



# Protocolo para el diagnóstico precoz de la ENFERMEDAD CELÍACA

Edición: 2018

Editado por: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS)

NIPO: Anticipo de edición

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Para citar este documento:

Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

## Agradecimientos

El Grupo de trabajo agradece la colaboración de todos los pacientes y cuidadores que participaron en la consulta *on-line* sobre sus experiencias y percepciones sobre la enfermedad y su proceso diagnóstico. Las opiniones y testimonios ofrecidos han resultado un material de trabajo muy valioso con el que el Grupo de trabajo ha podido formar criterio sobre las cuestiones abordadas en el presente documento.

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen</b>  | <b>9</b>  |
| <b>Summary</b>  | <b>10</b> |
| <b>Siglas y Acrónimos</b>   | <b>11</b> |
| <b>Glosario de términos</b>   | <b>12</b> |
| <b>Presentación</b>   | <b>13</b> |
| <b>Autoría y Colaboraciones</b>   | <b>14</b> |
| <b>Justificación</b>  | <b>18</b> |
| <b>I. Alcance y objetivos</b>   | <b>19</b> |
| <b>II. Metodología</b>  | <b>21</b> |
| II.1. Constitución del grupo de trabajo   | 21        |
| II.2. Participación de los pacientes  | 21        |
| II.3. Formulación de preguntas clínicas   | 22        |
| II.4. Estrategia de respuesta para las preguntas  | 22        |
| II.5. Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia                                       | 22        |
| II.5.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) y revisiones sistemáticas               | 22        |
| II.5.2. Evaluación y selección de GPC   | 24        |
| II.5.3. Evaluación y selección de revisiones sistemáticas                                   | 24        |
| II.5.4. Resultados de la fase de búsqueda, evaluación y elección de GPC                     | 24        |
| II.5.5. Resultados de la fase de búsqueda, evaluación y elección de revisiones sistemáticas | 24        |
| II.5.6. Síntesis de la evidencia  | 25        |
| II.6. Determinación de actividades o procedimientos   | 25        |
| II.7. Identificación y desarrollo de indicadores de evaluación                              | 25        |
| II.8. Redacción del documento   | 26        |
| II.9. Revisión externa  | 26        |
| <b>III. Enfermedad celíaca</b>  | <b>27</b> |
| III.1. Introducción   | 27        |
| III.2. Epidemiología  | 27        |
| III.3. Anatomía patológica  | 28        |
| III.4. Etiopatogenia  | 31        |
| III.4.1. Factores ambientales   | 31        |
| III.4.2. Factores genéticos   | 32        |
| III.4.3. Factores inmunológicos   | 32        |

|   |           |
|---|-----------|
| III.4.4. Microbiota   | 33        |
| III.5. Manifestaciones clínicas   | 34        |
| III.5.1. Presentación en el niño  | 34        |
| III.5.2. Presentación en el adulto  | 35        |
| III.5.3. Síntomas gastrointestinales  | 35        |
| III.5.4. Síntomas extradigestivos   | 36        |
| III.6. Diagnóstico  | 39        |
| III.6.1. Estudio serológico   | 40        |
| III.6.2. Estudio genético   | 41        |
| III.6.3. Biopsia de intestino delgado   | 43        |
| III.6.4. Prueba de provocación  | 44        |
| III.6.5. Otras pruebas de laboratorio   | 45        |
| III.6.6. Otras exploraciones y técnicas complementarias                             | 45        |
| III.7. Diagnóstico diferencial  | 46        |
| III.8. Tratamiento  | 49        |
| III.8.1. Dieta sin gluten   | 49        |
| III.8.2. Suplementos (vitaminas y otros micronutrientes)                            | 51        |
| III.8.3. Nuevas estrategias terapéuticas  | 52        |
| III.8.4. Seguimiento de los pacientes en tratamiento                                | 55        |
| III.9. Pronóstico   | 57        |
| III.10. Enfermedad que no responde a la dieta sin gluten                            | 58        |
| III.11. Enfermedad celíaca refractaria  | 61        |
| III.11.1. Yeyunoileitis ulcerativa  | 61        |
| III.11.2. Esprúe colágeno   | 62        |
| III.11.3. Tratamiento de la ECR   | 62        |
| III.11.4. Complicaciones  | 62        |
| III.12. Enfermedad celíaca y malignidad   | 63        |
| <b>IV. Protocolo de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca</b>                 | <b>65</b> |
| IV.1. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria                       | 65        |
| ALGORITMO I. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria       | 67        |
| IV.2. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Especializada                  | 68        |
| ALGORITMO II. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Especializada | 70        |
| <b>V. Aplicabilidad del Protocolo</b>   | <b>73</b> |
| <b>VI. Propuesta de indicadores de evaluación</b>                                   | <b>74</b> |
| <b>VII. Actualización del protocolo</b>   | <b>76</b> |
| <b>VIII. Líneas de investigación futura</b>   | <b>77</b> |
| <b>Bibliografía</b>   | <b>78</b> |
| <b>Anexos</b>   | <b>98</b> |

|   |     |
|---|-----|
| Anexo 1. Declaración de intereses   | 98  |
| Anexo 2. Cuestionario empleado en la consulta a pacientes/cuidadores                                    | 102 |
| Anexo 3. Preguntas a responder  | 108 |
| Anexo 4. Estrategia de búsqueda   | 109 |
| Anexo 5. Evaluación de las GPC base. Instrumento Agree II   | 111 |
| Anexo 6. Características de las GPC base  | 112 |
| Anexo 7. Evaluación de las revisiones sistemáticas. Instrumento AMSTAR.                                 | 118 |
| Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas   | 119 |
| Anexo 9. Fichas de respuesta a las preguntas  | 124 |
| Anexo 10. Procedimiento optimizado para la recogida, transporte e interpretación de la biopsia duodenal | 139 |
| Anexo 11. Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca   | 141 |

## Índice de tablas

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Comparación de clasificaciones histopatológicas de la enfermedad celíaca   | 30 |
| Tabla 2. Cuándo investigar el diagnóstico de enfermedad celíaca   | 34 |
| Tabla 3. Manifestaciones extraintestinales y extradigestivas de la enfermedad celíaca   | 36 |
| Tabla 4. Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos   | 42 |
| Tabla 5. Enfermedad que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedad celíaca según el resultado de la biopsia | 48 |
| Tabla 6. Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca  | 53 |

## Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Símbolo internacional sin gluten   | 50 |
| Figura 2. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el adulto   | 56 |
| Figura 3. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el paciente pediátrico                                      | 57 |
| Figura 4. Algoritmo de actuación ante el paciente con sospecha de enfermedad celíaca que no responde a la dieta sin gluten | 60 |

## Resumen

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. A pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida al carácter sistémico de la enfermedad, con afectación de múltiples órganos y sistemas, y a la falta de especificidad de sus manifestaciones clínicas. Su prevalencia estimada en España oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta. Las características clínicas de la enfermedad difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso del crecimiento son frecuentes en población pediátrica diagnosticada dentro de los primeros años de vida. En fases más avanzadas, el desarrollo de la enfermedad en la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. La presentación clínica de la EC en el adulto es heterogénea y depende, entre otros factores, de la longitud del intestino afectado y de la intensidad de las lesiones histológicas.

Un panel multidisciplinar, compuesto por médicos de las diferentes especialidades clínicas relacionadas con la enfermedad (incluyendo representantes de 11 Sociedades Científicas), otros profesionales sanitarios, metodólogos y representantes de los pacientes, ha desarrollado el presente protocolo de actuación para el diagnóstico precoz de la EC, promovido y financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Este protocolo, basado en la mejor evidencia científica disponible, contempla la asistencia que los médicos de atención primaria y de atención especializada del Sistema Nacional de Salud proporcionan a las personas de cualquier edad con sospecha o riesgo de padecer EC, centrándose en la detección precoz de la EC pero también abordando cuestiones clave que afectan a la atención de las personas celiacas relacionadas con el tratamiento, el seguimiento clínico de los pacientes, la refractariedad y la malignidad.

La presencia de anticuerpos circulantes específicos, cuando el paciente esté consumiendo gluten, y su desaparición tras suprimirlo de la dieta es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero no un criterio diagnóstico suficiente per se.

Salvo en pacientes pediátricos muy concretos, el diagnóstico requiere una biopsia duodenal que muestre los hallazgos clásicamente descritos para la EC: aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades, así como una respuesta clínica y humoral favorable a la retirada del gluten de la dieta.

Una dieta estricta sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas, normalización de las pruebas serológicas y resolución de las lesiones histológicas en la gran mayoría de los pacientes. Además, esta dieta por tiempo indefinido previene las complicaciones y reduce la morbi/mortalidad a largo plazo.

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con el objetivo de vigilar y valorar su evolución de los síntomas y cumplimiento de la dieta y controlar el crecimiento en los niños. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos, mantienen títulos elevados de autoanticuerpos y/o tienen lesión duodenal persistente.

**Palabras claves:** enfermedad celíaca; diagnóstico; dieta sin gluten; protocolo clínico; práctica basada en la evidencia

# Summary

Celiac disease (CD) is a systemic disorder with an immunological basis caused by the ingestion of gluten and other related proteins affecting genetically susceptible individuals. Despite advances in its knowledge and the development and improvement of serological tests, CD remains an underdiagnosed entity. This is largely due to the systemic nature of the disease, with involvement of multiple organs and systems, and the non-specificity of its clinical manifestations. Its prevalence in Spain ranges between 1/71 among children and 1/357 in the adult population. Clinical characteristics of the disease differ considerably depending on the age of presentation. Digestive symptoms and growth retardation are frequent in the pediatric population diagnosed within the first years of life. In more advanced stages, the development of the disease in childhood is marked by the appearance of extraintestinal symptoms. Clinical presentation of CD in the adult is heterogeneous and depends to a large extent on the length of the affected intestine and on the intensity of the histological lesions.

A multidisciplinary panel composed of physicians from different clinical specialties related to the disease (including representatives of 11 Scientific Societies), other health professionals, methodologists and representatives of patients has developed the present protocol for the early diagnosis of CD, promoted and financed by the Ministry of Health, Social Services and Equality of Spain. This protocol based on the best scientific evidence available contemplates the assistance that primary care physicians and specialized care of the National Health System provide to people of any age with suspected or at risk of suffering from CD, focusing on the early detection of CD but also addressing key issues that affect the care of celiac people related to treatment, clinical monitoring of patients, refractoriness and malignancy.

The presence of specific circulating antibodies when the patient is consuming gluten and their disappearance after suppressing gluten from the diet is a biological fact that supports the diagnosis but not a sufficient diagnostic criterion per se.

Except in very specific pediatric patients, the diagnosis requires a duodenal biopsy that shows the classically described findings for CD: increase of intraepithelial lymphocytes, crypts hyperplasia and villous atrophy, as well as a clinical and humoral response favorable to the removal of the gluten of the diet.

A strict diet without gluten leads to the disappearance of symptoms, normalization of serological tests and resolution of histological lesions in the vast majority of patients. In addition, the gluten-free diet for an indefinite period prevents complications and reduces long-term morbidity / mortality.

Clinical follow-up of patients is necessary to monitor the evolution of symptoms and compliance with diet and control growth in children. In those patients who continue with symptoms or relapse despite the gluten-free regimen, it is mandatory to carry out an intentional search for hidden sources of gluten in the diet or minimal transgressions. Both situations explain the most of cases that persist symptomatic or maintain high titres of autoantibodies.

It is very useful the selfless collaboration of the Celiac Associations, which offer parents and patients information and advice on how to carry out a gluten-free diet in a correct way, while facilitating a better understanding and adaptation to the disease.

**Key words:** celiac disease; diagnosis; gluten-free diet; clinical protocol; evidence based practice

## Siglas y Acrónimos

|           |  |
|-----------|--|
| AAP:      | Academia Americana de Pediatría (del inglés, <i>American Academy of Pediatrics</i> )   |
| Ac:       | Anticuerpos  |
| ACG:      | Colegio Americano de Gastroenterología (del inglés, <i>American College of Gastroenterology</i> )  |
| Anti-DGP: | Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (del inglés, <i>deamidated gliadin peptides</i> )   |
| Anti-EmA: | Anticuerpos anti-endomisio (del inglés, <i>anti endomysium antibodies</i> )  |
| Anti-TG:  | Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (del inglés, <i>tissue transglutaminase</i> )  |
| Anti-TG2: | Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2   |
| ATI:      | Inhibidores de alfa-amilasa-tripsina (del inglés, <i>amylase trypsin inhibitors</i> )  |
| BSG:      | Sociedad Británica de Gastroenterología (del inglés, <i>British Society of Gastroenterology</i> )  |
| DSG:      | Dieta sin gluten   |
| EATL:     | Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (del inglés, <i>enteropathy-associated T-cell lymphoma</i> )  |
| EC:       | Enfermedad celíaca   |
| ECR:      | Enfermedad celíaca refractaria   |
| ECNR:     | Enfermedad celíaca que no responde a la dieta sin gluten   |
| ECSN:     | Enfermedad celíaca seronegativa  |
| ELISA:    | Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés, <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )  |
| ESGE:     | Sociedad Europea de Gastroenterología Endoscópica (del inglés, <i>European Society of Gastroenterology Endoscopy</i> )   |
| ESPGHAN:  | Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (del inglés, <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> ) |
| GPC:      | Guía de práctica clínica   |
| HLA:      | Antígeno leucocitario humano (del inglés, <i>human leukocyte antigen</i> )   |
| IgA:      | Inmunoglobulina A  |
| IgG:      | Inmunoglobulina G  |
| IL:       | Interleucina   |
| LIE:      | Linfocitos intraepiteliales  |
| NICE:     | Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )   |
| RS:       | Revisión sistemática   |
| SG(T)NC:  | Síndrome de intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca   |
| SBI:      | Sobrecrecimiento bacteriano intestinal   |
| SII:      | Síndrome de intestino irritable  |
| TCR:      | Receptor de las células T (del inglés, <i>T cell receptor</i> )  |
| tTG:      | Transglutaminasa tisular (del inglés, <i>tissue transglutaminase</i> )   |
| TG2:      | Transglutaminasa tipo 2 (del inglés, <i>transglutaminase 2</i> )   |
| TNF:      | Factor de necrosis tumoral (del inglés, <i>tumor necrosis factor</i> )   |

# Glosario de términos

- **Enfermedad celíaca subclínica:** aquella que está por debajo del umbral de detección clínica, sin signos ni síntomas suficientes para iniciar una búsqueda intencionada de la enfermedad. También engloba a los pacientes diagnosticados a través de programas de cribado poblacional o en estrategias de detección en pacientes con enfermedades que se asocian a la enfermedad celíaca.
- **Enfermedad celíaca clásica:** enteropatía inducida por gluten que se presenta con signos y síntomas de malabsorción florida, incluyendo diarrea crónica con emaciación, retraso estato-pondural y anemia. Es más frecuente en la edad pediátrica. El término «clásica» no implica que este tipo de presentación sea la más común. De hecho, este patrón de presentación es, hoy en día, inusual en la población adulta.
- **Enfermedad celíaca no clásica:** pacientes con síntomas digestivos menores, sin malabsorción y manifestaciones extraintestinales, más frecuente en adultos.
- **Enfermedad celíaca latente:** pacientes que tomando gluten en el momento de ser evaluados presentan una mucosa “normal”, pero que en un tiempo anterior o posterior padecieron (o desarrollarán) una enteropatía característica.
- **Enfermedad celíaca potencial:** pacientes con mucosa “normal” pero con un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad celíaca por presentar serología positiva y antígeno leucocitario humano compatible.
- **Enfermedad celíaca refractaria:** persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica a pesar de una dieta sin gluten mantenida de forma correcta durante al menos 12 meses.
- **Enfermedad celíaca seronegativa:** pacientes con clínica compatible, haplotipo HLA de riesgo, serología negativa y lesiones histológicas características que revierten tras retirar el gluten de la dieta.
- **Síndrome de intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca:** reacción al gluten u otros componentes del trigo identificada hace más de 30 años y caracterizada por presentar síntomas digestivos y extraintestinales desencadenados por la ingesta de gluten/trigo. La serología es negativa (ocasionalmente, positiva para los anticuerpos antigliadina de clase IgA/IgM) sin necesidad de presentar predisposición genética o lesiones histológicas típicas de la enfermedad celíaca. La retirada del gluten resuelve el cuadro clínico.
- **Alergia al gluten:** reacción de hipersensibilidad, generalmente mediada por inmunoglobulina E, frente al gluten
- **Alergia al trigo:** reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E frente a componentes antigénicos del trigo que constituye una verdadera alergia alimentaria.
- **Trastornos relacionados con el gluten:** Agrupa todas las condiciones relacionadas con el gluten, incluye enfermedades como ataxia por gluten, dermatitis herpetiforme, sensibilidad al trigo y enfermedad celíaca.

## Presentación

En el año 2008, el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo, publicó el documento sobre Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca elaborado con el objetivo principal de promover, homogeneizar y aproximar al mejor conocimiento científico disponible el diagnóstico precoz de esta enfermedad, una entidad prevalente en nuestro entorno que afecta tanto a la infancia como a la edad adulta. Diez años después, y a pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, esta entidad sigue estando infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida a su carácter sistémico y a la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas, que difieren considerablemente en función de la edad de presentación.

En este contexto, y teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde esta primera publicación, las nuevas evidencias científicas y la disponibilidad de métodos más exigentes para la evaluación y síntesis de estas evidencias, se enmarca y justifica la revisión y actualización del mencionado documento.

Con el impulso del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y enmarcado en el Plan de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), se ha promovido el presente protocolo de actuación de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Para su elaboración se ha contado con la participación de un panel multidisciplinar, compuesto por profesionales médicos de las diferentes especialidades clínicas relacionadas con la enfermedad (incluyendo representantes de doce Sociedades Científicas), junto con otros profesionales sanitarios, la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) y representantes de los pacientes, apoyados metodológicamente por el Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud (miembro de RedETS). La participación de los pacientes desde la fase de planificación y diseño hasta el proceso de elaboración ha contribuido a incorporar de manera efectiva la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con enfermedad celíaca.

El objetivo general de este protocolo asistencial, basado en la mejor evidencia científica disponible, es favorecer un mejor y más temprano diagnóstico de la patología, a la par que homogeneizar y aproximar al mejor conocimiento científico disponible las decisiones relacionadas con el abordaje de la enfermedad; contribuyendo de este modo tanto a la mejora de la calidad de vida de las personas celíacas, como a la sostenibilidad de los servicios sanitarios. Contempla la atención sanitaria que los profesionales médicos de atención primaria y de atención hospitalaria del Sistema Nacional de Salud proporcionan a las personas de cualquier edad con sospecha o riesgo de padecer enfermedad celíaca, centrándose en la detección precoz de la enfermedad pero también abordando cuestiones clave relacionadas con el tratamiento, el seguimiento clínico, la refractariedad y la malignidad.

Esta herramienta está orientada a guiar las decisiones diagnósticas de profesionales de atención primaria y hospitalaria, así como las tomadas en el ámbito de la gestión sanitaria. Asimismo, este documento está dirigido a las personas celíacas, sus familiares y cuidadores, asociaciones de pacientes y, en general, a cualquier persona interesada en el conocimiento de esta enfermedad.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación quiero trasladar mi felicitación y agradecimiento por el trabajo realizado a todas las personas que han hecho posible la elaboración y publicación de este documento de consenso. Ahora es el momento de que sus recomendaciones puedan realmente aplicarse en la práctica clínica diaria, ofreciendo una atención sanitaria de calidad, que garantice la equidad, con una visión multidisciplinar y que contribuya a mejorar de la calidad de vida de las personas celíacas, sus familiares y sus cuidadores.

**Elena Andradás Aragonés**  
Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación

# Autoría y Colaboraciones

## Grupo de elaboración

**Isabel Polanco Allué.** Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y en Aparato Digestivo. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

**Miguel Montoro Huguet.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge, Huesca.

**Fernando Fernández Bañares.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERHED).

**Eduardo Arranz Sanz.** Médico especialista en Inmunología. Universidad de Valladolid-IBGM. Facultad de Medicina, Valladolid.

**Luis Alberto Menchén Viso.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

**Jose María García Ruiz de Morales.** Médico especialista en Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de León, León.

**Federico Arguelles Arias.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**Blanca Esteban Luna.** Nutrición y Dietética. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, Madrid.

**Nestor Benítez Brito.** Dietista-Nutricionista. Instituto Canario de Investigación del Cáncer (FICIC). Investigador asociado al Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**Luis Ortigosa Castillo.** Médico especialista en Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

**M<sup>a</sup> del Mar Trujillo Martín.** Metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

## Coordinación

### Área Clínica

**Isabel Polanco Allué.** Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y en Aparato Digestivo. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

[ipolanco@telefonica.net](mailto:ipolanco@telefonica.net)

### Área Metodológica

**M<sup>a</sup> del Mar Trujillo Martín.** Metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

mar.trujillomartin@sescs.es

## Colaboración experta

**Francisco Javier Amador Romero.** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de salud Los Angeles, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid.

**M<sup>re</sup> Luisa Arroba Basanta.** Médico especialista en Pediatría. Centro de salud Pozuelo estación, Pozuelo de Alarcón, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid.

**Guadalupe Blay Cortés.** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Policlínica Cruz Blanca, Zaragoza.

**Noé Brito García.** Metodólogo. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.

**Pilar Díaz de Torres.** Farmacéutica. Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**Álvaro García Manzanares Vázquez de Agredos.** Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad. Real.

**Beatriz León Salas.** Metodóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.

**Izaskun Martín-Cabrejas.** Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).

**Venancio Martínez Suarez.** Médico especialista en Pediatría. Centro de salud El Llano, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Gijón.

**Elena Pérez Hoyos.** Farmacéutica. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), Castilla La Mancha.

**Mercedes Ricote Belinchon.** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de salud Mar Báltico, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid.

**Teresa Robledo de Dios.** Licenciada en Medicina y Cirugía. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**Ana Rodríguez Sampedro.** Farmacéutica. Area de desarrollo de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC). La Coruña.

**Enriqueta Román Riechmann.** Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

**Antonio Sarria Santamera.** Médico. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

**Juan Ignacio Serrano Vela.** Biólogo. Servicio de Investigación y Formación, Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, Madrid.

**Pedro Serrano Aguilar.** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Servicio Canario de Salud (Sescs), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

**Ana Toledo Chávarri.** Metodóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.

**Elisenda Vílchez Cerezo.** Dietista-Nutricionista y Tecnóloga de alimentos. Associació Celiacs de Catalunya.

Desarrollo estrategia de búsqueda bibliográfica, consulta en bases de datos y gestión de la bibliografía:

**Estefanía Herrera Ramos.** Documentalista, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife.

**Carlos González Rodríguez.** Ayudante documentación, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), El Rosario, Tenerife

## Revisión externa

Las siguientes personas han realizado la revisión externa de este documento, no obstante, esto no implica el acuerdo con la totalidad del presente documento:

**Maria Teresa Cenarro Guerrero.** Médico especialista en Pediatría. Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición en Atención Primaria. Centro de salud Ruiseñores, Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza.

**Maria Esteve Comas.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERHED).

**María van der Hofstadt Rovira.** Departamento Calidad y Seguridad Alimentaria. Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).

**Silvia Izquierdo Álvarez.** Facultativo Especialista de Área en la Sección de Genética Clínica y Reproducción Asistida del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Carmen Ribes Koninckx.** Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Grupo de investigación "Enfermedad Celíaca e Inmunopatología Digestiva". Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Santos Santolaria Piedrafita.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Hospital San Jorge, Huesca.

**Santiago Vivas Alegre.** Médico especialista en Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León, León.

## Sociedades Científicas Colaboradoras

Este protocolo cuenta con el apoyo de las siguientes sociedades citadas por orden alfabético:

Asociación Española de Gastroenterología (AEG)

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)

Sociedad Española de Inmunología (SEI)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN-AP)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría, colaboración experta o revisión externa del Protocolo.

## Asociaciones de pacientes colaboradoras

Associació Celiacs de Catalunya

Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten. Comunidad de Madrid

Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE)

## Otras instituciones colaboradoras

Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN)

**Declaración de intereses:** Todos los autores, colaboradores y revisores externos de este Protocolo han firmado un documento en el que se han hecho explícitas las relaciones que puedan ser origen potencial de conflictos de interés.

## Justificación

En el año 2008, el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo publicó el documento de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca elaborado por un grupo de expertos de diferentes sociedades científicas, con el objetivo principal de promover el diagnóstico temprano de la enfermedad [1]. La importancia del diagnóstico precoz reside en que la instauración de una alimentación exenta de gluten consigue, no sólo la normalización del estado de salud, sino también la recuperación de la calidad de vida de los pacientes.

Desde entonces se han ido produciendo avances en el conocimiento de la enfermedad celíaca (EC), en concreto, en relación a los métodos diagnósticos. Esta nueva evidencia justifica una revisión y actualización del mencionado documento.

En los últimos años, las asociaciones de pacientes con EC han solicitado al Ministerio en varias ocasiones la actualización de dicho documento y su distribución entre todos los profesionales de los servicios sanitarios para su correcta aplicación, fundamentalmente a los médicos de atención primaria.

Así mismo, en abril de 2017, el Defensor del Pueblo publica el “Estudio sobre la situación de las personas con enfermedad celíaca en España” con el objetivo de contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas celíacas, animar a la investigación de la enfermedad, divulgar la importancia de los diagnósticos, la necesidad de la especialización médica, dar a conocer las necesidades y los costes en productos alimenticios de estas personas, y, en muchos casos, las dificultades con las que tropiezan [2]. Del estudio se obtienen conclusiones sobre la enfermedad y sobre las circunstancias de los enfermos celíacos que pueden interesar a quienes deben o desean tener conocimientos sobre esta materia, y a partir de esas conclusiones se efectúan recomendaciones a diversas administraciones públicas, como es habitual en la institución del Defensor del Pueblo. Pues bien, la primera recomendación al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad es actualizar el documento Diagnóstico Precoz de la EC en el Sistema Nacional de Salud de acuerdo con las últimas evidencias científicas en la materia.

# I. Alcance y objetivos

## Alcance

### Población diana

Fundamentalmente, personas de cualquier edad y sexo en riesgo de padecer EC o con síntomas de sospecha de EC, pero también personas con diagnóstico de EC.

### Niveles asistenciales

Este protocolo clínico contempla la asistencia que los médicos de atención primaria y de atención especializada del Sistema Nacional de Salud proporcionan a las personas con sospecha o riesgo de padecer EC.

### Proceso asistencial

Este documento se centra en la detección precoz de la EC pero también aborda cuestiones clave que afectan a la atención de las personas celiacas relacionadas con el tratamiento, el seguimiento clínico de la enfermedad, la refractariedad y la malignidad.

### Profesionales a quienes va dirigido

Profesionales de la salud que tienen contacto directo con personas con sospecha o en riesgo de EC y han de tomar decisiones para atenderlas (pediatras, médicos de familia, gastroenterólogos, patólogos, endocrinólogos, dermatólogos, hematólogos, ginecólogos, neurólogos, reumatólogos, genetistas, inmunólogos clínicos, profesionales de la enfermería, dietistas-nutricionistas, especialistas en nutrición, farmacéuticos comunitarios y otros), sociedades científicas y gestores sanitarios. Asimismo, este documento está dirigido a las personas celiacas, sus familiares, asociaciones de pacientes y, en general, a cualquier interesado en el conocimiento de esta enfermedad.

## Objetivos

El objetivo general de este protocolo asistencial basado en la evidencia es favorecer un mejor y más temprano diagnóstico de la patología, optimizar el abordaje de la enfermedad y contribuir a la mejora de la calidad de vida de los afectados.

### Objetivos específicos:

- Ofrecer a las personas en riesgo o con sospecha de EC una asistencia sanitaria de calidad.
- Garantizar la equidad en la atención sanitaria de las personas en riesgo o con sospecha de EC, con independencia de su edad, sexo, lugar de residencia, posición social, nivel de educación y cultura.
- Disminuir la variabilidad injustificada en la práctica clínica en la atención integral de la EC, tanto en sus aspectos diagnósticos como en su manejo terapéutico.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.

- Facilitar la coordinación tanto entre los diferentes especialistas implicados en la asistencia a las personas en riesgo o con sospecha de EC como entre los distintos niveles asistenciales, contribuyendo a avanzar en el manejo integrador de la enfermedad.
- Informar al usuario del proceso que le afecta y de cómo el Sistema Nacional de Salud tiene organizada su asistencia.

## II. Metodología

El proceso de elaboración se ha realizado siguiendo la metodología descrita en el “Manual Metodológico para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud” [3] y la “Guía Metodológica para la Elaboración de Protocolos Basados en la Evidencia” publicada por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud [4].

A continuación, se describen las principales etapas del proceso de elaboración del presente protocolo, que responden a la necesidad de que las recomendaciones que se recogen en el protocolo, para agilizar el proceso diagnóstico así como para establecer un proceso de seguimiento de la EC, estén basadas en la mejor evidencia disponible.

### II.1. Constitución del grupo de trabajo

Como primer paso en el proceso de elaboración de este protocolo clínico, se contactó con las distintas Sociedades Científicas implicadas en la atención a la EC (Pediatría de Atención Primaria, Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, Patología Digestiva, Gastroenterología, Medicina de Atención Primaria, Medicina General y de Familia, Medicina de Familia y Comunitaria, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Endocrinología y Nutrición, de Enfermedad Celíaca, Inmunología, Farmacia Familiar y Comunitaria), consensuando los representantes para el grupo de trabajo. Así mismo, se contactó con la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de la Comunidad de Madrid y la Associació Celiacs de Catalunya para solicitarles su colaboración.

El Grupo de elaboración, núcleo encargado del proceso de elaboración del protocolo clínico, incluye a un representante de las distintas especialidades clínicas mencionadas, una metodóloga y un representante de los pacientes. Así mismo, se contó con la participación de una documentalista para las búsquedas bibliográficas. Además, se ha contado con un grupo de colaboradores expertos (entre ellos, clínicos, metodólogos y representantes de pacientes) que participaron puntualmente en las diferentes etapas de elaboración del protocolo clínico y en la revisión de un primer borrador del documento. Todo este grupo de trabajo estuvo dirigido por un equipo de coordinación clínica y metodológica.

Todas las personas que forman parte del equipo proporcionaron por escrito una declaración de intereses antes del inicio de la elaboración del protocolo (Anexo 1).

### II.2. Participación de los pacientes

Con el objetivo de incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con EC en el proceso de diseño y desarrollo de este protocolo clínico, se contó con representantes de los pacientes tanto en el grupo de trabajo como en el grupo de revisores externos del documento. Además, se realizó una consulta a través de un cuestionario distribuido por correo electrónico a una muestra de personas con EC o sus cuidadores, en el caso de menores que no podían responder por sí mismos, de diferentes regiones del territorio español, para recoger sus experiencias y percepciones sobre la enfermedad y su proceso diagnóstico con el objetivo de ayudar a la elaboración del presente documento. El cuestionario

planteaba 16 preguntas (ver Anexo 2) y se distribuyó durante el mes de julio de 2017. Se obtuvieron un total de 4046 respuestas de todas las comunidades autónomas, destacando especialmente por el volumen cuantitativo las recibidas desde Madrid (42,80% de las respuestas), seguida de Cataluña (26,50%) y Andalucía (6,6%).

Para todo esto, desde el inicio, se contó con la colaboración de FACE, la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid y la Associació Celiacs de Catalunya.

### II.3. Formulación de preguntas clínicas

En esta fase se buscó elaborar el listado completo de preguntas clínicas que desarrollaran el tema que aborda el Protocolo y, para ello, se siguieron los siguientes pasos:

- Se definió el mapa de decisiones en el diagnóstico de la EC.
- Se seleccionaron las preguntas a responder.
- Una vez seleccionadas las preguntas, éstas se formularon siguiendo el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/*Outcome*).

Se formularon 7 preguntas que pueden ser consultadas en el Anexo 3.

### II.4. Estrategia de respuesta para las preguntas

Las preguntas clínicas planteadas fueron respondidas con la mejor evidencia disponible de acuerdo con la siguiente secuencia de actividades:

- Búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia, evaluación de las mismas y elección de guías base para responder a las preguntas clínicas. Análisis del contenido clínico de las guías base y síntesis de la información referida a cada una de las preguntas en tablas de guías.
- Búsqueda de revisiones sistemáticas, evaluación de las mismas, análisis de su contenido y síntesis de la información en tablas de evidencias.
- Adopción de la recomendación en el caso de que las guías o las revisiones respondieran a la pregunta y se considerase que la existencia de nuevas evidencias no influiría en las recomendaciones.
- Actualización parcial de la recomendación en el caso de que fuese necesario realizar búsquedas restringidas en función de que nuevos estudios publicados pudieran modificar las recomendaciones. En este caso se buscaría a partir de la fecha de la última referencia de la guía base o de la revisión sistemática en cuestión, buscando estudios primarios.
- Elaboración *de novo* en el caso de que las guías o las revisiones no respondieran a la pregunta, mediante un proceso de búsqueda bibliográfica de estudios, seguido de una evaluación crítica de los estudios que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, se procedería a la síntesis de la información en tablas de evidencias.
- Establecimiento de la secuencia de actividades y procedimientos para el diagnóstico precoz de la EC de acuerdo con las recomendaciones mediante un proceso de juicio razonado.

### II.5. Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia

#### II.5.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) y revisiones sistemáticas

Inicialmente, se realizó una búsqueda de GPC y revisiones sistemáticas que, por su rigor y claridad, pudieran ser consideradas como fuente secundaria de evidencia.

Se consultaron las siguientes bases de datos y fuentes de información:

| Base de datos/fuente  | Enlace  | Fecha         |
|---|---|---------------|
| Medline   | <a href="https://medlineplus.gov/spanish/">https://medlineplus.gov/spanish/</a>   | 6/4/2017      |
| EMBASE  | <a href="http://www.elsevier.com/embase">www.elsevier.com/embase</a>  | 6/4/2017      |
| Biblioteca Cochrane   | <a href="http://www.biblioteca-cochrane.com/clibplus/">http://www.biblioteca-cochrane.com/clibplus/</a>   | 5/4/2017      |
| Scopus  | <a href="https://www.scopus.com/">https://www.scopus.com/</a>   | 5/4/2017      |
| PubMed  | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>   | 5/4/2017      |
| Prospero  | <a href="https://www.crd.york.ac.uk/prospero/">https://www.crd.york.ac.uk/prospero/</a>   | Fecha inicial |
| <i>TripDatabase</i>   | Trip Database   | 5/4/2017      |
| MEDES   | <a href="https://www.medes.com/">https://www.medes.com/</a>   | 6/4/2017      |
| <i>National Guidelines Clearinghouse (NGC)</i>                  | <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a>   | 6/4/2017      |
| <i>International Guidelines Library (GIN)</i>                   | <a href="http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library">www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library</a>  | 6/4/2017      |
| <i>Australia's Clinical Practice Guidelines</i>                 | <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2457/coeliac-disease-where-are-we-2014">https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2457/coeliac-disease-where-are-we-2014</a> | 6/4/2017      |
| <i>CMA Infobase</i>   | <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx</a>   | 6/4/2017      |
| BuscaGuías  | <a href="https://cse.google.com/cse/home?cx=016908703256648068814:ykdyfa26rik">https://cse.google.com/cse/home?cx=016908703256648068814:ykdyfa26rik</a>                               | 6/4/2017      |
| <i>NHS Evidence</i>   | <a href="https://www.evidence.nhs.uk/">https://www.evidence.nhs.uk/</a>   | 6/4/2017      |
| GuíaSalud   | <a href="http://www.guiasalud.es/">www.guiasalud.es/</a>  | 6/4/2017      |
| <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> | <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>   | 6/4/2017      |
| <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>       | <a href="http://www.sign.ac.uk/">www.sign.ac.uk/</a>  | 6/4/2017      |
| <i>NHMRC Guidelines Group</i>                                   | <a href="https://www.nhmrc.gov.au/">https://www.nhmrc.gov.au/</a>   | 6/4/2017      |

La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para Medline, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre, en torno a los siguientes términos: *celiac disease* y *diagnosis*. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos bibliográficas seleccionadas. Las estrategias completas empleadas en las diferentes bases de datos se detallan en el Anexo 4.

Se establecieron los siguientes criterios de selección para las GPC:

Criterios de inclusión:

- Que aborden el diagnóstico de la EC.
- Publicadas en los últimos 5 años.
- Idioma: inglés y español.

Criterios de exclusión:

- GPC publicadas antes del año 2012.
- GPC con un bajo nivel de calidad metodológica o que no fueran realmente GPC.
- Documentos o procedimientos de consenso.

Se establecieron los siguientes criterios de selección para las revisiones sistemáticas:

Criterios de inclusión:

- Que respondan a alguna de las preguntas clínicas que aborda el Protocolo.
- Publicadas en los últimos 10 años.
- Idioma: inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Revisiones publicadas antes del año 2007.
- Protocolos de revisiones sistemáticas.

## II.5.2. Evaluación y selección de GPC

Las GPC identificadas que cumplieran los criterios de selección preestablecidos se evaluaron mediante el instrumento AGREE II [5], cuyo objetivo es el de ofrecer un marco para la evaluación de la calidad de las GPC, entendida ésta como la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de la guía han sido señalados de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente, y se pueden llevar a la práctica.

El análisis se realizó de forma independientemente por 3 evaluadores, que valoraron cada uno de los ítems que componen los seis dominios del instrumento. Cada dominio se puntúa sumando todos los puntos de los ítems individuales de un dominio y estandarizando el total, como porcentaje sobre la máxima puntuación posible de ese dominio.

Se decidió elegir como guías base a aquellas que superasen al menos la puntuación de 40% en el dominio de rigor en la elaboración y de 3,5 sobre 7 en la calidad global de la guía.

## II.5.3. Evaluación y selección de revisiones sistemáticas

La lectura crítica de las revisiones sistemáticas se realizó independientemente por parte de 2 investigadores, utilizando la herramienta AMSTAR [6].

## II.5.4. Resultados de la fase de búsqueda, evaluación y elección de GPC

Se identificaron 13 GPC que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión establecidos [7–19], 7 de las cuales no pudieron ser elegidas por no superar los criterios de calidad preestablecidos para ser consideradas en este Protocolo [7–10,17–19]. Por consiguiente, 6 GPC fueron finalmente consideradas [11–16], denominadas GPC base a partir de ahora. La evaluación de su calidad se detalla en el Anexo 5 y sus características principales se muestran en el Anexo 6.

