 veces el límite superior de normalidad (>20UI/mL). En el grupo de pacientes de alto riesgo, la determinación genética de los haplotipos HLA DQ2 y DQ8, así como positividad en serología y biopsia estuvieron asociados en todos los pacientes para el diagnóstico de enfermedad celiaca, ya que se sabe que la ausencia de las dos mutaciones hace el diagnóstico poco probable (14, 15).

A pesar de estos, y otros estudios, que avalan la importancia de la determinación de IgA Anti-TTG en el diagnóstico de enfermedad celiaca, el grupo de Fernandez-Bañares, (210), refutan la utilidad única de dicho marcador.

En el 2012, Fernández-Bañares y colaboradores estudió a 145 pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca basados en los niveles de IgA Anti-TTG y biopsia intestinal, y observó que no existe una asociación significativa cuando se toman en forma aislada, aún en pacientes con sintomatología clásica. El único factor que reforzó la asociación como válida fue el estudio genético positivo. Este autor recomienda que se debe ampliar el estudio serológico con otros marcadores serológicos tipo IgA Anti-EMA, ya que la prueba tiene una técnica más compleja que disminuye los errores asociados a la fabricación de los kits de inmunoensayo. También discute que otras series no consideraron el posible déficit de IgA sérica total que podría comprometer la sensibilidad de los

marcadores específicos de enfermedad celiaca en el diagnóstico final, excluyendo a los pacientes con serología IgA negativa de ser sometidos a biopsia intestinal sin considerar la posibilidad un déficit de IgA que altere los resultados finales, pero que no excluye el diagnóstico de enfermedad celiaca. En su estudio, Fernández-Bañares no incluyó serología tipo IgG Anti-TTG.

En esta misma línea de investigación, Barker y colaboradores, (211), estudió a 103 pacientes pediátricos, en quienes se establecieron varios rangos de positividad de IgA Anti-TTG. Todos fueron sometidos a biopsia intestinal. Barker observó que los títulos de la serología no se asociaban significativamente con la severidad de la lesión Velloso-intestinal en la biopsia intestinal, por lo que no podría excluirse esta última de la batería diagnóstica en pacientes con sospecha de enfermedad celiaca. También consideró la influencia del déficit de IgA sérica total como posible sesgo en los estudios de referencia que se revisaron como discusión en su estudio.

En relación a las condiciones técnicas del inmunoensayo para la determinación de anticuerpos Anti-TTG IgA, Marcella Li y colaboradores, (212), en su Reporte del Taller Internacional sobre Anticuerpos Antritransglutaminasa para la Enfermedad Celiaca evaluó las diferentes técnicas de ensayos (ELISA) para la determinación de este anticuerpo, entre otras observaciones, y estableció que dependerá mucho de la técnica de laboratorio utilizada para determinar la significancia de asociación entre los resultados únicos de serología y el diagnóstico de enfermedad celiaca, aún cuando varias sociedades, como la ESPHGAN (213), han hecho algunas recomendaciones sobre el uso exclusiva de las titulaciones de la Anti-TTG IgA en el diagnóstico de la enfermedad celiaca sin biopsia duodenal. El reporte recomienda controles de calidad

estrictos en los laboratorios de especialidad, pero también argumenta que los clínicos deberán recibir la información del kit ELISA que se utilizó en la determinación de los anticuerpos, lo que le permitirá analizar los rangos de referencia para normalidad. Entre otras recomendaciones, también se incluye el soporte de la serología acompañante para enfermedad celiaca (EMA) y la necesidad de realizar biopsia en pacientes con serología positiva, y, en casos negativos pero con clínica altamente sugestiva.

La importancia del estudio de los anticuerpos tipo IgA Anti-TTG, discutida en los estudios mencionados, radica en la fisiopatología de la enfermedad celiaca. Se sabe, desde mediados de los años 80, que la Transglutaminasa es el auto antígeno por excelencia de la enfermedad celiaca, ya que es el que permite la deaminación de las proteínas de la gliadina, facilitando su exposición a las células presentadoras de anticuerpos de la mucosa intestinal, desencadenando la cascada inflamatoria Th-1 que determina la lesión intestinal de esta patología. Los ensayos de laboratorio que miden los anticuerpos para este auto antígeno tienen una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad celiaca, marcando una alternativa segura y confiable para el mismo (5, 8).

El componente diagnóstico de la enfermedad celiaca también incluye la determinación de otros anticuerpos. En este estudio, si la serología inicial (IgA Anti-TTG) fue positiva, se complementó la investigación con anticuerpos IgA Anti-EMA e IgA Anti-Gliadina. De 30 pacientes sometidos a estas pruebas, 5% tuvo anticuerpos IgA Anti-Gliadina positivos, y 3% para IgA Anti-EMA. No se demostró significancia estadística en la asociación de estos marcadores en el diagnóstico de enfermedad celiaca. En aquellos pacientes con niveles bajos de

IgA sérica total se determinó, adicionalmente a Anti-EMA y Anti-Gliadina, niveles de IgG Anti-TTG. De los 4 pacientes en quienes se realizó dicha prueba, el 1% tuvo resultado positivo. Esta prueba tampoco tuvo asociación significativa con el diagnóstico de enfermedad celiaca.

La sensibilidad de los anticuerpos IgA Anti-EMA, Anti-Gliadina e IgG Anti-TTG también ha sido ampliamente estudiada.

Van Der Windt y colaboradores, (214), en 2010, estableció un grupo de 6085 pacientes sometidos a investigación para enfermedad celiaca. La revisión de los resultados de dichas investigaciones reveló una baja asociación para el diagnóstico con anticuerpos IgA e IgG Anti-Gliadina, por lo que no recomienda su investigación en pacientes de poblaciones de alto riesgo ni en calidad de prueba de screening. Si bien los anticuerpos IgA Anti-EMA tienen una alta sensibilidad, su asociación como único marcador para el diagnóstico de enfermedad celiaca (junto con biopsia intestinal) no es tan significativa como en conjunto con IgA Anti-TTG, por lo que este autor no la recomienda.

Al contrario de lo expuesto arriba, Villalta y colaboradores, (215), en 2007, estudió a 123 pacientes, de edades y condiciones distintas, con sintomatología sugestiva de enfermedad celiaca, y con deficiencia de IgA sérica total, probada previamente. La evaluación de los anticuerpos del tipo IgG Anti-TTG se realizó en todos los pacientes, utilizando varios kits de inmunoensayos (marcas comerciales) para ampliar la sensibilidad. Este autor encontró una fuerte asociación con el diagnóstico de enfermedad celiaca (junto con la biopsia intestinal), recomendando la prueba en pacientes con déficit sérico de IgA total.

Previo al estudio de Villalta, Reeves y su grupo, (216), también asociaron la determinación de anticuerpos IgG Anti-TTG al diagnóstico de enfermedad celiaca en conjunto con la biopsia intestinal, aún en pacientes sin déficit de IgA sérica total. Este autor determinó que la sensibilidad de la determinación de anticuerpos IgG e IgA Anti-TTG es más efectiva que la de IgA aislada. En su estudio, se comparó también la sensibilidad de estos marcadores frente a los Anti-EMA, encontrando una alta significancia con el diagnóstico de enfermedad celiaca al determinar anticuerpos Anti-TTG IgG e IgA.