## II.5.5. Resultados de la fase de búsqueda, evaluación y elección de revisiones sistemáticas

Se identificaron 8 revisiones sistemáticas que cumplieron los criterios de selección pre-establecidos [20–27], dos de las cuales ya están incluidas en las guías base [25,26]. Por tanto, 6 revisiones fueron finalmente consideradas [20–24,27]. El resultado del análisis de la calidad de estas revisiones se recoge en el Anexo 7 y sus características principales en el Anexo 8.

### II.5.6. Síntesis de la evidencia

Todas las preguntas planteadas pudieron ser respondidas fundamentándose en una o varias de las GPC base o en las revisiones sistemáticas seleccionadas, por tanto, no se tuvo que recurrir a la elaboración *de novo* de preguntas.

Para sintetizar cómo responden las GPC a las preguntas se utiliza como herramienta las “Tablas de guías”, que se estructura en los siguientes apartados:

| GPC | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado | Referencias<br>(tipo de publicación) |
|-----|--------------------|----------------------|--------------------------------------|
|     |                    |                      |                                      |

El formato de la tabla de guías resulta muy útil para analizar el contenido clínico de las guías, las recomendaciones y las evidencias en que se apoyan para responder a cada pregunta. Además, permite analizar las discrepancias entre guías.

## II.6. Determinación de actividades o procedimientos

Se ha establecido una lista en orden cronológico de las actividades o procedimientos relevantes a seguir para el diagnóstico precoz de la EC mediante un juicio razonado.

En el caso de que las GPC base elegidas respondían a la pregunta, este juicio se ha realizado a partir de las tablas de GPC, evaluando la concordancia y la adaptación al contexto local (aplicabilidad, relevancia e impacto clínico) de las recomendaciones formuladas.

En el caso de que las revisiones sistemáticas seleccionadas respondían a la pregunta, este juicio se ha realizado a partir de las tablas de evidencia, valorando el volumen de la evidencia, la aplicabilidad, la validez externa, la consistencia, la relevancia y el impacto clínico de la misma.

Cuando no hubo suficiente información disponible para tomar una decisión basada en el conocimiento para aquellas actividades o procedimientos que el equipo de trabajo consideró necesario incluir, estas fueron acordadas por consenso del grupo elaborador en reuniones presenciales.

Se incluyen diagramas de flujo o algoritmos descriptivos de la secuencia de las actividades o procedimientos establecidos, uno para Atención Primaria y otro para Atención Especializada.

En el Anexo 9 se presentan las fichas de recomendaciones para cada pregunta.

## II.7. Identificación y desarrollo de indicadores de evaluación

La medición de la adherencia o de la implementación de un protocolo clínico mediante monitorización y/o auditoría puede mejorar su uso. Por consiguiente, el equipo de elaboración identificó un listado de criterios o indicadores de evaluación claros, cuantificables, derivados de las actividades o

procedimientos establecidos en el protocolo y que permitirían saber si se están consiguiendo los objetivos previstos del protocolo. Para ello se utilizó la clasificación de indicadores más conocida y usada, la de Donabedian [28], que los agrupa en: estructura, proceso y resultados.

## **II.8. Redacción del documento**

Tras consensuar la elaboración de cada capítulo del documento, las personas responsables enviaron los primeros borradores a las coordinadoras clínica y metodológica. Éstas revisaron cada uno de los capítulos, comprobando la correlación adecuada entre contenidos y referencias bibliográficas. Las dudas que surgieron fueron resueltas con el responsable del capítulo.

El primer borrador del protocolo se envió al grupo elaborador y a los colaboradores, se integraron las sugerencias adecuadamente documentadas y posteriormente se enviaron a revisión externa.

## **II.9. Revisión externa**

El documento, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema y un representante de los pacientes ajenos al proceso de elaboración para asegurar su calidad, validez y aplicabilidad.

Los métodos empleados para realizar la revisión externa han sido escalas de evaluación y preguntas abiertas.

Desde la coordinación se revisaron las propuestas de los revisores, se valoró la incorporación de éstas y, en caso de dudas, se expusieron al grupo elaborador, marco en el que se decidió la incorporación o no de las aportaciones de los revisores. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del producto fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

Tras la revisión externa, la Secretaría General de Servicios del SNS y Fondos de Compensación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad remitió a los miembros de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del Sistema Nacional de Salud, para que, si lo consideraban oportuno, fuera sometido a revisión por parte de algún experto de cada Comunidad Autónoma. Las observaciones o consideraciones recibidas por parte de las Comunidades Autónomas fueron evaluadas y tenidas en cuenta según el criterio del grupo de trabajo.

## III. Enfermedad celíaca

### III.1. Introducción

La EC es un trastorno sistémico de base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por la presencia de una variedad de manifestaciones clínicas dependientes de la ingestión de gluten, autoanticuerpos circulantes específicos, haplotipos HLA (antígeno leucocitario humano) DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 y enteropatía [11–16].

La EC ha experimentado un notable aumento de su prevalencia en las tres últimas décadas, siendo una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes en los países de población caucásica (prevalencia 1:100 a 1:250).

A pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida al carácter sistémico de la enfermedad con afectación de múltiples órganos y sistemas. El patrón «clásico» de la EC no es el más común, especialmente en adultos, donde síntomas gastrointestinales inespecíficos o manifestaciones extradiigestivas de diversa índole pueden ser los síntomas predominantes. Algunos de estos pacientes, exhiben títulos de anticuerpos (Ac) bajos y lesiones histológicas de bajo grado. En este contexto, no debe sorprender que el enfermo tarde meses o años en ser diagnosticado, o permanecer sin diagnóstico de por vida debido en parte a la falta de conciencia en la heterogeneidad en sus patrones de presentación. El retraso o ausencia de diagnóstico puede tener consecuencias importantes para la salud y la calidad de vida de los afectados. A su vez, el reconocimiento de casos, especialmente adultos, con lesiones histológicas de bajo grado y serología negativa, comporta el riesgo de “sobrediagnosticar” a pacientes cuyas lesiones obedecen en realidad a otra causa. Por tanto, infradiagnóstico y sobrediagnóstico comportan la necesidad de una revisión profunda de los criterios clínicos, serológicos, genéticos y anatomopatológicos que permiten establecer un diagnóstico fiable y fidedigno de EC.

Una dieta estricta sin gluten (DSG) conduce a la desaparición de los síntomas, normalización de las pruebas serológicas, y resolución de las lesiones histológicas en la gran mayoría de los pacientes. Además, la DSG por tiempo indefinido previene las complicaciones y reduce la morbi/mortalidad a largo plazo.

### III.2. Epidemiología

En general, la EC afecta a todos los grupos de edad, incluidos los ancianos, y la relación mujer/hombre es de 2:1 [29–31]. Sin embargo, más del 70% de los nuevos casos diagnosticados se producen en edades superiores a los 20 años [32].

La prevalencia de la EC se sitúa en torno al 1% en los países occidentales [29,30]; no obstante, las mejoras en las herramientas diagnósticas y los exámenes cada vez más rigurosos sugieren que su prevalencia podría ser más elevada [31]. Inicialmente se consideró la EC como una patología que afectaba a individuos únicamente de origen caucásico, especialmente entre poblaciones de Europa y Norteamérica [33]. Sin embargo, en los últimos años, se han encontrado prevalencias similares en otros países [34,35]. En España se estima una prevalencia que oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta [36].

Por otro lado, la proporción de casos diagnosticados de EC frente a los no diagnosticados varía notablemente de un país a otro, situación que sugiere que la mayoría de los casos de EC permanecen sin ser detectados [37–39]. Además, diversos estudios sugieren que la EC sin sintomatología clásica es más frecuente [40–42]. Por ello, se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg, ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor debido al importante porcentaje de casos que permanecen sin diagnóstico [43].

### III.3. Anatomía patológica

La realización de biopsias del intestino delgado es parte fundamental del proceso diagnóstico de la EC, siendo imprescindible una recogida, transporte e interpretación correcta de las muestras (ver Anexo 10). Aunque existe controversia respecto al número y localización de las muestras, debido a que las lesiones pueden ser parcheadas, se aconseja obtener al menos 4 biopsias de duodeno y 2 bulbares. Sin embargo, un estudio reciente demostró que obtener biopsias del bulbo no es totalmente coste-efectivo [44]. En cualquier caso, el procedimiento siempre debe llevarse a cabo antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta. Si las biopsias se realizan con cápsula es necesario disponer de un estudio de coagulación previo, ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de vitamina K.

El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión según la clasificación de Marsh [33]. De acuerdo con esta clasificación, se establecen los siguientes grados: Marsh 0 (mucosa preinfiltrativa); Marsh 1 (incremento en el número de LIE); Marsh 2 (hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total). En la Tabla 1 se muestra la comparación entre las diferentes clasificaciones histopatológicas utilizadas.

Aunque las lesiones Marsh 1, 2 y 3 se consideran compatibles con el diagnóstico, ningún tipo de lesión histológica descrito para la EC es específico (patognomónico) de esta entidad y ello comporta el riesgo de diagnosticar erróneamente a un paciente si no se realiza un correcto diagnóstico diferencial. Este riesgo es particularmente elevado en pacientes con lesiones clasificadas como tipo Marsh 1 que, si bien pueden observarse en algunos pacientes celíacos, también pueden corresponder a algunas de las siguientes patologías: infección por *Helicobacter pylori*, consumo frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), estados de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), gastroenteritis por virus, infestación por *Giardia lamblia* o enfermedad de Crohn. Estas situaciones constituyen ejemplos de causas frecuentes de enteritis (o duodenosis) linfocítica y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la EC. Sin embargo, en pacientes sintomáticos con lesión tipo Marsh 1, en los que se demuestre depósitos subepiteliales de TG2 o presencia de un linfograma intraepitelial con patrón inmunofenotípico característico (aumento de células  $\gamma\delta$ ), hay que mantener un alto índice de sospecha de EC. La respuesta clínica y serológica tras la supresión del gluten de la dieta, permitirá confirmar el diagnóstico.

De acuerdo con las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) [12], las biopsias intestinales únicamente pueden omitirse en niños y adolescentes claramente sintomáticos, con niveles de anti-TG2  $\geq 10$  veces al valor de referencia en dos momentos distintos, verificados por anticuerpos anti-endomisio (anti-EmA) y positividad de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8. En todos los demás casos la biopsia intestinal es

necesaria para evitar diagnósticos incorrectos (ver más adelante) [10]. En adultos, sin embargo, la biopsia intestinal sigue siendo obligatoria en todos los casos [45].

**Tabla 1. Comparación de clasificaciones histopatológicas de la enfermedad celíaca**

| Marsh 1992 [33] y Rostami et al. 2015 [46]  | Rostami et al 1998, 1999 [47,48]  | Oberhuber et al. 1999 [49]             | Corazza y Villanacci 2005 [50]   | Ensari 2010 [51]  |
|---|---|--|--|---|
| <b>Tipo 0</b><br>Enteritis microscópica; vellosidad normal con aumento patológico de linfocitos T, alteración de enterocitos, acortamiento de microvellosidades y aumento de receptores de células T $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ |   |  |  |   |
| <b>Tipo 1</b><br>Enteritis microscópica: aumento de linfocitos intraepiteliales (> 20 LIE/100 enterocitos)  | <b>Marsh 1</b><br>Epitelio vellosa normal > 30 LIE por 100 enterocitos  | <b>Tipo 1</b><br>Lesión infiltrativa   | <b>Grado A</b><br>sin atrofia, arquitectura vellosa normal con o sin hiperplasia de cripta y $\geq 25$ LIE/100 enterocitos | <b>Tipo 1</b><br>Vellosidad normal con linfocitosis intraepitelial  |
| <b>Tipo 2</b><br>Enteritis microscópica: aumento de linfocitos intraepiteliales (> 20 LIE/100 enterocitos) e hiperplasia de cripta  | <b>Marsh 2</b><br>Criptas agrandadas y afluencia de células inflamatorias   | <b>Tipo 2</b><br>Hiperplasia de cripta | <b>Grado A</b>   | <b>Tipo 1</b>   |
| <b>Tipo 3</b><br>Borramiento de vellosidades e hiperplasia de cripta  | <b>Marsh 3a</b><br>(atrofia parcial de vellosidades) vellosidades acortadas, infiltración LIE y criptas hiperplásicas                 | <b>Tipo 3A</b><br>Parcial              | <b>Grado B1</b><br>Proporción vellosidad-cripta < 3:1 y >25 LIE/100 enterocitos**  | <b>Tipo 2</b><br>Vellosidad acortadas (<3:1 o <2:1 en bulbo) con linfocitosis intraepitelial e hiperplasia de cripta<br><b>Tipo 2</b> |
|   | <b>Marsh 3b</b><br>(atrofia subtotal de vellosidades) vellosidad atrófica reconocible, células inflamatorias y criptas ampliadas      | <b>Tipo 3B</b><br>Subtotal             | <b>Grado B1</b>  |   |
|   | <b>Marsh 3c</b><br>(atrofia total de vellosidades) ausencia total de vellosidades, lesión atrófica grave, hiperplásica e infiltrativa | <b>Tipo 3C</b><br>Total                | <b>Grado B2</b><br>Mucosa atrófica y completamente plana, vellosidades no observables y $\geq 25$ LIEs/100 enterocitos     | <b>Tipo 3</b><br>Mucosa completamente plana con limfocitosis intraepitelial e hiperplasia de cripta                                   |
| <b>Tipo 4</b><br>Lesión destructiva   | No considerado  | <b>Tipo 4</b><br>Lesión destructiva    | No considerado   | No considerado  |

LIE: linfocitos intraepiteliales

## III.4. Etiopatogenia

### III.4.1. Factores ambientales

La ingestión de gluten es el principal factor ambiental involucrado en el desarrollo de la EC, y se relaciona tanto con la cantidad como con la frecuencia de la ingestión. Además del gluten de trigo y sus variedades y de las proteínas similares de otros cereales (cebada, centeno, avena), se han propuesto otros factores ambientales que pueden contribuir al desarrollo de la EC, aunque los datos disponibles hasta el momento son contradictorios:

- Momento y forma de introducción del gluten en la dieta del niño: de acuerdo con algunos estudios prospectivos de cohortes de niños con un alto riesgo de EC, el momento de introducción del gluten en la dieta no tiene efectos significativos sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad [52–54]. Estos resultados han llevado a la ESPGHAN a modificar las guías sobre la introducción de gluten, recomendando que se haga entre los 4 y 12 meses, a la vez que evitar el consumo de grandes cantidades de gluten en las primeras semanas [55].
- Tipo de parto (por vía vaginal o por cesárea): se ha considerado que el parto por vía vaginal ejerce un efecto protector frente al desarrollo de la EC, ya que el nacimiento por cesárea comporta efectos deletéreos sobre la composición y diversidad de la microbiota en el recién nacido [56]. Este efecto «protector» no ha sido confirmado en otros trabajos y requiere de nuevos estudios [57,58].
- Comienzo y duración de la lactancia materna: el posible efecto protector de la lactancia materna [59] ha sido explicado por los efectos moduladores que la lactancia podría tener sobre la microbiota intestinal, además de los efectos directos sobre el sistema inmunitario del niño [60]. Este hipotético efecto protector no ha sido confirmado en trabajos posteriores de carácter multicéntrico [52–54]. En un metaanálisis reciente, se ha observado que la lactancia materna, tanto exclusiva como combinada con fórmulas, no reducía el riesgo a desarrollar la EC [55].
- Exposición a antibióticos en edad temprana: se considera a los antibióticos como un factor contribuyente al desarrollo de la EC [61], especialmente en niños con infecciones durante el primer año de vida [62]. De nuevo, el empleo de antibióticos, al inducir cambios en la microbiota, podría alterar la barrera defensiva natural de la mucosa intestinal, activando mecanismos de inflamación y alterando la permeabilidad (*leaky gut*).
- Situación socioeconómica: es un factor que influye en el desarrollo de la EC, y podría afectar más a los niños que viven en situaciones socioeconómicas más favorables [62,63]. En general, las enfermedades autoinmunes son menos frecuentes en niños que crecen en entornos socioeconómicos menos favorecidos, lo que podría apoyar los postulados de la denominada hipótesis del «exceso» de higiene [62].
- Estación del año del nacimiento: se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar EC en niños cuyo nacimiento se produce en primavera y verano [64–66]. Este efecto podría deberse a que la introducción del gluten en estos niños ocurriría durante el otoño/invierno, coincidiendo con la exposición a infecciones virales agudas que muestran un patrón estacional [67], junto a la presencia de niveles bajos de vitamina D, un factor que deteriora la inmunidad local del intestino favoreciendo escenarios de inflamación [68].
- Infecciones: las infecciones virales agudas en niños debidas a rotavirus, astrovirus, y adenovirus, entre otros, pueden ser un factor de riesgo para la EC [69,70]. En este sentido, el aumento del

número total de infecciones, sobre todo respiratorias, en niños menores de 18 meses podría aumentar el riesgo de desarrollar EC en edades posteriores [71]. Otros estudios han encontrado que la presencia de infecciones en el momento de introducir el gluten en la dieta no se asociaba con un aumento del riesgo de padecer EC [65,72]. Un trabajo reciente sugiere que la infección por un virus no-patogénico (reovirus) podría desencadenar la EC [73].

### III.4.2. Factores genéticos

En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de los pacientes celíacos muestran el heterodímero proteico HLA DQ2, codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 en posición cis (haplotipo DQ2.5), más común en el centro y norte de Europa, o en posición trans (combinación de los haplotipos DQ7.5 [alelos DQA1\*05 y DQB1\*03:01] y DQ2.2 [alelos DQA1\*02 y DQB1\*02]), más frecuente en la cuenca mediterránea. Respecto al resto de los pacientes, muchos presentan el otro heterodímero de riesgo, HLA DQ8, codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*03:02 en posición cis. Estos heterodímeros de riesgo están presentes en aproximadamente el 30% de la población general, y solo el 1% desarrolla la enfermedad, por lo tanto, HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 parecen ser factores necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la EC [74,75]. La mayoría de los pacientes DQ2 positivo son portadores del haplotipo ancestral 8.1 (B8-DR3-DQ2.5), que incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto del DQ2, y está asociado con otras enfermedades autoinmunes [76]. Dentro de la región HLA, los genes del factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  y de la linfotoxina  $\alpha$  (LT $\alpha$ ) pueden tener también una implicación funcional, y se han descrito asociaciones con los genes que codifican las moléculas MIC-A y MIC-B, y moléculas de la familia de proteínas de estrés HSP-70 [77,78].

En los últimos años, se han identificado otras zonas del genoma fuera de la región del HLA que contienen genes candidatos y podrían participar en la susceptibilidad a la EC (en la actualidad, más de cincuenta). Estas nuevas regiones de asociación relacionadas con la funcionalidad inmunológica contienen posibles genes candidatos que pueden ser agrupados de acuerdo a la función de las moléculas que codifican: 1) genes que intervienen en la señalización por quimiocinas, como las regiones génicas CCR3 y RGS1, que resaltan la importancia de los mecanismos de reclutamiento celular al epitelio intestinal (no observado antes en modelos inmunológicos) y que podría explicar la expansión de los LIE en la EC; y 2) genes implicados en la activación y diferenciación de los linfocitos T, que confirmaría el papel central de estas células en la respuesta inmunitaria adaptativa frente al gluten mediada por la diferenciación de linfocitos T CD4+ específicos de gluten de la lámina propia mucosa, que reconocen antígeno en el contexto de las moléculas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y HLA DQ8, y son responsables de la producción de citocinas enteropatógenas, y de proporcionar ayuda a los linfocitos B para producir anticuerpos específicos. Algunos genes intervienen en la activación celular (interleucina (IL)2, IL21, TAGAP, SH2B3), y otros en la función de los linfocitos T reguladores (IL2) y en la diferenciación hacia células efectoras Th1 (IL12A, IL18RAP) [79–82].

### III.4.3. Factores inmunológicos

La EC es una enfermedad inflamatoria que afecta de forma crónica al intestino delgado precipitada por la ingestión de proteínas contenidas en el gluten de los cereales (especialmente gliadinas y gluteninas) en individuos con susceptibilidad genética. La digestión incompleta del gluten por las peptidasas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo intestinal, conduce a la formación de péptidos de gran tamaño, alguno de los cuales contiene 33 aminoácidos [83], que pueden atravesar el epitelio intestinal por las vías transcelular o paracelular [84,85] y llegar a la lámina propia de la mucosa donde activan una

respuesta inmunitaria adaptativa dependiente de la desamidación de estos péptidos por el enzima transglutaminasa tisular de tipo 2 (TG2), que es el principal autoantígeno en la EC [86]. La acción de la TG2 aumenta la inmunogenicidad de estos péptidos y favorece su unión a las moléculas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y HLA DQ8 de la membrana de las células presentadoras de antígeno [87], y su presentación a los linfocitos T CD4+ específicos de gluten del intestino [88]. Estas células dirigen la inflamación mucosa mediante la secreción de un patrón de citocinas en el que predomina el IFN $\gamma$  [89], y donde la IL-21 parece tener también un papel relevante [90]. Al mismo tiempo, se genera una respuesta de autoanticuerpos específicos para la TG2 [86], que son producidos principalmente por células plasmáticas localizadas en la lámina propia [91,92].

La respuesta adaptativa frente al gluten y la TG2 no explican la lesión intestinal caracterizada por la destrucción de las células del epitelio y la remodelación tisular. En el compartimento epitelial, se produce una activación aberrante de un subtipo de linfocitos T CD8+ intraepiteliales secundario a la pérdida de la expresión de receptores inhibidores NKG2A (NK: *Natural killer*-citotóxica natural) y al aumento de los activadores NKG2D y NKG2C [93,94]. Por otro lado, las células epiteliales muestran en superficie una expresión aumentada de moléculas de estrés MIC-A y MIC-E, lo que convierte a estas células en diana de la citotoxicidad mediada por los LIE [95]. El gluten, y otras proteínas del trigo, podrían contribuir a aumentar la expresión de estas moléculas de estrés en los enterocitos [96,97], aunque se ha sugerido que las infecciones virales tendrían un papel central en el inicio de estas respuestas, al inducir la expresión aberrante de IL-15 y de interferones de tipo I [98].

#### III.4.4. Microbiota

Varios estudios han asociado la EC con cambios en la composición de la microbiota intestinal (disbiosis), aunque falta por confirmar si estas diferencias son causa o consecuencia de la enfermedad mediante estudios en recién nacidos sanos de familias con un riesgo aumentado de EC [99]. En un estudio prospectivo realizado en niños con riesgo de EC, nacidos mediante parto vaginal y con lactancia materna, se describieron alteraciones específicas de la microbiota asociadas con el genotipo HLA DQ2 [99,100]. Se ha sugerido igualmente una posible interacción entre el genotipo que confiere susceptibilidad genética y la microbiota [101]. Algunas alteraciones observadas en niños, en relación a la composición y diversidad de la microbiota duodenal y fecal, consistentes en un desequilibrio entre las especies de *Bacteroides* (aumentadas) y de *Bifidobacterium* (disminuídas), se ha demostrado que mejoran parcialmente con la DSG [102].

Tanto la edad como la DSG son factores que pueden afectar al microbioma duodenal en los pacientes celíacos [103]. El análisis de la composición del microbioma mediante estudios metabólicos ha permitido identificar un perfil de disbiosis tanto en muestras fecales como de saliva en pacientes con EC [104], observándose también un aumento significativo de ácidos grasos de cadena corta en estos pacientes, comparado con los controles [105]. Ello podría reflejar la actividad metabólica de la microbiota intestinal, susceptible de modificación mediante cambios dietéticos y ambientales [106]. Otros estudios han confirmado una mayor incidencia de bacterias Gram-negativas, potencialmente proinflamatorias, en el duodeno de niños con EC al diagnóstico, comparado con los controles [107]. Por otro lado, en pacientes adultos antes de comenzar la DSG, se han observado concentraciones fecales de *Bifidobacterium bifidum* significativamente más elevadas que en los controles sanos [103]. Estos cambios podrían influir en la forma de presentación de la enfermedad, como sugiere un estudio que muestra diferencias en la composición de la microbiota intestinal en pacientes celíacos relacionadas con diferentes patrones de expresión clínica [108].

Una revisión exhaustiva de la interacción entre los mecanismos de barrera defensiva del epitelio intestinal y la microbiota intestinal en la EC ha sido recientemente publicada [109].

## III.5. Manifestaciones clínicas

### III.5.1. Presentación en el niño

Las características clínicas difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso del crecimiento son frecuentes en aquellos niños que son diagnosticados dentro de los primeros años de vida. En fases más avanzadas, el desarrollo de la enfermedad en la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales.

En la Guía más reciente propuesta por ESPGHAN para niños y adolescentes [12] se diferencia claramente entre la actitud a seguir en pacientes sintomáticos y aquellos que únicamente presentan un riesgo genético o pertenecen a grupos de riesgo.

#### III.5.1.1. Niños y adolescentes susceptibles de una evaluación diagnóstica

El posible diagnóstico de EC debe contemplarse en niños y adolescentes con síntomas clásicos de malabsorción y deterioro nutricional, pero igualmente ante una amplia variedad de síntomas y/o signos extradigestivos (Tabla 2 y 3) tales como estancamiento en el crecimiento, talla corta, retraso puberal, amenorrea, anemia por déficit de hierro o ferropenia (incluso sin anemia), fatiga crónica, aftas bucales recurrentes, dermatitis herpetiforme, fracturas óseas ante traumatismos banales u osteopenia. Algunos síntomas digestivos frecuentemente observados en la práctica clínica, tales como náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal crónico, distensión abdominal o estreñimiento crónico, deben ser igualmente investigados cuando su origen es incierto y no explicable por otras causas conocidas. Finalmente, una elevación de enzimas hepáticas, de origen no aclarado debe ser igualmente incluida entre los motivos de evaluación diagnóstica.

**Tabla 2. Cuándo investigar el diagnóstico de enfermedad celíaca**

**En niños y adolescentes que presenten algunos de los siguientes síntomas de etiología en principio no filiada**

- Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta
- Diarrea crónica o intermitente
- Retraso puberal, amenorrea
- Anemia por déficit de hierro
- Náuseas o vómitos, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, estreñimiento crónico
- Dermatitis herpetiforme
- Alteración en las pruebas hepáticas
- Fatiga crónica
- Aftosis bucal recurrente
- Fracturas óseas ante traumatismos banales / osteopenia / osteoporosis

**Tabla 2. Cuándo investigar el diagnóstico de enfermedad celíaca**

**En niños y adolescentes que pertenecen a alguno de los siguientes grupos de riesgo**

- Familiares en 1<sup>er</sup> grado de individuos con enfermedad celíaca
- Diabetes Mellitus Tipo I
- Síndrome de Down
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Déficit selectivo de inmunoglobulina A
- Enfermedad hepática autoinmune
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Enfermedad de Addison

Así mismo, el diagnóstico de EC debería ser igualmente considerado en niños o adolescentes asintomáticos pero con riesgo genético de padecer EC (por tener padres, hermanos o hijos afectados) o que pertenezcan a otros grupos de riesgo (Tabla 2) [12,16].

### III.5.2. Presentación en el adulto

La presentación clínica de la EC en el adulto difiere considerablemente del patrón clásico descrito en la infancia. De hecho, la presentación en forma de un cuadro de malabsorción florido, con diarrea y emaciación es excepcional en el adulto y hasta un 21% de los casos diagnosticados en esta edad llegan incluso a presentar sobrepeso y un 12% obesidad. La enfermedad se descubre habitualmente entre la cuarta y sexta década de la vida, con una edad media de presentación alrededor de los 40-45 años [37]. En muchos casos la enfermedad ha evolucionado de forma subclínica durante años. Algunas veces, los síntomas en la infancia no se consideraron suficientemente relevantes para promover un examen clínico orientado hacia este diagnóstico o no se relacionaron con la EC. Tal es el caso de personas con estatura baja y astenia o fatigabilidad debidos a ferropenia insospechada o infravalorada que no fueron adecuadamente investigadas.

El hallazgo de lesiones histológicas típicas en familiares de primer grado, por otra parte, asintomáticos, o la aparición de los primeros síntomas tras una cirugía gástrica que conduce a un vaciamiento rápido (gastrectomía o piloroplastia) demuestran que la EC puede permanecer subclínica durante años. En otros casos, la enfermedad ha permanecido latente sin ningún tipo de manifestación clínica hasta que, sin razón aparente o tras un factor ambiental precipitante (cambios en el patrón de alimentación, estrés, infección gastrointestinal o disbiosis), aparecen los primeros síntomas. Recientes informes sugieren que hasta un 25% de los nuevos diagnósticos de EC tienen más de 65 años. Por tanto, diagnosticar la enfermedad en el adulto requiere un profundo conocimiento de sus diferentes patrones de presentación y de los procedimientos que permiten asegurar el diagnóstico [30,110].

### III.5.3. Síntomas gastrointestinales

La presentación clínica de la EC en el adulto es heterogénea y depende en gran medida de la longitud del intestino afectado y de la intensidad de las lesiones histológicas [111]. Los pacientes con afectación de extensas áreas de intestino es más probable que presenten diarrea con esteatorrea y pérdida de

peso (patrón «clásico»). Varios mecanismos intervienen en la patogénesis de la diarrea: a) atracción de fluido a la luz intestinal debida a la presencia de carbohidratos no absorbibles osmóticamente activos; b) secreción activa de agua y electrolitos derivados de la hidroxilación bacteriana de los ácidos grasos no absorbidos; c) déficit en la secreción de bilis y fermentos pancreáticos debidos a una liberación defectuosa de colecistoquinina y secretina; d) cuando existe afectación del íleon, se añade el efecto catártico de las sales biliares no absorbidas, sobre la mucosa del colon (diarrea colerética). La esteatorrea en pacientes con afectación limitada al intestino proximal es excepcional. En tales casos, la expresión clínica de la diarrea se solapa con la descrita para los pacientes con síndrome de SBI [112], predominantemente matutinas, pero también nocturnas (hecho excepcional en la diarrea «funcional»). La presencia de dolor abdominal relevante es inhabitual en la EC del adulto y su presencia debería sugerir la presencia de una complicación grave, tal como invaginación, yeyunoileitis ulcerativa o linfoma intestinal [113]. Algunos pacientes desarrollan una estomatitis aftosa recurrente.

Hoy en día, la EC del adulto se manifiesta con mayor frecuencia por un patrón «no clásico» [112–115] caracterizado por un conjunto de síntomas gastrointestinales inespecíficos, incluyendo pirosis que alivia notablemente con la DSG, más incluso que con la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), dispepsia («mala digestión») manifestada tanto en forma de plenitud postprandial como de dolor epigástrico, sensación de malestar abdominal pobremente definido, flatulencia, meteorismo, distensión abdominal y cambios frecuentes en el ritmo intestinal, simulando, por tanto, las características de un trastorno funcional digestivo, aspecto que explica el retraso en el diagnóstico de muchos pacientes, especialmente los seronegativos. En estos casos, la seronegatividad es asumida como ausencia de EC, sin proceder a nuevas investigaciones. Por otro lado, la mejoría de estos síntomas tras una retirada empírica del «gluten» por parte del propio paciente, no asegura que el enfermo padezca una EC, ya que este fenómeno es común en el síndrome de «intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca» (SG(T)NC)) conocido también como sensibilidad al gluten no celíaca (ver Anexo 11). Esta práctica debe ser desaconsejada formalmente, ya que añade dificultad al proceso diagnóstico.

#### III.5.4. Síntomas extradigestivos

La EC comprende además un conjunto de síntomas y signos extraintestinales (mejor nombrados como extradigestivos), derivados en gran medida de la malabsorción de micronutrientes, sustancias que en pequeñas cantidades son esenciales para la vida (vitaminas, minerales y oligoelementos) y/o de condiciones autoinmunes relacionadas o no con la enfermedad (Tabla 3). A continuación se exponen con mayor detalle aquellas que más comúnmente conducen al paciente a consultar con diversas especialidades médicas no directamente relacionadas con la Gastroenterología y ante las cuales, los especialistas correspondientes deberían mantener un alto índice de sospecha clínica para orientar el diagnóstico [116,117].

**Tabla 3. Manifestaciones extraintestinales y extradigestivas de la enfermedad celíaca**

| Manifestación                          | Causa probable   |
|--|--|
| <b>Cutáneas</b>                        |  |
| Equimosis y petequias                  | Deficiencia de vitamina K; raramente trombocitopenia   |
| Edema                                  | Hipoproteinemia  |
| Dermatitis herpetiforme                | Autoinmunidad epidérmica mediada por tTG (tipo 3)      |
| Hiperqueratosis folicular y dermatitis | Malabsorción de vitamina A, Malabsorción de complejo B |

**Tabla 3. Manifestaciones extraintestinales y extradigestivas de la enfermedad celíaca**

| <b>Endocrinológicas</b>                |   |
|--|---|
| Amenorrea, infertilidad, impotencia    | Disfunción hipotálamo-hipofisaria-Malnutrición  |
| Hiperparatiroidismo secundario         | Disfunción inmune<br>Malabsorción de vitamina D y calcio  |
| <b>Hematológicas</b>                   |   |
| Anemia                                 | Déficit de hierro, folato, vitamina B12 o piridoxina  |
| Hemorragia                             | Deficiencia de vitamina K, trombopenia secundaria a déficit de folato                           |
| Trombocitosis, Cuerpos de Howell-Jolly | Hipoesplenismo  |
| <b>Hepáticas</b>                       |   |
| Elevación de transaminasas             | Hepatitis linfocítica   |
| Hepatitis autoinmune                   | Autoinmunidad   |
| <b>Musculares</b>                      |   |
| Sarcopenia                             | Malnutrición debido a malabsorción  |
| Tetania                                | Malabsorción de calcio, vitamina D y/o magnesio   |
| Debilidad                              | Atrofia muscular  |
| <b>Neurológicas</b>                    |   |
| Neuropatía periférica                  | Deficiencia de complejo B (B12 y tiamina)   |
| Ataxia                                 | Daño de cordones posteriores medulares y cerebelar  |
| Lesiones desmielinizantes del SNC      | Disfunción neurológica inmunomediada  |
| Vértigos                               |   |
| <b>Esqueléticas</b>                    |   |
| Osteopenia, osteomalacia, osteoporosis | Inflamación del intestino, malabsorción de calcio y vitamina D, hiperparatiroidismo secundario. |
| Osteoartropatía                        | Desconocido   |
| Fracturas                              | Osteopenia-osteoporosis   |

tTG: transglutaminase tisular; SNC: Sistema nervioso central

Fuente: Kelly CP. Celiac disease. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Elsevier-SANDERS; 2016. p. 1849–72.

#### III.5.4.1. Anemia o ferropenia

La anemia es una manifestación común en la EC [118–121] y su patogénesis puede ser multifactorial, incluyendo la malabsorción de hierro y folato en el intestino proximal, y la malabsorción de vitamina B12 en los casos de afectación ileal. La disbiosis (SBI) comúnmente observada en esta enfermedad contribuye igualmente al hiperconsumo de cobalamina en la luz intestinal. La ferropenia sin anemia puede ser también un rasgo típico en pacientes con EC. Desafortunadamente los términos anemia ferropénica y déficit de hierro son utilizados indistintamente por el clínico y, sin embargo, no siempre son coincidentes. La ferropenia es aquella condición clínica en la que el hierro disponible es insuficiente

para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo, pudiendo cursar con o sin anemia y por sí misma puede producir síntomas, tales como debilidad, fatiga, pobre tolerancia al ejercicio y falta de concentración que, si bien pueden deteriorar profundamente la calidad de vida del individuo, a menudo solo llegan a reconocerse cuando los depósitos de hierro han sido restablecidos. Especial atención requieren aquellos pacientes diagnosticados de EC en quienes el déficit de hierro no se resuelve tras la DSG correctamente efectuada. En este grupo, un estudio con cápsula endoscópica puede revelar a menudo lesiones intestinales insospechadas [122].

#### III.5.4.2. Enfermedad metabólica ósea: osteopenia y osteoporosis

La aparición de osteopenia u osteoporosis es una de las consecuencias más frecuentes de la EC y su origen es igualmente multifactorial: interferencia en el balance entre la actividad de los osteoblastos y osteoclastos debido al efecto de citoquinas proinflamatorias liberadas desde el intestino inflamado, malabsorción de calcio y vitamina D, secuestro de calcio y magnesio en los ácidos grasos no absorbidos en la luz intestinal y movilización del calcio almacenado en el hueso por los efectos del hiperparatiroidismo secundario a la hipovitaminosis D [123–125]. Es importante considerar que algunos pacientes alcanzan la edad adulta sin haber presentado síntomas digestivos relevantes en la infancia (acaso un retraso de crecimiento que no fue cuidadosamente investigado). Tales casos acuden a las consultas de Reumatología por dolores óseos, especialmente en la columna lumbar, la caja torácica y la pelvis, descubriendo imágenes de colapsos o acuñaamientos vertebrales en las radiografías simples de la columna que habían pasado inadvertidos. Algunos pacientes son finalmente diagnosticados de osteoporosis idiopática del adulto joven, sin haber considerado la posibilidad de una biopsia duodeno-yeyunal. La prevalencia de osteopenia y osteoporosis es alta entre la población de celíacos diagnosticados en la edad adulta y se correlaciona con la gravedad histológica [126,127]. Hasta un tercio de los adultos sintomáticos que fueron diagnosticados de EC en la infancia y que reintrodujeron el gluten en la dieta durante la adolescencia (época en la que se describe clásicamente un periodo de intolerancia) presentan osteopenia. El riesgo aumentado de fracturas en los pacientes celíacos es controvertido y no ha sido completamente establecido [113,128–130].

#### III.5.4.3. Síntomas neurológicos y psiquiátricos

Determinadas enfermedades neurológicas aparecen con mayor frecuencia en adultos con EC y, de hecho, forman parte del espectro clínico de su presentación [131–135]. Entre ellas se citan la ataxia no hereditaria, conocida como gluten-ataxia [136,137], que puede ser incluso la única manifestación de la enfermedad y que se atribuye a un daño inmunológico del cerebelo, cordones posteriores de la médula y nervios periféricos; diversas formas de neuropatía periférica con parestesias, debilidad muscular y pérdida de sensibilidad, asociada a fenómenos de desmielinización focal y parcheada de la médula espinal, encefalopatía de Wernicke, y epilepsia con calcificaciones cerebrales parieto-occipitales bilaterales [138,139], distonía orofacial idiopática [131] y demencia vascular [140]. Aunque se ha postulado que el déficit de absorción del complejo vitamínico B (B12, tiamina, riboflavina y piridoxina) puede jugar un papel en la patogénesis de estos trastornos, ciertamente la neuropatía periférica y la ataxia a menudo no revierten con la DSG [137].

En cuanto a otras manifestaciones psiquiátricas (autismo, trastornos del carácter y psicosis), no existe suficiente evidencia de su posible relación con la EC [141,142]. Tampoco hay evidencia sobre cuáles son los mecanismos patogénicos y la influencia de la DSG sobre la calidad de vida de estos pacientes [143].

#### III.5.4.4. Infertilidad

Entre las mujeres celiacas no tratadas son más frecuentes una menarquia tardía, abortos recurrentes, partos prematuros, una menopausia precoz y dificultades para la fecundación [144–150]. Sin embargo, un amplio estudio poblacional reciente no ha encontrado diferencias en la infertilidad entre las mujeres celiacas y la población general [151].

Por otra parte, en hombres con EC no tratada se ha descrito una mayor incidencia de impotencia y anomalías en el recuento de espermatozoides como causas de infertilidad. La malabsorción de folato, alteraciones en el control hipotálamo-hipofisiario de la función gonadal y/o resistencia de las gónadas a los andrógenos se han postulado como mecanismos plausibles de tales trastornos y, de hecho, éstos pueden revertir tras iniciar una DSG a partir del diagnóstico de la enfermedad [152,153].

#### III.5.4.5. Diferencias entre formas seropositivas y seronegativas

En los últimos años se han documentado casos de EC seronegativa (ECSN) (pacientes con clínica compatible, haplotipo HLA de riesgo y lesiones histológicas características que revierten tras retirar el gluten de la dieta). Estudios recientes dirigidos a evaluar las características clínicas de estos pacientes, no han logrado demostrar diferencias significativas cuando se comparan con las formas seropositivas, con la excepción de una mayor prevalencia de EC entre los familiares de primer grado entre estos últimos (37% vs. 17%), así como de anemia (53% vs. 12%) y ferropenia (80% vs. 23%). En los pacientes con ECSN, predominaron las formas histológicas catalogadas como Marsh-Oberhuber 1 (enteritis o duodenitis linfocítica) y entre las seropositivas, la presencia de atrofia vellositaria (Marsh-Oberhuber 3). En contraste la frecuencia de dolor abdominal, diarrea, ritmo intestinal alternante, así como de dermatitis, diabetes, tiroiditis, osteopenia y depresión fue similar en ambos grupos [154]. El diagnóstico de ECSN comporta en el momento actual una especial dificultad (ver más adelante) [45,155,156].

### III.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la EC exige de un alto índice de sospecha por parte del clínico. De hecho, a pesar de la elevada sensibilidad y especificidad de las herramientas no invasivas disponibles, hasta un 70% de los celiacos permanecen sin diagnóstico [42,157]. Ello obedece en gran medida a la heterogeneidad en los diferentes patrones de presentación, incluyendo aquellos que permanecen asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Un 86,6% de quienes respondieron al cuestionario realizado en el marco del desarrollo de este protocolo declaró haber tenido síntomas antes de recibir el diagnóstico de EC y los síntomas más frecuentes que experimentaron fueron: distensión abdominal (73,20% de los encuestados), diarrea (64,40%) y dolor abdominal (61,40%).

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la obtención del diagnóstico fue variable, bien porque se tarda en acudir a consulta o bien porque se tarda en identificar la EC. El 37,60% de los participantes declararon que tardaron menos de 1 mes en acudir al médico tras la aparición de dichos síntomas y el 32,1% declararon que tardaron entre 1 y 6 meses. Posteriormente, en la mayoría de los casos, el tiempo de espera desde que acudieron al médico tras la aparición de los primeros síntomas hasta la obtención de diagnóstico de EC fue de entre 1 y 6 meses (36% de los participantes), seguido por un tiempo de espera de entre 6 meses y 1 año (27,9%). Un número importante de encuestados fueron diagnosticados con un retraso de más de seis meses desde que acudieron al médico (30,3%).

De los encuestados que no presentaron síntomas antes del diagnóstico (13,4% del total de respuestas), el 43,99% respondió que el motivo principal por el que se realizaron las pruebas de EC fue el presentar una o varias enfermedades asociadas, el 30,13% debido a que un familiar había sido diagnosticado previamente de EC y, por último, el 25,88% respondió que se realizaron las pruebas por otro motivo.

Los síntomas más frecuentes presentados antes del diagnóstico de EC variaron en función de la edad. El retraso en el crecimiento, la pérdida de peso, la falta/aumento de apetito, la diarrea y la irritabilidad fueron los identificados como más frecuentes en personas menores de 20 años. Sin embargo, la depresión y ansiedad, ataxia y estreñimiento fueron los más frecuentes en personas mayores de 20 años. Los síntomas más frecuentes previos al diagnóstico cuando este se obtuvo antes de 6 meses desde la aparición de dichos síntomas siguen la misma tendencia que los síntomas más frecuentes previos al diagnóstico obtenido después de 6 meses, aunque la malabsorción de nutrientes, el cansancio crónico y el dolor abdominal predominaron en los participantes que obtuvieron el diagnóstico pasados 6 meses desde que acudieron al médico.

Las enfermedades asociadas a la EC en aquellos encuestados que no presentaban síntomas antes de recibir el diagnóstico de EC variaron también en función de la edad. Las depresiones recurrentes, el síndrome de intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal fueron las enfermedades concomitantes más presentes en personas mayores de 20 años mientras que la diabetes mellitus tipo 1 y la dermatitis hepertiforme fueron las más frecuentes entre las personas menores de 20 años.

Hoy en día, el diagnóstico puede llevarse a cabo mediante la conjunción de datos clínicos, serológicos, genéticos e histopatológicos. De acuerdo con las recomendaciones establecidas por la ESPGHAN [12], las biopsias intestinales pueden omitirse en niños y adolescentes claramente sintomáticos, con niveles de anti-TG2  $\geq 10$  veces al valor de referencia en dos momentos distintos, verificados por anti-EmA y presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o HLA DQ8. En todos los demás casos la biopsia intestinal es necesaria para evitar diagnósticos incorrectos (ver más adelante). En adultos, sin embargo, la biopsia intestinal sigue siendo obligada [158].

### III.6.1. Estudio serológico

#### III.6.1.1. Anticuerpos disponibles para el diagnóstico

- Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2 (anti-TG2) isotipo inmunoglobulina A (IgA):

Son los más comúnmente utilizados para despistaje. Su sensibilidad para el diagnóstico es máxima (>95%), pero su especificidad (90%) algo menor que la de los anti-EmA, porque pueden estar presentes a títulos bajos en enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones. Se realizan por ensayo por inmovinabsorción ligado a enzimas (ELISA), una técnica objetiva y cuantitativa.

Los anti-TG2 inmunoglobulina G (IgG) tienen utilidad diagnóstica en los pacientes con déficit selectivo de IgA (IgA < 0.07 mg/dl); los anticuerpos frente a transglutaminasas de otras isoformas de TG no tienen utilidad clínica en el diagnóstico de EC [159].

- Anticuerpos anti-endomisio (anti-EmA) isotipo IgA:

Su sensibilidad es más baja (80-90%) que la de los anti-TG2, pero su especificidad es próxima al 100%, pues solo reconocen epitopos de TG2 relacionados con EC. Se realizan mediante inmunofluorescencia, una técnica subjetiva y semicuantitativa. Por ello, en la mayoría de los centros se reservan para confirmar resultados positivos de anti-TG2, especialmente cuando los títulos de anti-TG2 no son muy altos. Estos anticuerpos puede no detectarse en niños menores de dos años al igual que sucede con los anti-TG2 [159].

- Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (anti-DGP) isotipos IgG e IgA:

Son anticuerpos dirigidos frente a péptidos inmunodominantes producidos durante la digestión de la gliadina y desamidados en la submucosa intestinal por TG2. Se determinan por técnicas objetivas y cuantitativas (ELISA). Tanto los IgG como los IgA presentan una sensibilidad diagnóstica del 80-95% y una especificidad del 80-90%. En casos de déficit selectivo de IgA, pueden ser útiles los de clase IgG aunque no hay evidencia de una mayor eficacia comparados con los anti-TG2 IgG o los EmA IgG [25]. En niños menores de 2 años puede ser el primer marcador en positivizarse [160].

### III.6.1.2. Escenarios clínicos

#### A) Cribado poblacional:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la EC no reúne criterios para hacer un cribado poblacional porque no se conoce la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos identificados en estudios poblacionales. Actualmente, la recomendación en individuos asintomáticos es realizar cribado sólo en aquellos que pertenezcan a grupos de riesgo: individuos con familiares de primer grado con EC y padecer diabetes tipo 1, déficit aislado de IgA, síndrome de Down, síndrome de Turner, hepatitis o tiroiditis autoinmunes, etc. (ver Tabla 2) [161].

#### B) Cribado y diagnóstico en pacientes con sospecha clínica:

Actualmente, los anti-TG2 IgA y anti-EmA IgA tienen una utilidad equivalente y el mayor valor predictivo positivo para el diagnóstico. En la mayoría de los centros se realiza solo anti-TG2 IgA. Sin embargo, la edad, el tipo de lesión histológica y una inmunodeficiencia son situaciones en las que cada anticuerpo presenta prestaciones diagnósticas diferentes.

#### C) Diagnóstico de EC en situaciones especiales:

Existen tres situaciones en las que los anti-TG2 IgA pueden ofrecer resultados falsos negativos: a) Pacientes con déficit selectivo de IgA; en estos casos la determinación de anticuerpos IgG anti-DGP, anti-TG2 o EmA aumenta la eficiencia diagnóstica. b) Niños menores de 2 años; la determinación de anti-DGP IgG aumenta sensibilidad. c) En niños y adultos con lesión histológica sin atrofia (Marsh 1 y 2), los anti-TG2 y anti-EmA pueden ser negativos, pero en ocasiones los anti-DGP IgG y A son positivos [160,162]. En todos estos casos la valoración de la presencia de LIE  $\gamma\delta+$  y/o de depósitos de TG2 en la mucosa intestinal es de gran ayuda para esclarecer el diagnóstico (ver apartado III.6.6).

#### D) En el seguimiento:

Aunque los tres anticuerpos son dependientes de gluten y desaparecen tras la dieta, la correlación con la clínica o con la histología no es absoluta. Son poco útiles sobre todo para detectar transgresiones ocasionales de la dieta o contaminación ambiental. Estudios recientes sugieren que la determinación en heces u orina de péptidos inmunogénicos de gliadina, podría ser de utilidad para valorar transgresiones [163]. En pacientes con buena adherencia a la dieta y que presentan una mala evolución, esta técnica también podría ser útil antes de considerar un diagnóstico de EC refractaria (ECR).

### III.6.2. Estudio genético

Más del 90% de los pacientes con EC son portadores del heterodímero HLA DQ2 (codificado por los alelos HLA DQB1\*02 y DQA1\*05), ya sea en homocigosis y asociados a DR3 (DQ2.5), o en heterocigosis, en individuos DR5/DR7 (DQ7.5/DQ2.2). El resto muestra un segundo heterodímero DQ8 (codificado por

los alelos DQA1\*03 y DQB1\*0302), o son portadores de uno de los alelos del DQ2 por separado, DQB1\*02 (como parte de la molécula DQ2.2) o DQA1\*05 (en la molécula DQ7.5) [164].

El estudio genético puede realizarse mediante el genotipado de los loci HLA DQA1 y HLA DQB1, o la determinación de los alelos HLA DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2.5) y HLA DQB1\*03 y HLA DQB1\*03:02 (DQ8), y tiene interés conocer la carga genética (presencia de una o dos copias) de los alelos HLA DQB1\*02 y HLA DQB1\*03:02 [165]. La prueba puede emplearse como apoyo al diagnóstico de la EC y tiene un alto valor predictivo negativo, permitiendo su exclusión con un 99% de certeza.

Estos alelos son los únicos marcadores genéticos de riesgo con utilidad clínica, considerados siempre en el contexto de la expresión clínica de la EC y de la evolución histopatológica de la lesión intestinal. La interpretación de los resultados del estudio genético en un individuo permite establecer varios grupos de riesgo para este caso índice, aunque las clasificaciones de riesgo asociadas a los distintos genotipos deberían ser calculadas para cada población (Tabla 4). Se atribuye el riesgo mayor a los portadores del heterodímero DQ2.5 con dos copias del alelo DQB1\*02, como son los homocigotos DQ2.5/DQ2.5 y los heterocigotos DQ2.5/DQ2.2; disminuyendo el riesgo en los portadores de una sola copia del alelo DQB1\*02 (DQ2.5/DQ8, DQ2.5/DQ7.5, DQ2.5/otro, DQ2.2/DQ7.5) y en los homocigotos HLA DQ8 (DQ8/DQ8). La presencia aislada del alelo DQA1\*05 no permite descartar la EC, aunque sí puede excluirse en aquellos genotipos sin ningún alelo de riesgo [166].

**Tabla 4. Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos**

| Haplotipos                                      | DRB1*03-<br>DQB1*0201-<br>DQA1*0501<br>(DQ2.5) | DRB1*07-<br>DQB1*0202-<br>DQA1*0201<br>(DQ2.2) | DRB1*11-<br>DQB1*03:01-<br>DQA1*0505<br>(DQ7.5) | DRB1*04-<br>DQB1*03:02-<br>DQA1*03 (DQ8) | Otros      |
|---|--|--|---|--|------------|
| DRB1*03-<br>DQB1*0201-<br>DQA1*0501<br>(DQ2.5)  | Muy alto                                       | Muy alto                                       | Alto  | Alto-Muy alto                            | Alto       |
| DRB1*07-<br>DQB1*0202-<br>DQA1*0201<br>(DQ2.2)  |  | Moderado-Alto                                  | Alto  | Moderado-Alto                            | Moderado   |
| DRB1*11-<br>DQB1*03:01-<br>DQA1*0505<br>(DQ7.5) |  |  |   | Moderado                                 | Bajo       |
| DRB1*04-<br>DQB1*03:02-<br>DQA1*03 (DQ8)        |  |  |   | Moderado-Alto                            | Moderado   |
| Otros   |  |  |   |  | Sin riesgo |

Fuente: Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. C. Núñez y J.A. Garrote, en nombre del Grupo de trabajo "Inmunología y Genética" de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC): E. Arranz, J.R. Bilbao, F. Fernández-Bañares, et al. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2018 (en prensa)

Aunque no se incluye en el protocolo inicial de diagnóstico, el estudio genético puede ser muy útil en algunas situaciones:

- En pacientes de diagnóstico incierto con sospecha clínica fundada pero serología negativa, si no existe riesgo genético, debe plantearse un diagnóstico alternativo, pero, si existe riesgo genético, hay que considerar la necesidad de realizar una biopsia.
- Para identificar individuos de riesgo elevado entre familiares de primer grado y pacientes con enfermedades asociadas que tienen serología positiva y biopsia normal. Los individuos con genética positiva deben ser sometidos a seguimiento clínico y analítico periódico, ya que pueden desarrollar la EC con posterioridad.
- En los pacientes que han retirado el gluten de la dieta sin biopsia previa, que no quieran o no puedan realizar una prueba de provocación. También en los casos en los que no haya respuesta a la retirada del gluten, para descartar un diagnóstico erróneo.
- De acuerdo con los nuevos criterios de ESPGHAN, el estudio genético debe realizarse en los niños con sospecha clínica fundada y anti-TG2 IgA muy elevados, para realizar el diagnóstico sin biopsia intestinal. En niños asintomáticos con riesgo aumentado de EC (como, por ejemplo, autoinmunidad, historia familiar, síndrome de Down, entre otros), también recomienda el genotipado HLA como prueba inicial de cribado. Si presentan un haplotipo de riesgo, deberá solicitarse un estudio serológico y, si éste es positivo, indicar biopsia duodenal. Si no presentan un haplotipo de riesgo, no son necesarias nuevas investigaciones [12].
- En los adultos con sospecha clínica fundada, pero una biopsia con aumento de LIE, el estudio genético facilita el diagnóstico diferencial con otros procesos que cursan con linfocitosis, con independencia de las pruebas serológicas (5). De todos modos, aunque es sugestivo no es suficiente para confirmar el diagnóstico de EC en estos pacientes. [167].

### III.6.3. Biopsia de intestino delgado

La toma de biopsias para el diagnóstico de EC debe de realizarse mientras el paciente sigue una dieta con gluten. Si el paciente ha iniciado una DSG, debe reintroducirse el gluten antes de realizar la biopsia intestinal (ver apartado III.6.4).

La confirmación del diagnóstico de EC debe basarse en una combinación de hallazgos de la historia clínica, el examen físico, la serología y la endoscopia alta con toma de biopsias múltiples del duodeno [15]. En las personas sometidas a una endoscopia alta en quienes las pruebas de laboratorio, los síntomas o las características endoscópicas sugieren EC, se debe considerar la biopsia duodenal [13]. La endoscopia permite la observación directa de los cambios macroscópicos en la mucosa duodenal, incluyendo el patrón festoneado, la reducción de pliegues y la nodularidad. Aunque estos cambios son de ayuda para dirigir la toma de biopsias, no son suficientemente sensibles ni específicos para el diagnóstico y se requiere la biopsia [168,169].

La biopsia de confirmación, ante una clínica y serología sugestivas de EC, asegura un diagnóstico correcto de EC antes de iniciar una DSG para toda la vida [170]. Además, la biopsia de seguimiento contribuye a esclarecer el diagnóstico en pacientes seronegativos que responden bien a la retirada del gluten y proporciona una referencia basal cuando no se produce una buena respuesta a la dieta [170]. La biopsia también es necesaria ante una fuerte sospecha clínica para diagnosticar la ECSN y en el diagnóstico de la SG(T)NC (que requiere descartar con seguridad la EC).

En niños, se ha propuesto una estrategia de diagnóstico de EC sin biopsia [12]. Para ello, es necesario que se cumplan una serie de condiciones: 1) síntomas sugestivos de la enfermedad; 2) la presencia de títulos de anti-TG 10 veces por encima del límite superior de referencia para el test utilizado; 3) un resultado de anti-EmA positivo en una muestra de sangre separada, y 4) la presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8. Esta estrategia es apropiada en niños cuidadosamente seleccionados por su especialista. La posible utilización de esta estrategia en adultos es motivo de debate pero los datos disponibles hasta el momento hacen aún prematuro la implementación de esta práctica [170]. Asimismo, su aplicabilidad sería baja ya que las formas de presentación “clásica” son mucho menos frecuentes en adultos que en niños.

Los cambios histológicos asociados a la EC son parcheados, por lo que se recomienda tomar biopsias duodenales múltiples para realizar el diagnóstico de EC. Se aconseja una estrategia de toma de biopsias de bulbo (mínimo 1 muestra) y de segunda porción duodenal (mínimo 4 muestras) [12,13,15]. La biopsia del bulbo aumenta la sensibilidad para encontrar atrofia vellositaria hasta el 100% de los casos. Sin embargo, en situaciones de baja probabilidad pre-test (p.e., serología no conocida o negativa) la biopsia del bulbo proporciona un aumento mínimo en la tasa de detección de EC (0,1%) [44,171]. Por otro lado, las alteraciones histológicas en el bulbo son frecuentes en otras condiciones (duodenitis péptica crónica, heteropía gástrica, hiperplasia de glándulas de Brunner) que, si bien no parecen dificultar la identificación de EC en manos del patólogo experto, sí que pueden ser causa de error para el patólogo no experimentado. Asimismo, la comparación de la toma de biopsias de un solo fragmento por mordisco con la toma de dos fragmentos juntos en cada mordisco demuestra que la orientación histológica es más precisa en la técnica de un solo fragmento por mordisco (66% vs. 42%) [172]. Las biopsias obtenidas deben soltarse en el líquido conservante con cuidado y suavidad (sin agitar) para evitar la separación del epitelio. Consultar en el Anexo 10 el procedimiento que se debe seguir para la recogida, transporte e interpretación de la biopsia duodenal.

#### III.6.4. Prueba de provocación

Hoy en día, en niños solo se contempla una prueba de provocación cuando el diagnóstico es dudoso [12]. Tal es el caso de lesiones histológicas de bajo grado (Marsh 1), individuos que no presentan las variantes de riesgo HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o HLA DQ8 o marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha clínica.

En la infancia, durante la prueba de provocación, la elevación de los autoanticuerpos junto con la recaída clínica permiten confirmar el diagnóstico, sin necesidad de repetir la biopsia intestinal [12].

En general, la prueba de provocación con gluten es necesaria cuando el paciente ha iniciado una DSG por cuenta propia, sin tener un diagnóstico formal de EC, y refiere una mejoría sintomática con la retirada del gluten [15]. Cabe destacar que la respuesta clínica a una DSG no permite realizar el diagnóstico de EC. Esta respuesta clínica puede verse también en pacientes con SG(T)NC (ver apartado III.13).

Aunque históricamente la ingesta mínima del gluten para realizar una prueba de provocación se consideró que eran 10 g de gluten al día (equivalente a 4 rebanadas de pan) durante 6 semanas, datos más recientes sugieren que cantidades de gluten más pequeñas administradas durante períodos más cortos pueden ser suficientes (p.ej. 3 g de gluten al día durante 2 semanas o 10 g de gluten al día durante 18 días) [173,174]. En la provocación con 3 g de gluten al día, un 68% de los pacientes desarrolló atrofia vellositaria a los 14 días [173].

En definitiva, existe controversia acerca de la cantidad de gluten necesaria y el tiempo de administración para realizar la prueba de provocación. En la práctica clínica, parece razonable administrar 10 g de gluten al día (equivalente a 4 rebanadas de pan) durante al menos 2 semanas y, si el paciente lo tolera clínicamente, mantener la pauta durante 1 mes antes de realizar una serología (anti-TG) y una biopsia intestinal.

### III.6.5. Otras pruebas de laboratorio

La EC no tratada a menudo se acompaña de las alteraciones hematológicas y bioquímicas de estados malabsortivos, incluyendo anemia por déficit de hierro o folato, niveles plasmáticos disminuidos de vitamina B12 y vitamina D, así como de zinc. El frotis sanguíneo puede revelar la presencia de esferocitosis, acantocitosis, células diana o dianocitos, hematíes espiculados, cuerpos de Heinz, y cuerpos de Howell-Jolly, que sugieren atrofia esplénica [175]. Estos signos no siempre revierten tras la DSG [176,177]. En series históricas se ha comunicado que entre el 27-40% de los pacientes con EC presentan niveles de transaminasas elevados (1,5-2 veces el límite superior de normalidad), retornando a la normalidad tras la DSG [178,179]. Estudios más recientes sugieren que al menos en áreas con alta prevalencia de la enfermedad, la proporción de pacientes con hipertransaminasemia es menor (10-11%) [180]. A su vez, la EC es la causa de una hipertransaminasemia de origen incierto hasta en el 3%-4% de los casos [179]. En otras ocasiones, las alteraciones de las enzimas hepáticas son la expresión de enfermedades del hígado y vías biliares asociadas a la EC, tales como colangitis biliar primaria (antes cirrosis biliar primaria), colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune [181-183].

El empleo de pruebas respiratorias para investigar malabsorción de azúcares (lactosa, fructosa, sorbitol) resulta de utilidad, especialmente en contextos de mala respuesta a la DSG para excluir condiciones clínicas asociadas que explican la persistencia de la diarrea. Otras exploraciones dirigidas a demostrar la presencia de malabsorción (D-xilosa) o esteatorrea (test de Van de Kamer), hoy en día han perdido aplicabilidad, carecen de la sensibilidad y especificidad adecuadas para el diagnóstico de EC y ante la sospecha clínica, basada en el conjunto de datos clínicos, serológicos y genéticos, el clínico indicará con toda probabilidad una biopsia intestinal. Un test de triglicéridos marcados con <sup>14</sup>C o de elastasa fecal puede ser útil para investigar la presencia de Insuficiencia exocrina del páncreas, un factor que puede contribuir en algunos casos a la patogenia de la diarrea.

### III.6.6. Otras exploraciones y técnicas complementarias

#### III.6.6.1. Entero-resonancia magnética (entero-RM)

La entero-RM ha mostrado utilidad para diferenciar entre ECR tipo 1 y ECR tipo 2. Se encontró que esta técnica radiológica tenía una precisión diagnóstica del 95% para detectar neoplasias de intestino delgado, demostrando su utilidad en el diagnóstico de la EC complicada [184,185].

#### III.6.6.2. Cápsula endoscópica

El valor de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de la EC se circunscribe a aquellos pacientes que rechazan la endoscopia alta con toma de biopsias intestinales, sobre todo si tienen una serología positiva [14,15]. Por otro lado, la cápsula endoscópica debería ser considerada para la evaluación de pacientes con EC complicada (salvo en casos con sospecha de estenosis). En este sentido, la Sociedad Europea de Gastroenterología Endoscópica (ESGE) recomienda la evaluación inicial mediante cápsula endoscópica seguida de enteroscopia por doble-balón ante la sospecha de EC complicada [14]. Esta última técnica endoscópica permite obtener biopsias si se han apreciado lesiones significativas con la cápsula endoscópica.

### III.6.6.3. Citometría de flujo de las biopsias duodenales

La citometría de flujo de la biopsia duodenal permite determinar el linfograma intraepitelial, estudio de las subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales (LIE) en la mucosa. Se ha descrito un patrón celíaco (aumento de los LIE con receptor de células T-TCR  $\gamma\delta$  positivo y disminución de los LIE CD3neg) que muestra una elevada precisión diagnóstica para EC [109,186–189]. Esta técnica complementaria es de utilidad en el diagnóstico de la EC seronegativa, en pacientes con EC sin atrofia (Marsh 1 y 2) y en casos dudosos. El recuento LIE  $\gamma\delta$  positivo se mantiene elevado tras iniciar la DSG, por lo que se considera un marcador de EC en aquellos pacientes que han iniciado una DSG por cuenta propia y no quieren realizarse una prueba de provocación.

Por otro lado, la citometría de flujo de la biopsia duodenal es necesaria para diagnosticar las poblaciones aberrantes de linfocitos en la ECR tipo 2 (ver apartado III.11).

### III.6.6.4. Depósitos subepiteliales de transglutaminasa tisular (tTG) IgA

En pacientes con EC no tratada es posible detectar depósitos de tTG IgA subepiteliales y alrededor de los vasos en la lámina propia. La determinación de estos depósitos ha mostrado tener una sensibilidad y especificidad del 100% y 82%, respectivamente, para el diagnóstico de EC [190]. Es de destacar que estos depósitos pueden detectarse en pacientes anti-EmA positivos y sin atrofia de vellosidades e incluso en pacientes con serología negativa y lesiones tipo Marsh 1 a 3. Por tanto, la detección de estos puede ser útil para el diagnóstico de la EC potencial y la ECSN. La presencia de estos depósitos refuerza el diagnóstico de EC en casos dudosos.

### III.6.6.5. Test de Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) ELISPOT y test de tetrámeros HLA DQ2.5-Gliadina

Estas dos técnicas permiten diagnosticar EC en pacientes que han iniciado una DSG, tras una provocación con gluten durante 3 días. El IFN- $\gamma$  ELISPOT posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% para detectar EC en estos casos [191]. La sangre para citocinas se extrae de forma basal y después de 6 días de la provocación con gluten.

El test de tetrámeros permite detectar células T DQ2.5 positivo epítipo-específicas en sangre periférica, tres días después de la provocación con gluten. Se ha descrito una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% para diagnosticar la EC HLA DQ2.5 positivo [192]. En un estudio reciente se valoró la utilidad diagnóstica del test de tetrámeros en sangre periférica (ver apartado III.6.6) tras la provocación con gluten en pacientes con EC confirmada con biopsia [193]. Se administraron 5,7 g de gluten al día durante 14 días. La mayoría de los pacientes no presentaron cambios en la arquitectura vellositaria después de este periodo. En cambio, el 80% de los pacientes estudiados mostraron una respuesta de células T específicas al gluten a los 6 días, medidas por el test de tetrámeros mediante citometría de flujo. Estos hallazgos sugieren que los tests sanguíneos son más sensibles y menos invasivos que la biopsia para el diagnóstico de EC en una prueba de provocación a corto plazo. Estos prometedores datos deberían de ser corroborados por otros investigadores antes de ser aplicados de forma rutinaria en la práctica clínica.

## III.7. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EC es sencillo cuando los cambios morfológicos observados en la mucosa duodenal se acompañan de seropositividad en los anti-TG, anti-EmA o frente a los anti-DGP. Su elevado valor

predictivo positivo permite evitar una evaluación más profunda en la mayoría de los casos. Algunos escenarios, sin embargo, comportan una especial dificultad:

1. La malabsorción y la esteatorrea pueden aparecer en otras condiciones clínicas distintas de la EC, tales como la insuficiencia pancreática, la colestasis crónica, el SBI, la ileitis terminal y la resección ileal. Algunas de estas entidades pueden coincidir en el paciente celiaco, contribuyendo a explicar la persistencia de los síntomas tras haber retirado el gluten de la dieta (ver Apartado III.10). Tal es el caso de la insuficiencia pancreática, el SBI o la enfermedad de Crohn. La colitis microscópica incide con mayor frecuencia entre los pacientes con EC y debe ser igualmente considerada en el diagnóstico diferencial del enfermo que no responde a la DSG [194,195].
2. La presencia de atrofia vellositaria no es patognomónica de EC y este hecho debe ser firmemente considerado, especialmente en las formas seronegativas [196], aun cuando el resultado del test genético sea positivo (HLA DQ2.5 y 2.2 y/o DQ8 está presente hasta en el 40% de la población). En la mayoría de los casos, un patólogo experto reconocerá los rasgos morfológicos que definen la presencia de otras enfermedades que cursan con atrofia vellositaria [197]. Tal es la presencia de macrófagos PAS (+) presentes en la enfermedad de Whipple o en la infiltración de la mucosa por *Mycobacterium avium complex*, la ausencia de células plasmáticas en la lámina propia de los pacientes con hipogammaglobulinemia (aumentadas en la EC) o la infestación por *Giardia lamblia*. Entre la población infantil es frecuente la alergia a la proteína de leche de vaca, una reconocida causa de atrofia vellositaria (Tabla 5) [198–200]. Algunos alimentos como la soja (empleados a menudo como sustitutos de la leche de vaca) y otros como la proteína de la clara de huevo, legumbres, frutos secos, pescados y mariscos, pueden causar alteraciones histológicas inmunomediadas con diferente espectro de gravedad, desde Marsh-Oberhuber 1 a 3a [201] y deben ser consideradas, especialmente en celíacos seronegativos que no responden inicialmente a la DSG. Otras entidades causantes de atrofia vellositaria como la gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, abetalipoproteinemia, vasculitis y amiloidosis, muestran igualmente cambios morfológicos diferentes a los observados en la EC. En los últimos años se han documentado numerosos casos de atrofia vellositaria grave en pacientes que toman olmesartán. Su identificación es importante dado que pueden propiciar diarrea malabsortiva con grave deterioro clínico [202–204].
3. El diagnóstico diferencial de la enteritis linfocítica seronegativa debida a una EC verdadera (formas “lite”) y la sensibilidad al gluten no celíaca (más recientemente conocida como intolerancia al trigo no celíaca) representa un verdadero desafío clínico, ya que a menudo comparten patrones de presentación clínica similar (dolor y distensión abdominal postprandial, flatulencia y cambios frecuentes en el ritmo intestinal) semejantes a los descritos para el SII, la intolerancia a azúcares y el SBI (disbiosis) (ver más adelante). El problema se agrava cuando el paciente ha tomado la decisión de retirar el gluten de su dieta habitual, sin haber sido sometido a una evaluación médica. Tales casos, añaden la dificultad de un posible falso negativo en los resultados de la serología y/o la presencia de lesiones histológicas atenuadas. El empleo de técnicas avanzadas como la demostración de depósitos subendoteliales de transglutaminasa-IgA en la mucosa intestinal [190,205] o de un patrón inmonofenotípico característico de la EC obtenido por citometría de flujo realizada sobre muestras de mucosa duodenal analizadas en fresco, pueden ser de valiosa ayuda para categorizar al paciente como verdadero celíaco [187,188,206,207] (ver apartado III.6.6). Si no se dispone de esta tecnología, un diagnóstico de EC, especialmente en pacientes con lesiones histológicas de bajo grado es controvertido y requiere la demostración de la regresión de las lesiones un tiempo después de haber iniciado la DSG, su reaparición tras una prueba de provocación y una respuesta clínica inequívoca [154].

4. EC en el anciano. Este grupo etario plantea una dificultad especial cuando la serología es negativa. Las personas mayores presentan un riesgo incrementado de atrofia vellositaria debida a la toma de antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), especialmente olmesartán [208,209], y de SBI (atrofia vellositaria focal, leve y parcheada). Numerosos factores influyen en la disbiosis del anciano, incluyendo la propia inmunosenescencia, la hipoclorhidria secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica o a la toma de antisecretores, el empleo frecuente de antibióticos, y un fallo en la función de barrido (aclaramiento) intestinal de bacterias debida a neuronitis de los plexos de Meissner y Auerbach, frecuentemente observada en la diabetes avanzada o la enfermedad de Parkinson. Algunos pacientes han presentado previamente un episodio de gastroenteritis vírica que contribuye a generar disbiosis, lesiones en la mucosa intestinal y déficit de disacaridasas que contribuyen a prolongar la diarrea [210–213]. Un ciclo terapéutico con antibióticos no absorbibles como rifaximina, acompañada o no de probióticos o prebióticos, a menudo alivia la sintomatología de estos pacientes al reducir la carga de bacterias gramnegativas productoras de gas y distensión abdominal, evitando con ello investigaciones tediosas y desorbitado gasto [214]. Algunos pacientes ancianos con atrofia vellositaria son verdaderos celíacos que han podido permanecer silentes durante años [215,216].

**Tabla 5. Enfermedad que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedad celíaca según el resultado de la biopsia**

| Resultados biopsia      | Entidades diagnósticas  |
|-------------------------|---|
| Biopsia duodenal normal | Insuficiencia pancreática.<br>Intolerancia a disacáridos.<br>Sobrecrecimiento bacteriano.<br>Patología funcional.<br>Colitis microscópica.<br>Malabsorción de ácidos biliares.<br>Anemia ferropénica por pérdidas.  |
| Enteritis linfocítica   | Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> .<br>Lesión por AINE.<br>Parasitosis por <i>Giardia lamblia</i> .<br>Enfermedad de Whipple.<br>Enfermedad de Crohn.<br>Enteropatía del SIDA.<br>Sobrecrecimiento bacteriano.<br>Enteritis eosinofílica.<br>Linfoma intestinal.<br>Hipo o agammaglobulinemia.<br>Amiloidosis.<br>Linfangiectasia intestinal.<br>Enteritis por radiación.<br>Hipertiroidismo.<br>Gastroenteritis infecciosa. |
| Atrofia vellositaria    | Esprúe tropical.<br>Enteropatía autoinmune.<br>Linfoma intestinal.<br>Parasitosis por <i>Giardia Lamblia</i> .  |

Intolerancias alimentarias en niños (p.e. intolerancia o alergia a las proteínas de la leche de vaca).  
 Enfermedad de injerto contra huésped.  
 Isquemia crónica del intestino delgado.  
 Déficit de IgA, especialmente si se asocia a sobrecrecimiento bacteriano.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; EC: enfermedad celiaca; IgA: Inmunoglobulina A; p.e.: por ejemplo.

## III.8. Tratamiento

### III.8.1. Dieta sin gluten

A día de hoy, el único tratamiento eficaz de la EC consiste en llevar a cabo una DSG [217]. Para conseguir una DSG hay que excluir de la dieta el trigo; es decir, todas las especies *Triticum*, tales como trigo duro, trigo espelta y trigo khorosan; triticale (cereal obtenido por cruce de trigo y centeno), cebada, centeno o sus variedades híbridas y productos derivados. La mayoría de las personas celiacas pueden incluir la avena en su dieta alimentaria sin que tenga efectos nocivos para su salud. La comunidad científica realiza actualmente estudios e investigación sobre esta cuestión. Sin embargo, un importante motivo de preocupación es el hecho de que la avena se contamine con el trigo, el centeno o la cebada durante el transporte, almacenamiento y tratamiento de los cereales. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el riesgo de contaminación por gluten en los productos que contienen avena<sup>1</sup> [217].

El paciente recién diagnosticado debe entender que la DSG se basa en alimentos frescos, lo menos procesados posible, que en su origen no contienen gluten.

A continuación, se listan los productos que no contienen gluten:

- Arroz, maíz, tapioca, mijo, sorgo, teff, trigo sarraceno y quinoa (en grano, sin moler).
- Azúcar, miel y edulcorantes.
- Carnes y vísceras frescas y congeladas, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra.
- Frutas frescas, en almíbar y desecadas (a excepción de los higos secos que pueden contener gluten).
- Frutos secos crudos (los tostados pueden contener gluten), son y sin cáscara.
- Grasas: aceite y mantequilla tradicional.
- Hortalizas, verduras y tubérculos frescos, congelados y en conserva al natural.
- Huevos.
- Café en grano o molido, infusiones de plantas sin procesar, refrescos (naranja, limón, cola, etc.) y gaseosas.
- Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada fresca.
- Legumbres secas y cocidas en conserva al natural. Precaución con las lentejas, se deben revisar y quitar los granos de trigo en el caso de encontrar alguno.
- Pescados y mariscos frescos y congelados sin rebozar, en conserva al natural o en aceite.

<sup>1</sup> Desde hace un tiempo, se comercializan en España productos especiales sin gluten elaborados con avena. Según el Reglamento Europeo (UE) N° 828/2014, estos productos son aptos para celíacos si no superan los 20 miligramos de gluten por kg de producto. En este caso, deben estar etiquetados “sin gluten”.

- Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano y en hebra, siempre envasadas (no molidas).
- Vinos y bebidas espumosas.
- Zumos naturales de fruta.

Los productos manufacturados como salsas, caldos preparados, helados, embutidos, golosinas, postres, néctares de fruta, etc., aunque en origen partan de ingredientes sin gluten, siempre tienen riesgo, ya que en su proceso de fabricación se puede producir una contaminación accidental con otros ingredientes que contienen gluten, al compartir las líneas de producción, de embalaje, entre otras.