Hojzak y colaboradores, (217), en el 2012, estudiaron 6074 niños menores de 3 años de edad, en una población variada, entre pacientes con sintomatología clásica y pacientes asintomáticos pero con alto riesgo de desarrollar enfermedad celiaca. En su estudio, Hojsak evidenció una fuerte asociación entre los anticuerpos IgA Anti-EMA + biopsia intestinal en el diagnóstico de la enfermedad celiaca, sobre el uso único de IgA Anti-TTG y biopsia intestinal. Este autor argumentó que los niños menores de 3 años tienen un alto riesgo de cursar con diferentes grados de deficiencia selectiva de IgA sérica total, lo que los predispone a alteraciones en los niveles de anticuerpos Anti-TTG, pero que no observó dicho compromiso en el estudio Anti-EMA. Por lo tanto, recomienda que en este grupo etario particular se considere su determinación, junto con la biopsia intestinal, para el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Los autores Fernández-Bañares, (210), y Barker, (211), antes referidos, también señalaron la utilidad en la determinación de todo el perfil serológico en el diagnóstico de enfermedad celiaca, pero no encontraron asociación de los marcadores por separado, aún en individuos con alta predisposición genética.

Finalmente, en este estudio se estableció la frecuencia de la sintomatología gastrointestinal con la que los pacientes acudieron a la consulta, y su asociación con el diagnóstico de enfermedad celiaca. El peso bajo fue el motivo de consulta más frecuente (22,5%), seguido por el dolor abdominal (21%), diarrea (15,7%), y la falla de medro (11%). No se demostró asociación significativa entre los síntomas (incluso en los más frecuentes) y el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Los estudios de Rosen y sus colaboradores, (218), entrevistaron a 153 pacientes de 12 años de edad sobre la sintomatología asociada a enfermedad celiaca y se determinaron marcadores serológicos para enfermedad celiaca. Rosen comparó los títulos de los anticuerpos de sus pacientes con una base de datos de 7016 adolescentes diagnosticados de enfermedad celiaca durante la fase asintomática de la enfermedad, y no encontró diferencia en los títulos. Al concluir su estudio, no se asoció en forma significativa la clínica del paciente con el diagnóstico de enfermedad celiaca aún en pacientes con altos títulos de marcadores serológicos.

Stordal y colaboradores, (219), llevaron a cabo un estudio en Noruega a nivel nacional, en donde se estudiaron 797360 niños. El estudio encontró a 3006 pacientes genéticamente de alto riesgo para enfermedad celiaca, con sintomatología sugestiva de la enfermedad y serología positiva. Cuando se analizó la información sobre el proceso diagnóstico, Stordal encontró que la ocurrencia de la enfermedad tenía una fuerte asociación entre la clínica y el diagnóstico final, pero, incluso en pacientes con haplotipos de enfermedad celiaca y enfermedades autoinmunes asociadas a la misma, hubo la necesidad de determinar la serología rutinaria para confirmar el diagnóstico.

En Latinoamérica, Affifa y colaboradores (220), realizaron una revisión extensa de la información provista en relación a la prevalencia de la enfermedad celiaca en Centro y Sudamérica (2014). Si bien muchos de los estudios incluidos en la revisión establecieron como método de *screening* a la sintomatología en grupos de alto riesgo, el grupo determinó que la serología y la biopsia intestinal siguen teniendo mejor asociación en el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

En los únicos estudios en los que la sintomatología cobró importancia estadística fue en los estudios de Parra-Medina (221), Cromeyer (222), y Motta (223), autores con estudios en Latinoamérica.

Dicha asociación diagnóstica estuvo en función del alto riesgo de la población estudiada por ser hijos/madres/padres/hermanos de pacientes con enfermedad celiaca, lo que no permite su uso como herramienta de *screening* o única de diagnóstico.

Llano y colaboradores. (224), postuló a favor de la asociación entre la clínica y el diagnóstico de la enfermedad celiaca, pero solo si tenía serología acompañante.

Aunque los factores sociales, económicos, de religión y de escolaridad no se estudiaron aquí, vale la pena mencionar los resultados lanzados por Maidana, (225). En su estudio, no se logró asociar tales factores en pacientes con marcadores serológicos altamente positivos. El único factor de riesgo asociado fue la positividad genética de la población estudiada (persona y/o familiar).

Finalmente, cabe mencionar que los objetivos de este estudio pudieron ser comprobados mediante las pruebas serológicas y biopsia intestinal. La significancia de la asociación entre sintomatología y anticuerpos IgA Anti-TTG

+ Biopsia Intestinal positiva según la clasificación Marsh-Oberhuber, fue positiva ($p=0,0001$). Solo el 0,1% de los pacientes estudiados fue diagnosticado mediante serología positiva para IgA Anti-EMA, IgA Anti-Gliadina y biopsia duodenal, hallazgo relacionado con la literatura mundial (213, 215).

También pudo observarse que la incidencia de la enfermedad celiaca, basada en los hallazgos serológicos e histopatológicos positivos, es similar a la reportada para la región (Latinoamérica 0.6-1%) (220) y mundial (213).

Cabe mencionar que existieron algunos sesgos en el proceso de recolección de la muestra de este estudio (muestreo, selección de información, pruebas genéticas). Algunos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca presentaron familiares de primer grado con sintomatología gastrointestinal sugestiva de enfermedad celiaca pero que aún no fueron investigados. Esto provoca una tasa de sospecha más alta en comparación con la población general, y predisposición genética a la enfermedad.

Un paciente diagnosticado de enfermedad celiaca estaba relacionado con pacientes con diabetes mellitus tipo 1, lo que determina mayor riesgo de padecer la enfermedad por predisposición genética de trastornos autoinmunes, como lo refiere la bibliografía (22).

Algunos pacientes sometidos al estudio tenían diagnóstico previo de trastornos gastrointestinales, principalmente de tipo funcional, pero que persistieron con la sintomatología a pesar de haber instaurado un tratamiento efectivo. En estos pacientes, no se pudo establecer si cumplieron el tratamiento acorde previamente y que dicho factor fue la causa de la persistencia de las molestias y no la posibilidad de enfermedad celiaca.

Si bien el universo fue amplio, la muestra pudo haber sido mucho más significativa de haber logrado una mayor aceptación de los distintos procedimientos realizados para el estudio (serología, endoscopia).

Sin embargo, el mayor sesgo de este estudio fue el no contar con la determinación de la genética positiva para HLA DQ2-8 de la población, en cuyo caso, probaría la asociación significativa reportada por todas las series a nivel mundial, entre sintomatología, serología y biopsia intestinal positivas para enfermedad celiaca. En pacientes con genética negativa, el diagnóstico de enfermedad celiaca es poco probable.

Para ampliar el conocimiento de la comunidad médica en el Ecuador, son necesarios más estudios sobre la incidencia de la enfermedad celiaca. Este análisis permitirá no solo conocer la tasa real de casos en el país sino también un diagnóstico oportuno que prevenga las complicaciones y patologías asociadas a la enfermedad celiaca no tratada.

Se debe profundizar en el screening de la enfermedad celiaca en la consulta de Endocrinología considerando el 10% de probabilidad de padecer enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (22), así como en la consulta de Genética, ya que los síndromes genéticos como Down y Turner (142) pueden acompañarse de esta enfermedad.

Finalmente, se deben establecer investigaciones adicionales que revelen la posición de los médicos Pediatras frente a la sospecha diagnóstica de la enfermedad celiaca, su conocimiento sobre la diversidad de su presentación clínica, y de las pruebas de screening necesarias. Esta información permitirá establecer las posibles causas del sub-diagnóstico de la enfermedad celiaca en

el Ecuador. Así mismo, se deberá publicar los hallazgos de los directos estudios y comparar los datos con otras poblaciones de América Latina.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

1. La tasa de incidencia de la enfermedad celiaca en la población de pacientes que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano, durante el periodo enero-julio 2014, fue de 0,00417 individuos.
2. Existe asociación significativamente estadística entre la determinación de los niveles de Anticuerpos IgA Anti-Transglutaminasa y el diagnóstico de enfermedad celiaca. Mientras que la determinación de niveles de Anticuerpos IgA Anti-Endomisio, IgA Anti-Gliadina, e IgG Anti-Transglutaminasa, no fueron estadísticamente significativos.
3. La sintomatología sugestiva de enfermedad celiaca reportada con mayor frecuencia fue el peso bajo, seguido del dolor abdominal y la diarrea. Sin embargo, no se demostró asociación significativa de estos síntomas con la enfermedad celiaca en ausencia de serología y biopsia intestinal positivas.
4. En los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca se determinó un grado de lesión Velloso-intestinal grado II según la escala de Marsh-Oberhuber en el 60% de los casos (n=3), y grado III en el 40% restante (n=2).
5. La biopsia intestinal confirmó el diagnóstico de la enfermedad celiaca en el 5% de la población estudiada con marcadores serológicos positivos, al evidenciar lesiones compatibles con la clasificación Marsh-Oberhuber.