La espiga barrada (Figura 1) es el símbolo internacional sin gluten y está actualmente regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS), quien delega en sus asociaciones miembro la concesión de su uso y control. Por tanto, aquellas industrias interesadas en emplear este símbolo en sus productos deben solicitar certificarse bajo el Sistema de Licencia Europeo (ELS-European Licensing System) “Espiga Barrada”. Estas industrias pueden ser tanto empresas fabricantes de productos alimenticios específicos para personas celíacas como aquellas empresas fabricantes de productos alimenticios ordinarios o convencionales que, sin ser específicos para personas celíacas, puedan ser consumidos por éstas. Siempre debe quedar garantizada la seguridad de ausencia de contaminación por gluten en el producto alimenticio.

**Figura 1. Símbolo internacional sin gluten**



Aunque en la actualidad el etiquetado del gluten en los productos alimenticios ha mejorado, a menudo los pacientes se sorprenden al descubrir que los productos etiquetados “sin gluten” pueden contener hasta 20 mg de gluten por kg de producto (20 ppm) según establece el Reglamento Europeo (UE) Nº 828/2014 [218]. De hecho, un consumo excesivo de estos productos es, con frecuencia creciente, la causa de no obtener una mejoría clínica.

Dado el carácter permanente de la DSG, es fundamental que el paciente celíaco se acostumbre a revisar el listado de ingredientes y la composición nutricional de los productos que compra. Estos deben estar etiquetados “sin gluten”, ya que de esta forma garantizan, según la legislación vigente, que el contenido en gluten está dentro de los límites permitidos, así como la ausencia de contaminación cruzada. No obstante, la composición de los productos “sin gluten” no siempre es la más adecuada, ya que, al no utilizar gluten, se incorporan otros ingredientes para mejorar su aspecto y palatabilidad, empleando en muchos casos grasas saturadas y azúcares. La elaboración de estos productos en casa es una buena opción, ya que de esta forma se puede controlar la calidad de los ingredientes.

Por otro lado, los productos especiales artesanales como pan, tartas, etc. se deben comprar en obradores certificados que se dediquen exclusivamente a la elaboración de productos sin gluten, ya que

si son elaborados en panaderías o pastelerías donde trabajan con cereales con gluten, el riesgo de contaminación es muy alto.

Si la dieta es variada y equilibrada no suelen producirse carencias nutricionales [219], aunque no siempre es así [220]. Además, al eliminar el gluten de la dieta, se dejan de consumir algunos productos que son ricos en fibra. Por este motivo, la DSG con frecuencia comporta una alteración del ritmo intestinal con tendencia al estreñimiento, tanto en la población infantil como en la adulta. Un mayor consumo de legumbres, hortalizas, verduras y frutas puede subsanar este problema [221].

Finalmente hay que tener en cuenta que algunos medicamentos pueden contener gluten como excipiente. Los prospectos de las especialidades afectadas deben incluir una advertencia del contenido de gluten, ya que su declaración es obligatoria (*Artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 y Circular 02/2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) [222].

### III.8.2. Suplementos (vitaminas y otros micronutrientes)

Los pacientes con EC presentan deficiencias nutricionales en el momento del diagnóstico y requieren con frecuencia una adecuada reposición de hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y vitamina B12. Los casos más graves con diarrea intensa y deshidratación requieren además hidratación endovenosa (e.v.) y en algunos casos de tetania reposición específica de gluconato cálcico (1-2 g e.v.) y magnesio. Algunos pacientes pueden precisar la administración de vitamina K por vía e.v. para mejorar el tiempo de protrombina en casos de diátesis hemorrágica. La administración de hierro oral puede ser controvertida, en casos de atrofia vellositaria. De hecho, en estos casos, la absorción suele ser pobre y no bien tolerada, aun cuando se optimicen las medidas para mejorar su tolerancia, tales como el empleo de dosis bajas, distribuidas en 2-3 dosis diarias y después de las comidas. En casos de anemia intensa y/o ferropenia refractaria al hierro oral (elevaciones < 1 g de Hb /mes), la administración de hierro endovenoso proporciona la dosis total necesaria, favorece un aumento rápido de la hemoglobina, una reposición rápida y efectiva de los depósitos de hierro y una menor tasa de efectos adversos [223].

Mención especial requiere el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis comúnmente asociadas a la EC no tratada. Este es un fenómeno contrastado incluso entre formas histológicamente leves, pero clínicamente relevantes de EC [224,225]. Un punto importante es insistir en la necesidad de una DSG estricta, ya que la adherencia a la DSG conlleva una mejoría en la densidad mineral ósea en una proporción importante de casos [128,226–229]. A ello debe asociarse un conjunto de medidas relacionadas con el estilo de vida [230,231]: evitar el consumo de tabaco y el abuso de alcohol, evitar la vida sedentaria, realizar ejercicio regular y ejercicios soportando peso, así como realizar una ingesta mínima diaria de 1500 mg de calcio (un vaso de leche desnatada contiene 300 mg), que únicamente se consigue mediante la administración de suplementos orales (existen fórmulas galénicas de calcio y vitamina D, sin gluten). La reposición de calcio y vitamina D es especialmente necesaria en pacientes con hiperparatiroidismo secundario [232]. Los pacientes con osteoporosis graves que no responden a la DSG, estilo de vida saludable y reposición de calcio y vitamina D pueden requerir formas más avanzadas de tratamiento con bifosfonatos, denosumab o teriparatida, en función de la gravedad e historia natural de la osteopatía metabólica. Tales casos deben ser tratados por un especialista en metabolismo óseo bien sea, reumatólogo, internista o endocrinólogo, y monitorizar su densidad mineral ósea cada 1-2 años [233–237].

Con alguna frecuencia los pacientes con EC requieren reponer otros micronutrientes tales como vitamina A, complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina), así como vitamina C y E, generalmente

en forma de multivitamínico, dada la predisposición a desarrollar déficits de estos minerales y vitaminas. Algunos pacientes pueden beneficiarse igualmente de la reposición de cobre, zinc y magnesio [238].

### III.8.3. Nuevas estrategias terapéuticas

El único tratamiento eficaz de la EC es y seguirá siendo una DSG estricta durante toda la vida, debiendo recomendarse tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos. La DSG se considera segura y efectiva, pero su mantenimiento de modo indefinido puede tener implicaciones psicológicas y sociales. Cabe esperar que, en los próximos años, se produzcan avances en el conocimiento de alternativas prácticas que al menos ofrezcan a los pacientes la posibilidad de elección entre ellas y la DSG [239–249]. En todo caso, antes de su aplicación clínica, deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la DSG.

La búsqueda de nuevos tratamientos se basa en el conocimiento de los diversos mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad: la alteración en la permeabilidad de la mucosa, los procesos autoinmunes y la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal. Respecto al agente ambiental desencadenante de la respuesta autoinmune, diversas investigaciones están avanzando en la obtención de harinas de trigo sin capacidad inmunogénica para los pacientes celíacos. Las terapias farmacológicas alternativas incluyen: enzimas para inactivar los péptidos inmunogénicos del gluten dentro del tracto intestinal, agentes que secuestren el gluten en la luz intestinal, moduladores de la permeabilidad y/o presentación de los antígenos en la cascada inmunológica, incluyendo bloqueo de la TG2, bloqueo de la unión HLA DQ con las células T, modulación de la respuesta inflamatoria (antiinflamatorios, anticitocinas anti-IL-10 e IL-15, interferón gamma, TNF  $\alpha$ ) y el desarrollo de vacunas capaces de inducir tolerancia oral a la gliadina están en fase inicial de investigación y pueden tener un interesante futuro.

También se ha sugerido que los probióticos (siempre junto con la DSG) podrían jugar un papel importante en la inducción de tolerancia oral, al restaurar el equilibrio en la composición y diversidad de la microbiota, contribuyendo con ello a atenuar las condiciones inductoras de escenarios proinflamatorios y mejorar los mecanismos de defensa del huésped en el epitelio intestinal. Ello ofrecería la posibilidad de influir sobre el desarrollo de la inmunidad local y sistémica, para poder ser utilizados en el tratamiento y prevención de la EC, entre otros procesos.

La Tabla 6 muestra las diferentes estrategias terapéuticas y el estado actual en que se encuentra su desarrollo.

**Tabla 6. Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca**

| Patogenia                               | Estrategia  | Terapia  | Tipo       | Lugar de acción   | Situación actual                | Comentarios  |
|---|---|--|------------|-------------------|---------------------------------|--|
| Toxicidad gluten                        | Modificación del gluten para evitar su inmunogenicidad                                    | - Harina de trigo con modificación génica  | Dieta      | Luz intestinal    | En proceso Fase I-II            | Problemas con panificación                                       |
|   | Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten                                     | - Detoxificación mediante bacterias probióticas<br>- Lactobacilos<br>- VSL#3   | Dieta      | Luz intestinal    | Descubrimiento (Hipótesis)      | Se mantiene características de panificación                      |
|   | Fijación del gluten con poliméricos   | - Polímero sintético (poly) (hydroxyethylmethacrylate-co-styrene sulfonate)  | Dieta      | Luz intestinal    | Fase I                          | Barato y de fácil aplicación                                     |
| Toxicidad péptidos específicos          | Hidrólisis de péptidos tóxicos de la gliadina   | - Prolyl endopeptidasas<br>- ALV003 (glutenasas)<br>- Otros enzimas potenciales: <i>Triticeae</i> y género <i>Rothia</i>                               | Enzimático | Luz intestinal    | Fase II<br>Fase II<br>Hipótesis | Necesidad de neutralizar o hidrolizar todos los péptidos tóxicos |
| Aumento de la permeabilidad intestinal  | Prevención de la absorción de los péptidos tóxicos de la gliadina                         | - Larazotida   | Péptido    | Mucosa intestinal | Fase II b                       | Necesidad de administrarlo con otros medicamentos                |
| Alteración de la respuesta inmunológica | Bloqueo de la presentación del antígeno<br>- Inhibición de la trasglutaminasa tisular     | - Inhibidores reversibles: cistamina, moduladores del acoplamiento aldehído de la tTG y derivados del cinamoyl triazol.                                | Péptido    | Lámina propia     | Preclínicos                     | No hay estudios en humanos                                       |
|   | Bloqueo de la presentación del antígeno<br>- Bloqueadores del reclutamiento de linfocitos | - Inhibidores Integrina $\alpha 4, \beta 7$ y MAdCam-1; Natalizumab<br>- Inhibidores de la unión CCL25-CCR9<br>- Inhibidores de la unión CXCL10- CXCR3 | Molécula   | Lámina propia     | Preclínicos                     | Efectos adversos (farmacos inmunosupresores)                     |
|   | Bloqueo de la activación de los linfocitos NK   | - Antagonistas del receptor específico NKG2D   | Molécula   | Lámina propia     | Preclínicos                     |  |
|   | Interferencia en la unión entre HLA DQ y linfocitos T                                     | - Bloqueante de la unión HLA DQ con las células T  | Molécula   | Lámina propia     | Preclínicos                     |  |

Tabla 6. Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca (Continuación)

| Patogenia                                | Estrategia   | Terapia  | Tipo                      | Lugar de acción     | Situación actual               | Comentarios                             |
|--|--|--|---------------------------|---------------------|--------------------------------|---|
| Activación de la cascada proinflamatoria | Antiinflamatorios generales                                    | - Corticoides genéricos<br>- Budesonida<br>- Mesalazina  | Droga                     | Vía general y local | Hipótesis                      | Aplicables en ECR                       |
|  | Anticitocinas  | - Anti-TNF- $\alpha$<br>- Anti-TNF- $\beta$<br>- Anti-IL.15<br>- IL-10                             | Moléculas                 | Lámina propia       | Preclínicos                    | Estudios en enfermedad de Crohn y otras |
| Alteración de la inmunidad adaptativa    | Inducción a la tolerancia                                      | - Ac IgA de clara de huevo<br>- Vacuna<br>- <i>Necator americanus</i>                              | Varios                    | Luz intestinal      | Hipótesis<br>Fase I<br>Fase II | Gran aplicabilidad                      |
| Daño (apoptosis) de la mucosa intestinal | Restauración de mucosa   | - R-respondina   |                           | Lámina propia       | Fase II b                      | Ensayo clínico en enfermedad de Crohn   |
| Otras                                    | - Inhibición de Rho y Rho-Kinasa<br>- Anti-CD3<br>- Anti-CD 20 | - Fasumil, BA-10<br>- Visilizumab, Teplizumab, otelexizumab<br>- Rituximab, tositumab, ibritumomab | Molécula, Ac monoclonales |                     | Fase I, II, III                | Estudios en otras enfermedades          |

Ac: Anticuerpos; Anti-IL: Anti-interleucina; Anti-TNF: Anti-factor de necrosis tumoral; ECR: Enfermedad celíaca refractaria; IgA: Inmunoglobulina A; HLA: Antígeno leucocitario humano; NK: Natural killer (citotóxica natural); tTG: Transglutaminasa tisular.

Fuente: F. Sánchez-Valverde Visus, S. Zirikian Denis, V. Etayo Etayo. Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca. En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Ergon, Madrid, 2017:127-135.

### III.8.4. Seguimiento de los pacientes en tratamiento

Es preciso realizar un seguimiento médico periódico e indefinido de los pacientes con objeto de valorar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños, vigilar el cumplimiento de la dieta y la posible aparición de complicaciones (Figuras 2 y 3) [11–16]. Con independencia de la edad, la frecuencia de los controles variará con el momento de la enfermedad. Al principio del tratamiento, si fuera necesario, se harán mensualmente hasta la desaparición de los síntomas. El tiempo necesario hasta que los títulos de autoanticuerpos se normalizan depende del nivel inicial, pero, en general, se consigue en los 6-12 meses posteriores al inicio de la exclusión del gluten de la dieta. No obstante, su negativización puede ser más lenta.

En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de autoanticuerpos.

El carácter sistémico de la enfermedad aconseja un abordaje multidisciplinar. En todo caso, la consulta con el gastroenterólogo es necesaria inicialmente durante todo el proceso diagnóstico de la enfermedad, y posteriormente, para la monitorización y adecuada interpretación de los resultados de las pruebas solicitadas durante el seguimiento, así como para la identificación y correcto manejo de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Los objetivos principales del seguimiento a largo plazo del paciente celiaco incluyen:

- La confirmación del diagnóstico mediante la evaluación de la respuesta a una DSG estricta.
- La monitorización del grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas, reforzando en cada visita la importancia de su cumplimiento.
- La educación sobre la enfermedad y medidas de soporte.
- La detección precoz de enfermedades asociadas y/o complicaciones.

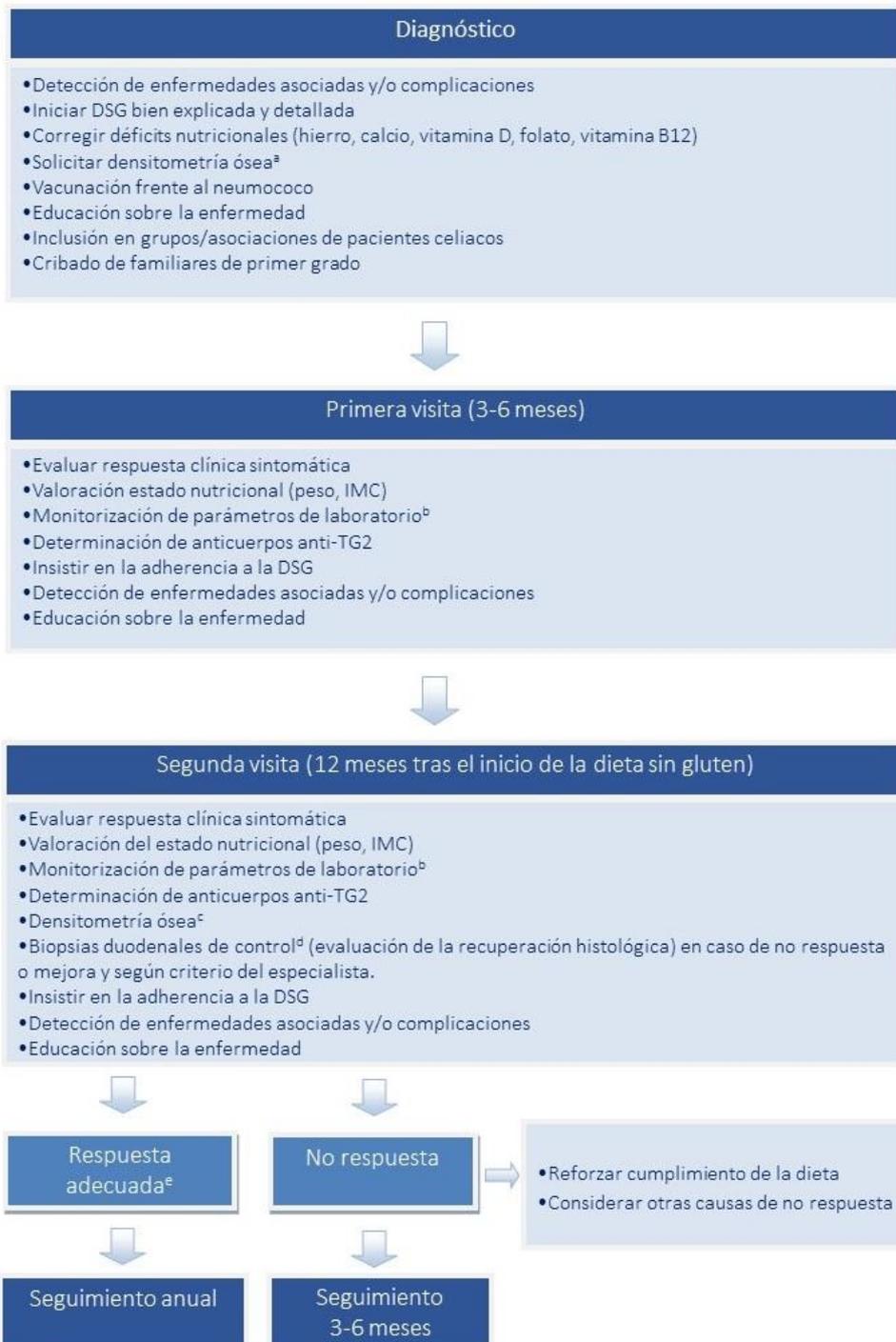
En el adolescente, la transferencia al especialista de adultos, debe realizarse en una época de la vida en la que el paciente presente estabilidad social y emocional, evitando periodos más inestables.

Un proceso de transición, planificado, continuo y con participación de los estamentos médicos, enfermería, dietista-nutricionista, psicólogo, familia y paciente facilita la continuidad asistencial, mejora la confianza del adolescente celiaco y asegura un adecuado seguimiento, mejorando la calidad de vida del paciente en un momento crítico de su vida.

La participación de dietistas-nutricionistas profesionales es de gran importancia en el manejo de la enfermedad a largo plazo y ayuda a que los pacientes sigan una dieta equilibrada, calibrada y nutricionalmente correcta. Así mismo, el abordaje multidisciplinar de la enfermedad garantiza una asistencia más individualizada.

Es de gran utilidad la colaboración desinteresada de las Asociaciones de Celíacos, que ofrecen a padres y pacientes información y asesoramiento sobre cómo llevar a cabo una dieta correcta, a la vez que facilitan una mejor comprensión y adaptación a la enfermedad.

Figura 2. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el adulto



<sup>a</sup> Valorar hormona paratiroidea si hay evidencia de osteopenia.

<sup>b</sup> Laboratorio: Hemograma, pruebas de función hepática y renal, electrolitos, glucosa, proteínas totales, albúmina, hierro, calcio, magnesio, fósforo, folato, vitamina B12. TSH anual en pacientes asintomáticos.

<sup>c</sup> Repetir cada año si se detecta osteoporosis en el momento del diagnóstico o cada 3-5 años si factores de riesgo.

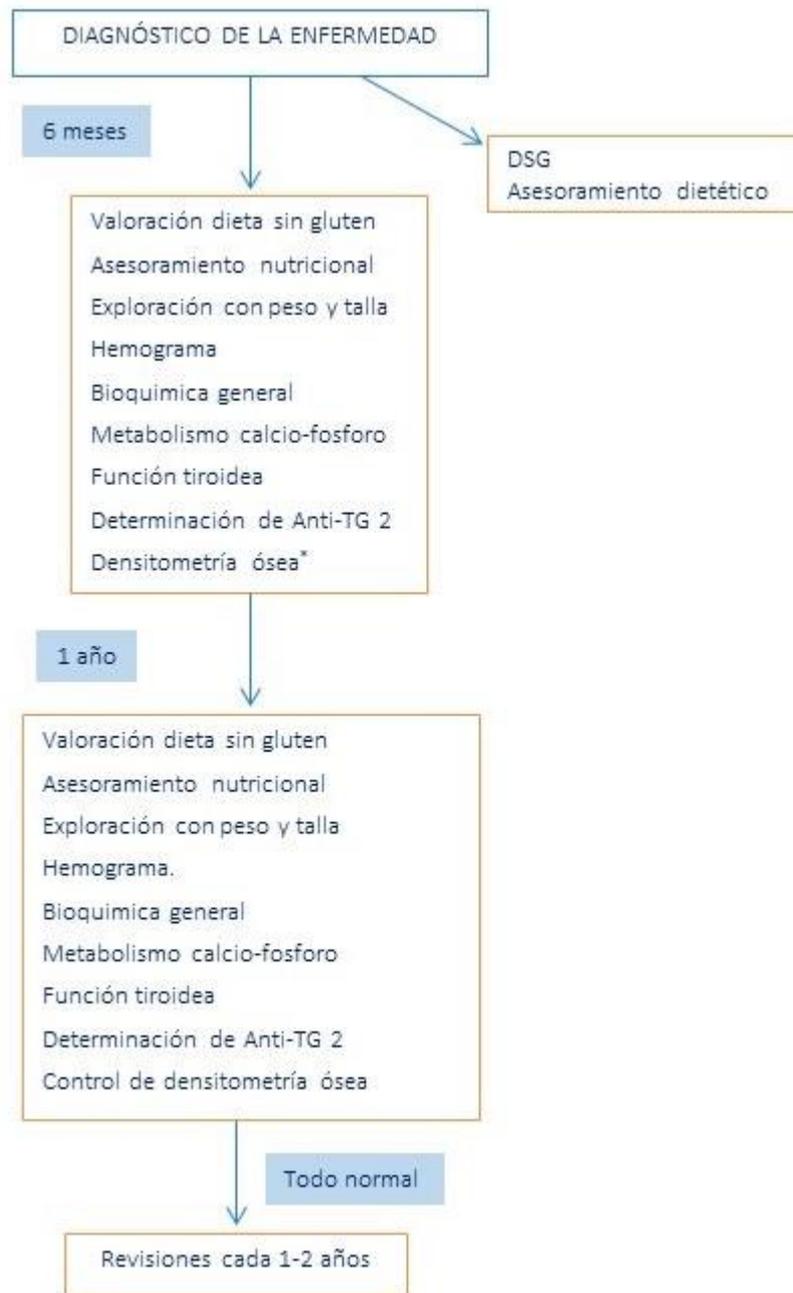
<sup>d</sup> Repetir en 1-2 años tras el inicio de la DSG según respuesta (ver texto).

<sup>e</sup> Respuesta adecuada: Remisión clínica y negativización serológica; No respuesta: Persistencia de los síntomas y/o déficits nutricionales y/o positividad serológica y/o atrofia vellositaria.

Anti-TG2: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2; DSG: dieta sin gluten; IMC: índice de masa corporal; TSH: tirotropina.

Fuente: M.E. Lauret Braña, I. Pérez Martínez, L. Rodrigo Sáez. Seguimiento del paciente celíaco adulto. En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Ergon, Madrid, 2017: 83-93.

Figura 3. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el paciente pediátrico



\* A partir de los 10 años  
Anti-TG 2: anti-transglutaminasa tisular 2; DSG: dieta sin gluten

Fuente: M.J. Martínez Gómez. Seguimiento del paciente pediátrico. En: Polanco Allué I, ed. Enfermedad celíaca: presente y futuro. Ergon, Madrid, 2017: 67-71.

### III.9. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con EC es excelente cuando el diagnóstico se efectúa de forma precoz y el paciente se adhiere a la DSG [250]. Las funciones absorptivas del intestino retornan a la normalidad y ello repercute favorablemente tanto sobre el crecimiento en los niños, como en la mayoría de las manifestaciones clínicas del

adulto. Algunas, como la neuropatía periférica, la ataxia y la osteopenia, no siempre revierten en su totalidad, especialmente cuando el diagnóstico se ha realizado de forma tardía [251,252]. Los pacientes que no son convenientemente diagnosticados y tratados pueden desarrollar complicaciones graves, incluyendo malabsorción, malnutrición y una mayor frecuencia de enfermedades debilitantes y autoinmunes. Se han comunicado tasas de mortalidad entre 1,9 [253] y 3,4 veces [254] superiores entre los pacientes con EC, especialmente entre aquellos que no se adhieren a la DSG. La mortalidad es mayor en los tres primeros años después del diagnóstico, doblando a la observada en la población general. Las causas de mortalidad se relacionan primordialmente con el desarrollo de linfoma no Hodgkin, cáncer del intestino delgado, enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis reumatoide y enfermedades del tejido conectivo), enfermedades alérgicas (asma bronquial), enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, inmunodeficiencias, tuberculosis, neumonía y glomerulonefritis [255]. Ciertamente la EC no es una condición «inocente» y los argumentos para recomendar una DSG de por vida son consistentes [256].

Entre un 10-20% de los niños con EC pueden entrar en un período de latencia desapareciendo los síntomas, los marcadores biológicos y las lesiones histológicas, generalmente coincidiendo con la adolescencia [257,258]. Del mismo modo, algunos de estos casos de aparente intolerancia pueden volver a desarrollar síntomas y lesiones en la edad adulta, sin una razón aparente. Por otro lado, adolescentes asintomáticos que abandonan la DSG, sin presentar síntomas aparentes, pueden presentar, sin embargo, alteraciones hematológicas, marcadores serológicos positivos y lesiones histológicas. Esta evolución, aparentemente silente, a menudo se acompaña de defectos en la mineralización y pérdida de masa ósea que se hacen patentes en la edad adulta [126,259–261]. De ahí la firme recomendación de mantener la adherencia a la DSG aun cuando el paciente manifieste no presentar síntomas relevantes a pesar de transgredir la dieta [262,263]. La mayoría de los pacientes con enfermedad metabólica ósea mejoran la masa ósea tras instaurar la DSG. La mejoría, sin embargo, es menos patente y solo ocurre de forma parcial cuando el diagnóstico se ha efectuado en la edad adulta [124,264–267].

### III.10. Enfermedad que no responde a la dieta sin gluten

El término EC no respondedora a la DSG (ECNR) es una entidad clínica definida por la persistencia de síntomas, signos o anormalidades de laboratorio típicas de EC, a pesar de la adherencia a la DSG, por un periodo comprendido entre 6-12 meses [268,269]. Debe distinguirse entre no respondedores «primarios», -cuando el diagnóstico inicial no se acompaña de un alivio notable de los síntomas tras la DSG-, de aquellos otros que vuelven a presentar síntomas, tras un periodo libre de manifestaciones clínicas, (no respondedores «secundarios»). La proporción de pacientes con ECNR difiere según se trate de formas seropositivas (10%) o seronegativas. En el último grupo, no existen datos procedentes de estudios metodológicamente plausibles, debido, en gran medida, a la falta de una definición clara de los criterios que permiten establecer un diagnóstico fiable de EC en este grupo [154].

El primer paso es siempre revisar los criterios que permitieron establecer la sospecha clínica. A favor de un diagnóstico consistente se citan los siguientes:

- 1) Presencia de signos histológicos compatibles, tras la revisión por un patólogo experto.
- 2) Presencia de antecedentes familiares de 1º grado.
- 3) Coexistencia de otras enfermedades autoinmunes.
- 4) Positividad de los anti-TG IgA (o IgG en casos de déficit de IgA), antiendomiso o frente a anti-DGP, en algún momento en el curso de la enfermedad.
- 5) Presencia de los haplotipos DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 del sistema HLA.

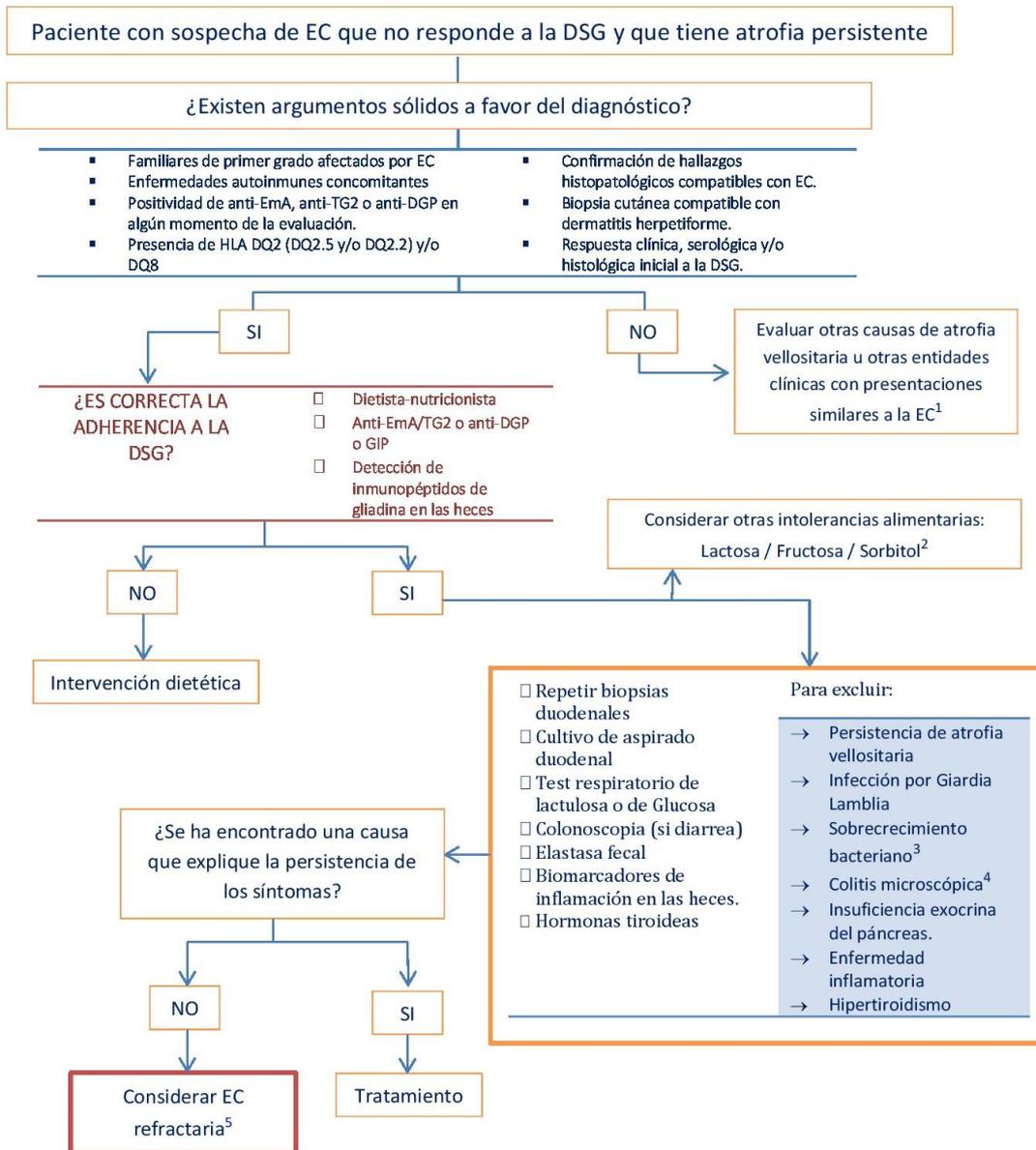
6) Respuesta clínica, serológica y/o histológica inicial a la DSG (criterio aplicable únicamente a no respondedores secundarios).

Todos estos parámetros apoyan fuertemente el diagnóstico. Se debe ser cauteloso, sin embargo, en el grupo de pacientes con sospecha clínica de EC que son seronegativos, especialmente cuando la lesión histológica es una duodenitis linfocítica (Marsh-Oberhuber 1) o una atrofia vellositaria leve (Marsh-Oberhuber 3a). En estos casos, el diagnóstico adquiere mayor fortaleza si se demuestra la presencia de depósitos subendoteliales de transglutaminasa IgA [190,205], un patrón inmunofenotípico característico de EC en un linfograma intraepitelial obtenido por citometría de flujo [187,188,206,270] o la reaparición de lesiones histológicas típicas tras reintroducir el gluten en pacientes que respondieron clínica e histológicamente a la DSG [154].

La falta de respuesta a la DSG en un caso con sospecha clínica bien fundada de EC (ver más arriba) aconseja seguir los siguientes pasos:

- 1) Consideraciones dietéticas: la causa más común de ECNR es la falta de adherencia a la DSG. Con frecuencia se trata de falta de concienciación o de ingestiones inintencionadas [271–273]. De ahí, la importancia del asesoramiento por dietistas-nutricionistas y de Asociaciones de pacientes cuando estos pacientes inician la DSG. Actualmente existen test inmunológicos capaces de detectar péptidos de la gliadina en las heces y orina de personas que han tomado gluten en los días previos [274–276]. Por otro lado, existen pacientes con EC cuyos síntomas dependen además de una intolerancia a disacáridos (lactosa, fructosa y/o sorbitol), aspecto que debe ser adecuadamente investigado para excluir esta posibilidad [277,278].
- 2) Si no logra identificarse una causa dietética, es preceptivo realizar una nueva biopsia duodenal a fin de verificar el resultado de la DSG sobre las alteraciones morfológicas detectadas antes de iniciar la DSG. Existen dos opciones:
  - a. La enteropatía ha curado o ha mejorado de forma notable: en tales casos, la DSG ha mejorado la lesión histológica y probablemente existe una condición asociada que justifica la persistencia de los síntomas. Las más frecuentemente observadas son el SBI [279,280], alergias alimentarias, la insuficiencia exocrina del páncreas [281], la colitis microscópica (hasta 50 veces más frecuente entre la población de celíacos comparados con la población general) [282] y el propio SII. Estas posibilidades etiológicas deben ser adecuadamente exploradas, incluyendo la realización de una colonoscopia con toma de biopsias escalonadas, cuando la diarrea es un síntoma predominante. Si se demuestra alguna de las condiciones clínicas mencionadas debe ser adecuadamente tratada (rifaximina en el SBI, enzimas pancreáticas si existe insuficiencia exocrina del páncreas o budesonida en la colitis microscópica, respectivamente).
  - b. La enteropatía no ha mejorado: en esta situación es obligado consultar con un patólogo experto para excluir otras causas conocidas de atrofia vellositaria [197], a la vez que considerar entidades como la atrofia vellositaria inducida por fármacos (olmesartán, candesartán) [208,209], SBI [279,280], infestaciones parasitarias (*Giardia Lamblia* puede ser investigada en el jugo duodenal aprovechando el procedimiento de la endoscopia, si la determinación del antígeno de *Giardia* en heces ha sido negativo) [283,284]; enteropatía autoinmune [285,286] y enfermedad de Crohn [287,288], entre otros. Si la investigación de estas causas de enteropatía es negativa, el clínico debe plantearse la posibilidad de una ECR [289,290]. El lector puede consultar un algoritmo de actuación en la Figura 4.

Figura 4. Algoritmo de actuación ante el paciente con sospecha de enfermedad celiaca que no responde a la dieta sin gluten



1. La reevaluación histopatológica debe ser llevada a cabo por patólogos expertos a fin de revisar el diagnóstico etiológico y excluir otras causas de atrofia vellositaria: enfermedad de Whipple, enteropatía autoinmune, parasitosis, mastocitosis, abetalipoproteinemia, enfermedad de Crohn, hipogammaglobulinemia, vasculitis, amiloidosis, enfermedad del injerto contra el huésped. Considerar siempre la posibilidad de atrofia vellositaria relacionada con fármacos (olmesartán).
2. La intolerancia a azúcares puede explicar síntomas persistentes con o sin atrofia de vellosidades.
3. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es causa de enteritis linfocítica y atrofia vellositaria focal y parcheada.
4. La colitis microscópica es 50 veces más frecuente entre los pacientes con enfermedad celiaca.
5. Distinguir tipo 1 y 2 (aplicar técnicas de inmunohistoquímica, linfogramas intraepiteliales por citometría de flujo o análisis molecular para la identificación de poblaciones linfocitarias aberrantes).

Anti-EMA: anticuerpos antiendomiso; anti-TG2: anti-transglutaminasa tisular tipo 2; anti-DGP: anti-peptidos de gliadina desaminada; DSG: dieta sin gluten; EC: enfermedad celiaca; GIP: Polipéptido inhibidor gástrico; HLA: antígeno leucocitario humano

Fuente: Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease. J Gastrointestin Liver Dis. 2012;21(2):197-203.

### III.11. Enfermedad celíaca refractaria

La ausencia de respuesta clínica e histológica al menos 12 meses desde el inicio de una DSG una vez asegurada su correcta adherencia, define el concepto de refractariedad en la EC [115,291,292]. Su desarrollo se ha descrito tanto desde el momento del diagnóstico (primaria) como tras años de evolución de una enfermedad adecuadamente tratada (secundaria) y su causa hoy por hoy se desconoce. El cumplimiento estricto de la DSG es una condición imprescindible para poder establecer un correcto diagnóstico de ECR, y la ingesta continuada de gluten, frecuentemente inadvertida, es la principal causa de “pseudorefractariedad” en los pacientes con EC. Es necesario, así mismo, descartar otros diagnósticos diferenciales – inmunodeficiencia variable común, enteropatía autoinmune, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn duodenal o enteropatía por olmesartán – así como procesos concomitantes relacionados con la ausencia de una adecuada respuesta clínica a la DSG, incluyendo el déficit de disacaridasas, el SBI, la colitis microscópica asociada o incluso el SII, entre otros (ver apartado III.7. Diagnóstico diferencial). Por otra parte, es conocido el desarrollo de una respuesta histológica tardía a la DSG, especialmente en pacientes con mayor gravedad de las lesiones en el momento del diagnóstico [293].