CAPÍTULO IX

RECOMENDACIONES

1. La enfermedad celiaca es una enfermedad que puede afectar a cualquier persona, en cualquier momento de la vida, sin importar la condición socioeconómica ni su procedencia. Ante el cuadro clínico sugestivo de la enfermedad celiaca se deberá realizar un screening serológico y, de ser necesario, estudio endoscópico para la toma de biopsia intestinal.
2. El déficit selectivo de Inmunoglobulina A sérica total puede modificar los títulos de los marcadores serológicos para enfermedad celiaca, por lo que se deberá realizar una determinación de IgA sérica total en todo paciente junto con las pruebas específicas para enfermedad celiaca.
3. Los hallazgos histopatológicos que definen a la enfermedad celiaca deben ser revisados por un Patólogo, o grupo de Patólogos, con experiencia en el diagnóstico de enfermedad celiaca.
4. Los casos de serología negativa con biopsia intestinal y clínica altamente sugestivos de enfermedad celiaca deberán someterse a estudios genéticos para los haplotipos HLA DQ2 y DQ8. Si esta evaluación no puede ser realizada, debe considerarse el inicio de tratamiento (dieta libre de gluten) ante la posibilidad de seronegatividad.
5. Los familiares en primer grado de pacientes con enfermedad celiaca deben ser sometidos a screening serológico aún en ausencia de sintomatología.

CAPÍTULO X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Husby S, Koletsko S, Korponay-Szabó IL, Meanin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012 Enero; 54.
2. Rosén A, et al. Usefulness of Symptoms to screen for Celiac Disease. *Pediatrics*. 2014 February; 133.
3. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Krogan ER, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009 July; 137.
4. Rodrigo L, Salvador A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1 ed. España: Omnia Science; 2013.
5. Panetta F, Torre G, Colistro F, Ferretti F, Daniele A, Diamanti A. Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years. *Acta Pediátrica*. Mayo 2011; 100(5)
6. Nalkan MN. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology*. 2010 July; 139(1).
7. Diamanti A, Colistri F, Calce A, et al. Clinical Value of Immunoglobulin A Antitransglutaminase Assay in the Diagnosis of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2006 December; 118(6)
8. Bai J, Zeballos E, 2012. et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad Celíaca. España; 2012.
9. Dogan M, Petean E, Cogan E, Akbaryram S. Stroke and dilated

- cardiomyopathy associated with celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010 May; 16(18)
10. Cafassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of Medicine*. 2010 October; 42(7)
 11. Dydenborg S, Toftedol P, et al. Increasing prevalence of celiac disease in Denmark. *Acta of Pediatrics*. 2012 February; 101(2)
 12. Troncone, R., Auricchio, S. *Celiac Disease. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th Edition. 2011.
 13. Donat Aliaga, E.; Ribes-Koninckx, C.; Polanco, I. *Enfermedad Celiaca. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 3ra Edición. SEGHP. 2012.
 14. Ahn R, Ding YC, Murray J, Fasano A, Green PH, Neuhausen SL, et al. Association analysis of the extended MHC region in celiac disease implicates multiple independent susceptibility loci. *PLoS One*. 2012;7(5):e36926.
 15. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011;43(12):1193–201.
 16. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219–31.
 17. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*.

- 2002;297(5590):2275–9.
18. Rampertab, S.; Mullin, G. Celiac Disease. Humana Press. New York. 2014.
 19. Sellitto M, Bai G, Serena G, Fricke WF, Sturgeon C, Gajer P, et al. Proof of concept of microbiome- metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. PLoS One. 2012;7(3):e33387.
 20. Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012;22(4):723–34.
 21. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten- related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012;10:13.
 22. Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocecco M, Tortul C, et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus. Diabetologia. 2011;44(2):151–5.
 23. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. Gastroenterology. 2011;141(4):1187–93.
 24. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D’Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population- based study. Gastroenterology. 2010;139(1):112–9.
 25. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized,

- international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95.
26. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1538–44.
27. Parra-Medina, R.; Molano-Gonzalez, N.; Rojas-Villarraga, A.; Agmon-Levin, N.; Arango, M-T.; Shoenfeld, Y.; Anaya, J-M. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A systematic review and Meta-Regression. Mayo, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0124040.
28. Mora, M.; Litwin N.; Toca, Mdel C.; Azcona, Ml.; Solís Neffa, R.; Battiston, F.; Solaegui, M.; Ortiz, G.; Wagener M.; Olivera, J.; Marchisone S.; Oropeza, G.; Bastianelli, C.; González, A.; Rezzónico, G. Prevalence of celiac disease: multicentric trial among pediatric population from five urban districts in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2012 Dec; 110(6): 490-6. Doi: 10.1590/S0325-00752012000600006.
29. 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.
30. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(9):983–7.
31. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(3):273–85.
32. Van Koppen, EJ.; Schweizer, JJ.; Csizmadia, CG.; Krom, Y.; Hylkema,

- HB.; Van Gell, AM.; Koopman HM.; Verloove-Vanhorick, SP.; Mearin, ML. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009 Apr; 123(4):e582-8. Doi: 10.1542/peds.2008-2221.
33. Passananti V, Santonicola A, Bucci C, Andreozzi P, Ranaudo A, Di Giacomo DV, et al. Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Dig Liver Dis.* 2012;44(5):379–83.
34. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol.* 2002;55(10):754–7
35. Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case–control study. *Gastroenterology.* 2012;142(1):39–45. e3.
36. Roberts SE, Williams JG, Meddings D, Davidson R, Goldacre MJ. Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(2):222–31.
37. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006;91(1):39–43.
38. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2333–40.
39. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson

- JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2010;125(3):e530–6.
40. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
41. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing. *Pediatrics*. 2009;124(6):1572–8.
42. Llorente-Alonso MJ, Fernandez-Acenero MJ, Sebastian M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(11):719–22.
43. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):528–31.
44. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(5):611–4.
45. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo Jr CA. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3:e9.
46. Ludvigsson JF, Ansved P, Falth-Magnusson K, Hammersjö JA, Johansson C, Edvardsson S, et al. Symptoms and signs have changed in Swedish children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.

- 2004;38(2):181–6.
47. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica*. 2008;93(12):1785–91
 48. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):112–9.
 49. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125(2):429–36.
 50. Garcia-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;8–9(47):927–36.
 51. Green PH, Shane E, Rotterdam H, Forde KA, Grossbard L. Significance of unsuspected celiac disease detected at endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(1):60–5.
 52. Nachman F, Vazquez H, Gonzalez A, Andrenacci P, Compagni L, Reyes H, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a glutenfree diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):214–9.
 53. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):92–5.
 54. Chin RL, Latov N, Green PH, Brannagan 3rd TH, Alaedini A, Sander HW. Neurologic complications of celiac disease. *J Clin Neuromuscul Dis*.

- 2004;5(3):129–37.
55. Gonda TA, Khan SU, Cheng J, Lewis SK, Rubin M, Green PH. Association of intussusception and celiac disease in adults. *Dig Dis Sci.* 2010;55(10):2899–903
56. Sanders DS, Azmy IA, Kong SC, Lee FK. Symptomatic small bowel intussusception: a surgical opportunity to diagnose adult celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2004;59(1):161–2
57. Reilly NR, Aguilar KM, Green PH. Should intussusception in children prompt screening for celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:56–9.
58. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1433–40.
59. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut.* 2003;52(4):518–22.
60. Austin AS, Logan RF, Thomason K, Holmes GK. Cigarette smoking and adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(8):978–82.
61. Olen O, Bihagen E, Rasmussen F, Ludvigsson JF. Socioeconomic position and education in patients with coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2012;44(6):471–6.

62. Wingren CJ, Bjorck S, Lynch KF, Ohlsson H, Agardh D, Merlo J. Coeliac disease in children: a social epidemiological study in Sweden. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):185–91.
63. Snook JA, Dwyer L, Lee-Elliott C, Khan S, Wheeler DW, Nicholas DS. Adult coeliac disease and cigarette smoking [see comments]. *Gut.* 1996;39(1):60–2.
64. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52(7):960–5.
65. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006;91(1):39–43.
66. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):914–21.
67. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005;293(19):2343–51.
68. Roberts SE, Williams JG, Meddings D, Davidson R, Goldacre MJ. Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(2):222–31.
69. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory

- bowel disease in children. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1433–40.
70. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, Simell O, Hyoty H, Ilonen J. Effect of coincident enterovirus infection and cows' milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. *Diabetologia*. 2002;45(4):531–4.
71. Kokkonen J, Simila S, Vuolukka P. The incidence of coeliac disease and pyloric stenosis in children in Northern Finland. *Ann Clin Res*. 1982;14(3):123–8.
72. Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(1):36–9.
73. Season of birth and celiac disease in Massachusetts children. Conference on digestive disease week 2011; Chicago: Gastroenterology; 2011.
74. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2010;125(3):e530–6.
75. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1538–44. quiz 7, 45. PubMed PMID: 22850429.
76. 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. PubMed PMID: 20868314.
77. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731–43. PubMed PMID: 17960014.
78. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological

- Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981–2002. PubMed PMID: 17087937.
79. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52. PubMed PMID: 22345659. Pubmed Central PMCID: 3440559.
80. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119(4):355. e9–14. PubMed PMID: 16564784.
81. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a Meta-analysis. *Clin Gastroenter Hepatol*. 2013;11:359–65. PubMed PMID: 23246645.
82. Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:637187. PubMed PMID: 22811701. Pubmed Central PMCID: 3395124.
83. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(5):383–9. PubMed PMID: 16968605.
84. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(15):1828–31. PubMed PMID: 20397258. Pubmed Central PMCID: 2856821.
85. Dogan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr*

- Gastroenterol Nutr. 2012;55(2):205–8. PubMed PMID: 22241509
86. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2609–13. PubMed PMID: 12385447.
87. Aggarwal S, Lebwohl B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(1):37–47. PubMed PMID: 22282707. Pubmed Central PMCID: 3263981.
88. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(15):1828–31. PubMed PMID: 20397258. Pubmed Central PMCID: 2856821.
89. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A, et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31(4):283–7. PubMed PMID: 10425571
90. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):661–77. PubMed PMID: 23083985.
91. Hershcovici T, Leshno M, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(8):901–10. PubMed PMID: 20096017.
92. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520–4. PubMed PMID: 21131921.
93. O'Farrelly C, Kelly J, Hekkens W, Bradley B, Thompson A, Feighery C,

- et al. Alpha gliadin antibody levels: a serological test for coeliac disease. *Br Med J.* 1983;286(6383):2007–10. PubMed PMID: 6409205. Pubmed Central PMCID: 1548488.
94. Rostom A, Dube 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. PubMed PMID: 15825125.
95. Naiyer AJ, Hernandez L, Ciaccio EJ, Papadakis K, Manavalan JS, Bhagat G, et al. Comparison of commercially available serologic kits for the detection of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):225–32. PubMed PMID: 18724250.
96. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S25–32. PubMed PMID: 15825123.
97. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912–33. PubMed PMID: 19766641.
98. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(1):150–1. PubMed PMID: 16426013. Pubmed Central PMCID:1356631.
99. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac

- disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(3):186–90. PubMed PMID: 20042872
100. 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. PubMed PMID: 10201452.
101. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2419–26. PubMed PMID: 23252527.
102. 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. PubMed PMID: 9212111.
103. Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, Laurila K, Huhtala H, Kaartinen T, et al. Performance of a new rapid whole blood coeliac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis.* 2007;39(12):1057–63. PubMed PMID: 17983878.
104. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, et al. Self transglutaminasebased rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(1):147–54. PubMed PMID: 16803613.
105. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10–6. PubMed PMID: 20101521. Pubmed Central PMCID: 2821513.
106. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin a deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(10):850–4. PubMed PMID: 22476042.
107. Dahlbom I, Olsson M, Forooz NK, Sjöholm AG, Truedsson L,

- Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(2):254–8. PubMed PMID: 15699419. Pubmed Central PMCID: 549312.
108. Sinclair D, Saas M, Turk A, Goble M, Kerr D. Do we need to measure total serum IgA to exclude IgA deficiency in coeliac disease? *J Clin Pathol.* 2006;59(7):736–9. PubMed PMID: 16489174. Pubmed Central PMCID: 1860425.
109. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:53–81. PubMed PMID: 10837052.
110. 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. PubMed PMID: 10524652.
111. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor Jr HC. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology.* 1960;38:28–49. PubMed PMID: 14439871.
112. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut.* 1993;34(2):150–1. PubMed PMID: 8432463. Pubmed Central PMCID: 1373959.
113. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(6):717–20. PubMed PMID: 10840307.

114. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *AmJ Gastroenterol.* 2001;96(7):2126–8. PubMed PMID: 11467643.
115. Harewood GC, Holub JL, Lieberman DA. Variation in small bowel biopsy performance among diverse endoscopy settings: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(9):1790–4. PubMed PMID: 15330920.
116. Lebwohl B, Tennyson CA, Holub JL, Lieberman DA, Neugut AI, Green PH. Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(4):779–85. PubMed PMID: 22732871. Pubmed Central PMCID: 3445758.
117. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, Hale MF, Cross SS, Sanders DS. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1190–6. PubMed PMID: 22624810.
118. Evans KE, Aziz I, Cross SS, Sahota GR, Hopper AD, Hadjivassiliou M, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(10):1837–42. PubMed PMID: 21606978.
119. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, Tennyson C, Lewis SK, Bhagat G, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):758–65. PubMed PMID: 20883853.
120. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo

- C, Messini B, et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children [Multicenter Study]. *Clin Med Res.* 2006;4(3):180–3.
121. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases [Multicenter Study]. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):691–6.
122. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004;111(4):211–4.
123. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3176–81.
124. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Meta-analysis: pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):663–70.
125. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):224–32.
126. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arikan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract.* 2012;21(2):129–33.
127. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Mich Dent Assoc.*

- 2011;93(10):42–6.
128. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(3):191–4.
 129. Martelossi S, Zanatta E, Del Santo E, Clarich P, Radovich P, Ventura A. Dental enamel defects and screening for coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:47–8.
 130. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, et al. Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(11–12):1529–36.
 131. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2004;113(6):1672–6.
 132. Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK, Almeida RC, Almeida LM, Campos Junior D, et al. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(1):28–33.
 133. Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry.* 1997;42(1):72–5.
 134. 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 [Guideline Practice Guideline]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1–19.
 135. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L.