El diagnóstico de ECR es, por tanto, de exclusión, y su frecuencia es menor del 10% en la mayoría de las series publicadas [291,292]; incluso esta cifra parece estar sobreestimada, teniendo en cuenta la dificultad de asegurar una completa retirada del gluten de la dieta, y el origen en centros de referencia de los estudios publicados. La mayoría de los pacientes son mujeres diagnosticadas en la edad adulta, siendo una complicación extremadamente infrecuente en niños. La ECR se caracteriza, desde el punto de vista histológico, por la persistencia de atrofia vellositaria – en general grave – y de LIE en las biopsias intestinales. En función de las características inmunofenotípicas de esta población de LIE intestinales, evaluada mediante citometría de flujo y PCR, la ECR se clasifica en dos tipos: 1) ECR tipo I, en la que el inmunofenotipo de marcadores de superficie de los LIE es similar al de los pacientes celíacos que ingieren gluten, y muestran, mediante PCR, un reordenamiento policlonal de los genes que codifican las cadenas del TCR; desde el punto de vista clínico está caracterizada por el desarrollo de un síndrome malabsortivo progresivo y, a menudo, grave; 2) ECR tipo II, caracterizada por la expansión clonal de una población aberrante de LIE, que muestran una pérdida de marcadores de superficie (CD3, CD4 y CD8), y un reordenamiento monoclonal de las cadenas del TCR. La progresión de ECR tipo I a tipo II parece ser un fenómeno poco frecuente. Ésta última se considera una entidad preneoplásica – incluso se ha sugerido que se trata de un linfoma de bajo grado – asociada al ulterior desarrollo de linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (EATL) (ver más abajo), por lo que en el protocolo diagnóstico de la ECR es esencial descartar esta complicación mediante técnicas de imagen seccionales – incluyendo tomografía por emisión de positrones, en caso necesario – así como mediante cápsula endoscópica y/o enteroscopia de doble balón.

La etiopatogenia de la ECR continúa siendo, en gran parte, desconocida, aunque resulta atractiva la hipótesis de una exposición antigénica mantenida como principal determinante. La homocigosis de HLA DQ2, asociada a una mayor susceptibilidad al gluten, podría constituir un factor de riesgo [294]. Se ha descrito un patrón de citoquinas diferente en la ECR tipo I – con un incremento de la expresión del TNF  $\alpha$ , que el observado en la EC activa que responde a la DSG). La IL-15, por su parte, parece desempeñar un papel central en la acumulación de LIE aberrantes – que muestran citotoxicidad directa frente a las células epiteliales intestinales – en la ECR tipo II [95].

#### III.11.1. Yeyunoileitis ulcerativa

Se trata de un término anatomopatológico clásico que constituye una de las expresiones fenotípicas de la ECR – especialmente de la tipo II – y que se caracteriza por la aparición de úlceras y estenosis inflamatorias a lo largo de todo el intestino delgado (no sólo en el yeyuno, como se describió inicialmente). La yeyunoileitis ulcerativa se asocia a un elevado riesgo de EATL, y resulta incluso cuestionable su existencia independiente de éste último [292]. El

dolor abdominal, en relación con cuadros suboclusivos u obstrucción franca, es el síntoma más característico de esta complicación, que también puede manifestarse en forma de enteropatía pierde-proteínas. La hemorragia y la perforación son, así mismo, complicaciones clínicas descritas en los pacientes con yeyunitis ulcerativa, una entidad que requiere frecuentemente un abordaje quirúrgico.

### III.11.2. Esprúe colágeno

El diagnóstico, poco habitual, del esprúe colágeno se basa en la demostración de la presencia de una banda de colágeno subepitelial mayor de 10  $\mu\text{m}$  en el estudio histológico del intestino delgado. No está claro que se trate de una entidad diferente a la EC o a una complicación de la misma, que se manifiesta – desde el punto de vista clínico – en forma de refractariedad, habiéndose descrito incluso su asociación ocasional a EATL. El depósito de colágeno subepitelial se debe a la sobreexpresión – de causa desconocida – de genes profibrogénicos (colágeno tipo I, TIPM-1) en miofibroblastos de la lámina propia intestinal [295]. El esprúe colágeno puede manifestarse clínicamente, también, en forma de enteropatía pierde-proteínas. El depósito subepitelial de colágeno en el intestino delgado ha sido descrito en pacientes con enteropatía por olmesartán.

### III.11.3. Tratamiento de la ECR

Hasta la fecha, no existen estudios clínicos controlados que hayan sido específicamente diseñados para evaluar la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas de la ECR. Los algoritmos terapéuticos de esta complicación se basan en series de casos que, en general, incluyen pocos pacientes [296].

En primer lugar, y como medida obvia y fundamental, debe asegurarse un adecuado cumplimiento de la DSG. La detección de péptidos derivados del gluten en heces u orina [275,276] se postula como una estrategia prometedora en la monitorización estrecha del cumplimiento de la DSG, y cualquier estudio futuro – epidemiológico, patogénico o terapéutico – en ECR debe incluir algún método como los mencionados para descartar la ingesta subrepticia de gluten. Tras una evaluación rigurosa del estado nutricional, el soporte nutricional artificial es una medida fundamental en los pacientes con ECR.

El tratamiento de la ECR tipo I, a día de hoy, debe estar dirigido principalmente a mejorar la situación clínica del paciente. Los esteroides sistémicos [291], a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente, constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico en la ECR tipo I, aunque las tasas de respuesta histológica son significativamente menores que las de respuesta clínica, y la corticodependencia es un fenómeno habitual. Recientemente se ha descrito la posibilidad de utilizar esteroides sistémicos de acción tópica, como la budesonida, prescindiendo de su cubierta entérica para permitir su acción desde los segmentos más proximales del intestino delgado [297]. En los frecuentes casos de corticodependencia, la azatioprina – a las mismas dosis que en la enfermedad inflamatoria intestinal, i.e. 2,5 mg/kg/día – es el fármaco más empleado [298,299]. Se han publicado, así mismo, series cortas de casos tratados con otros inmunomoduladores de uso común en la enfermedad inflamatoria intestinal como el metotrexato, la ciclosporina o el infliximab.

En el caso de la ECR tipo II – cuyo objetivo terapéutico es, además de la remisión clínica, la eliminación precoz del clon de LIE aberrantes con el fin de disminuir el riesgo de EATL – se han ensayado, siempre en series de casos muy pequeñas, quimioterápicos de empleo habitual en neoplasias hematológicas como la cladribina [300], el alemtuzumab [301], así como el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras quimioterapia de condicionamiento [302].

### III.11.4. Complicaciones

El curso clínico de la ECR tipo II – con una supervivencia de en torno al 50% a los 5 años – está determinado principalmente por el marcado incremento de riesgo de EATL, un subtipo de neoplasia linfóide de curso clínico agresivo y pésimo pronóstico. Aunque representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin, su asociación a EC ha

dado lugar a un creciente interés en el estudio de su patogenia, diagnóstico precoz y tratamiento; su aparición en ausencia de EC es extraordinaria. La acumulación de linfocitos T intraepiteliales aberrantes constituye el primer paso en la patogénesis de este tumor, en un proceso en el que la sobreexpresión de IL-15 en la superficie de las células epiteliales intestinales parece desempeñar un papel relevante. El EATL se localiza preferentemente en el yeyuno, en forma de lesiones ulcerosas macroscópicas circunferenciales sin la formación, a diferencia de los linfomas de tipo B, de grandes masas tumorales; sin embargo, en un 70% de los pacientes la enfermedad es multifocal. Histológicamente aparecen acúmulos de células linfoides de pequeño tamaño que forman agrupaciones intraepiteliales. El tratamiento de estos pacientes se basa en una combinación de cirugía y quimioterapia; con el tratamiento quirúrgico se pretende la extirpación de la máxima cantidad de tumor y evitar complicaciones como la obstrucción, la hemorragia, o la perforación intestinal; el régimen quimioterápico más utilizado posteriormente es el CHOP (abreviatura del nombre de una quimioterapia combinada que se usa para tratar el linfoma no Hodgkin y que está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer), habiéndose descrito una tasa de respuesta en torno al 58% con una tasa de remisión completa precoz del 42%, asociada sin embargo a una frecuencia de recidiva casi universal [303]. Recientemente ha sido descrito el tratamiento quimioterápico combinado mediante ifosfamida, etopósido y epirubicina, seguido de metotrexato a altas dosis y, posteriormente, de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en 6 pacientes, 4 de los cuales se mantenían en remisión tras un tiempo de seguimiento que oscilaba entre 1,8 y 4,3 años [304].

### III.12. Enfermedad celíaca y malignidad

Las complicaciones de la EC suelen ocurrir en pacientes adultos (en algunos casos es su forma de manifestación inicial), tras muchos años de evolución y, generalmente, en sujetos que no han seguido adecuadamente la DSG [305].

Existen muchos datos en la literatura que evidencian la relación entre EC y determinadas neoplasias, especialmente gastrointestinales. Probablemente se deba a que el proceso inflamatorio principalmente localizado en intestino delgado, podría extenderse a todo el tubo digestivo debido a su origen autoinmune [306]. Así, se ha descrito un incremento en la incidencia de ciertos tipos de cánceres: linfomas no Hodgkin y linfomas de células T (clásicamente asociado a la EC), el adenocarcinoma de intestino delgado, el carcinoma orofaríngeo y esofágico [307]. Existe controversia en la relación entre la EC y el cáncer de tiroides [308,309]. Igualmente, existen estudios que relacionan EC y cáncer de colon y otros recientemente publicados que no lo relacionan [310]. No existe asociación con el cáncer de pulmón [311], ni con el de próstata [312].

En un estudio italiano [305] se demuestra que el cociente estandarizado específico para celíacos es del 4,7 para el linfoma no-Hodgkin, 26 para el adenocarcinoma de intestino delgado, 10 para el linfoma Hodgkin y 3 para el cáncer del estómago, comparado con la población general. Y en un metaanálisis que analiza 17 estudios [313] se confirma la relación entre EC y cáncer de esófago con una *odds ratio* (OR) de 3,72 (IC 95%: 1,90-7,28) y con el adenocarcinoma de intestino delgado con una OR de 14,41 (IC 95%: 5,53-37,60). No se encuentra asociación con los cánceres de colon, gástrico o pancreático.

Existen evidencias que demuestran una relación entre la ausencia de DSG, atrofia vellositaria mantenida y el desarrollo de neoplasia intestinal. En este sentido, varios estudios publicados recientemente han documentado un aumento del riesgo de los procesos linfoproliferativos en los pacientes celíacos de 2,82 (IC 95%= 2,36 – 3,37) [314], y del linfoma no Hodgkin con una OR de 2,6 (IC 95%: 1,4-4,9) [315] quedando patente que el riesgo se incrementa claramente en los pacientes celíacos que no se adhieren bien a la DSG y que no se detecta riesgo entre los celíacos latentes o silentes.

No está aún claro el origen de la vinculación del adenocarcinoma de intestino delgado con la EC si bien se ha visto relacionado con la inestabilidad de los microsatélites, mutaciones del gen KRAS y con una edad mayor [316]. En el caso de los cánceres de esófago y orofaríngeo, tampoco se ha comprobado el mecanismo que origina la neoplasia, aunque hay autores que lo relacionan con la alteración de la motilidad, el reflujo gastroesofágico o la esofagitis [313].

Finalmente, en una cohorte muy amplia de pacientes, concretamente 4.732 celíacos comparados con un grupo control de sujetos sanos (23.620) se observó una mayor mortalidad con un riesgo relativo de 1,39 (95% IC: 1,13-1,51) a favor de los celíacos frente al grupo control y un riesgo relativo de 1,29 para la aparición de neoplasias (95% IC: 1,06-1,55) [317].

En definitiva, de acuerdo a todo lo publicado, se puede decir que el riesgo general de aparición de tumores malignos apenas está aumentado en los pacientes celíacos [318], aunque es importante la vigilancia de los procesos linfoproliferativos en los pacientes recién diagnosticados, de diagnóstico tardío, de mayor edad y que no cumplen la DSG. En este sentido, la enteroscopia [319] y la cápsula endoscópica [320] se han mostrado muy útiles para la identificación de lesiones.

# IV. Protocolo de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca

## IV.1. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria

La historia clínica y el examen físico son la piedra angular para orientar el diagnóstico en el ámbito de la Atención Primaria. Éste debe sustentarse en el conocimiento de los distintos patrones de presentación de la enfermedad, además de la pertenencia a grupos de riesgo en función de cada paciente.

El índice de sospecha clínica para la EC sigue siendo bajo, especialmente en la población adulta. La presentación clásica en forma de diarrea crónica con clínica de malabsorción es inusual, siendo más frecuente la presencia de síntomas poco específicos (ver listado I).

La probabilidad de padecer EC aumenta en determinados grupos de riesgo (ver listado II). El conocimiento de estos grupos de riesgo es importante dado que un estudio serológico negativo no siempre excluye con seguridad la enfermedad.

### IV.1.1. Sospecha clínica

Ante la sospecha clínica, y después de confirmarse un patrón de dieta con gluten, debe solicitarse una determinación de anti-TG de clase IgA, así como los niveles plasmáticos de IgA sérica total. No es excepcional encontrar un déficit de esta inmunoglobulina en la población de celíacos.

Los marcadores serológicos (anti-TG) resultan de elección para iniciar el despistaje de los pacientes con mayor probabilidad de presentar EC. Una serología negativa no permite excluir el diagnóstico de EC (de hecho, una proporción de pacientes con EC, que presentan formas histológicas leves e incluso con atrofia de vellosidades, no expresan anti-TG en el suero).

### IV.1.2. Serología positiva

La sensibilidad de la serología es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, ante la presencia de síntomas sugestivos y anticuerpos positivos, se debe derivar a un especialista en aparato digestivo o a un gastroenterólogo pediátrico.

### IV.1.3. Serología negativa

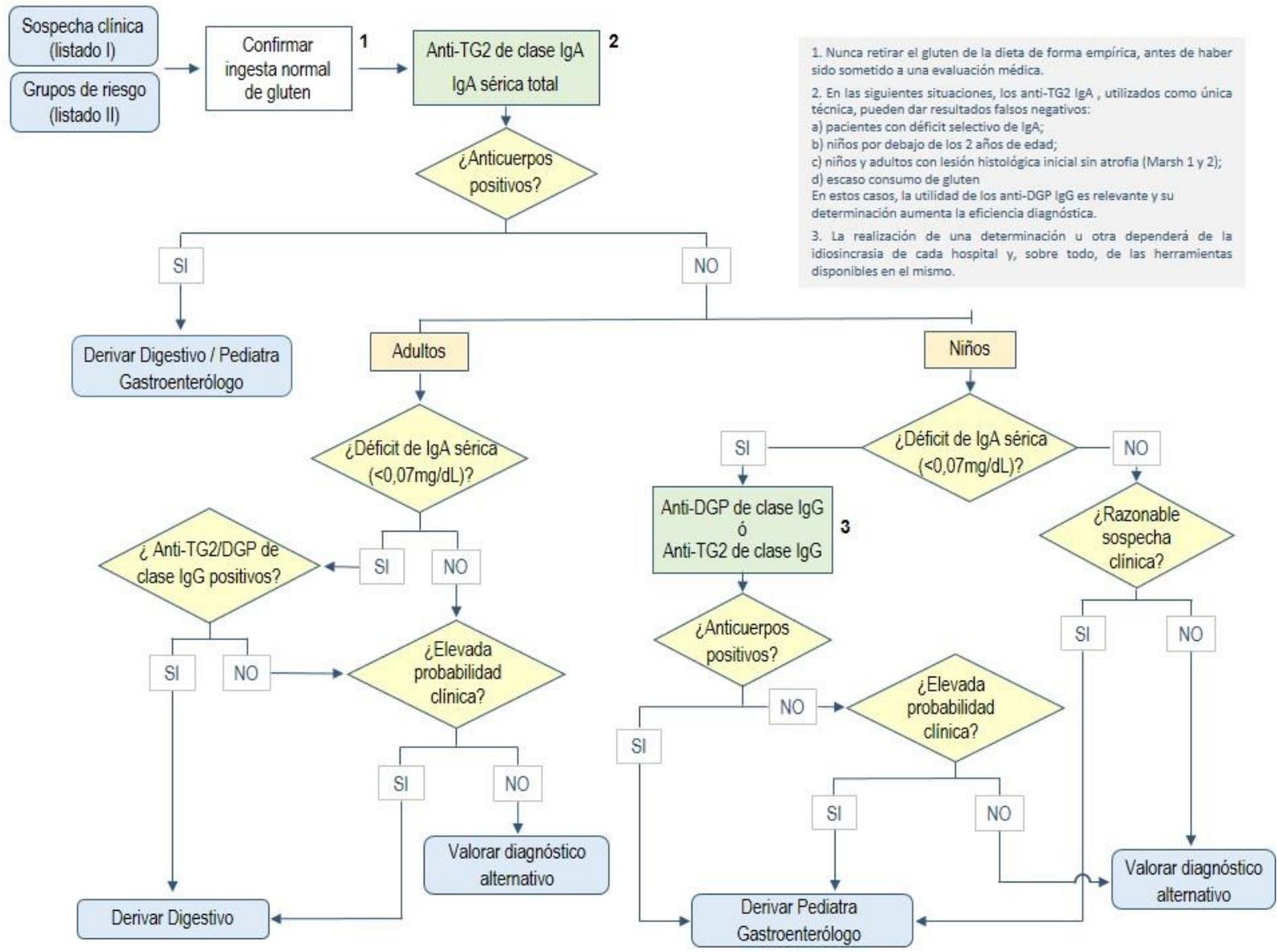
Antes de considerar una serología negativa, debe tenerse en cuenta que algunos pacientes celíacos poseen un déficit de IgA y ello puede condicionar un “falso negativo” en la determinación de anti-TG. Además, los niños menores de dos años pueden padecer una inmunodeficiencia transitoria que condicione también esta situación. Hoy en día, algunos pacientes han suprimido voluntariamente la ingesta de gluten, lo que puede propiciar un falso resultado negativo. Este aspecto debe ser tenido en firme consideración y ofrecer al paciente una reexposición al gluten (prueba de provocación) consistente en la administración de 8-10 g de gluten diarios (equivalente a 4 rebanadas de pan tipo baguette) durante un periodo no inferior a 3-4 semanas, antes de repetir la serología. Cuando esto ocurre en la edad pediátrica, se indica reintroducir una alimentación variada que contenga gluten y repetir la serología a los 2-3 meses.

En pacientes adultos, ante una serología negativa, que además cursa con déficit de IgA sérica, se debe solicitar anti-TG2 de tipo IgG o anti-DGP de tipo IgG. Sólo en caso negativo se validará definitivamente la serología como negativa. No obstante, a pesar de este resultado, si el paciente cuenta con una elevada probabilidad clínica, especialmente

en grupos de riesgo, sería conveniente derivar al especialista en aparato digestivo. Ante la presencia de anti-TG2 de tipo IgG, derivar igualmente al especialista.

En pacientes pediátricos, ante una serología negativa, que además cursa con déficit de IgA sérica, se debe solicitar anti-TG2 de tipo IgG y anti-DGP de tipo IgG. Sólo en caso negativo, se validará definitivamente la serología como negativa. Sin embargo, a pesar de este resultado, si el paciente cuenta con una elevada probabilidad clínica, especialmente en grupos de riesgo, sería conveniente derivar al pediatra gastroenterólogo. Ante la presencia de anti-TG2 de tipo IgG ó anti-DGP de tipo IgG, derivar igualmente al especialista.

# ALGORITMO I. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria



1. Nunca retirar el gluten de la dieta de forma empírica, antes de haber sido sometido a una evaluación médica.

2. En las siguientes situaciones, los anti-TG2 IgA, utilizados como única técnica, pueden dar resultados falsos negativos:  
 a) pacientes con déficit selectivo de IgA;  
 b) niños por debajo de los 2 años de edad;  
 c) niños y adultos con lesión histológica inicial sin atrofia (Marsh 1 y 2);  
 d) escaso consumo de gluten  
 En estos casos, la utilidad de los anti-DGP IgG es relevante y su determinación aumenta la eficiencia diagnóstica.

3. La realización de una determinación u otra dependerá de la idiosincrasia de cada hospital y, sobre todo, de las herramientas disponibles en el mismo.

## IV.2. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Especializada

Cuando los marcadores séricos son positivos, o bien siendo negativos existe una probabilidad clínica alta de sospecha de EC, se debe derivar el paciente al pediatra gastroenterólogo o al especialista en aparato digestivo según su edad.

### IV.2.1. Actitud a seguir

El especialista valorará, atendiendo a la historia clínica y el examen físico, la posible sospecha de EC. En primera instancia, deberá repetir una determinación de anti-TG, y confirmar que los niveles plasmáticos de IgA sérica total son normales, además de corroborar la existencia de un patrón de dieta con gluten.

### IV.2.2. Serología positiva

En pacientes adultos, ante la presencia de una serología positiva, se debe indicar una biopsia del duodeno.

En pacientes pediátricos, ante la presencia de clínica del espectro celíaco y serología positiva, se deberá valorar la cifra de anti-TG2 IgA. Si la cifra de anti-TG2 IgA es 10 veces inferior al valor de corte, se hace necesario realizar una biopsia duodenal. En cambio, si el valor de anti-TG IgA es superior a 10 veces el valor de corte, se deberían solicitar tres pruebas adicionales: a) una segunda determinación de anti-TG IgA; b) un estudio genético que determine si están presentes los heterodímeros de riesgo HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o HLA DQ8; c) y un estudio de anti-EmA. Si estas tres pruebas resultan positivas, puede establecerse un diagnóstico de EC sin necesidad de biopsia. No obstante, la presunción diagnóstica precisa la confirmación de una respuesta clara y satisfactoria a la DSG. En caso de resultados negativos ante alguna de estas solicitudes, se debe realizar finalmente la biopsia para considerar el diagnóstico de EC.

En cualquier caso, a fin de evitar errores, cada laboratorio debe definir su punto de corte para establecer la indicación de biopsia duodenal.

### IV.2.3. Serología negativa

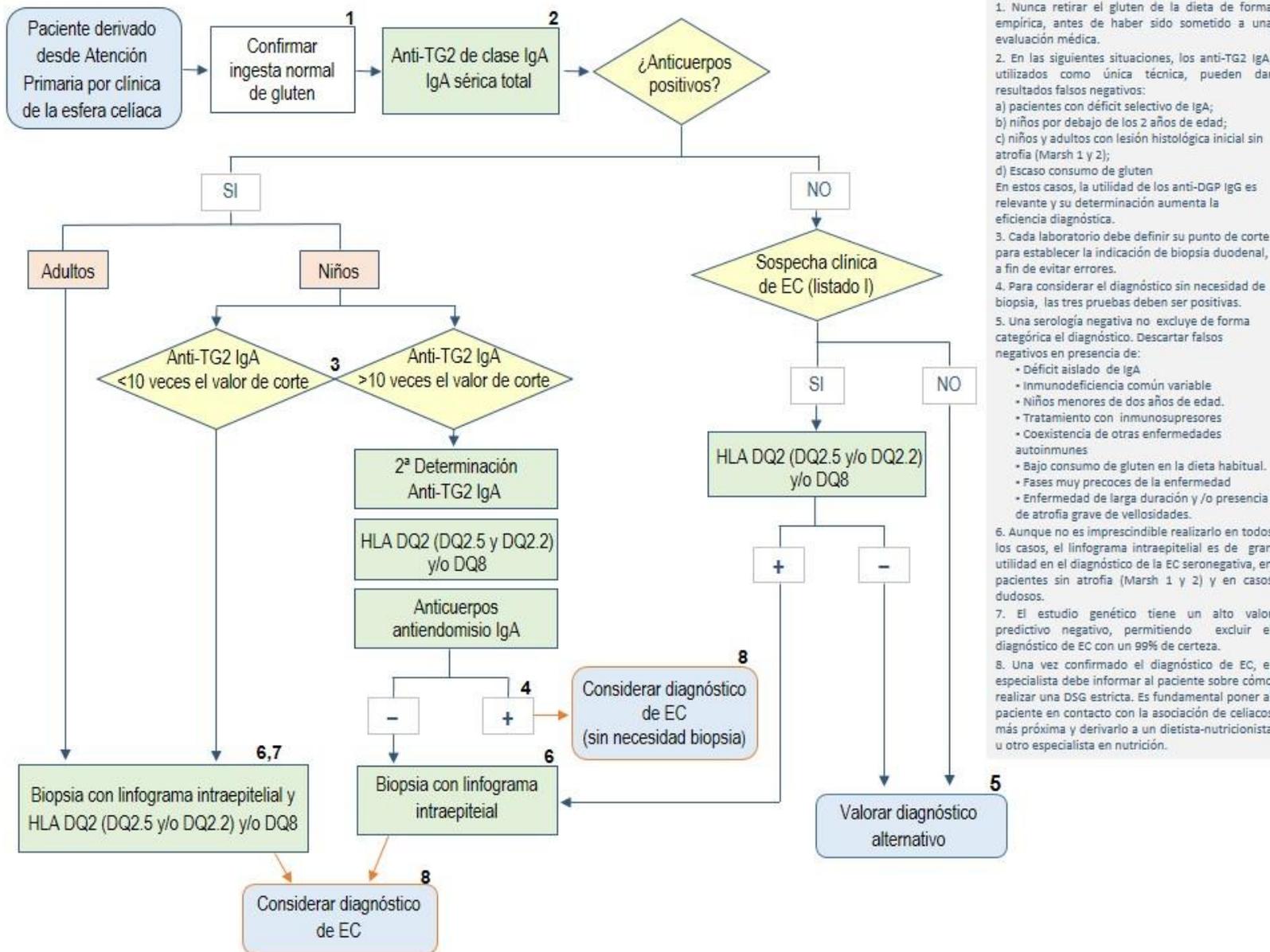
Un resultado negativo de la serología en un paciente con sospecha fundada de EC representa un desafío clínico ya que un porcentaje variable de pacientes con EC (2-15%) pueden ser seronegativos por diferentes razones (ver comentario asociado al algoritmo). Una vez excluido el déficit de IgA, la toma de inmunosupresores o la supresión voluntaria del gluten de la dieta (causas evidentes de seronegatividad), el protocolo a seguir difiere en función de la disponibilidad o no de pruebas avanzadas.

La detección de un linfograma intraepitelial con patrón celíaco por citometría de flujo o la demostración de depósitos subepiteliales de IgA-tTG por inmunofluorescencia en un paciente con un haplotipo HLA de riesgo apoya un diagnóstico de EC aunque el resultado de la serología sea negativa. Si no se dispone de estas técnicas, la confirmación del diagnóstico comporta un proceso más largo y un mayor consumo de recursos ya que el diagnóstico definitivo requiere el cumplimiento de las siguientes condiciones: 1) Respuesta sintomática e histológica a la DSG (la resolución histológica puede tardar entre 1-2 años); 2) En casos dudosos, verificar la recidiva de los síntomas y de las lesiones tras una prueba de provocación. Ello obedece a que se han documentado casos de atrofia vellositaria que revierten de forma espontánea sin ninguna restricción dietética [321]. En tales casos, solo una prueba de provocación proporciona una evidencia clara a favor del diagnóstico al establecer una relación causal y definitiva, entre la reexposición y la recidiva. Las pruebas avanzadas mencionadas (p. ej. linfogramas) no resultan coste-efectivas si el test genético es negativo, ya que la EC queda prácticamente descartada.

#### IV.2.4. Actitud tras el diagnóstico

Tras el diagnóstico de EC, se debe informar al paciente sobre cómo realizar un adecuado seguimiento de una DSG estricta. En estos casos, es fundamental la derivación del paciente a un dietista-nutricionista u otro especialista en nutrición y ponerlo en contacto con la asociación de celíacos más próxima, de manera que se asegure una correcta adecuación terapéutica a la DSG.

ALGORITMO II. Secuencia de actuación diagnóstica de la EC en Atención Especializada



Listado I. Síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes, según edad de presentación, que obligan a considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca

| Clínica                       | Síntomas  | Signos y alteraciones analíticas  |
|-------------------------------|---|---|
| <b>Niño pequeño</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Falta de apetito</li> <li>• Náuseas, vómitos</li> <li>• Dolor abdominal recurrente</li> <li>• Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta</li> <li>• Laxitud</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Apatía</li> <li>• Introversión, tristeza</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrición/Malabsorción</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Hipotrofia muscular</li> <li>• Retraso póntero-estatural</li> <li>• Anemia ferropénica o déficit de hierro</li> <li>• Hipoproteinemia y/o hipocalcemia y/o hipoprotrombinemia</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> <li>• Otra bioquímica hepática anormal sin explicación</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Fatiga crónica</li> <li>• Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis</li> <li>• Defectos en el esmalte dental</li> </ul>                                     |
| <b>Niño mayor/adolescente</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas o vómitos</li> <li>• Astenia, fatiga crónica</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Menarquia retrasada y/o retraso puberal</li> <li>• Irregularidades menstruales o amenorrea</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Hábito intestinal irregular</li> <li>• Distensión abdominal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia ferropénica</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Aftas orales, hipoplasia del esmalte</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Debilidad muscular, calambres</li> <li>• Artritis, fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis</li> <li>• Queratosis folicular</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Fatiga crónica</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> <li>• Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis</li> </ul>  |
| <b>Adulto</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Dolor abdominal recidivante postprandial</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Síntomas que simulan SII</li> <li>• Vómitos recidivantes sin causa aparente</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales)</li> <li>• Parestesias, tetania</li> <li>• Infertilidad, abortos recurrentes, amenorrea</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Astenia, fatiga crónica</li> <li>• Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia</li> <li>• Esteatorrea</li> <li>• Distensión abdominal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrición con o sin pérdida de peso</li> <li>• Edemas periféricos</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Miopatía proximal</li> <li>• Anemia ferropénica sin explicación</li> <li>• Hipoesplenismo</li> <li>• Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven)</li> <li>• Aftas bucales recidivantes</li> <li>• Descenso de albúmina sérica</li> <li>• Disminución del tiempo de protrombina</li> <li>• Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (no explicada)</li> <li>• Hipertransaminasemia inexplicada</li> </ul> |

IIS: síndrome de intestino irritable

**Listado II. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca**

**Familiares asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca.**

**Pacientes con enfermedades asociadas:**

| <i>Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:</i>  | <i>Trastornos neurológicos y psiquiátricos:</i>   | <i>Otras asociaciones:</i>  |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus tipo I.</li> <li>• Tiroiditis autoinmune.</li> <li>• Déficit selectivo de IgA.</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal.</li> <li>• Síndrome de Sjögren.</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Enfermedad de Addison.</li> <li>• Nefropatía por IgA.</li> <li>• Hepatitis crónica autoinmune.</li> <li>• Cirrosis biliar primaria.</li> <li>• Artritis reumatoide.</li> <li>• Psoriasis, vitíligo y alopecia areata.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía progresiva.</li> <li>• Síndromes cerebelosos.</li> <li>• Demencia con atrofia cerebral.</li> <li>• Leucoencefalopatía.</li> <li>• Epilepsia con calcificaciones.</li> <li>• Esquizofrenia.</li> <li>• Neuropatía periférica o ataxia.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Down (12%).</li> <li>• Síndrome de Williams.</li> <li>• Síndrome de Turner.</li> <li>• Fibrosis quística.</li> <li>• Enfermedad de Hartnup.</li> <li>• Cistinuria.</li> <li>• Colitis microscópica.</li> <li>• Cardiomiopatía.</li> <li>• Fibromialgia.</li> </ul> |

IgA: Inmunoglobulina A

## V. Aplicabilidad del Protocolo

Se identifican las siguientes barreras y facilitadores potenciales para la implementación del presente Protocolo:

- Necesidad de planificar actividades formativas dirigidas a los médicos de atención primaria con el objetivo de difundir y consolidar el conocimiento sobre los síntomas, signos y grupos de riesgo que obligan a considerar el diagnóstico de EC.
- Necesidad de programación de consultas en atención primaria para control de los síntomas, vacunaciones recomendadas etc.
- Necesidad de un protocolo de derivación a un dietista-nutricionista u otros especialistas en nutrición para control de la DSG y programación de una dieta optimizada.
- Necesidad de programación de consultas periódicas en atención especializada, con cuidados semejantes a: niños, adolescentes, su transición a especialistas de adultos y a pacientes adultos.
- Necesidad de apoyo psicológico a los pacientes para una mejor comprensión de la enfermedad y garantizar la integración en la vida social.
- Para mejorar el grado de adherencia a la dieta, es necesaria una formación inicial de pacientes y familiares.
- Es necesario favorecer la implantación de técnicas que refuerzan el diagnóstico, tales como citometría de flujo con linfograma intraepitelial de la biopsia duodenal que permite el estudio de las subpoblaciones de LIE en la mucosa, detección de depósitos de IgA TG2 subepiteliales y alrededor de los vasos en la lámina propia, etc.

Además, las siguientes medidas podrían favorecer la correcta aplicación del presente Protocolo:

- Es necesario contar más con las asociaciones de celíacos, fundamentales a la hora de ofrecer apoyo y asesoramiento a padres, familiares y pacientes, además de un seguimiento dietético y nutricional adecuado, con información y documentación actualizada sobre la legislación relativa al etiquetado de productos sin gluten y listados de alimentos sin gluten verificados, restaurantes y obradores con una correcta oferta sin gluten, y todo de tipo de acciones encaminadas a normalizar el día a día de los pacientes.
- Se deben tomar las medidas pertinentes para evitar sensaciones de aislamiento, de temor constante ante la contaminación con gluten o de dificultades para desarrollar actividades de ocio en condiciones de igualdad con otras personas no celíacas.

## VI. Propuesta de indicadores de evaluación

A continuación, se relacionan y describen los indicadores propuestos por el grupo de trabajo para medir la adherencia o implementación del Protocolo, clasificados según el tipo de indicador (estructura, proceso o resultado), la dimensión de la calidad que abordan y el nivel asistencial susceptible de aplicación (Atención Primaria y/o Especializada). Es importante tener presente que los indicadores son una propuesta y sólo constituyen una aproximación. Al tratarse de medidas cuantitativas, si se obtienen con periodicidad permiten analizar su evolución en el tiempo (monitorización) [28]. El propósito de los autores no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todos los indicadores propuestos. Por el contrario, se pretende proporcionar una herramienta a los clínicos y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención. Los responsables de la evaluación del impacto del Protocolo y de la atención a los pacientes deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador.

| Tipo de indicador | Nombre del indicador   | Dimensión de la calidad | Nivel asistencial* |
|-------------------|--|-------------------------|--------------------|
| Proceso           | Nº de determinaciones de anticuerpos específicos solicitados   |                         | 1                  |
| Proceso           | Nº de pacientes derivados al especialista aparato digestivo  |                         | 1                  |
| Proceso           | % de pacientes en quienes se cuantificaron niveles séricos de IgA total a la vez que se solicitó niveles de TG2-IgA  | > 90%                   | 1                  |
| Proceso           | % de pacientes en quienes se llevó a cabo una prueba de provocación con gluten (10 g durante $\geq$ 3-4 semanas) antes de la biopsia duodenal cuando el paciente había iniciado ya una DSG por iniciativa propia | > 90%                   | 2                  |
| Proceso           | % de pacientes adultos con un resultado negativo de la serología en quienes se consideraron otras causas de daño histológico duodenal conocidas antes de valorar la necesidad de pruebas avanzadas               | > 90%                   | 2                  |
| Proceso           | % de pacientes adultos con serología negativa a quienes se les indicó un test genético, antes de considerar la indicación de biopsia duodenal, en función del resultado de aquél                                 | > 90%                   | 2                  |
| Proceso           | % de pacientes en quienes se investigaron péptidos inmunogénicos del gluten en heces u orina antes de considerarlos no respondedores a la DSG  | > 90%                   | 2                  |
| Proceso           | % de pacientes en quienes se llevó a cabo una investigación sobre condiciones clínicas asociadas a la EC responsables de síntomas persistentes a pesar de una buena adherencia a la DSG                          | > 90%                   | 2                  |
| Proceso           | Nº de inicios de dieta sin gluten sin un diagnóstico correcto  | 0                       | 1                  |
| Proceso           | % de pacientes diagnosticados en un periodo de tiempo $\leq$ 6 meses   | > 90%                   | 2                  |
| Proceso           | Nº de nuevos diagnósticos  |                         | 2                  |
| Proceso           | Nº de diagnósticos en niños sin biopsia  |                         | 2                  |
| Proceso           | % de pacientes derivados a dietista-nutricionista para recibir consejo y asesoramiento sobre la DSG  | > 95%                   | 1 y 2              |
| Proceso           | % de pacientes derivados a una Asociación de pacientes para recibir consejo y asesoramiento sobre la DSG   | > 95%                   | 1 y 2              |
| Resultado         | Grado de adherencia a una DSG en 6 meses tras el diagnóstico   | > 90%                   | 1 y 2              |
| Resultado         | Satisfacción con la atención recibida  | > 90%                   | 1 y 2              |
| Resultado         | Calidad de vida  |                         | 1 y 2              |

\* 1: Atención primaria; 2: Atención especializada

## VII. Actualización del protocolo

Se plantea disponer de una revisión del protocolo en el plazo de 5 años o antes si existiera nueva evidencia científica relevante.

Con un año de antelación se valorará por parte de los autores del protocolo, o de quienes tomen su relevo, la necesidad y tipo de revisión que se requerirá. El coordinador emitirá un informe en el que se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Identificación y valoración de nuevas evidencias relevantes
- Opinión de los elaboradores del protocolo
- Percepción de los usuarios
- Análisis del contexto

## VIII. Líneas de investigación futura

A lo largo del proceso de elaboración de este protocolo, se han identificado las siguientes áreas de incertidumbres prioritarias en relación a la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la EC:

- Crear registros prospectivos de pacientes con atrofia vellositaria seronegativa y búsqueda de biomarcadores.
- Encontrar nuevas regiones genómicas asociadas con el riesgo genético a desarrollar enfermedad.
- Inclusión de estas variantes patogénicas en algoritmos de predicción de riesgo que permitan un diagnóstico de individuos con una alta predisposición genética antes de la aparición de los síntomas, lo que redundará en una mejora en su calidad de vida y en una disminución de los costes sanitarios.
- Predicción genética más precisa en grupos de riesgo o en familiares de pacientes con EC.
- Confirmar el papel de los depósitos subepiteliales de IgA y de los linfogranos intraepiteliales por citometría de flujo en series largas de pacientes.
- Profundizar en las estrategias terapéuticas en las que ya se está trabajando, encaminadas a cambiar el gluten inmunogénico de los cereales por otro no inmunogénico de origen transgénico; administrar enzimas por vía oral para hidrolizar el gluten inmunogénico una vez ingerido, o eliminar o reducir la respuesta del sistema inmunitario frente al gluten inmunogénico mediante una vacuna terapéutica.
- Desarrollar nuevas estrategias terapéuticas alternativas a la DSG de acuerdo con los conocimientos actuales de la patogenia de la enfermedad.
- Aclarar la importancia de la hipovitaminosis D y su papel como inductor de cambios en la homeostasis intestinal, barrera epitelial y disbiosis como mecanismos precipitantes de los síntomas en la enteropatía por gluten.
- Conocer el papel de la disbiosis (cambios en la composición y diversidad de la microbiota intestinal) en la pérdida de tolerancia del huésped a los péptidos del gluten.