- The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(3):413–20.
136. El-Chammas K, Danner E. Gluten-free diet in nonceliac disease [Review]. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(3):294–9.
137. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy.* 2008;40(3):219–24. PubMed PMID: 18058655.
138. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008;67(7):1082–7. PubMed PMID: 18308317.
139. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PH, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):103–9. PubMed PMID:21601201.
140. Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, Green PH, Bhagat G. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: impact on the diagnosis of coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2012;65(3):242–7. PubMed PMID: 22081783.
141. Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med.* 2012;156(4):309–11. PubMed PMID: 22351716.
142. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after

- treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–20. PubMed PMID: 20145607. Pubmed Central PMCID: 2881171.
143. Iltanen S, Holm K, Partanen J, Laippala P, Maki M. Increased density of jejunal gammadelta + T cells in patients having normal mucosa – marker of operative autoimmune mechanisms? *Autoimmunity.* 1999;29(3):179–87. PubMed PMID: 10433098.
144. Tuire I, Marja-Leena L, Teea S, Katri H, Jukka P, Paivi S, et al. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1563–9. PubMed PMID: 22825364.
145. 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;62:996–1004. PubMed PMID: 22619366. Pubmed Central PMCID:3525791.
146. 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. PubMed PMID: 15625418.
147. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1998;101(2):272–5. PubMed PMID: 9445503.

148. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The antideamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):465–9. PubMed PMID: 21257356.
149. Monzani A, Rapa A, Fonio P, Tognato E, Panigati L, Oderda G. Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(1):55–60. PubMed PMID: 21694536.
150. Mubarak A, Wolters VM, Gerritsen SA, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. A biopsy is not always necessary to diagnose celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):554–7. PubMed PMID: 21240025.
151. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(1):44–9. PubMed PMID: 22197946.
152. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo 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. PubMed PMID: 22197856.
153. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence analysis library. Celiac disease. Evidence-based nutrition practice guideline. <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3726>.
154. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievanen H, Maki M, Kaukinen K.

- Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:317–24.
155. Casellas F, Lopez Vivancos J, Malagelada JR. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:408–19.
156. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126–31.
157. Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PH. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:187–91.
158. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005;116:e754–9.
159. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet.* 2012.
160. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence analysis library. Celiac disease. Evidence-based nutrition practice guideline. <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=36777>.
161. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum*

- Nutr Diet. 2005;18:163–9.
162. Lee AR, Ng DL, Dave E, Ciaccio EJ, Green PH. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22:359–63.
163. Thompson T. ADA pocket guide to gluten-free strategies for clients with multiple dietary restrictions. Chicago, IL: American Dietetic Association; 2011.
164. Thompson T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? *J Am Diet Assoc.* 1999;99:858–62.
165. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence analysis library. Celiac disease. Evidence analysis library project. <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1403>.
166. Cucchiara S, Bassotti G, Castellucci G, Minella R, Betti C, Fusaro C, et al. Upper gastrointestinal motor abnormalities in children with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:435–42.
167. Usai P, Bassotti G, Usai Satta P, Cherchi M, Plesa A, Boy F, et al. Oesophageal motility in adult coeliac disease. *Neurogastroenterol Motil.* 1995;7:239–44.
168. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology.* 1997;112:1830–8.
169. Benini L, Sembenini C, Salandini L, Dall OE, Bonfante F, Vantini I. Gastric emptying of realistic meals with and without gluten in patients with coeliac disease. Effect of jejunal mucosal recovery. *Scand J*

- Gastroenterol. 2001;36:1044–8.
170. Chiarioni G, Bassotti G, Germani U, Battaglia E, Brentegani MT, Morelli A, et al. Gluten-free diet normalizes mouth-to-cecum transit of a caloric meal in adult patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2100–5.
 171. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci.* 1998;43:673–8.
 172. Wessling-Resnick M. Iron transport. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:129–51.
 173. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol.* 2007;11:996–1000.
 174. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lees AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fiber, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Dietet.* 2005;18:163–9.
 175. Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2000;100:1389–96.
 176. Alberts D, Ranger-Moore J, Einspahr J. Safety and efficacy of dose-intensive oral vitamin A in subjects with sun-damaged skin. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1875–80.
 177. Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Vitamin A: is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev.* 2007;65(10):425–38.
 178. World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency.

- ciency in populations at risk 1995–2005: WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva: World Health Organization; 2009.
179. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
180. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1417–36.
181. Ross A. Vitamin A and carotenoids. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 351–75.
182. Villamor E, Fawzi WW. Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in children. *J Infect Dis*. 2000;182 Suppl 1:S122–33.
183. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 396–411.
184. Kowdley KV, Mason JB, Meydani SN, Cornwall S, Grand RJ. Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology*. 1992;102:2139–42.
185. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1180–9.

186. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol.* 2011;119:1439–52.
187. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag K. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72–7.
188. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med.* 2005;352(5):515–6.
189. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1710S–6S.
190. LeBlanc ES, Perrin N, Johnson JD, Ballatore A, Hillier T. Over-the-counter and compounded vitamin D: is potency what we expect? *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):585–6.
191. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA.* 1965;194(2):127–9.
192. Ozdemir MA, Karakukcu M, Per H, Unal E, Gumus H, Patiroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(2):247–51.
193. Vermeer C, Theuwissen E. Vitamin K, osteoporosis and degenerative diseases of ageing. *Menopause Int.* 2011;17(1):19–23.
194. Suttie JW. Vitamin K. In: Machlin L, editor. *Handbook of vitamins.* New York: Marcel Dekker; 1984. p. 147
195. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of

- CD in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):152–6.
196. Frohlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, et al.
197. Screening frequency for CD and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus—data from a German/Austrian multicenter survey. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(6):546–53.
198. Narula P, Porter L, Langton J, Rao V, Davies P, Cummins C, et al. Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for CD. *Pediatrics*. 2009;124(3):e489–95.
199. Holmes GKT. To determine the incidence and prevalence of adult coeliac disease in Derby City. *Gut* 2009;58(Suppl 2):A409.
200. 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.
201. Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, de Vries L, Shamir R, Shalitin S. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and CD: a longitudinal observational case-control study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(8):597–606.
202. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1715–22.
203. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult CD

- patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):751–7.
204. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with CD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3915–21.
205. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with CD and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr.* 2009;155(1):51–5, 55 e1.
206. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of CD in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(4):830–2.
207. Zhao J, de Vera J, Narushima S, Beck EX, Palencia S, Shinkawa P, et al. R-spondin1, a novel intestinotropic mitogen, ameliorates experimental colitis in mice. *Gastroenterology.* 2007;132:1331–43.
208. Walker MM, Murray JA, et al. Detection of Celiac Disease and Lymphocytic Enteropathy by Parallel Serology and Histopathology in a Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2010 Jul; 139(1): 112-9. Doi: 10.1052/j.gastro.2010.04.007 Epub 2010 Apr 13.
209. Diamanti A, Colistri F, Calce A, et al. Clinical Value of Immunoglobulin A Antitransglutaminase Assay in the Diagnosis of Celiac Disease. *Pediatrics.* 2006 December; 118(6)
210. Fernández-Bañares F1, Alsina M, Modolell I, Andújar X, Piqueras M, García-Puig R, Martín B, Rosinach M, Salas A, Viver JM, Esteve M. Are positive serum-IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnose coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test

- probability of coeliac disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Sep;6(8):861-6. doi: 10.1016/j.crohns.2012.01.016. Epub 2012 Feb 15.
211. Barker CC, et al. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*. 2005 May; 115(5): 1341-6
212. Li M, et al. A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan; 104(1): 154–163. doi: 10.1038/ajg.2008.8
213. Husby S1, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
214. Van der Windt DA1, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1738-46. doi: 10.1001/jama.2010.549.
215. Villalta D1, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, Pesce G, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:212-20.

216. Reeves GE1, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, Gibson RA, Steele RH, Pollock WK. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 May;18(5):493-501.
217. Hojsak I, Mozer-Glassberg Y, et al. Celiac Disease Screening Assays for Children Younger than 3 Years of Age: The Performance of Three Serological Tests. *Dig Dis Sci.* 2012 Jan;57(1):127-32. Doi: 10.1007/s10620-011-1857-x. Epub 2011 Aug 17.
218. Rosén A, et al. Usefulness of Symptoms to screen for Celiac Disease. *Pediatrics.* 2014 February; 133(2)
219. Størdal, Ketil; Bakken, Inger Johanne; Surén, Pål; Stene, Lars C. Epidemiology of Coeliac Disease and Comorbidity in Norwegian Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Oct;57(4):467-71. Doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a455dd.
220. Affifa F, Francis M. A doença celíaca na América Central e do Sul: tempo para uma abordagem conjunta sobre sua epidemiologia. *Arq. Gastroenterol.* Vol.52 no.2 Sao Paulo/April/June 2015.
221. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLOS.* Published: May 5, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0124040
222. Cromeyer M, Zaldívar K, Crusius B, Salvador Peña A. La enfermedad celíaca en El Salvador. Barcelona, España: Omnia Science; 2013. P. 75-87.
223. Motta P, López M, Marinic K, Picón S, et al. Alta frecuencia de

- DQ8 en la población celíaca de la provincia del Chaco, Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44:16-21
224. Llanos O, Matzumura M, Tagle M, et al. Enfermedad celíaca: estudio descriptivo en la Clínica Anglo Americana. *Rev. Gastroenterol. Perú* v.32 n.2 Lima abr/jun, 2012.
225. Maidana JP, Corzo J, Molina C, et al. Prevalencia de anticuerpos específicos para enfermedad celíaca en niños del Programa de Rehabilitación Nutricional en San Miguel de Tucumán, Argentina. *Acta Gastrol Latinoa*. Vol. 44, no3, 2014, pp. 210-215.
226. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosa Immunol*. 2009; 2:3-7.
227. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: From pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1912-33.
228. Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(3): 144-7.
229. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, Clemete MG, De Simone C, Silano M, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyse gliadin polypeptides responsables for celiac sprue. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1762: 80-93.
230. Van den Broeck HC, Van Herpen TW, Schuit C, Salentijn EM, Dekking L, Bosch D, et al. Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines. *BMC Plant Biol*. 2009; 9:41.
231. Ellis HJ, Pollock EL, Engel W, Fraser JS, Rosen-Bronson S, Wieser H, et al. Investigation of the putative immunodominant T cell epitopes in

- celiac disease. *Gut*. 2003; 52:212-17.
232. Pyle GC, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Li Q, et al. Effect of pre-treatment of foos gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64:345-55.
233. Paterson BM, Lammers KM, Arrienta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in celiac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26:757-66.
234. Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Intestinal permeability of larazotide acetate in celiac disease: results of a phase IIB 6-week gluten-challenge clinical trial (abstr). *Gastroenterology*. 2009; 136 Suppl 1: M2048.
235. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18:53-81.
236. Maurano F, Siciliano RA, De Giulio B, Luongo D, Mazzeo MF, Troncone R, et al. Intranasal administration of one alpha gliadin can downregulate the immune response to whole gliadin in mice. *Scand J Immunol*. 2001; 53:290-5
237. Senger S, Luongo D, Maurano F, Mazzeo MF, Siciliano RA, Gianfrani C, et al. Intranasal administration of a recombinant alpha-gliadin down-regulates the immune response to wheat gliadin in DQ8 transgenic mice. *Immunol Lett*. 2003; 88:127-34.
238. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tathan A, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010; 2:41ra51.

CAPÍTULO XI

ANEXOS

1. ANEXO 1

FICHA RECOLECTORA DE INFORMACIÓN

(una por cada paciente)

Fecha de consulta:

Nombres completos del paciente:

Fecha de Nacimiento:

EDAD (en meses y años cumplidos):

SEXO: masculino: _____ femenino: _____

Sintomatología por la que consulta: _____

Antecedente de Enfermedad Celíaca de 1er grado: sí: _____ no: _____

Inmunocompromiso primario o adquirido: sí: _____ no: _____

Acepta ser parte del estudio: sí: _____ no: _____

(Firma consentimiento informado)

IgA total Normal: _____ Bajo: _____

IgA antitransglutaminasa Negativo: _____ Positivo: _____

IgG antitransglutaminasa¹⁶ Negativo: _____ Positivo: _____

Acepta realizar serología ampliada: sí: _____ no: _____

(Firma consentimiento informado)

Anti-Gliadina Negativo: _____ Positivo: _____

Anti-Endomisio Negativo: _____ Positivo: _____

Acepta realizarse EDA¹⁷+Biopsia Intestinal: sí: _____ no: _____

(Firma consentimiento informado)

Biopsia Intestinal Negativo: _____ Positivo: _____

DIAGNÓSTICO FINAL:

¹⁶Solo aquellos pacientes con IgA total baja.

¹⁷Endoscopia Digestiva Alta

2. ANEXO 2

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a los padres/cuidadores de niños/as que acuden a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano, por presentar sintomatología gastrointestinal, y se les invita a participar en la investigación “Enfermedad Celiaca en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, durante el periodo enero a julio de 2014”.

Investigador Principal

Camila Ifigenia Borrero Cruz

Nombre de la Organización

Postgrado de Pediatría
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Nombre de la Propuesta y versión

“Enfermedad Celiaca en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, durante el periodo enero a julio de 2014”.

PARTE I: Información

Introducción

Soy estudiante del cuarto año del Postgrado de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Me encuentro investigando sobre la enfermedad celiaca en pacientes con sintomatología gastrointestinal. Voy a proveerle información e invitarle a participar en este estudio. No tiene que decidir inmediatamente si quiere participar. Antes de decidirse, puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo sobre la investigación. Por favor, deténgame según le informo para darme tiempo para explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntar cuando crea más conveniente.

Propósitos

La enfermedad celiaca constituye una entidad patológica pocas veces considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes con sintomatología gastrointestinal. El retraso en el diagnóstico determina complicaciones severas a corto y largo plazo, que comprometen la calidad de vida del paciente y su entorno, así como su desarrollo. Además expone a la población a complicaciones severas como la malignidad (linfoma)¹⁸, la infertilidad, entre otros. El propósito de este estudio es el demostrar la incidencia de la enfermedad celiaca en nuestra sociedad, y pueda ser considerada por aquellos profesionales dedicados a la salud infantil y del adolescente en forma temprana, evitando así la morbilidad asociada a la misma.

Tipo de Intervención de Investigación

¹⁸Bai, J.; Zeballos, E.; et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad Celíaca. 2012

Esta investigación se realizará a través de la consulta de especialidad, en entrevista directa con el paciente y sus padres/cuidadores, sobre la consulta que realizan por sintomatología gastrointestinal, en la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano.

Selección de participantes

Se invita a los padres/cuidadores de los niños/as de 1 mes a 18 años de edad, que acuden a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano por sintomatología gastrointestinal. De esta forma se recopilará la información necesaria en la consulta, así como se procederá a realizar pruebas adicionales para el diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes sin factores de riesgo asociados.

Participación Voluntaria

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

Procedimientos

Si desea participar en este estudio deberá contestar todas las preguntas que se realicen en la consulta de especialidad, así como firmar los consentimientos informados correspondientes para la realización de las pruebas complementarias solicitadas según cada caso, a saber: toma de muestra de sangre para realizar anticuerpos específicos para enfermedad celiaca (1ra toma). Si los resultados son positivos, se procederá a realizar una segunda toma de sangre para completar los estudios (2da toma) y realizar una Endoscopia Digestiva Alta (bajo sedación o anestesia general, según la edad) + Biopsia Intestinal, con posterior análisis histopatológico de la misma. Las respuestas serán ingresadas en una base de datos, la cual será analizada por la autora y posteriormente escribirá un informe final exponiendo los resultados del trabajo.