## Bibliografía

1. Polanco Allué I. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. 57 p. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
2. Defensor del pueblo. Estudio sobre la situación de las personas con enfermedad celíaca en España [Internet]. Madrid: Defensor del Pueblo; 2017. 98 p. Disponible en: [https://www.defensordelpueblo.es/wp-content/uploads/2017/04/Celiaquia\\_2017-1.pdf](https://www.defensordelpueblo.es/wp-content/uploads/2017/04/Celiaquia_2017-1.pdf)
3. Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Guía Salud; Red Española de Agencias de Evaluación; 2016. 244 p. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion\\_2/Capitulos/completo.pdf](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf)
4. Comet Cortés P, Salcedo Fernández F. Guía metodológica para la elaboración de protocolos basados en la evidencia [Internet]. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; Servicio Aragonés de Salud; 2009. Disponible en: <http://www.ics.aragon.es/awgc/contenido.detalle.do?idContenido=1431&vieneDe=null>
5. GRADE working group. Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations. Disponible en: [Internet]. [Accedido 8-02-2016]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
7. Rios LP, Khan A, Sultan M, McAssey K, Fouda MA, Armstrong D. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can. Fam. Physician*. 2013;59(10):1055.
8. Mathur P. ICMR Guideline on Diagnosis and Management of Celiac Disease in India. New Delhi-INDIA: Division of Noncommunicable Diseases; Indian Council of Medical Research New Delhi; 2016. 62 p.
9. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch. Dis. Child*. 2013;98(10):806.
10. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, et al. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Dig. Liver Dis*. 2017;49(2):138–46.
11. NICE. Coeliac disease: recognition, assessment and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. 145 p. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/resources/coeliac-disease-recognition-assessment-and-management-pdf-1837325178565>
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IRR, Mearin MLL, 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 Jan;54(1):136–60.
13. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28.
14. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4):352–86.
15. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;108(5):656.

16. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20153147.
17. Bai J, Fried M, Corazza G, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013;47(2):121–6.
18. The US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Celiac Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(12):1252–7.
19. Villanacci V. Guidelines for the Morphological Evaluation. Genova: Associazione Italiana Celiachia; 2008. 28 p.
20. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(1):65–76.
21. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1258.
22. Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, Grant S, Newberry SJ, Motala A, et al. Diagnosis of Celiac Disease. *Comp. Eff. Rev.* 2016;162:1–262.
23. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e176.
24. Díaz-Redondo A, Miranda-Bautista J, García-Lledó J, Gisbert JP, Menchén L. The potential usefulness of human leukocyte antigen typing for celiac disease screening: A systematic review and meta-analysis. *Rev. española enfermedades Dig. organo Of. la Soc. Española Patol. Dig.* 2015;107(7):423–9.
25. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;54(2):229–41.
26. van der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms: A Systematic Review. *JAMA*. 2010;303(17):1738–46.
27. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;31(1):73–81.
28. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol 1. In: Ann Arbor M, editor. *The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment*. Chicago: Health Administration Press; 1980. p. 163.
29. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int. Rev. Immunol.* 2011 Aug 29;30(4):219–31.
30. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N. Engl. J. Med.* 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
31. 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 Sep 4;26(9):1217–25.
32. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996 Jan;8(1):63–89.
33. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):330–54.
34. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011 Oct;53(4):429–34.
35. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Jun;31(6):1095–101.
36. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011

- Feb;33(4):477–86.
37. 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 Feb 10;163(3):286–92.
  38. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(3):636–51.
  39. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *N. Engl. J. Med.* 2003 Jun 19;348(25):2517–24.
  40. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S74-8.
  41. Polanco Allué I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico. Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Madrid: Dirección General Salud Pública y Alimentación; 2006.
  42. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1454–60.
  43. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003 Jul;52(7):960–5.
  44. Stoven SA, Choung RS, Rubio-Tapia A, Absah I, Lam-Himlin DM, Harris LA, et al. Analysis of Biopsies From Duodenal Bulbs of All Endoscopy Patients Increases Detection of Abnormalities but has a Minimal Effect on Diagnosis of Celiac Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Nov;14(11):1582–8.
  45. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowitz B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am. J. Gastroenterol.* 2013 May;108(5):647–53.
  46. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J. Gastroenterol.* 2015 Mar 7;21(9):2593–604.
  47. Rostami K, Kerckhaert J, von Blomberg B, Meijer J, Wahab P, Mulder C. SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality. *Neth J Med.* 1998;53:15–9.
  48. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Apr;94(4):888–94.
  49. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999 Oct;11(10):1185–94.
  50. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. Some considerations on the histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2005 Jun 1;58(6):573–4.
  51. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010 Jun;134(6):826–36.
  52. Aronsson CA, Lee H-S, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease. *Pediatrics.* 2015;135(2):239–45.
  53. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N. Engl. J. Med.* 2014 Oct 2;371(14):1295–303.
  54. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N. Engl. J. Med.* 2014 Oct 2;371(14):1304–15.
  55. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellof M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: A position paper by the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62(3):507–13.
  56. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body

- habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107(26):11971–5.
57. Emilsson L, Magnus MC, Størdal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(5):921–7.
  58. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C, SIGENP Working Group of Weaning and CD Risk. Mode of Delivery and Risk of Celiac Disease: Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction Cohort Study. *J. Pediatr.* 2017 May;184:81–6.
  59. Akobeng AK, Ramanan A V, 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.
  60. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum. Dev.* 2015;91(11):629–35.
  61. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PHR, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013 Jul 8;13(1):109.
  62. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am. J. Epidemiol.* 2014 Jul 1;180(1):76–85.
  63. Olén O, Bihagen E, Rasmussen F, Ludvigsson JF. Socioeconomic position and education in patients with coeliac disease. *Dig. Liver Dis.* 2012;44(6):471.
  64. Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Heal.* 2003;57:36.
  65. Lebwohl B, Green PHR, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch. Dis. Child.* 2013;98(1):48.
  66. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter study on season of birth and celiac disease: evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *J. Pediatr.* 2013;162(3):501–4.
  67. Namatovu F, Strandh M, Ivarsson A, Nilsson K. Effect of childhood coeliac disease on ninth grade school performance: evidence from a population-based study. *Arch. Dis. Child.* 2017 Aug 26;Epub ahead of print.
  68. Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr.* 2014;17(4):823–6.
  69. Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and Celiac Disease: Clues to the Pathogenesis and Perspectives on Prevention. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007;44(5):527–8.
  70. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarström M-L, Persson L-Å, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012;12(1):194.
  71. Mårild K, Ludvigsson JF, Størdal K. Current evidence on whether perinatal risk factors influence coeliac disease is circumstantial. *Acta Paediatr.* 2016 Apr;105(4):366–75.
  72. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2010 Mar 1;125(3):e530-6.
  73. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017 Apr 7;356(6333):44–50.
  74. Sollid LM, Lie BA. Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;3(9):843–51.
  75. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007;56(8):1054–9.
  76. Medrano LM, Dema B, López-Larios A, Maluenda C, Bodas A, López-Palacios N, et al. HLA and celiac disease susceptibility: new genetic factors bring open questions about the HLA influence and gene-dosage effects. *PLoS One.* 2012;7(10):e48403.

77. Partanen J, Milner C, Campbell RD, Mäki M, Lipsanen V, Koskimies S. HLA-linked heat-shock protein 70 (HSP70-2) gene polymorphism and celiac disease. *Tissue Antigens*. 1993 Jan;41(1):15–9.
78. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac Disease: Risk Assessment, Diagnosis, and Monitoring. *Mol. Diagn. Ther.* 2008;12(5):289–98.
79. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat. Genet.* 2010;42(4):295–302.
80. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29(1):493–525.
81. 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.
82. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin. Immunopathol.* 2012;34(4):567–80.
83. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science* (80-. ). 2002 Sep 27;297(5590):2275–9.
84. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Menard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J. Exp. Med.* 2008;205(1):143–54.
85. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;3(2):150–62.
86. 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 Jul;3(7):797–801.
87. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat. Med.* 1998 Jun;4(6):713–7.
88. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1\*0501,beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J. Exp. Med.* 1993 Jul 1;178(1):187–96.
89. Nilsen EM, Lundin KEA, Krajei P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon  $\gamma$ . *Gut.* 1995;37:766–76.
90. Fina D, Sarra M, Caruso R, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, MacDonald TT, et al. Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in coeliac disease. *Gut.* 2008 Feb 27;57(7):887–92.
91. Marzari R, Sblattero D, Florian F, Tongiorgi E, Not T, Tommasini A, et al. Molecular Dissection of the Tissue Transglutaminase Autoantibody Response in Celiac Disease. *J. Immunol.* 2001;166(6):4170–6.
92. Niro R Di, Mesin L, Zheng N, Stamnaes J, Morrissey M, Lee J, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat. Med.* 2012;18(3):441–5.
93. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated Induction by IL15 of a TCR-Independent NKG2D Signaling Pathway Converts CTL into Lymphokine-Activated Killer Cells in Celiac Disease. *Immunity.* 2004;21(3):357–66.
94. Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in celiac disease. *J. Exp. Med.* 2006;203(5):1343–55.
95. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannere S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J. Clin. Invest.* 2010;120(6):2131–43.

96. Londei M, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Quarantino S, Maiuri L. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol. Immunol.* 2005;42(8):913–8.
97. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* 2012 Dec 17;209(13):2395–408.
98. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015;29(3):425–35.
99. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900–23.
100. Palma G De, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of Milk-Feeding Type and Genetic Risk of Developing Coeliac Disease on Intestinal Microbiota of Infants: The PROFICEL Study. *PLoS One.* 2012;7(2):e30791.
101. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12(9):497.
102. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 2009;62(3):264–9.
103. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 2012;94(8):1724–9.
104. Angelis M De, Vannini L, Cagno R Di, Cavallo N, Minervini F, Francavilla R, et al. Salivary and fecal microbiota and metabolome of celiac children under gluten-free diet. *Int. J. Food Microbiol.* 2016;239:125–32.
105. Tjellström B, Högberg L, Stenhammar L, Magnusson K-E, Midtvedt T, Norin E, et al. A Role for Bacteria in Celiac Disease? *Dig. Dis. Sci.* 2016;61(7):2140–1.
106. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front. Microbiol.* 2016;7:185.
107. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J. Med. Microbiol.* 2007;56(12):1669–74.
108. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, et al. The Duodenal Microbiota Composition of Adult Celiac Disease Patients Is Associated with the Clinical Manifestation of the Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19(5):934–41.
109. Cukrowska B, Sowińska A, Bierała JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2017 Nov 14;23(42):7505–18.
110. Paez MA, Gramelspacher AM, Sinacore J, Winterfield L, Venu M. Delay in Diagnosis of Celiac Disease in Patients Without Gastrointestinal Complaints. *Am. J. Med.* 2017 Nov;130(11):1318–23.
111. Argüelles F, Quero F. Manifestaciones clásicas de la enfermedad celiaca. In: Polanco Allué I, editor. *Enfermedad celiaca: presente y futuro.* Madrid: Ergon; 2017. p. 13–8.
112. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome–type Symptoms in Patients With Celiac Disease: A Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Apr;11(4):359–365.e1.
113. Kelly CP. Celiac disease. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease.* Philadelphia: Elsevier-SANDERS; 2016. p. 1849–72.
114. Esteve M, Carrasco M. Peculiaridades de la enfermedad celíaca en el adulto. In: Polanco Allué I, editor. *Enfermedad celiaca: presente y futuro.* Madrid: Ergon; 2017.
115. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43–52.
116. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017 Jul;65(1):75–9.

117. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2006 Oct;8(5):383–9.
118. Peters N, Tighe D. Iron deficiency anaemia in a coeliac: a cause for concern? *BMJ Case Rep.* 2017;Published online.
119. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of Occult Celiac Disease in Patients with Iron-Deficiency Anemia: A Prospective Study. *South. Med. J.* 2004 Jan;97(1):30–4.
120. Spencer M, Lenhart A, Baker J, Dickens J, Weissman A, Read AJ, et al. Primary care physicians are under-testing for celiac disease in patients with iron deficiency anemia: Results of a national survey. *PLoS One.* 2017 Sep 20;12(9):e0184754.
121. Lau MSY, Hopper AD, Sanders DS. Improving the detection of coeliac disease. *Practitioner.* 260(1795):13–7.
122. Efthymakis K, Milano A, Laterza F, Serio M, Neri M. Iron deficiency anemia despite effective gluten-free diet in celiac disease: Diagnostic role of small bowel capsule endoscopy. *Dig. Liver Dis.* 2017 Apr;49(4):412–6.
123. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1995 Jul;109(1):122–8.
124. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone.* 1999 Mar;24(3):249–55.
125. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients.* 2013 Nov 22;5(11):4786–99.
126. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet (London, England).* 2000 Mar 4;355(9206):806.
127. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012 Sep 16;47(8–9):927–36.
128. Vazquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 Jan;95(1):183–9.
129. Thomason K, West J, Logan RFA, Coupland C, Holmes GKT. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut.* 2003 Apr;52(4):518–22.
130. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig. Liver Dis.* 2008 Jan;40(1):46–53.
131. Tarabzouni S, AlKhairallah T. Isolated Neurological Manifestation in Silent Celiac Disease. *J. Mov. Disord.* 2017 May 25;10(2):105–7.
132. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S92–7.
133. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ, Kryzer TJ, Murray J. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology.* 2014 Nov 11;83(20):1789–96.
134. Lewis P, Pallis C. Neurological complications of coeliac disease and tropical sprue. In: Lewis P, Pallis C, editors. *The neurology of gastrointestinal disease.* London: Saunders; 1974.
135. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2008 Nov;22(11):909–11.
136. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet (London, England).* 1998 Nov 14;352(9140):1582–5.
137. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia. *Dig. Dis.* 2015 Apr 22;33(2):264–8.
138. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev.* 2005 Apr;27(3):189–

- 200.
139. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* (London, England). 1992 Aug 22;340(8817):439–43.
  140. Lebowitz B, Luchsinger JA, Freedberg DE, Green PHR, Ludvigsson JF. Risk of dementia in patients with celiac disease: a population-based cohort study. *J. Alzheimers. Dis.* 2016 Sep 29;49(1):179–85.
  141. Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018 Jan 1;84:368–75.
  142. Ergün C, Urhan M, Ayer A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutr. Neurosci.* 2017 Apr 9;0–0.
  143. Cossu G, Carta MG, Contu F, Mela Q, Demelia L, Elli L, et al. Coeliac disease and psychiatric comorbidity: epidemiology, pathophysiological mechanisms, quality-of-life, and gluten-free diet effects. *Int. Rev. Psychiatry.* 2017 Oct 3;29(5):489–503.
  144. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990 Feb;12(1):37–9.
  145. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut.* 1996 Sep;39(3):382–4.
  146. Soni S, Badawy SZA. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J. Reprod. Med.* 55(1–2):3–8.
  147. Özgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010 Apr 18;45(4):395–402.
  148. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum. Reprod. Update.* 2014 Jul 1;20(4):582–93.
  149. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):399–400.
  150. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D’Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am. J. Gastroenterol.* 2010 Oct 22;105(10):2254–61.
  151. Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1267-74-4.
  152. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1983 Dec;19(6):661–71.
  153. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut.* 1983 Feb;24(2):127–35.
  154. Dore MP, Pes GM, Dettori I, Villanacci V, Manca A, Realdi G. Clinical and genetic profile of patients with seronegative coeliac disease: the natural history and response to gluten-free diet. *BMJ open Gastroenterol.* 2017 Jul 17;4(1):e000159.
  155. Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig. Liver Dis.* 2016 Sep;48(9):1018–22.
  156. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig. Dis. Sci.* 2004 Apr;49(4):546–50.
  157. Polanco Allué I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico. Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Madrid: Dirección General Salud Pública y Alimentación; 2006.
  158. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2015 May;148(6):1175–86.
  159. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in

- selective IgA deficiency. *Gut*. 2003;52(11):1567–71.
160. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén P, et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008;47(4):428–35.
  161. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2015;3(2):106–20.
  162. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016;12(4):449–63.
  163. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2016 Oct 20;111(10):1456–65.
  164. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat. Rev. Immunol.* 2002 Sep;2(9):647–55.
  165. Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(alpha 1\*0501, beta 1\*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens.* 1993 Apr;41(4):173–7.
  166. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, de Almeida FC, Selleski N, et al. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis.* 2016;2016:6 pages.
  167. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig. Dis. Sci.* 2014 Sep 6;59(9):2199–206.
  168. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 1988 Sep 22;319(12):741–4.
  169. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest. Endosc.* 2000 Jun;51(6):717–20.
  170. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018 Jul 28;6(391):70–81.
  171. Broide E, Matalon S, Kriger-Sharabi O, Richter V, Shirin H, Leshno M. Cost effectiveness of routine duodenal biopsies in iron deficiency anemia. *World J. Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7813.
  172. Latorre M, Lagana SM, Freedberg DE, Lewis SK, Lebwohl B, Bhagat G, et al. Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: One bite or two? *Gastrointest. Endosc.* 2015 May;81(5):1228–33.
  173. 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 Jul;62(7):996–1004.
  174. Raju SA, Mooney PD, Aziz I, Kurien M, Sanders DS. Letter: gluten challenge in the era of noncoeliac gluten sensitivity - a change in clinical practice? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016 Mar;43(5):656–656.
  175. O’Grady JG, Stevens FM, Harding B, O’Gorman TA, McNicholl B, McCarthy CF. Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy. Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology. *Gastroenterology.* 1984 Dec;87(6):1326–31.
  176. Vázquez H, Martínez C, Xavier L, Mazure R, Boerr L, Bai J. [Hyposplenism in celiac disease. Role of a gluten-free diet]. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 1991;21(1):17–21.
  177. Corazza GR, Frisoni M, Vaira D, Gasbarrini G. Effect of gluten-free diet on splenic hypofunction of adult coeliac disease. *Gut.* 1983 Mar;24(3):228–30.
  178. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011 Jul;34(1):33–40.
  179. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of Abnormal Liver Function Tests in Celiac Disease and the Effect of a Gluten-Free Diet in the US

- Population. *Am. J. Gastroenterol.* 2015 Aug 7;110(8):1216–22.
180. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala A-M, Holm P, Laurila K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 Sep 19;106(9):1689–96.
  181. Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. *Minerva Med.* 2008 Dec;99(6):619–29.
  182. Barbero Villares A, Moreno Monteagudo JA, Moreno Borque R, Moreno Otero R. [Hepatic involvement in celiac disease]. *Gastroenterol. Hepatol.* 2008 Jan;31(1):25–8.
  183. Volta U. Pathogenesis and Clinical Significance of Liver Injury in Celiac Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009 Feb 22;36(1):62–70.
  184. Branchi F, Locatelli M, Tomba C, Conte D, Ferretti F, Elli L. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: Time for a pragmatic roadmap. *Dig. Liver Dis.* 2016 Jun;48(6):578–86.
  185. Van Weyenberg SJB, Meijerink MR, Jacobs MAJM, Van der Peet DL, Van Kuijk C, Mulder CJJ, et al. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology.* 2010 Mar;254(3):765–73.
  186. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J. Immunol. Methods.* 2011 Jan 5;363(2):177–86.
  187. Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, Rosinach M, González C, Alsina M, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS One.* 2014 Jul 10;9(7):e101249.
  188. Sánchez-Castañón M, Castro BG, Toca M, Santacruz C, Arias-Loste M, Iruzubieta P, et al. Intraepithelial lymphocytes subsets in different forms of celiac disease. *Autoimmun. Highlights.* 2016 Dec 23;7(1):14.
  189. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, Arias L, Hernando M, Nistal E, et al. Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and  $\gamma\delta$  T-in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology. *Dig. Dis. Sci.* 2011 Jul 8;56(7):2042–9.
  190. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010 Aug;44(7):483–8.
  191. Ontiveros N, Tye-Din JA, Hardy MY, Anderson RP. Ex-vivo whole blood secretion of interferon (IFN)- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ -inducible protein-10 measured by enzyme-linked immunosorbent assay are as sensitive as IFN- $\gamma$  enzyme-linked immunospot for the detection of gluten-reactive T cells in human leucocyte antigen (HLA)-DQ2·5(+)-associated coeliac disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2014 Feb;175(2):305–15.
  192. Brottveit M, Ráki M, Bergseng E, Fallang L-E, Simonsen B, Løvik A, et al. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 Jul 1;106(7):1318–24.
  193. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, Risnes LF, Dahal-Koirala S, Sollid LM, et al. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut.* 2017 Aug 4;[Epub ahead of print].
  194. Abdallah H, Leffler D, Dennis M, Kelly CP. Refractory celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2007 Oct;9(5):401–5.
  195. Fine KD, Lee EL, Meyer RL. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis? *Hum. Pathol.* 1998 Dec;29(12):1433–40.
  196. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012 Feb;35(3):380–90.
  197. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Dig. Liver Dis.* 2011;43:S395.
  198. Walker-Smith J, Harrison M, Kilby A, Phillips A, France N. Cows' milk-sensitive enteropathy. *Arch. Dis. Child.* 1978 May;53(5):375–80.

199. Polanco I. Current status of digestive intolerance to food protein. *J. Pediatr.* 1992 Nov;121(5 Pt 2):S108-10.
200. Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K, Sumithran E, Yadav M. Cows' milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch. Dis. Child.* 1978 Jan;53(1):20-6.
201. Ament ME, Rubin CE. Soy protein--another cause of the flat intestinal lesion. *Gastroenterology.* 1972 Feb;62(2):227-34.
202. Choi E-YK, McKenna BJ. Olmesartan-Associated Enteropathy: A Review of Clinical and Histologic Findings. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015 Oct;139(10):1242-7.
203. Rubio-Tapia A. Sprue-like enteropathy associated with olmesartan - broadening the differential diagnosis of enteropathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014 Dec;40(11-12):1362-3.
204. Burbure N, Lebowohl B, Arguelles-Grande C, Green PHR, Bhagat G, Lagana S. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology. *Hum. Pathol.* 2016 Apr;50:127-34.
205. Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmun. Rev.* 2010 Sep;9(11):744-9.
206. Valle J, Morgado JMT, Ruiz-Martín J, Guardiola A, Lopes-Nogueras M, García-Vela A, et al. Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017 Oct 24;5(6):819-26.
207. Porcelli B, Alessio M, Villalta D, Bizzaro N, Bagnasco M, Pesce G, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. Revisione 2015. *La Riv. Ital. della Med. di Lab. - Ital. J. Lab. Med.* 2015;11(2):76-95.
208. De Bortoli N, Ripellino C, Cataldo N, Marchi S. Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017 Nov 2;16(11):1221-5.
209. Lourenço LC, Carvalho E Branco J, Santos L, Martins A, Reis J. Sprue-Like Enteropathy Associated with Olmesartan: An Unrecognized Emerging Drug-Induced Enteropathy? *GE Port. J. Gastroenterol.* 2016 Nov;23(6):335-6.
210. Sidhu M, van der Poorten D. The gut microbiome. *Aust. Fam. Physician.* 2017;46(4):206-11.
211. Bennet SMP, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver.* 2015 May 23;9(3):318-31.
212. Thompson JR. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? *World J. Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1331.
213. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver.* 2017 Mar 15;11(2):196-208.
214. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, et al. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2017 Sep 11;10(9):689-99.
215. Vivas S, Vaquero L, Rodríguez-Martín L, Caminero A. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2015 Nov 6;6(4):207-12.
216. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients.* 2015 Oct 22;7(10):8733-51.
217. Comino I, Moreno M de L, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2015 Nov 7;21(41):11825-31.
218. Union Europea. Reglamento de Ejecución (UE) N° 828/2014 de la Comisión de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos. [Internet]. Disponible en:

- <https://www.boe.es/doue/2014/228/L00005-00008.pdf>
219. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2015 Apr 11;3(2):121–35.
  220. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin. Nutr.* 2016 Dec;35(6):1236–41.
  221. Polanco Allué I (ed). *Libro blanco de la enfermedad celíaca*. Madrid: ICM; 2008.
  222. AEMS. Circular 2/2008 “Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano” [Internet]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular\\_02-2008\\_instruccion-excipientes.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf)
  223. Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S, et al. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. *Transfusion.* 2016 Nov;56(11):2720–6.
  224. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut.* 2006 Dec 1;55(12):1739–45.
  225. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014 Jan;30(1):16–24.
  226. Mautalen C, González D, Mazure R, Vázquez H, Lorenzetti MP, Maurino E, et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 Feb;92(2):313–8.
  227. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut.* 1996 Mar;38(3):322–7.
  228. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000 Jan;14(1):35–43.
  229. Blazina Š, Bratanič N, Čampa AŠ, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone.* 2010 Sep;47(3):598–603.
  230. Passananti V, Santonicola A, Bucci C, Andreozzi P, Ranaudo A, Di Giacomo D V, et al. Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Dig. Liver Dis.* 2012 May;44(5):379–83.
  231. 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 Jun;18(3):163–9.
  232. Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years’ follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000 Mar;35(3):274–80.
  233. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003 Mar;124(3):795–841.
  234. Lacativa PGS, Farias MLF de. Osteoporosis and inflammation. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010 Mar;54(2):123–32.
  235. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008 May 1;57(5):684–94.
  236. Mulder CJ, Cardile AP, Dickert J. Celiac disease presenting as severe osteopenia. *Hawaii Med. J.* 2011 Nov;70(11):242–4.
  237. Mana DL, Zanchetta MB, Zanchetta JR. Retreatment with teriparatide: our experience in three patients with severe secondary osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2017 Apr 14;28(4):1491–4.
  238. Jones PE, Peters TJ. Oral zinc supplements in non-responsive coeliac syndrome: effect on jejunal morphology, enterocyte production, and brush border disaccharidase activities. *Gut.* 1981 Mar;22(3):194–8.

239. Ahlawat R, Weinstein T, Pettei MJ. Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017 Feb;29(1):122–7.
240. Bethune MT, Khosla C. Oral Enzyme Therapy for Celiac Sprue. *Methods Enzymol.* 2012;502:241–71.
241. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Feb;135(2):508–16.
242. Kurada S, Yadav A, Leffler DA. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016 Sep 23;9(9):1211–23.
243. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015 Jun;148(7):1311–9.
244. Lindfors K, Lähdeaho M-L, Kalliokoski S, Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Future treatment strategies for celiac disease. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2012 Jul 24;16(7):665–75.
245. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):503–21.
246. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J. Intern. Med.* 2011 Jun;269(6):604–13.
247. Sánchez-Valverde F, Visus S, Denis Z, Etayo V. Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca. In: Polanco Allué I, editor. *Enfermedad celiaca: presente y futuro.* Madrid: Ergon; 2013. p. 127–35.
248. Tye-Din JA, Anderson RP, Ffrench RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin. Immunol.* 2010 Mar;134(3):289–95.
249. Keillor JW, Apperley KYP. Transglutaminase inhibitors: a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2016 Jan 2;26(1):49–63.
250. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut.* 1994 Sep;35(9):1215–8.
251. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E89.
252. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet (London, England).* 1999 Aug 28;354(9180):744–5.
253. Logan RF, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology.* 1989 Aug;97(2):265–71.
254. Nielsen OH, Jacobsen O, Pedersen ER, Rasmussen SN, Petri M, Laulund S, et al. Non-tropical sprue. Malignant diseases and mortality rate. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985 Jan;20(1):13–8.
255. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch. Intern. Med.* 2003 Jul 14;163(13):1566–72.
256. Brottveit M, Lundin KEA. [Cancer risk in coeliac disease]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2008 Oct 23;128(20):2312–5.
257. Schmitz J. Is celiac disease a lifelong disorder? *Clin. Invest. Med.* 1996 Oct;19(5):352–6.
258. Schmitz J, Arnaud-Battandier F, Jos J, Rey J. Long term follow-up of childhood coeliac disease. Is there a natural recovery? *Pediatr Res.* 1984;18:1052–54.
259. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Coeliac disease detected by screening is not silent--simply unrecognized. *QJM.* 1998 Dec;91(12):853–60.
260. McCrae WM, Eastwood MA, Martin MR, Sircus W. Neglected coeliac disease. *Lancet (London, England).* 1975 Jan 25;1(7900):187–90.
261. Capriles VD, Martini LA, Arêas JAG. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr. Rev.* 2009 Oct;67(10):599–606.
262. Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, Balençon-Morival M, et al. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease.

- Gastroenterol. Clin. Biol. 2009 Feb;33(2):109–14.
263. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012 May;54(5):680–4.
  264. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut.* 1996 Aug;39(2):180–4.
  265. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology.* 2014 Sep;147(3):610–7.
  266. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, Christensen KN, Brogan DL, Van Dyke CT, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology.* 2010 Sep;139(3):763–9.
  267. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom. Radiol.* 2017 Feb 12;42(2):351–60.
  268. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007 Apr;5(4):445–50.
  269. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):2016–21.
  270. Pesce G, Pesce F, Fiorino N, Barabino A, Villaggio B, Canonica GW, et al. Intraepithelial gamma/delta-positive T lymphocytes and intestinal villous atrophy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996 Jul;110(3):233–7.
  271. Hall NJ, RUBIN G, CHARNOCK A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009 Aug 15;30(4):315–30.
  272. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that Influence Adherence to a Gluten-Free Diet in Adults with Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2008 Jun 7;53(6):1573–81.
  273. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br. J. Nutr.* 2009 Sep;102(6):882.
  274. Moreno M, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients.* 2017;9(1):46.
  275. Moreno M de LM de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017 Feb;66(2):250–7.
  276. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Mar 1;95(3):670–7.
  277. Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2012;21(2):197.
  278. 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 Jun;112(6):1830–8.
  279. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am. J. Gastroenterol.* 2003 Apr;98(4):839–43.
  280. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009 Feb;43(2):157–61.
  281. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Feb 1;25(3):265–71.

282. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, et al. Microscopic Colitis—Defining Incidence Rates and Risk Factors: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008 Jan;6(1):35–40.
283. Oberhuber G, Stolte M. Giardiasis: analysis of histological changes in biopsy specimens of 80 patients. *J. Clin. Pathol.* 1990 Aug;43(8):641–3.
284. Arévalo F, Aragón V, Morales L D, Morales Caramutti D, Arandia J, Alcocer G. [Duodenal villous atrophy, an unexpectedly common finding in giardia lamblia infestation]. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 30(4):272–6.
285. Umetsu SE, Brown I, Langner C, Lauwers GY. Autoimmune enteropathies. *Virchows Arch.* 2017 Oct 11;[Epub ahead of print].
286. Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal Biopsy Findings of Autoimmune Enteropathy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014 Oct;38(10):1319–29.
287. Lail G, Tasneem AA, Butt MO, Luck NH, Laeq SM, Abbas Z, et al. Coexistence of Celiac and Crohn’s Disease in a Patient Presenting with Chronic Diarrhea. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016 Jun;26(6):536–8.
288. Karoui S, Boubaker J, Hamzaoui S, Ben Yaghlene L, Filali A. [Association of asymptomatic celiac disease and Crohn’s disease]. *Ann. Med. Interne (Paris).* 2000 Sep;151(5):411–2.
289. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 May 5;106(5):923–8.
290. Weinstein WM, Saunders DR, Tytgat GN, Rubin CE. Collagenous sprue--an unrecognized type of malabsorption. *N. Engl. J. Med.* 1970 Dec 10;283(24):1297–301.
291. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology.* 2000 Jul;119(1):243–51.
292. van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015 Sep 8;12(10):572–9.
293. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, Huhtala H, Sievänen H, Laurila K, et al. Predictors and Significance of Incomplete Mucosal Recovery in Celiac Disease After 1 Year on a Gluten-Free Diet. *Am. J. Gastroenterol.* 2015 Jul 2;110(7):1078–85.
294. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 Mar;4(3):315–9.
295. Daum S, Foss H-D, Schuppan D, Riecken E-O, Zeitz M, Ullrich R. Synthesis of collagen I in collagenous sprue. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1232–6.
296. Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease - current and emerging treatment strategies. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016 Aug;9:225–36.
297. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu T-T, Jabri B, Murray JA. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2017 Jun 21;112(6):959–67.
298. Mauriño E, Niveloni S, Cherňavsky A, Pedreira S, Mazure R, Vazquez H, et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2595–602.
299. Goerres MS, Meijer JWR, Wahab PJ, Kerckhaert JAM, Groenen PJTA, Van Krieken JHJM, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Sep 1;18(5):487–94.
300. Al-toma A, Goerres MS, Meijer JWR, von Blomberg BME, Wahab PJ, Kerckhaert JAM, et al. Cladribine Therapy in Refractory Celiac Disease With Aberrant T Cells. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 Nov;4(11):1322–7.
301. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jun 8;354(23):2514–5.
302. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BME, Verbeek WHM, Scholten PET, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):2243–9.

303. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J. Clin. Oncol.* 2000 Feb 14;18(4):795–803.
304. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2007 Jan;136(1):111–3.
305. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessi M, Di Benedetto R, De Vincenzi M, et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 2007 Mar 9;7(1):8.
306. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer.* 2011 Mar 15;117(6):1163–71.
307. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig. Liver Dis.* 2006 Jun;38(6):374–80.
308. Ludvigsson JF, Lebwohl B, Kämpe O, Murray JA, Green PH, Ekbom A. Risk of thyroid cancer in a nationwide cohort of patients with biopsy-verified celiac disease. *Thyroid.* 2013 Aug;23(8):971–6.
309. Volta U, Vincentini O, Silano M, Collaborating Centers of the Italian Registry of Celiac Disease. Papillary Cancer of Thyroid in Celiac Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011;45(5):e44–6.
310. Volta U, Vincentini O, Quintarelli F, Felli C, Silano M, Collaborating Centres of the Italian Registry of the Complications of Celiac Disease. Low risk of colon cancer in patients with celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014 May 13;49(5):564–8.
311. Ludvigsson JF, West J, Hubbard R, Card T. Neutral risk of lung cancer in adults with celiac disease--nationwide cohort study. *Lung Cancer.* 2012 Dec;78(3):179–84.
312. Ludvigsson JF, Fall K, Montgomery S. Risk of prostate cancer in a population-based cohort of men with coeliac disease. *Br. J. Cancer.* 2012 Jan 3;106(1):217–21.
313. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(38):e1612.
314. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekbom A, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 Mar 2;103(5):436.
315. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 Feb;18(2):187–94.
316. Vanoli A, Sabatino A Di, Furlan D, Klersy C, Grillo F, Fiocca R, et al. Small Bowel Carcinomas in Coeliac or Crohn's Disease: Clinico-pathological, Molecular and Prognostic Features. A Study from the Small Bowel Cancer Italian Consortium. *J. Crohn's Colitis.* 2017;1(11):942–53.
317. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* 2004 Sep 25;329(7468):716–9.
318. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Pukkala E, Collin P. Incidence of Malignancies in Diagnosed Celiac Patients: A Population-based Estimate. *Am. J. Gastroenterol.* 2014 Sep 22;109(9):1471–7.
319. Elli L, Casazza G, Locatelli M, Branchi F, Ferretti F, Conte D, et al. Use of enteroscopy for the detection of malignant and premalignant lesions of the small bowel in complicated celiac disease: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2017 Aug;86(2):264–73.
320. Luján-Sanchis M, Pérez-Cuadrado-Robles E, García-Lledó J, Juanmartiñena Fernández J-F, Elli L, Jiménez-García V-A, et al. Role of capsule endoscopy in suspected celiac disease: A European multi-centre study. *World J. Gastroenterol.* 2017 Jan 28;23(4):703–11.
321. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014 Jan;26(1):33–9.
322. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD, GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ.* 2003 Sep

- 30;169(7):677–80.
323. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* (London, England). 1978 Jun 24;1(8078):1358–9.
  324. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*. 1980 Nov;79(5 Pt 1):801–6.
  325. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch. Dis. Child*. 2012 Jan;97(1):12–6.
  326. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am. J. Gastroenterol*. 2012 Oct 31;107(10):1538–44.
  327. Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KDK, Fell JW. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2015 Feb;25(1):37–45.
  328. Golley S, Corsini N, Topping D, Morell M, Mohr P. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr*. 2015 Feb 17;18(3):490–9.
  329. Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY. Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012. *Dig. Dis. Sci*. 2015 Jun 11;60(6):1738–42.
  330. Ontiveros N, López-Gallardo JA, Vergara-Jiménez MJ, Cabrera-Chávez F. Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. *Nutrients*. 2015 Jul 21;7(7):6000–15.
  331. 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 Dec 7;10(1):13.
  332. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013 Sep 26;5(10):3839–53.
  333. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun 18;7(6):4966–77.
  334. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J. Pediatr*. 2015 Apr;166(4):805–11.
  335. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR, Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014 May 23;12(1):85.
  336. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2011 Mar 11;106(3):508–14.
  337. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am. J. Gastroenterol*. 2012 Dec 24;107(12):1898–906.
  338. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):320–8.
  339. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015 Sep;13(9):1604–12.
  340. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, et al. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015 Oct;42(8):968–76.
  341. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella M, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016 Feb 8;8(2):84.

342. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2015 Jun 5;7(6):4542–54.
343. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, Catassi G, Verma AK, Gatti S, et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol.* 2017 Sep 5;8:621.
344. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017 Nov 21;9(11):1268.
345. Tilg H, Koch R, Moschen AR. Proinflammatory wheat attacks on the intestine: alpha-amylase trypsin inhibitors as new players. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1561-3-4.
346. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1100–13.
347. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):469–76.
348. Dalla Pellegrina C, Perbellini O, Scupoli MT, Tomelleri C, Zanetti C, Zoccatelli G, et al. Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009 Jun 1;237(2):146–53.
349. Miyake K, Tanaka T, McNeil PL. Lectin-based food poisoning: a new mechanism of protein toxicity. *PLoS One*. 2007 Aug 1;2(8):e687.
350. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am. J. Gastroenterol.* 2014 Jan 19;109(1):110–9.
351. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):67–75.
352. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014 Jan 21;11(4):256–66.
353. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011 Apr;24(2):154–76.
354. Tavakkoli A, Lewis SK, Tennyson CA, Lebowitz B, Green PHR. Characteristics of Patients Who Avoid Wheat and/or Gluten in the Absence of Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2014 Jun 28;59(6):1255–61.
355. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011 Mar 9;9(1):23.
356. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Cartenì M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010;152(1):75–80.
357. Brottveit M, Beitnes A-CR, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen F-E, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2013 May 16;108(5):842–50.
358. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 2012 Sep;46(8):680–5.
359. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 2016 Dec;65(12):1930–7.
360. Natividad JM, Huang X, Slack E, Jury J, Sanz Y, David C, et al. Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. *PLoS One*. 2009 Jul 31;4(7):e6472.

361. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, et al. Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2012;2012:1–12.
362. Passos M do CF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive disease. *Arq. Gastroenterol.* 54(3):255–62.
363. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J. Immunol. Res.* 2015;2015:123653.
364. Sanz Y. Microbiome and Gluten. *Ann. Nutr. Metab.* 2015 Nov 26;67(2):28–41.
365. Giacomini P, Zakrzewski M, Jenkins TP, Su X, Al-Hallaf R, Croese J, et al. Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. *Sci. Rep.* 2016 Nov 9;6(1):36797.
366. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin. Nutr.* 2015 Apr;34(2):189–94.
367. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients.* 2015 Dec 10;7(12):10417–26.
368. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut.* 2016 Jan;65(1):169–78.
369. Daulatzai MA. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015;14(1):110–31.
370. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015 May;41(9):807–20.
371. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014 May 11;109(5):741–6.
372. Carroccio A, Soresi M, D’Alcamo A, Sciumè C, Iacono G, Geraci G, et al. Risk of low bone mineral density and low body mass index in patients with non-celiac wheat-sensitivity: a prospective observation study. *BMC Med.* 2014 Nov 28;12(1):230.
373. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, Serologic, and Histologic Features of Gluten Sensitivity in Children. *J. Pediatr.* 2014 Mar;164(3):463–7.
374. Carroccio A, D’Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, et al. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. *Gastroenterology.* 2015 Sep;149(3):596–603.
375. Volta U, Caio G, De Giorgio R. Is Autoimmunity More Predominant in Nonceliac Wheat Sensitivity Than Celiac Disease? *Gastroenterology.* 2016 Jan;150(1):282.
376. Valerii MC, Ricci C, Spisni E, Di Silvestro R, De Fazio L, Cavazza E, et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. *Food Chem.* 2015 Jun 1;176:167–74.
377. Barbaro M, Cremon C, Caio G, Al. E. Increased zonulin serum levels and correlation with symptoms in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea. *United Eur. J Gastroenterol.* 2014;2(suppl 1):A555.
378. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006 Dec 1;55(12):1746–53.
379. Not T, Zibera F, Vatta S, Quaglia S, Martelossi S, Villanacci V, et al. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut.* 2011 Nov 1;60(11):1487–93.
380. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell. Mol. Immunol.* 2013 Sep 10;10(5):383–92.
381. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 May 10;107(5):657–66.

382. Løvik A, Skodje G, Bratlie J, Brottveit M, Lundin KEA. Diet adherence and gluten exposure in coeliac disease and self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Clin. Nutr.* 2017 Feb;36(1):275–80.
383. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell. Mol. Immunol.* 2011 Mar 31;8(2):96–102.
384. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Jan 2;11(1):9–18.
385. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Mar;15(3):339–48.

## Anexos

### Anexo 1. Declaración de intereses

Cada una de las personas participantes en la elaboración y revisión del presente documento ha realizado una declaración de intereses, sometida posteriormente a evaluación. A continuación, se presenta de forma resumida la declaración de intereses de cada uno de ellos. Las declaraciones de intereses completas se encuentran disponibles (a petición) para su consulta en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

Han declarado ausencia de conflictos de interés las siguientes personas:

Francisco Javier Amador Romero, Federico Arguelles Arias, M<sup>a</sup> Luisa Arroba Basanta, Nestor Benitez Brito, Guadalupe Blay Cortés, Noé Brito García, Pilar Díaz de Torres, Blanca Esteban Luna, Carlos González Rodríguez, Estefanía Herrera Ramos, Silvia Izquierdo Álvarez, Beatriz León Salas, Izaskun Martín-Cabrejas, Venancio Martínez Suarez, Luis Alberto Menchén Viso, Miguel Montoro Huguet, Luis Ortigosa Castillo, Elena Pérez Hoyos, Isabel Polanco Allué, Teresa Robledo de Dios, Ana Rodríguez Sampedro, Enriqueta Román Riechmann, Antonio Sarria Santamera, Pedro Serrano Aguilar, Juan Ignacio Serrano Vela, Ana Toledo Chávarri, M<sup>a</sup> del Mar Trujillo Martin, María van der Hofstadt Rovira, Elisenda Vílchez Cerezo.

| <b>Eduardo Arranz Sanz</b>                                 |                                       |                                  |                         |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| <b>Intereses personales</b>                                | <b>Actividad</b>                      | <b>Institución</b>               | <b>Fecha</b>            |
| Honorarios como ponente:                                   | Conferencia ImmunoDAY 2017            | Hotel AC Atocha                  | Abril 2017              |
| <b>Intereses no personales</b>                             | <b>Actividad</b>                      | <b>Institución</b>               | <b>Fecha</b>            |
| Ayuda económica para la financiación de una investigación: | Convenido para proyecto investigación | Fundación Gral. Univ. Valladolid | Enero 2014 a enero 2015 |

| <b>Maria Teresa Cenarro Guerrero</b>                          |  |                    |                     |
|---|--|--------------------|---------------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>   | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b>        |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | Asistencia a la entrega Premios FUNDEN                   | Nestle             | 1 noviembre 2016    |
|   | Jornadas Vacunas Asistencia a la Practicum Dermatológico | PZIFER             | Años 2015/2016/2017 |
|   | Jornadas Vacunas Asistencia a la Practicum Dermatológico | Medea              | Años 2016/2017      |

| <b>Maria Esteve Comas</b>  |  |   |                              |
|--|--|---|------------------------------|
| <b>Intereses personales</b>  | <b>Actividad</b>   | <b>Institución</b>  | <b>Fecha</b>                 |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos:              | Asistencia 11,12 y 13 Congreso de ECCO   | Ferring Internacional   | Febrero 2106, 2017 y 2018    |
|  | Asistencia 25,26 y 27 Congreso de la Societat Catalana de Digestologia                             | Pffizer, MSD  | Enero 2016, 2017,2018        |
|  | Asistencia 26,27 y 28 reunión de GETECCU   | Faes Pharma   | Octubre 2015, 2016,2017      |
|  | Asistencia 18,19 y 20 reunión de la Asociación Española de Gastroenterología                       | MSD   | Marzo 2015, 2016,2017        |
| Honorarios como ponente:   | Conferencia IBD Cat Societat Catalana de Digestologia  | MSD   | 21 de junio 2017             |
| Financiación por participar en una investigación:                          | Diseño, desarrollo del estudio, elaboración del manuscrito   | Tillots (Augurix)   | 2016                         |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías:              | Advisory   | Tillots, Jansen y Takeda                                      | 2015, 2016                   |
| <b>Intereses no personales</b>   | <b>Actividad</b>   | <b>Institución</b>  | <b>Fecha</b>                 |
| Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio: | Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Infusión plan). Hospital Universitari Mutua Terrassa | MSD   | 2015, 2016,2017              |
| Financiación de programas educativos o cursos para la unidad:              | Curso de especialización Universitaria (UOC) en Aparato Digestivo                                  | Takeda, Pfizer, Janssen, MSD, Abbvie, Tillots, Norgine, Shire | Septiembre 2017 – Junio 2018 |

| <b>Fernando Fernández Bañares</b>                             |  |                    |              |
|---|--|--------------------|--------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>                       | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b> |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | Congreso AEG                           | Falk Pharma        | Marzo 2016   |
|   | ECCO 2016                              | Takeda             | Marzo 2016   |
| Honorarios como ponente:                                      | ImmunoDAY                              | Termofisher        | Marzo 2017   |
|   | Congreso Catalán Digestivo             | General Electrics  | Enero 2017   |
|   | Simposio                               | General Electrics  | Junio 2017   |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías: | Proyecto de investigación con Sintomax | Tillots            | 2015-2017    |
|   | Proyecto de investigación DELIAC       | Biomedal           | 2014-2016    |
| <b>Intereses no personales</b>                                | <b>Actividad</b>                       | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b> |
| Ayuda económica para la financiación de una investigación:    | Proyecto CADER                         | Biomedal           | 2015         |

| <b>Álvaro García-Manzanares Vázquez de Agredos</b>            |  |   |              |
|---|--|---|--------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>                                 | <b>Institución</b>  | <b>Fecha</b> |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | Congreso SEEN 2015                               | Sanofi Aventis  | Mayo 2015    |
|   | Jornada Nutrición, recuperación y músculo        | Abbott  | Abril 2015   |
|   | Congreso SEEN 2014                               | Novo Nordisk  | Mayo 2014    |
| Honorarios como ponente:                                      | Charlas sobre diabetes o nutrición clínica       | FAES, Abbott, Janssen   | 2017         |
|   | Charlas sobre diabetes o nutrición clínica       | Janssen, Almirall, Novo-Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Nutricia, Lilly | 2016         |
|   | Charlas sobre diabetes o nutrición clínica       | Almirall, Vegenat, Nestlé, AstraZeneca, Nutricia, Lilly               | 2015         |
|   | Charlas sobre diabetes o nutrición clínica       | MSD, Almirall, Lilly, BristolMyersSquib, Sanofi, Abbott               | 2014         |
| Financiación por participar en una investigación:             | Investigador estudio Glucenut                    | Abbott  | 2015         |
|   | Estudio sobre uso de nutrición enteral en España | Nestlé  | 2015         |
| <b>Intereses no personales</b>                                | <b>Actividad</b>                                 | <b>Institución</b>  | <b>Fecha</b> |
| Dotación significativa de material a la unidad o servicios:   | Dinamómetro de Mano Hidráulico Jamar             | Abbott  | Abril 2015   |

| <b>Jose María García Ruiz de Morales</b> |   |                    |              |
|--|---|--------------------|--------------|
| <b>Intereses personales</b>              | <b>Actividad</b>  | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b> |
| Honorarios como ponente:                 | Simposium Diagnóstico precoz Enfermedad Celíaca. Madrid | Phadia             | octubre 2016 |

| <b>Carmen Ribes Konickx</b>                                   |   |                    |              |
|---|---|--------------------|--------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>                                    | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b> |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | Ayuda asistencia al congreso de la SEGHP y LASPGHAN | NI                 | NI           |

| <b>Mercedes Ricote Belinchon</b>                              |  |                    |              |
|---|--|--------------------|--------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>                                 | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b> |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | Congresos Nacionales de SEMERGEN                 | SEMERGEN           | 2015<br>2016 |
| Honorarios como ponente:                                      | Jornadas de Digestivo SEMERGEN CONGRESO LIVE-MED | SEMERGEN Live-Med  | 2017         |

| <b>Santos Santolaria Piedrafita</b>                           |  |                    |                         |
|---|--|--------------------|-------------------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>   | <b>Institución</b> | <b>Fecha</b>            |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva | Casen Recordati    | Toledo, 16-18 noviembre |
| Honorarios como ponente:                                      | Curso sobre disfagia y gastrostomía endoscópica percutánea     | Nutricia           | Huesca, 6 octubre       |

| <b>Santiago Vivas Alegre</b>                                  |   |                       |                |
|---|---|-----------------------|----------------|
| <b>Intereses personales</b>                                   | <b>Actividad</b>                            | <b>Institución</b>    | <b>Fecha</b>   |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos: | Congreso nacional AEG                       | Laboratórios Norgine  | Marzo 2017     |
| Honorarios como ponente:                                      | Taller sobre probióticos para farmacéuticos | Laboratorios menarini | Noviembre 2017 |

Tras la evaluación de la declaración de intereses de cada uno de los miembros del equipo, se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido del presente protocolo en ningún caso.

## Anexo 2. Cuestionario empleado en la consulta a pacientes/cuidadores

### Pregunta 1.- Sexo:

- Hombre
- Mujer
- Otros/Prefiero no contestar

### Pregunta 2.- Edad:

- 0 a 4 años
- 5 a 9 años
- 10 a 14 años
- 15 a 19 años
- 20 a 24 años
- 25 a 29 años
- 30 a 34 años
- 35 a 39 años
- 40 a 44 años
- 45 a 49 años
- 50 a 54 años
- 55 a 59 años
- 60 a 64 años
- 65 a 69 años
- 70 a 74 años
- 75 y más años

### Pregunta 3.- Comunidad Autónoma de residencia:

- Andalucía
- Aragón
- Asturias
- Baleares
- Canarias
- Cantabria
- Castilla la Mancha
- Castilla y León
- Cataluña
- Ceuta
- Extremadura
- Galicia
- La Rioja
- Madrid
- Melilla
- Murcia
- Navarra
- País Vasco
- Valencia

### Pregunta 4.- ¿Pertenece a alguna asociación dedicada a la enfermedad celiaca?

- Sí
- No

**Pregunta 5.- ¿A qué edad fue diagnosticado de enfermedad celiaca?**

- 0 a 4 años
- 5 a 9 años
- 10 a 14 años
- 15 a 19 años
- 20 a 24 años
- 25 a 29 años
- 30 a 34 años
- 35 a 39 años
- 40 a 44 años
- 45 a 49 años
- 50 a 54 años
- 55 a 59 años
- 60 a 64 años
- 65 a 69 años
- 70 a 74 años
- 75 y más años

**Pregunta 6.- ¿En qué año recibió el diagnóstico? (señale un año aproximado)**

- 2017
- 2016
- 2015
- 2014
- 2013
- 2012
- 2011
- 2010
- 2009
- 2008
- 2007
- 2006
- 2005
- 2004
- 2003
- 2002
- 2001
- 2000
- 1999 o antes

**Pregunta 7.- ¿El diagnóstico se lo hizo a través de alguna de estas pruebas? Marque todas las respuestas que corresponda**

- La determinación de anticuerpos
- Estudio genético
- Biopsia intestinal
- Ninguno

**Pregunta 8.- El proceso diagnóstico se lo hizo en:**

- La sanidad pública
- La sanidad privada
- En ambas
- Otro

**Pregunta 9.- ¿A qué médicos acudió durante el proceso diagnóstico? Marque todas las respuestas que corresponda**

- Atención primaria
- Pediatría
- Digestivo
- Endocrinología
- Reumatología
- Ginecología
- Dermatología
- Neurología
- Otro

**Pregunta 10.- ¿Tuvo síntomas antes del diagnóstico?**

- Sí \*
- No \*\*

\* Para las personas que seleccionaron "Sí" en la pregunta 10 se les realizó la Pregunta 11.1.1 y la Pregunta 11.1.2:

**Pregunta 11.1.1.- ¿Qué síntomas tuvo? Marque todas las respuestas que corresponda**

- Ataxia (dificultad de coordinación de los movimientos, propio de ciertas enfermedades neurológicas)
- Cansancio crónico
- Depresión / Ansiedad
- Dermatitis (inflamación de la piel)
- Diarrea
- Distensión abdominal (hinchazón del abdomen causada por el aumento del tamaño de los órganos o acumulación de gases o líquidos dentro del mismo)
- Dolor abdominal
- Dolores óseos y articulares
- Estorrea (tipo de diarrea caracterizada por la presencia de secreciones grasas en las heces)
- Estreñimiento
- Falta o aumento de apetito
- Infertilidad o abortos de repetición
- Irritabilidad
- Letargo (estado de cansancio, somnolencia y/o inactividad)
- Mala absorción de nutrientes (por ejemplo, anemia)
- Menopausia precoz
- Miopatía proximal
- Náuseas y vómitos
- Osteoporosis (fragilidad de los huesos producida por su descalcificación)
- Parestesias (sensaciones anormales, hormigueo, adormecimiento o ardor que se experimentan en la piel)
- Pérdida de músculo
- Pérdida de peso
- Problemas dentales
- Tetania (espasmos y contracturas musculares, especialmente en manos y pies)
- Retraso en el crecimiento
- Otro

**Pregunta 11.1.2.- En la siguiente pregunta le pedimos que reflexione sobre el tiempo transcurrido hasta obtener el diagnóstico**

- 1) ¿Cuánto tiempo transcurrió desde que empezó a tener síntomas hasta que acudió al médico por primera vez?
- 2) ¿Cuánto tiempo transcurrió desde que acudió al médico hasta que recibió el diagnóstico?

|                       | Tiempo en ir al médico por primera vez | Tiempo en recibir un diagnóstico |
|-----------------------|--|----------------------------------|
| Menos de 1 mes        | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Entre 1 y 6 meses     | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Entre 6 meses y 1 año | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Entre 1 y 3 años      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Entre 3 y 5 años      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Entre 5 y 10 años     | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Entre 10 y 20 años    | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |
| Más de 20 años        | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>            |

**\*\* Para las personas que seleccionaron “No” en la pregunta 10 se les realizó la Pregunta 11.2.1:**

**Pregunta 11.2.1.- En caso de no haber tenido síntomas, ¿cuál fue el motivo por el que le realizaron las pruebas de enfermedad celíaca?**

- Habían diagnosticado a un familiar (indique el parentesco)
- Presentaba una o varias enfermedades asociadas (indique cuáles):
  - Alopecia areata
  - Artritis reumatoide
  - Cardiomiopatía
  - Cirrosis biliar primaria
  - Cistinuria
  - Colangitis esclerosante
  - Colitis microscópica
  - Déficit selectivo de IgA
  - Demencia con atrofia cerebral
  - Depresiones recurrentes
  - Dermatitis herpetiforme
  - Diabetes mellitus tipo I
  - Encefalopatía progresiva
  - Enfermedad de Addison
  - Enfermedad de Hartnup
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Epilepsia
  - Esquizofrenia
  - Fibromialgia
  - Fibrosis quística
  - Hepatitis crónica autoinmune
  - Leucoencefalopatía
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Miocarditis autoinmune
  - Nefropatía por IgA

- Psoriasis
  - Púrpura trombocitopénica
  - Síndrome de Turner
  - Síndrome de Down
  - Síndrome de fatiga crónica
  - Síndrome de Sjögren
  - Síndrome de Williams
  - Síndrome intestino irritable
  - Síndromes cerebelosos
  - Tiroiditis autoinmune
  - Vitiligio
  - Otro
- Otro motivo (indique cuál):

**Pregunta 12.- ¿Considera que alguna de las siguientes cuestiones hizo que no se le diagnosticara de enfermedad celiaca antes? Marque todas las respuestas que corresponda**

- No tenía síntomas
- Mis síntomas eran dispersos
- No sabía nada de la enfermedad celiaca y no sospeché que podía tenerla
- No encontraba el tiempo para hacerme las pruebas
- Me daba miedo hacerme las pruebas
- Dejé pasar el tiempo antes de acudir al médico
- El médico de atención primaria desconocía la enfermedad o no se le ocurrió que podía tenerla
- El médico de atención primaria tardó en derivarme al especialista
- Tardaron mucho en darme la cita o las citas a la atención especializada
- El médico especialista desconocía la enfermedad y no pensó que podía tener la enfermedad celiaca
- Me mandaron a uno o varios especialistas que sospechaban de otro problema de salud
- No se ponían de acuerdo entre los distintos médicos que me atendieron
- No hubo coordinación entre los distintos médicos que me atendieron y me mandaron de un lado a otro
- La interpretación de los análisis genéticos no era clara
- Me diagnosticaron otra enfermedad y pasó un tiempo hasta que se sospechó de que era enfermedad celiaca
- Otro

**Pregunta 13.- ¿Considera que algunas de estas cuestiones ayudaron a que se le diagnosticara de enfermedad celiaca? Marque todas las respuestas que corresponda**

- Mis síntomas eran claros
- Fui al médico sin esperar
- El médico de atención primaria conocía la enfermedad y pensó que podía tener la enfermedad celiaca
- El médico de atención primaria me derivó al especialista enseguida
- Me dieron rápidamente la cita o las citas a la atención especializada
- El médico especialista conocía la enfermedad y pensó que podía tener la enfermedad celiaca
- Me mandaron a uno o varios especialistas que sospechaban que podía tener la enfermedad celiaca
- Los resultados de la biopsia eran claros
- La interpretación de los análisis genéticos era clara
- Los distintos médicos que me atendieron estuvieron de acuerdo en el diagnóstico
- Hubo coordinación entre los distintos médicos que me atendieron
- Otro

**Pregunta 14.- ¿Cómo fue la información que le dieron en el momento de diagnóstico?**

- No me dieron mucha información
- Me dieron una información básica que después he complementado por mi cuenta
- Me dieron suficiente información para realizar un seguimiento adecuado de la dieta sin gluten (qué es el gluten, normas básicas de la dieta sin gluten, clasificación básica de los alimentos, bebidas y medicamentos que tienen gluten)
- Además de darme suficiente información, me dijeron dónde podía encontrar más información sobre la enfermedad y la dieta sin gluten
- Me señalaron que podía ponerme en contacto con las asociaciones de celíacos
- Me dieron alguna información que después comprobé que no era exacta

**Pregunta 15.- ¿Qué información adicional hubiera necesitado recibir en el momento del diagnóstico para poder hacer un adecuado seguimiento de la dieta sin gluten? Marque todas las respuestas que corresponda**

- Qué es el gluten
- Información sobre la enfermedad
- Normas básicas de la dieta sin gluten
- Clasificación básica de los alimentos, bebidas y medicamentos que tienen gluten
- Cómo encontrar más información sobre la enfermedad y la dieta sin gluten
- Asociaciones de celíacos
- Otro

**Pregunta 16.- Por favor, cuente un párrafo una historia personal sobre su proceso diagnóstico de enfermedad celíaca**

### Anexo 3. Preguntas a responder

- ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de la EC?
- ¿Cuáles son los grupos de riesgo para la EC?
- ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para la EC en el niño y en el adolescente?
- ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para la EC en el adulto?
- ¿Cuál es la utilidad de los marcadores serológicos en el cribado o diagnóstico de la EC?
- ¿Cuál es la utilidad de los marcadores genéticos en el diagnóstico de la EC?
- ¿Cuál es la utilidad de la biopsia duodenoyeyunal en el diagnóstico de la EC?

## Anexo 4. Estrategia de búsqueda

### MEDLINE

- 1) ("celiac disease" or "Celiac sprue" or "celiac syndrome" or "coeliac disease" or "coeliac sprue" or "coeliac syndrome" or "disease,celiac" or "disease,coeliac" or "gluten enteropathy" or "gluten induced enteropathy" or "gluten intolerance" or "gluten sensitive enteropathy" or "huebner herter disease" or "infantile celiac disease" or "infantile coeliac disease" or "Gluten enteropathies" or "gluten sensitive" or "gluten-sensitive" or "Non tropical sprue" or "non-tropicalsprue" or "nontropical sprue").ti,ab.
- 2) (screen or diagnost or diagnosis or detection or diagnostic or screening or "early diagnos\*").ti,ab.
- 3) 1 and 2
- 105) 3 and 80 (filtroDARE-RS)
- 106) 3 and 104 (filtroCATDH-Guidelines)
- 107) 105 or 106

### EMBASE

- #1) 'celiac disease':ti OR 'celiac sprue':ti OR 'celiac syndrome':ti OR 'coeliac disease':ti OR 'coeliac sprue':ti OR 'coeliac syndrome':ti OR 'disease,celiac':ti OR 'disease,coeliac':ti OR 'gluten enteropathy':ti OR 'gluten induced enteropathy':ti OR 'gluten intolerance':ti OR 'gluten sensitive enteropathy':ti OR 'huebner herter disease':ti OR 'infantile celiac disease':ti OR 'infantile coeliac disease':ti OR 'gluten enteropathies':ti OR 'gluten sensitive':ti OR 'non tropical sprue':ti OR 'non-tropicalsprue':ti OR 'nontropical sprue':ti
- #2) screen:ti,ab OR diagnost:ti,ab OR diagnosis:ti,ab OR detection:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR screening:ti,ab OR 'early diagnos\*':ti,ab
- #3) #1 AND #2
- #121) #3 AND #102 (filtroDARE-RS)
- #122) #3 AND #120 (filtroCATDH-Guidelines)
- #123) #121 OR #122

### COCHRANE

celia\* or coeliac:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

### SCOPUS

TITLE(("celiac disease" OR "Celiac sprue" OR "celiac syndrome" OR "coeliac disease" OR "coeliac sprue" OR "coeliac syndrome" OR "disease,celiac" OR "disease,coeliac" OR "gluten enteropathy" OR "gluten induced enteropathy" OR "gluten intolerance" OR "gluten sensitive enteropathy" OR "huebner herter disease" OR "infantile celiac disease" OR "infantile coeliac disease" OR "Gluten enteropathies" OR "gluten sensitive" OR "gluten-sensitive" OR "Non tropical sprue" OR "non-tropicalsprue" OR "nontropical sprue"))  
AND (screen OR diagnost OR diagnosis OR detection OR diagnostic OR screening OR "early diagnos\*")  
AND (LIMIT-TO(DOCTYPE,"re"))  
AND (LIMIT-TO(LANGUAGE,"English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE,"Spanish"))

### PUBMED

(celiac disease[Title] OR celiac sprue[Title] OR celiac syndrome[Title] OR coeliac disease[Title] OR coeliac sprue[Title] OR coeliac syndrome[Title] OR disease, celiac[Title] OR disease, coeliac[Title] OR gluten enteropathy[Title] OR gluten induced enteropathy[Title] OR gluten intolerance[Title] OR gluten sensitive enteropathy[Title]) OR (("glutens"[MeSH Terms] OR "glutens"[All Fields] OR "gluten"[All

Fields]) AND enteropathies[Title]) OR gluten sensitive[Title] OR gluten-sensitive[Title] OR Nontropical sprue[Title] OR non-tropical sprue[Title] OR non tropical sprue[Title]) AND Guideline[ptyp]

**PROSPERO**

(CELIAC OR COELIAC):TI

**TRIPDATABASE**

title:(celiac disease OR celiac sprue OR celiac syndrome OR coeliac disease OR coeliac sprue OR coeliac syndrome OR disease, coeliac OR gluten enteropathy OR gluten induced enteropathy OR gluten intolerance OR gluten sensitive enteropathy OR huebner herter disease OR infantile celiac disease OR infantile coeliac disease OR Gluten enteropathies OR gluten sensitive OR gluten-sensitive OR Nontropical sprue OR non-tropical sprue OR non tropical sprue) AND GUIDELINES

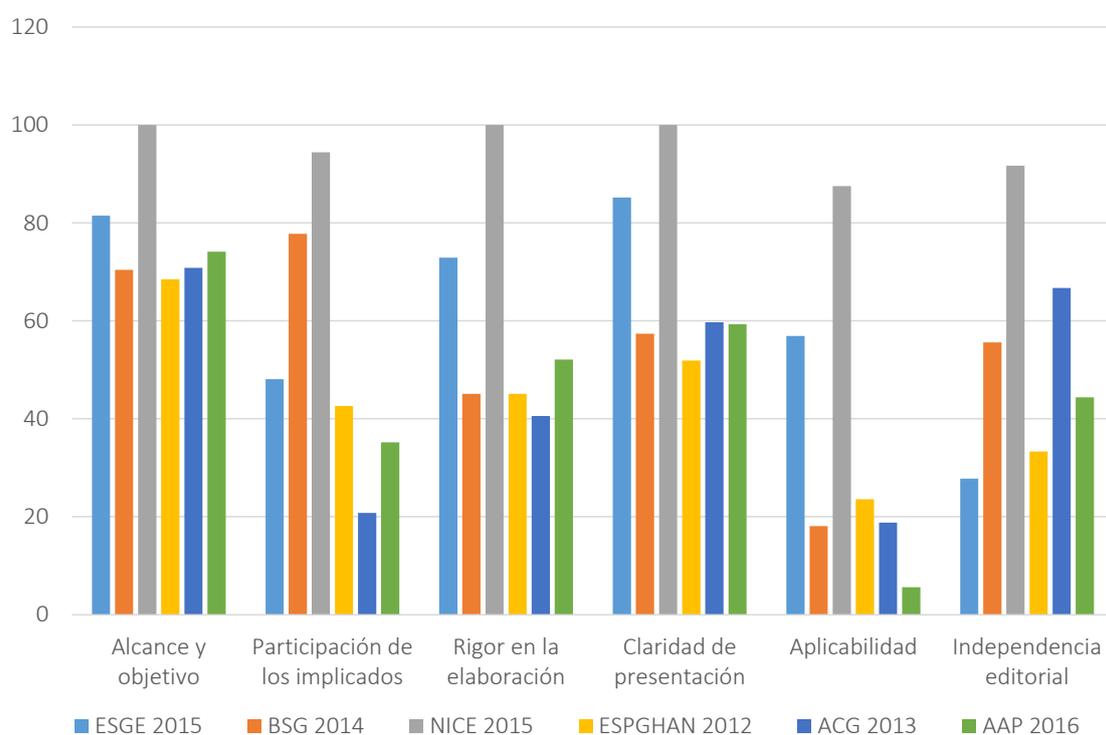
**MEDES**

celia\*[título] AND (diagnos\* OR screen\* Or detec\* OR precoz OR temprana)[título]

## Anexo 5. Evaluación de las GPC base. Instrumento Agree II

| Dominios                        | ESGE 2015 | BSG 2014 | NICE 2015 | ESPGHAN 2012 | ACG 2013 | AAP 2016 |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------|--------------|----------|----------|
| Alcance y objetivos             | 81,5      | 70,4     | 100       | 68,5         | 70,8     | 74,1     |
| Participación de los implicados | 48,1      | 77,8     | 94,4      | 42,6         | 20,8     | 35,2     |
| Rigor en la elaboración         | 72,9      | 45,1     | 100       | 45,1         | 40,6     | 52,1     |
| Claridad de la presentación     | 85,2      | 57,4     | 100       | 51,9         | 59,7     | 59,3     |
| Aplicabilidad                   | 56,9      | 18,1     | 87,5      | 23,6         | 18,8     | 5,6      |
| Independencia editorial         | 27,8      | 55,6     | 91,7      | 33,3         | 66,7     | 44,4     |
| Calidad global de la guía       | 5         | 3,5      | 7         | 4            | 4,25     | 4        |

ACG: American College of Gastroenterology; AAP: American Academy of Pediatrics; BSG: British Society of Gastroenterology; ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.



## Anexo 6. Características de las GPC base

### ESGE 2015 [14]

#### Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of smallbowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline

**Organización:** European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) y British Society of Gastroenterology (BSG).

**Fecha de publicación (actualización):** Mayo 2006 y 2009 (2015).

**Población, contexto de aplicación:** Pacientes con trastornos del intestino delgado. Contexto clínico.

**Dirigida a:** Cuidadores de pacientes: el objetivo de la guía es proporcionar a los cuidadores una guía completa para la aplicación clínica de la enteroscopia.

**Financiación:** No informa de fuente de financiación.

#### Metodología

**Aspectos generales:** El grupo de trabajo está formado por profesionales (gastroenterólogos, endoscopistas digestivos, hepatólogos, médicos y psicólogos) tanto de centros de investigación y universidades como del ámbito clínico, hospitales fundamentalmente.

Los criterios de selección de los estudios no se detallan. La selección de los artículos se realiza por título o resumen sobre el uso de video capsula endoscópica y la enteroscopia asistida por dispositivos en pacientes con hemorragia digestiva de origen oscuro, anemia ferropénica, enfermedad de Crohn, tumores del intestino delgado, síndromes de poliposis y EC.

Dispone de tablas de evidencia, pero no dispone de estrategias de búsqueda.

La guía fue revisada y aprobada por la BSG, no se realizó revisión externa.

**Búsqueda:** Medline, EMBASE y Trip databases. **Fecha:** Hasta noviembre de 2014.

**Niveles de evidencia:** Sistema GRADE (calidad alta, calidad moderada, calidad baja).

**Grados de recomendación:** Sistema GRADE (recomendación fuerte, recomendación débil).

**Método para formular recomendaciones:** Se realizó consenso de expertos. El equipo de coordinación formó subgrupos de trabajo, cada uno con su propio coordinador, y dividió los temas clave entre estos grupos de trabajo. Cada grupo de trabajo propuso propuestas de recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre las cuestiones clave que se les asignaron y fueron discutidas y votadas durante una sesión plenaria.

### BSG 2014 [13]

#### Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology

**Organización:** British Society of Gastroenterology Coeliac Disease Guidelines Development Group.

**Fecha de publicación (actualización):** 2010 (Junio 2014).

**Población, contexto de aplicación:** Población adulta con EC, excluyendo a población con SG(T)NC. Contexto clínico.

**Dirigida a:** Médicos, nutricionistas y otro personal de la salud para proporcionar una mejor atención a los pacientes.

**Financiación:** No informa de la fuente de financiación.

#### Metodología

**Aspectos generales:** El grupo de trabajo está formado por un panel multidisciplinar de 18 médicos (pediatras, epidemiólogos, gastroenterólogos, neurólogos, patólogos, genetistas, pediatras, dermatólogo, neurólogos,

inmunólogos, histopatólogos, etc.) de 8 países (Suecia, UK, Argentina, Australia, Italia, Finlandia, Noruega, USA) un dietista, y un representante y un paciente de UK.

Los criterios de selección de los estudios no se detallan.

No dispone de tablas de evidencia ni de estrategias de búsqueda.

Se realizó revisión por revisores externos independientes.

**Búsqueda:** PubMed. **Fecha:** de 1900 a 2012.

**Niveles de evidencia:** Según instrumento Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Niveles de evidencia:

- Categoría I: RS y ECA
- Categorías II y III: ECnA, series, o evidencia indirecta proporcionada por RS o ECA.
- Categoría IV: Estudios no experimentales como estudios de cohortes o estudios caso-control.
- Categoría V: Opiniones de expertos y de autoridades respetadas.

**Grados de recomendación:** Según instrumento Oxford Centre for Evidence-based Medicine:

- A: Recomendaciones basadas directamente en la evidencia de categoría I.
- B: Recomendaciones basadas directamente en la evidencia de categoría II o III o extrapoladas de categoría I.
- C: Recomendaciones basadas directamente en la evidencia de categoría IV o extrapoladas de categoría II o III.
- D: Recomendaciones basadas directamente en la evidencia de categoría V o evidencia inconsistente de cualquier nivel.

**Método para formular recomendaciones:** Consenso de expertos. Entre enero de 2012 y febrero de 2013, se realizaron seis encuestas online a través de la página <http://www.surveyconsole.com> para explorar los temas celíacos de controversia. Los resultados de la encuesta se discutieron en teleconferencia y se utilizaron para informar de la dirección de las recomendaciones y delinear áreas discordantes. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión.

## NICE 2015 [11]

### Coeliac disease: recognition, assessment and management

**Organización:** National Institute for Health and Care Excellence, NICE.

**Fecha de publicación (actualización):** Mayo 2009 (Septiembre 2015).

**Población, contexto de aplicación:** Niños, adolescentes y adultos con sospecha o diagnóstico de EC. Todos los lugares donde se realiza la atención médica del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS-National Health Service), incluyendo el hogar de las personas.

**Dirigida a:** Profesionales de la salud con pacientes con sospecha de diagnóstico de EC; laboratorios que estén llevando a cabo los test de EC; comisarios y proveedores de servicios de celíacos; las personas con EC o sospecha de EC, sus familias y cuidadores.

**Financiación:** No informa de la fuente de financiación.

#### Metodología

**Aspectos generales:** El grupo de trabajo está formado por pacientes y cuidadores, miembros de Coeliac UK, investigadores de universidades (salud pediátrica e infantil, salud mental y cuidado social) y hospitales (alergólogos e inmunólogos, gastroenterólogos).

Se incluyen criterios de selección de estudios diferentes para cada una de las preguntas de investigación según los siguientes criterios: 1) tipo de revisión, 2) idioma, 3) diseño del estudio, 4) estado, 5) población, 6) comparador, 7) outcomes y 8) otros criterios de inclusión/exclusión. Para más detalle:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/evidence/appendix-c-protocols-search-strategies-pdf-438530080>

Dispone de tablas de evidencia y de estrategias de búsqueda.

La guía ha sido revisada por revisores externos independientes.

**Búsqueda:** Cochrane database of Systematic Reviews-CDSR (Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials-Central (Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects-Dare (Wiley), Health Technology Assessment

Database-HTA (Wiley), EMBASE (Ovid), MEDLINE (Ovid), MEDLINE In-Process (Ovid), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), The NHS Economic evaluation database (NHS EED), The Health Technology Assessment (HTA) database. **Fecha:** mayo de 2013 y julio de 2014; en diciembre de 2014 se realizó una actualización de la búsqueda.

**Niveles de evidencia:** Sistema GRADE (calidad alta, moderada, baja o muy baja). Se valoraron los siguientes criterios GRADE:

- Riesgo de sesgo: La calidad de la evidencia se reduce si hay preocupaciones sobre el diseño o la ejecución del estudio, incluyendo el ocultamiento de la asignación, cegamiento o pérdida del seguimiento.

- Inconsistencia: La calidad de la evidencia se reduce si hay dudas acerca de la inconsistencia de los efectos entre los estudios (cuando hay variabilidad –heterogeneidad– en el efecto del tratamiento). Se evalúa utilizando el estadístico  $I^2$  ( $I^2 < 33\%$  sin inconsistencia,  $I^2$  entre 34% y 66% inconsistencia grave e  $I^2 > 67\%$  inconsistencia muy grave).

- Indirecta: La calidad de la evidencia se reduce si existen dudas acerca de la población, la intervención y el resultado en los estudios incluidos y cómo estas variables pueden abordar directamente la pregunta de la revisión específica.