Duración

La consulta tendrá un promedio de duración de 15 a 30 minutos, dependiendo de cada caso. De aceptar ser parte del estudio, la duración total desde el inicio de la recolección de las pruebas complementarias (abajo explicadas) y la entrega final de todos los resultados, será de aproximadamente 2 semanas.

Riesgos o molestias

1. La toma de sangre se realizará en el laboratorio del Hospital Metropolitano, de preferencia en horas de la mañana. Deberá tener al menos 6 horas de ayuno. Se realizará una punción en vena sea del pliegue del codo o en las venas de la mano, con una aguja estéril, y se procederá a la recolección de 1 tubo de tapa roja de 5mL. Los riesgos de la punción venosa son: dolor, infección, sangrado, hipersensibilidad del sitio de punción, equimosis residual, lesión queloide. La probabilidad de presentar estas complicaciones son excepcionales. Depende de cada paciente, ya que cada uno reacciona de distinta manera.
2. La Endoscopia Digestiva Alta consiste en la introducción de un tubo de plástico flexible, delgado, que tiene en su cabo distal una cámara de video, a través de la boca. Este dispositivo permite la exploración de la cavidad esofágica, gástrica y duodenal. Al llegar al duodeno, se tomará una biopsia intestinal. Para realizar la endoscopia, el paciente deberá acudir en ayunas de

8 horas mínimo. Se realizará en la sala de Endoscopia del Hospital Metropolitano, si es mayor de 5 años, bajo sedación, para lo que se colocará una vía venosa periférica, por donde se administrará un sedante y un analgésico. Esto provocará que el paciente permanezca dormido, relajado y sin molestias durante el estudio. Al despertar, no recordará lo sucedido. Los riesgos de este procedimiento incluyen: De la sedación: vómito, mareo, depresión respiratoria, hipotensión arterial, necesidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica. De la endoscopia: perforación esofágica, gástrica, duodenal, endocarditis infecciosa, vómito, disfagia (dolor al tragar agua o alimentos). Si el paciente es menor de 5 años, la endoscopia se realizará en la sala de operaciones (quirófano) del Hospital Metropolitano. El paciente deberá tener mínimo 8 horas de ayuno, y será sometido a anestesia general. Se realizará una visita preanestésica, en donde el anestesiólogo/a le explicará los riesgos y complicaciones que conlleva la anestesia general. Los riesgos de la endoscopia son los mismos que se señalan anteriormente. En cualquier de los casos, el paciente no deberá ser admitido a hospitalización. Tras la recuperación de la anestesia, o sedación, el paciente podrá ir a casa.

3. La biopsia intestinal es indolora. Al momento de realizarla hay un pequeño sangrado que se resuelve espontáneamente, no causa problemas de anemia.

Beneficios

El beneficio de este estudio radica en el diagnóstico temprano y certero de una enfermedad que puede presentar graves consecuencias a corto y largo plazo de no ser identificada a tiempo.

Con esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Es posible que si otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. Me comprometo a no compartir la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que se recoja en este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de su niño/a que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y solo los investigadores tendrán acceso a verla. Se mantendrá la información bajo seguridad. No será compartida ni entregada a nadie.

Compartiendo los Resultados

La información será presentada en la disertación del trabajo final de tesis de la investigadora. Si los resultados de este estudio se publican o presentan no se utilizará el nombre de los participantes.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene obligación de formar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

A Quién Contactar

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas:

9 Fabián Vásquez

Mariana de Jesús y Calle B/ 2257979 / favasquez13693@hotmail.com

10 Camila Borrero

Zurriago y El Vengador/ 0992642500/ camilaborrercruz@gmail.com

PARTE II: Formulario de Consentimiento

He sido invitado (a) a participar en la investigación “Enfermedad Celiaca en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, durante el periodo enero a julio de 2014”. Entiendo que se me realizarán una entrevista al momento de la consulta de especialidad acerca de las molestias que mi niño/a presenta, y que, de ser candidato idóneo y yo aceptar las condiciones y pruebas complementarias solicitadas, será incluido en este estudio. He sido informado (a) de los riesgos tanto de la toma de muestras de sangre así como de la Endoscopia Digestiva Alta, y de la sedación o anestesia general requeridos según el caso. Se me ha informado de las posibles complicaciones y del beneficio que determina para mi hijo/a. Se me ha proporcionado el nombre y dirección de los investigadores que pueden ser fácilmente contactados.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente que mi hijo/a forme parte de este estudio, así como de la realización de las pruebas de sangre complementarias sugeridas por el profesional de la salud. Consiento que mi hijo/a sea sometido a sedación/anestesia general para realizar la Endoscopia Digestiva Alta, y firmaré los consentimientos informados adicionales según cada caso. Entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____ (iniciales del investigador).

3. ANEXO 3

FRECUENCIA DE SEXO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA

Figura 13: Frecuencia de género en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. Los pacientes en quienes se determinó la serología y biopsia positivos para enfermedad celiaca, se observó que 60% (n=3) fueron hombres, y el 40% (n=2) fueron mujeres.



Figura 13: Frecuencia de género en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. Los pacientes en quienes se determinó la serología y biopsia positivos para enfermedad celiaca, se observó que 60% (n=3) fueron hombres, y el 40% (n=2) fueron mujeres. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

4. ANEXO 4

FRECUENCIA DE EDAD DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA

Figura 14: Frecuencia de edad en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. Los pacientes en quienes se determinó la serología y biopsia positivos para enfermedad celiaca, se observó que 20% (n=1) correspondió al grupo de edad entre 1 a 5 años de edad (5 años), 20% (n=1) al grupo entre 5.1 a 10 años (7 años), el 40% (n=2) al grupo entre 10.1 a 15 años (13 y 14 años), y el 20% (n=1) a mayores de 15 años (17 años).

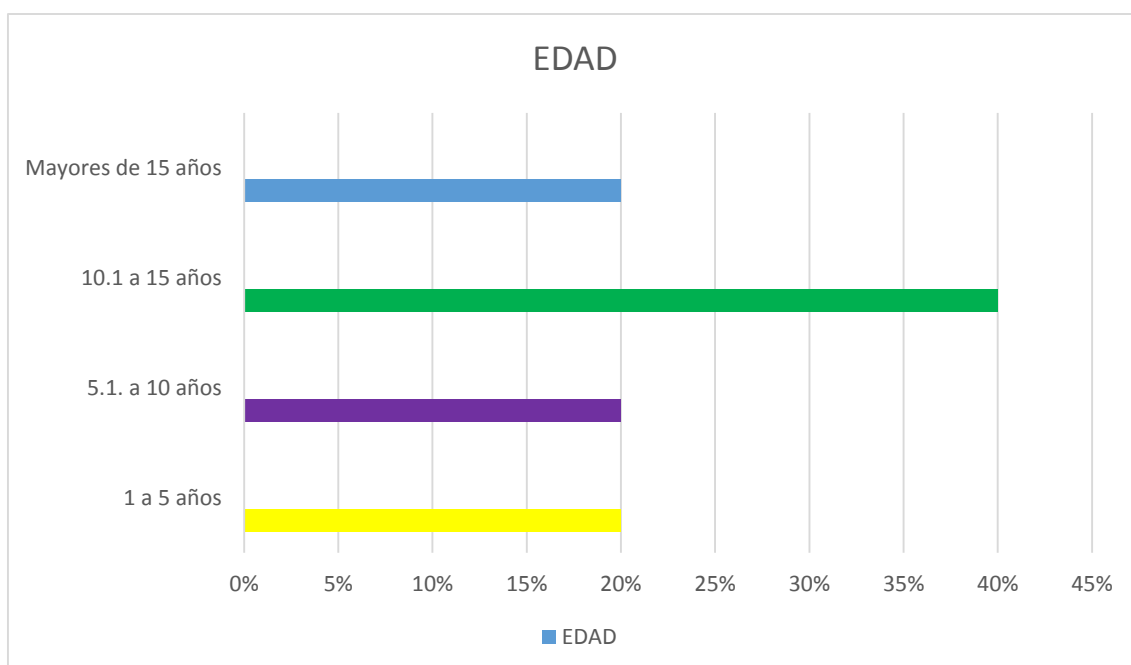


Figura 14: Frecuencia de edad en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. Los pacientes en quienes se determinó la serología y biopsia positivos para enfermedad celiaca, se observó que 20% (n=1) correspondió al grupo de edad entre 1 a 5 años de edad (5 años), 20% (n=1) al grupo entre 5.1 a 10 años (7 años), el 40% (n=2) al grupo entre 10.1 a 15 años (13 y 14 años), y el 20% (n=1) a mayores de 15 años (17 años). FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

5. ANEXO 5

FRECUENCIA DE MARCADORES SEROLÓGICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA

Figura 15: Frecuencia de marcadores serológicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. En los pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca se determinó que el 100% de los pacientes (n=5) tuvieron niveles de IgA sérica total normal, IgA Anti-Transglutaminasa positiva en el 100% (n=5), IgA Anti-Gliadina positiva en el 60% (n=3), e IgA Anti-Endomisio positiva en el 60% (n=3).

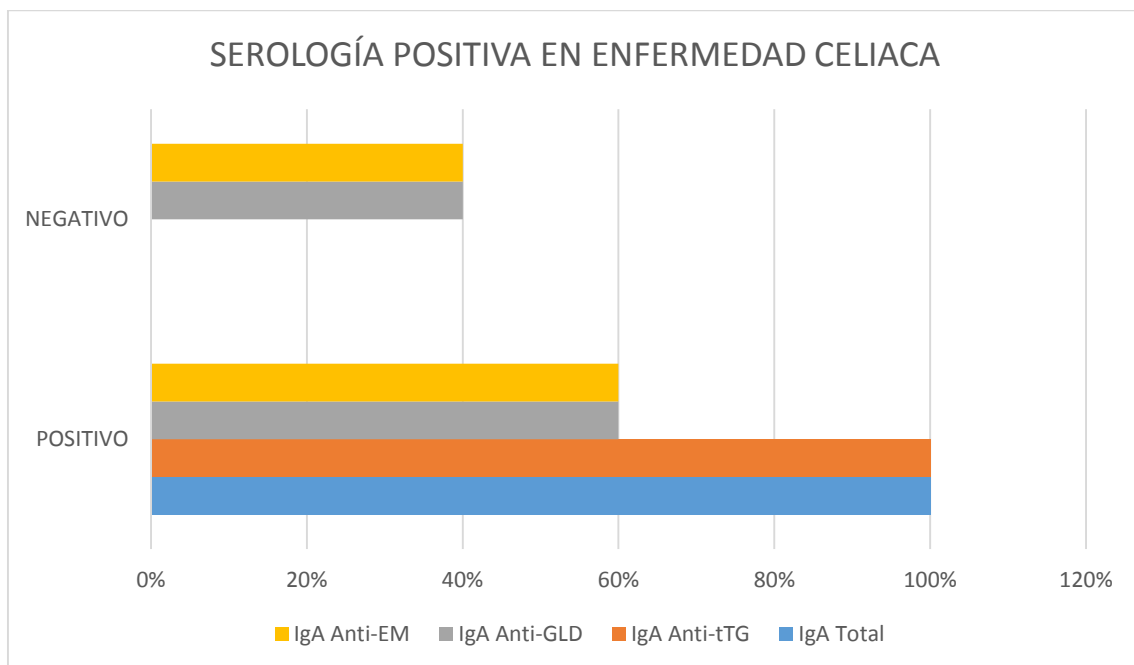


Figura 15: Frecuencia de marcadores serológicos en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. En los pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca se determinó que el 100% de los pacientes (n=5) tuvieron niveles de IgA sérica total normal, IgA Anti-Transglutaminasa positiva en el 100% (n=5), IgA Anti-Gliadina positiva en el 60% (n=3), e IgA Anti-Endomisio positiva en el 60% (n=3). FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.

6. ANEXO 6

FRECUENCIA DE GRADOS DE LESIÓN INTESTINAL MEDIANTE BIOPSIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA

Figura 16: Frecuencia de grados de lesión intestinal mediante biopsia en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. En los pacientes con serología positiva para enfermedad celiaca que fueron sometidos a biopsia intestinal, se determinó el grado de lesión intestinal de acuerdo a la clasificación de Marsh-Oberhuber, considerándose positiva si el grado de lesión era II o mayor. Así, el 60% de los pacientes con biopsia positiva tuvieron afectación grado II ($n=3$), y el 40% ($n=2$) de grado III.

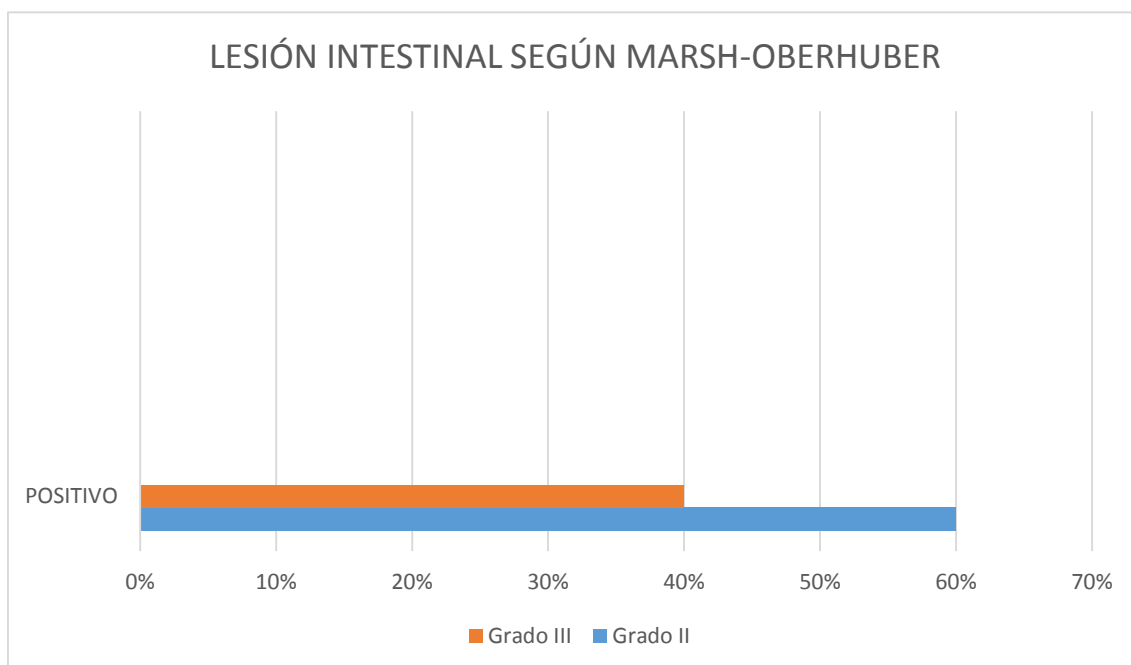


Figura 16: Frecuencia de grados de lesión intestinal mediante biopsia en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca. En los pacientes con serología positiva para enfermedad celiaca que fueron sometidos a biopsia intestinal, se determinó el grado de lesión intestinal de acuerdo a la clasificación de Marsh-Oberhuber, considerándose positiva si el grado de lesión era II o mayor. Así, el 60% de los pacientes con biopsia positiva tuvieron afectación grado II ($n=3$), y el 40% ($n=2$) de grado III. FUENTE: Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador. AUTOR: Dra. Camila I. Borrero C.