- Imprecisión: La calidad de las pruebas se reduce si existe incertidumbre en torno a la estimación del efecto, por ejemplo, cuando los intervalos de confianza son amplios. Esto refleja la confianza en la estimación del efecto.

- Otras consideraciones: Siempre que no se haya bajado la calidad de la evidencia según las otras características, podría mejorarse si hubiera pruebas de la relación dosis-respuesta, o variables confusoras que pudieran haber reducido la magnitud del efecto.

**Grados de recomendación:** La fuerza de la recomendación se refleja en la redacción utilizada en las recomendaciones de la presente guía.

- Intervenciones que deben (o no) llevarse a cabo (must or must not): Se utilizan los términos "debe" o "no debe" sólo si existe el deber legal de aplicar la recomendación. Ocasionalmente se utiliza "debe" (o "no debe") si las consecuencias de no seguir la recomendación pueden ser extremadamente graves o potencialmente mortales.

- Intervenciones que deberían (o no) llevarse a cabo (should or should not): En una recomendación "fuerte" utilizan el término "ofrecer" (offer) (y palabras similares como "referir" o "aconsejar" (refer or advise) cuando confían en que, para la gran mayoría de los pacientes, una intervención hace más bien que mal, y es rentable. Utilizan términos similares (por ejemplo, 'No ofrecer...') cuando confían en que una intervención no es beneficiosa para la mayoría de los pacientes.

- Intervenciones que se podrían llevar a cabo: Se utiliza el término "considerar" (consider) cuando están seguros de que una intervención hace más bien que daño para la mayoría de los pacientes y es rentable, pero hay otras opciones que pueden ser igualmente rentables. La elección de la intervención, y la posibilidad de seguir o no la intervención, es más probable que dependa de los valores y preferencias del paciente que de una recomendación firme, por lo que el profesional sanitario debería dedicar más tiempo en considerar y discutir las opciones con el paciente.

**Método para formular recomendaciones:** Consenso de expertos. El "Guideline Development Group" redacta las recomendaciones basándose en el equilibrio entre los beneficios y los daños de una intervención, teniendo en cuenta la calidad de las pruebas subyacentes. Se utilizan métodos formales de consenso para considerar todas las recomendaciones de atención clínica y de investigación.

Para todas las recomendaciones, NICE espera que haya una discusión con el paciente sobre los riesgos y beneficios de las intervenciones, y sus valores y preferencias. Esta discusión tiene como objetivo ayudarles a tomar una decisión informada.

## ESPGHAN 2012 [12]

### European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease

**Organización:** European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).

**Fecha de publicación (actualización):** 1990 (Enero 2012).

**Población, contexto de aplicación:** Niños y adolescentes con síntomas que sugieren EC y asintomáticos pero con riesgo alto de EC. Reino Unido.

**Dirigida a:** Guía para uso en la práctica clínica, pero no especifica realmente a quiénes está dirigida.

**Financiación:** La guía ha sido financiada por la ESPGHAN, con la contribución de asociaciones de pacientes de EC de Alemania, Reino Unido, Italia y Dinamarca que pertenecen a la Asociación de las Sociedades Europeas de Enfermedad Celíaca y las sociedades nacionales de gastroenterología pediátrica de Alemania y España.

#### Metodología

**Aspectos generales:** El grupo de trabajo está formado por investigadores de universidades, institutos de investigación y hospitales (pediatras, pediatras gastroenterólogos, patólogos, inmunólogos, nutricionistas). Firman en nombre del ESPGHAN group, cuyos miembros son clínicos y científicos interesados en la EC (incluyendo determinaciones patológicas y anticuerpos de laboratorio) y con una amplia representación de países europeos. También participó un representante de la Association of European Coeliac Societies y dos epidemiólogos.

Los criterios de selección de los estudios no se detallan.

No dispone de tablas de evidencia ni de estrategias de búsqueda.

La guía no ha sido revisada externamente.

**Búsqueda:** No informa de las bases de datos en las que se han realizado las búsquedas. **Fecha:** primera búsqueda entre enero 2004 y agosto 2008; segunda búsqueda entre septiembre de 2008 y septiembre de 2009.

**Niveles de evidencia:** Sistema GRADE.

**Grados de recomendación:** Para mostrar el grado de la recomendación se utilizaron flechas: recomendación fuerte (↑↑) o moderada (↑), según Schunemann 2003 [322].

**Método para formular recomendaciones:** Consenso de expertos. Las recomendaciones se realizaron sobre el grado de evidencia y en el consenso resultado de un proceso de votación de los expertos del grupo de trabajo. La votación se realizó mediante un proceso Delphi basado en el trabajo realizado por el grupo que realizó la valoración de la evidencia científica mediante el sistema GRADE.

## ACG 2013 [15]

### American college of Gastroenterology Clinical Guideline: diagnosis and management of celiac disease

**Organización:** American College of Gastroenterology.

**Fecha de publicación (actualización):** Mayo 2014.

**Población, contexto de aplicación:** Población adulta y pediátrica con EC. Estados Unidos.

**Dirigida a:** Médicos de familia, gastroenterólogos, medicina interna.

**Financiación:** Financiación del National Institutes of Health DK-57982 (JAM), 1K08 DK090150 (AHC) y American College of Gastroenterology Junior Faculty Development Award (ART).

#### Metodología

**Aspectos generales:** El grupo de trabajo está formado por investigadores y sanitarios gastroenterólogos y pediatras de universidades y hospitales.

Criterios de selección de los estudios: idioma inglés y estudios realizados en humanos.

No dispone de tablas de evidencia ni de estrategias de búsqueda.

La guía ha sido revisada internamente por dos revisores.

**Búsqueda:** PubMed, MEDLINE y Cochrane database. **Fecha:** 1980-2011.

**Niveles de evidencia:** Sistema GRADE según los siguientes criterios de valoración:

1) Definición de los grados de evidencia:

- Calidad alta: la calidad de la evidencia indica que es poco probable que investigaciones adicionales cambien la confianza sobre la estimación del efecto.
- Calidad moderada: la calidad de la evidencia indica que es probable que investigaciones adicionales tengan un impacto en la confianza de la estimación.
- Calidad baja: la calidad de la evidencia indica que estudios adicionales tendrán probablemente un impacto importante en la confianza sobre la estimación del efecto y probablemente cambiaría la estimación.
- Calidad muy baja: cualquier estimación del efecto es muy incierta.

2) Tipos de evidencia:

- Alta: ensayos aleatorizados.
- Baja: estudios observacionales.
- Muy baja: cualquier otra evidencia.

3) El grado de evidencia decrece si:

- Limitación seria (-1) o muy seria (-2) a la calidad del estudio.
- Importante inconsistencia (-1).
- Alguna incertidumbre (-1) o incertidumbre importante (-2) sobre la dirección.
- Datos imprecisos o escasos (-1).
- Alta probabilidad de presentación de sesgos (-1).

4) El grado de evidencia se incrementa si:

- Fuerte evidencia de asociación-riesgo relativo significativo de  $>2$  ( $<0.5$ ) basado en evidencia consistente de dos o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles (+1).
- Evidencia muy fuerte de asociación-riesgo relativo significativo de  $>5$  ( $<0.2$ ) basado en evidencia directa sin problemas de validez (+2).
- Evidencia de respuesta a cambios en la dosis (+1).
- Todas las posibles variables confusoras deberían haber reducido el efecto (+1).

**Grados de recomendación:** Sistema GRADE:

- Recomendación fuerte: los beneficios superan claramente los resultados negativos de la no adopción de la medida.
- Recomendación condicional: existe cierta incertidumbre sobre el equilibrio entre beneficios y daños potenciales.

**Método para formular recomendaciones:** Resumen de la evidencia científica y consenso de expertos.

## AAP 2016 [16]

### Evidente-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children

**Organización:** American Academy of Pediatrics.

**Fecha de publicación (actualización):** Septiembre 2016.

**Población, contexto de aplicación:** Niños y adolescentes con EC. Estados Unidos y Canadá.

**Dirigida a:** Comunidades pediátricas y en general que estén especializados en gastroenterología pediátrica. Proporcionar evidencia y recomendaciones para el seguimiento de pacientes.

**Financiación:** Subvención sin restricciones del Programa de Enfermedad Celíaca del Sistema Nacional de Salud Infantil.

#### Metodología

**Aspectos generales:** El grupo de trabajo está formado por un panel de 6 expertos en EC pediátrica. Los miembros del panel fueron elegidos para proporcionar una representación geográfica de los principales programas pediátricos sobre EC de los Estados Unidos y Canadá. Los autores son investigadores y clínicos procedentes de hospitales y universidades, pediatras con especialidad en gastroenterología, hepatología y nutrición.

Los criterios de selección de los estudios fueron: diseño del estudio, tamaño de la muestra, análisis de datos, síntesis de resultados, sesgo potencial y limitaciones. Se excluyeron publicaciones que no presentaban evidencia relevante, comentarios, estudios de casos, abstracts y revisiones narrativas.

No dispone de tablas de evidencia ni de estrategias de búsqueda.

Se incluyen recomendaciones de buena práctica basadas en los datos de evidencia científica y en la opinión de expertos sobre 6 categorías: salud ósea, problemas hematológicos, problemas endocrinos, enfermedades hepáticas, problemas nutricionales y pruebas diagnósticas.

La guía ha sido revisada externamente.

**Búsqueda:** PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, BioSciences Information Services Previews, EBM Reviews, ISI, Web of Science, Scopus. **Fecha:** de 1973 a enero de 2013.

**Niveles de evidencia:** Sistema GRADE:

- Calidad alta: es poco probable que investigaciones adicionales cambien la confianza de los autores en la estimación del efecto.

- Calidad moderada: es probable que la investigación adicional tenga una influencia importante en la confianza de los autores en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

- Calidad baja: es muy probable que las investigaciones posteriores tengan una influencia importante en la confianza de los autores en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación.

- Calidad muy baja: cualquier estimación del efecto es muy incierta.

**Grados de recomendación:** Sistema GRADE (Recomendación débil, intermedia, moderada y fuerte), utilizando la calidad de la evidencia y costes/resultados para el paciente.

**Método para formular recomendaciones:** Consenso de expertos. La votación fue anónima y se utilizó una escala de 6 puntos:

1= está de acuerdo fuertemente (A+).

2= está de acuerdo moderadamente (A).

3= está de acuerdo (A-).

4= está en desacuerdo (D-).

5= está en desacuerdo moderadamente (D).

6= está en desacuerdo fuertemente (D+).

La suma de los votos a favor (A+, A, o A-) por el 70% de los miembros votantes se definió a priori como consenso.

El nivel de acuerdo en la votación final para cada buena práctica se expresa en porcentaje.

**Anexo 7.** Evaluación de las revisiones sistemáticas. Instrumento AMSTAR.

| <b>Autor, año</b>       | <b>P1: Diseño</b> | <b>P2: Selección</b> | <b>P3: Búsqueda</b> | <b>P4: Criterio estado publicación</b> | <b>P5: Listado de estudios</b> | <b>P6: Características</b> | <b>P7: Evaluación calidad</b> | <b>P8: Conclusiones por calidad</b> | <b>P9: Métodos adecuados</b> | <b>P10: Sesgos</b> | <b>P11: Conflictos de interés</b> | <b>Puntuación</b> |
|-------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|--|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Lewis, 2010 [27]        | NI                | Sí                   | Sí                  | NI                                     | No                             | Sí                         | Sí                            | Sí                                  | Sí                           | NI                 | No                                | <b>6</b>          |
| Díaz-Redondo, 2015 [24] | NI                | Sí                   | No                  | Sí                                     | No                             | Sí                         | Sí                            | Sí                                  | Sí                           | No                 | No                                | <b>6</b>          |
| Pham-Short, 2015 [23]   | NI                | Sí                   | Sí                  | Sí                                     | No                             | Sí                         | Sí                            | Sí                                  | NI                           | No                 | No                                | <b>6</b>          |
| Maglione, 2016 [22]     | Si                | Si                   | Si                  | Si                                     | Si                             | Si                         | Si                            | Si                                  | Si                           | No                 | Si                                | <b>10</b>         |
| Chou, 2017 [21]         | Si                | Si                   | Si                  | Si                                     | No                             | Si                         | Si                            | Si                                  | NA                           | NI                 | No                                | <b>7</b>          |
| Irvine, 2017 [20]       | NI                | Si                   | Si                  | Si                                     | No                             | Si                         | Si                            | Si                                  | Si                           | Si                 | No                                | <b>8</b>          |

NI: No informa, NA: No aplica

## Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas

| Referencia cita abreviada | Tipo de estudio   | Población  | Exposición / Comparación  | Medidas de resultado  | Evidencia encontrada  | Conclusiones  |
|---------------------------|---|--|---|---|---|---|
| Lewis, 2010               | <p><b>Diseño:</b><br/>Metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b><br/>Comparar el rendimiento de la prueba de anti-DGP con el estándar actual, la prueba de anti-TG, mediante un metaanálisis de los estudios publicados.</p> <p><b>Bases de datos:</b><br/>MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CINAHL, Cochrane Central y AMED (Allied and Complementary Medicine).</p> <p><b>Fecha de búsquedas:</b><br/>MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CINAHL, Cochrane Central y AMED (Allied and Complementary Medicine).</p> | Adultos y niños con EC no tratada y controles.   | <p><b>Intervención:</b><br/>Rendimiento de la prueba de anti-DGP.</p> <p><b>Factor de exposición:</b><br/>Prueba de anti-DGP</p> <p><b>Tipo de comparación:</b><br/>Prueba estándar actual, la prueba de anti-TG.</p> | Sensibilidad y especificidad de los test anti-TG y anti-DGP.  | Se incluyeron 11 estudios con una muestra total de 937 pacientes con EC no tratada y 1328 controles, con 636 biopsias duodenales para excluir la presencia de EC. | La prueba anti-TG tiene una mayor precisión diagnóstica que la anti-DGP sobre la base de estudios publicados. La anti-TG se debe utilizar para excluir la EC en individuos en los que la probabilidad de tener EC antes del examen es baja. Si la serología anti-TG o anti-DGP (o anti-EmA) es positiva o se sospecha fuertemente de EC, se deben tomar biopsias del intestino delgado. |
| Díaz-Redondo, 2015        | <p><b>Diseño:</b><br/>Metaanálisis.</p> <p><b>Objetivos:</b><br/>Revisión sistemática y metaanálisis sobre el rendimiento diagnóstico de las pruebas de tipificación de antígenos leucocitarios humanos (HLA DQ2 y HLA</p>  | Personas de ambos sexos, de cualquier edad y raza, y que se les haya realizado el análisis HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 como primer paso, o | <p><b>Intervención:</b><br/>Utilidad de la prueba HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 para la detección de la EC.</p> <p><b>Factor de exposición:</b><br/>HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 sólo o con serología.</p>               | Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, probabilidad positiva y probabilidad negativa de HLA | Se incluyeron 6 estudios transversales (n=1.303).   | Debido a su gran sensibilidad y baja relación de probabilidad negativa, el HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 sería una prueba apropiada para descartar la EC en población general que sufre síntomas relacionados, y aún más en población de riesgo.  |

|                                |   |   |   |   |  |  |
|--------------------------------|---|---|---|---|--|--|
|                                | <p>DQ8) para el cribado de la EC.</p> <p><b>Bases de datos:</b><br/>MEDLINE y EMBASE.</p> <p><b>Fecha de búsquedas:</b><br/>1 de enero 2004 a 31 de diciembre 2013.</p>   | <p>simultáneamente con el test de serología.</p>        |   | <p>DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8.</p>   |  |  |
| <p><b>Pham-Short, 2015</b></p> | <p><b>Diseño:</b><br/>Metaanálisis.</p> <p><b>Objetivos:</b><br/>1) Realizar una revisión sistemática de la epidemiología de la prueba de la biopsia para EC en personas con diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), con análisis de subgrupos por edad, sexo y duración de la diabetes.<br/>2) Examinar el riesgo de EC en personas con DM1, al momento del diagnóstico y en intervalos de tiempo específicos después del diagnóstico, para determinar el grado óptimo de frecuencia de cribado.</p> <p><b>Bases de datos:</b><br/>MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.</p> <p><b>Fecha de búsquedas:</b><br/>De 1946 a 30 de noviembre de 2014.</p> <p><b>Diseño de estudios considerados:</b></p> | <p>Niños y adolescentes con edad ≤ 21 años con DM1.</p> | <p><b>Intervención:</b><br/>Prueba de la biopsia.</p> | <p>Prevalencia de la prueba de la biopsia para EC. Asociación entre EC, sexo y edad. Asociación entre EC y duración de la diabetes. Momento de realizar el cribado.</p> | <p>Se incluyeron 9 estudios de cohortes. La muestra total fue de 11.157 niños y adolescentes (con edades ≤ 21 años) con DM1.</p> | <p>Debido a que la mayoría de los casos de EC se diagnostican en los 5 años posteriores al diagnóstico de DM1, el cribado se debe considerar en el momento del diagnóstico de DM1 y dentro de los 2 y 5 años posteriores. El examen de EC debe ser considerado en otras ocasiones en pacientes con síntomas que sugieren la presencia de EC. Se requiere más investigación para determinar la frecuencia de cribado más allá de los 5 años de duración de la diabetes.</p> |

|                       |  |  |  |   |  |  |
|-----------------------|--|--|--|---|--|--|
|                       | Estudios de cohorte longitudinales.  |  |  |   |  |  |
| <b>Maglione, 2016</b> | <p><b>Diseño:</b><br/>Revisión sistemática.</p> <p><b>Objetivos:</b><br/>Informar de la evidencia científica sobre la precisión y la seguridad de los métodos utilizados en la práctica clínica actual para diagnosticar la EC, incluidas las pruebas serológicas, HLA y la cápsula endoscópica; en comparación con la prueba estándar de referencia, la biopsia endoscópica duodenal.</p> <p><b>Bases de datos:</b><br/>PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science.</p> <p><b>Fecha de búsquedas:</b><br/>De 1990 a marzo de 2015.</p> <p><b>Diseño de estudios considerados:</b><br/>Ensayos controlados, estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas, estudios caso-control y series de casos.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas las poblaciones testadas para EC.</li> <li>- Pacientes con signos y síntomas de EC.</li> <li>- Individuos asintomáticos con riesgo de EC.</li> <li>- Niños, menores de 24 meses de edad vs. niños mayores y adolescentes.</li> <li>- Adultos (&gt;18 años).</li> <li>- Poblaciones étnicas y geográficas.</li> <li>- Bajo estatus socioeconómico.</li> <li>- Pacientes con deficiencia de IgA.</li> <li>- Pacientes que anteriormente dieron negativo para EC.</li> </ul> | <p><b>Intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen anti-EmA IgA.</li> <li>- Prueba tTG IgA.</li> <li>- Anti-DGP.</li> <li>- Pruebas de IgG anti-EmA, tTG IgG, y DGP IgG para personas con deficiencia de IgA.</li> <li>- Tipificación HLA.</li> <li>- Video-cápsula endoscópica.</li> <li>- Combinaciones de lo anterior.</li> <li>- Endoscopia con biopsia.</li> </ul> <p><b>Factor de exposición:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endoscopia con biopsia duodenal.</li> <li>- Repetición de la biopsia.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, falsos positivos, falsos negativos, ratios de probabilidad positivos y negativos, pruebas adicionales para EC, consejos nutricionales sobre la DSG, seguimiento y monitoreo, déficit nutricional, persistencia de atrofia vellosa en la biopsia, linfomas, calidad de vida, malestar, distensión, dolor abdominal, depresión, efectos adversos inmediatos por biopsia, estrés psicológico relacionado con resultados positivos falsos, secuelas de falsos negativos o resultados indeterminados.</li> </ul> | Se incluyeron 60 estudios primarios y 13 RS. | La nueva evidencia sobre la precisión de las pruebas utilizadas para diagnosticar la EC respalda la alta sensibilidad de las pruebas tTG IgA y la alta especificidad de tTG IgA y anti-EmA IgA. En cuanto a la precisión comparativa, las pruebas de anti-EmA IgA tienen una sensibilidad más baja pero una especificidad igual a las pruebas de tTG IgA. Los test DGP IgA y DGP IgG no son tan sensibles como los test tTG IgA en adultos que no tienen deficiencia en IgA. |

|                            |  |   |   |  |   |   |
|----------------------------|--|---|---|--|---|---|
| <p><b>Chou, 2017</b></p>   | <p><b>Diseño:</b><br/>Revisión sistemática.<br/><b>Objetivos:</b><br/>Revisar la evidencia sobre los beneficios y los daños del cribado de la EC en adultos asintomáticos, adolescentes y niños de 3 años en adelante por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos.<br/><b>Bases de datos:</b><br/>Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials y Cochrane Database of Systematic Reviews.<br/><b>Fecha de búsquedas:</b><br/>Desde 1991, 2005 y 1946 hasta 14 de junio de 2016.<br/><b>Diseño de estudios considerados:</b><br/>Ensayos controlados, estudios de cohortes, estudios transversales, estudios caso-control.</p> | <p>Para el estudio de cribado, la población de interés eran adultos asintomáticos, adolescentes, o niños de 3 años o más sin EC conocida que no habían buscado evaluación para una posible EC.<br/><br/>Para el estudio de tratamiento, la población de interés eran personas asintomáticas con EC detectada.</p> | <p><b>Intervención:</b><br/>Beneficios/daños del cribaje en la EC: test serológicos o cuestionarios, biopsia intestinal.<br/>Beneficios/daños del tratamiento en la EC.<br/><b>Factor de exposición:</b><br/>- Cribaje para la EC.<br/>- Cribaje selectivo para la EC.<br/>- Tratamiento para la EC detectada por cribado.<br/><b>Tipo de comparación:</b><br/>- Ausencia de cribaje.<br/>- Cribaje universal.<br/>- Ausencia de tratamiento.</p> | <p>Incidencia del cáncer, resultados gastrointestinales, resultados psicológicos, resultados del crecimiento infantil, resultados de salud resultantes de deficiencias nutricionales, calidad de vida, mortalidad y daños del cribado.</p> | <p>4 estudios: 1 RS (estudios con n= de 62 a 12.000 pacientes), 1 ECA (n=40) y 2 estudios diagnósticos (n=220).<br/><br/>No se identificaron estudios de cribaje versus ningún cribado, ni de cribaje selectivo versus cribaje universal para la EC en adultos, adolescentes o niños de 3 años o más.</p> | <p>Se encontraron pocos estudios precisión diagnóstica de las pruebas para la EC. Se identificaron pocas o ninguna evidencia para informar la mayoría de las preguntas clave relacionadas con los beneficios y los daños del cribaje para la EC en individuos asintomáticos. Se necesita más investigación para comprender la efectividad del cribado y el tratamiento de la EC, la precisión de las pruebas de cribado en personas asintomáticas y las estrategias óptimas de cribado.</p> |
| <p><b>Irvine, 2017</b></p> | <p><b>Diseño:</b><br/>Metaanálisis.<br/><b>Objetivos:</b><br/>Actualizar un metaanálisis anterior para reevaluar la evidencia sobre el papel del cribado de la detección de la EC entre las personas</p>   | <p>Personas adultas con criterios diagnósticos de SII (ya sea según la opinión del médico, cuestionario, después de una investigación negativa o</p>  | <p><b>Intervención:</b><br/>Pruebas serológicas para la EC:<br/>1) Anti-TG.<br/>2) Anti-EmA.<br/>3) Ac antigliadina tipo IgA.<br/><b>Factor de exposición:</b></p>  | <p>Ac antigliadina tipo IgA anti-EmA o tTG, biopsia.</p>   | <p>36 estudios transversales y estudios caso-control (28 prospectivos, 2 no prospectivos, 6 no claro).<br/>Muestra total de 15.256 22 sujetos, de los</p>   | <p>La prevalencia de serología celíaca positiva y biopsia probada para EC fue significativamente mayor en sujetos con síntomas sugestivos de SII versus controles sanos. Sin embargo, la utilidad del cribado de EC en individuos con sospecha de SII en América del Norte o en la comunidad es menos clara.</p>  |

|  |  |   |  |   |  |
|--|--|---|--|---|--|
| <p>con síntomas compatibles con el SII.</p> <p><b>Bases de datos:</b><br/>MEDLINE, EMBASE y EMBASE Classic.</p> <p><b>Fecha de búsquedas:</b><br/>MEDLINE (1950 a mayo de 2016)<br/>EMBASE y EMBASE Classic (1980 a mayor de 2016).</p> <p><b>Diseño de estudios considerados:</b><br/>Estudios transversales.</p> | <p>cumpliendo con los criterios de diagnóstico específicos:<br/>Criterios Manning, Sistema de puntuación Kruis, Criterios Rome I, II o III).</p> | <p>Sujetos adultos que cumplieron con los criterios de diagnóstico del SII.</p> <p><b>Tipo de comparación:</b><br/>Con o sin grupo de controles sanos que no informaron de síntomas compatibles con el SII.</p> |  | <p>cuales 9.275 (60,8%) cumplieron con criterios de SIII.</p> |  |
|--|--|---|--|---|--|

Anti-DPG: anticuerpo anti-péptidos de gliadina desamidada; Anti-EmA: Anticuerpos anti-endomisio; Anti-TG: Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DSG: Dieta sin gluten; EC: enfermedad celíaca; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HLA: Antígeno leucocitario humano; IgA: Inmunoglobulina A; IgG: Inmunoglobulina G; RS: Revisión sistemática; SII: Síndrome de intestino irritable.

## Anexo 9. Fichas de respuesta a las preguntas

### Pregunta 1. ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de la EC?

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], ESPGHAN 2012 [12] y NICE 2015 [11].

Tabla de GPC

| GPC          | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado  | Referencias (tipo de publicación)  |
|--------------|--------------------|---|--|
| ACG 2013     | Alto               | (Id 1) Los pacientes con síntomas, signos o evidencia de laboratorio que sugieren malabsorción, tales como diarrea crónica con pérdida de peso, esteatorrea, dolor abdominal postprandial e hinchazón, deben ser testados para EC. <b>Fuerte</b>  | Rostom 2006, Van der Windt 2010 y Ford 2009 (revisiones sistemáticas), Murray 2004 (cohortes), Aziz 2012 (revisión narrativa)  |
| ESPGHAN 2012 | Moderado           | (id 27) Se recomienda ofrecer la prueba de EC a niños y adolescentes con los siguientes signos y síntomas inexplicables: dolor abdominal crónico, calambres o hinchazón, diarrea crónica o intermitente, falta de crecimiento, anemia por deficiencia de hierro, náuseas o vómitos, estreñimiento crónico que no responden al tratamiento habitual, pérdida de peso, fatiga crónica, baja estatura, retraso de la pubertad, amenorrea, estomatitis aftosa recurrente (úlceras bucales), dermatitis herpetiforme (cualquier tipo de erupción), fracturas repetitivas / osteopenia / osteoporosis, y una bioquímica hepática anormal sin explicación. <b>Fuerte</b> | Bottaro 1993 (observacional), Bottaro 1993 y Gampazzi 2007 (cohortes), Dickey 1997 y Korponay-Szabó 2003 (casos-control), Emami 2008 (transversal)   |
| NICE 2015    | Bajo-muy bajo      | (id 117) Se recomienda ofrecer prueba serológica para la EC a: 1) las personas con cualquiera de los siguientes síntomas o afecciones: a) síntomas gastrointestinales o abdominales persistentes, inexplicables; b) crecimiento vacilante; c) fatiga prolongada; d) pérdida de peso inesperada; e) úlceras severas o persistentes en la boca; f) deficiencia inexplicable de hierro, vitamina B12 o folato g) diabetes tipo 1; h) enfermedad de la tiroides autoinmune; i) síndrome de intestino irritable (en adultos). 2) familiares de primer grado de personas con EC. <b>Fuerte</b>  | Adlercreutz 2014 y Vaquero 2014 (cohortes), Campisi 2008, El-Hodhod 2012, Cash 2011, Ludvigsson 2013, Picarelli 2005, Sanders 2001 y Sattar 2011 (casos-control), Olen 2009 (cohortes y caso-control), Uibo 2010 (transversal y serie de casos), Ascher 1997, Barbato 1998, da Silva 2013, Esteve 2006, Pham-Short 2012 y Salardi 2008 (series de casos), Cev 2010, El-Salhy 2011, Galvan 2008, Kakleas 2010, Leeds 2011, Oliveira 2012, Rubio-Tapia 2008, |

|  |               |   |  |
|--|---------------|---|--|
|  |               |   | Sanders 2003, Sategna-Guidetti 1998, Smith 2000, Spadaccino 2008, Szaflarska-Szczepanik 2001 y Biagi 2009 (transversales), Almeida 2008 (revisión narrativa)   |
|  | Bajo-muy bajo | (id 118) Se sugiere considerar la prueba serológica para la EC en personas en cualquiera de las siguientes situaciones: 1) trastorno metabólico óseo (densidad mineral ósea reducida u osteomalacia); 2) inexplicables síntomas neurológicos (especialmente neuropatía periférica o ataxia); 3) inexplicable infertilidad o aborto espontáneo recurrente; 4) enzimas hepáticas elevadas con causa desconocida; 5) defectos en el esmalte dental; 6) síndrome de Down; 7) síndrome de Turner.<br><b>Condiciona</b> | Bardella 1997 y Cerqueira 2010 (cohortes), Drastich 2012, El-Hodhod 2012, Bonamico 2001, Germeis 2005, Goldacre 2004, Ruggieri 2008 (casos-controles), Bonamico 2002, Atzeni 2008, Dickey 1997, Chatzicostas 2002, Olsson 1982 y Hogen 2011 (series de casos), Coaccioli 2009, Dias 2010, Eapen 2011, Francis 2002, Frost 2009, Gatselis 2012, Mortensen 2009, Pavlovic 2010, Thevenot 2007 y Wouters 2009 (transversales) |

ACG: American College of Gastroenterology; EC: Enfermedad celíaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NI: No informado.

## Pregunta 2. ¿Cuáles son los grupos de riesgo para la EC?

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], ESPGHAN 2012 [12], BSG 2014 [13] y NICE 2015 [11] y la RS DE Pham-Short 2015 [23].

Tabla de GPC

| GPC      | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado   | Referencias (tipo de publicación)  |
|----------|--------------------|--|--|
| ACG 2013 | Alto               | (id 3) Los pacientes con un familiar de primer grado que tenga un diagnóstico confirmado de EC deben realizar el test para ver si muestran posibles signos, síntomas o evidencia de laboratorio de EC. <b>Fuerte</b> | Book 2003 y Rubio-Tapia 2008 (transversales), Murray 2005 (revisión narrativa)                 |
|          | Alto               | (id 4) Considerar realizar las pruebas de EC a los familiares asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado con diagnóstico confirmado de EC. <b>Condiciona</b>   | Book 2003 y Rubio-Tapia 2008 (transversales), Murray 2005 (revisión narrativa)                 |
|          | Alto               | (id 6) Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deben ser testados para EC si hay síntomas digestivos, signos o pruebas de laboratorio que sugieran EC. <b>Fuerte</b>  | Dube 2005 (revisión sistemática), Gillett 2001 (transversal), Holmes 2002 (revisión narrativa) |

|              |               |   |  |
|--------------|---------------|---|--|
| ESPGHAN 2012 | Alto          | (id 28) Se recomienda ofrecer la prueba de EC a niños y adolescentes con las siguientes condiciones: diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiencia de IgA, enfermedad hepática autoinmune y familiares de primer grado con EC. <b>Fuerte</b>  | Bonamico 2002, George 1997, Giannotti 2001 y Caprai 2008 (series de casos), Bottaro 1999 (cohortes), Cataldo 2000, Collin 2002 y Goldacre 2004 (casos-controles), Lepore 1996, Mortensen 2009 y Valentino 1999 (transversales)   |
|              | Moderado      | (id 33) Se recomienda iniciar el cribado de EC en grupos de riesgo mediante HLA DQ2 y HLA DQ8 si la prueba está disponible. Estos grupos incluyen a los familiares de primer grado de un paciente con un caso confirmado y pacientes con enfermedades autoinmunes y condiciones no autoinmunes conocidas por estar asociadas con la EC, como diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down y síndrome Turner. <b>Fuerte</b>  | Csizmadia 2000 y Maki 2003 (cohortes), Greco 2002 (serie de casos)   |
| BSG 2014     | NI            | (id 114) Las personas sintomáticas que sean familiares en primer grado de pacientes con EC deben someterse a las pruebas de EC. <b>C</b>  | Rostami 2000 (transversal)   |
| NICE 2015    | Bajo-muy bajo | (id 117) Se recomienda ofrecer prueba serológica para la EC a: 1) las personas con cualquiera de los siguientes síntomas o afecciones: a) síntomas gastrointestinales o abdominales persistentes, inexplicables; b) crecimiento vacilante; c) fatiga prolongada; d) pérdida de peso inesperada; e) úlceras severas o persistentes en la boca; f) deficiencia inexplicable de hierro, vitamina B12 o folato; g) diabetes tipo 1; h) enfermedad de la tiroides autoinmune; i) síndrome de intestino irritable (en adultos). 2) familiares de primer grado de personas con EC. <b>Fuerte</b> | Adlercreutz 2014 y Vaquero 2014 (cohortes), Campisi 2008, Cash 2011, El-Hodhod 2012, Ludvigsson 2013, Picarelli 2005 y Sanders 2001 (casos-controles), Olen 2009 (cohortes y caso-control), Ascher 1997, Barbato 1998, da Silva Kotze 2013, Esteve 2006, Pham-Short 2012, Salardi 2008, Galvan 2008, Kakleas 2010, Leeds 2011, El-Salhy 2011, Djuric 2010, Cev 2010, Biagi 2009, Oliveira 2012, Rubio-Tapia 2008, Sanders 2003, Smith 2000, Spadaccino 2008, Szaflarska-Szczepanik 2001 y Uibo 2010 (transversales), Almeida 2008 (revisión narrativa) |
|              | Bajo-muy bajo | (id 118) Se sugiere considerar la prueba serológica para la EC en personas en cualquiera de las siguientes situaciones: 1) trastorno metabólico óseo (densidad mineral ósea reducida u osteomalacia); 2) inexplicables síntomas neurológicos (especialmente neuropatía periférica o ataxia); 3) inexplicable infertilidad o aborto espontáneo recurrente; 4) enzimas hepáticas elevadas con causa   | Bardella 1997 y Cerqueira 2010 (cohortes), Drastich 2012, El-Hodhod 2012, Germenis 2005, Goldacre 2004, Ruggieri 2008 y Bonamico 2001 (casos-controles), Atzeni 2008, Bonamico 2002, Dickey 1997, Chatzicostas 2002, Hogen   |

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
|  |  | desconocida; 5) defectos en el esmalte dental; 6) síndrome de Down; 7) síndrome de Turner.<br><b>Condiciona</b> | 2011 y Olsson 1982 (series de casos), Coaccioli 2009, Dias 2010, Eapen 2011, Francis 2002, Frost 2009, Gatselis 2012, Mortensen 2009, Pavlovic 2010, Thevenot 2007 y Wouters 2009 (transversales) |
|--|--|---|---|

ACG: American College of Gastroenterology; BSG: British Society of Gastroenterology; EC: Enfermedad celíaca; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; HLA: Antígeno leucocitario humano; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NI: No informado.

### Pregunta 3. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para la EC en el niño y en el adolescente?

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], ESPGHAN 2012 [12], NICE 2015 [11] y las RS de Chou 2017 [21] y Maglione 2016 [22].

Tabla de GPC

| GPC      | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado   | Referencias (tipo de publicación)  |
|----------|--------------------|--|--|
| ACG 2013 | Moderado           | (id 14) Para el cribado de la EC en niños menores de 2 años de edad, la prueba tTG IgA debe combinarse con la anti-DGP (IgA e IgG).<br><b>Fuerte</b>   | Rostom 2005, Hill 2005 y Giersiepen 2012 (revisiones sistemáticas), Basso 2009 y Lagerqvist 2008 (casos-controles), Burgin-Wolff 1991 y Aberg 2009 (transversales) |
|          | Alto               | (id 15) La confirmación de un diagnóstico de EC debe basarse en una combinación de los hallazgos de la historia clínica, el examen físico, la serología, y la endoscopia superior con el análisis histológico de biopsias múltiples del duodeno. <b>Fuerte</b>                           | Kaukinen 2002, Murray 2004 y Rubio-Tapia 2010 (cohortes), O'Leary 2002 (caso-control), Leffler 2010 (revisión narrativa)   |
|          | Moderado           | (id 23) Las pruebas de permeabilidad intestinal, D-xilosa y seguimiento a través del intestino delgado no son específicos ni sensibles y no se recomiendan para el diagnóstico de EC. <b>Fuerte</b>  | Juby 1989a y Smecuol 1997 (casos-controles), La Seta 2004 (cohortes), Juby 1989b (transversal)   |
|          | Bajo               | (id 24) Los estudios de heces o pruebas salivales no se recomiendan ni están validadas para su uso en el diagnóstico de EC. <b>Fuerte</b>  | Bonamico 2004, Kappler 2006 y Bonamico 2008 (casos-controles)  |
|          | Alto               | (id 84) Mientras que las pruebas estándar de diagnóstico (serología específica y biopsia intestinal) tienen un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de la EC, no se deben confiar en dichas pruebas para descartar la EC en pacientes que ya siguen una DSG. <b>Fuerte</b> | Leffler 2010, Bao 2012, Lebwohl 2012 y Nasr 2012 (revisiones narrativas)   |

|                 |               |   |   |
|-----------------|---------------|---|---|
| ESPGHAN<br>2012 | NI            | (id 29) Para evitar resultados con falsos negativos, los bebés, niños y adolescentes deben ser testados para EC sólo cuando continúan con una dieta que contiene gluten. Los pediatras y gastroenterólogos siempre deben preguntar antes de realizar la prueba si los pacientes están consumiendo gluten. <b>Fuerte</b>   | Recomendación basada en consenso  |
|                 | NI            | (id 30) En los bebés, los Ac de EC deben medirse sólo después de la introducción de alimentos que contienen gluten como complemento a la dieta del lactante. <b>Fuerte</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|                 | Moderado-alto | (id 31) Se recomienda ofrecer las pruebas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 en los pacientes con un diagnóstico de EC incierto, por ejemplo en pacientes con Ac específicos para EC negativos y cambios infiltrantes leves en muestras del intestino delgado. Los resultados negativos hacen que la EC sea muy poco probable en estos niños. <b>Fuerte</b>                    | Rostom 2004 (revisión sistemática), Sollid 1989 (caso-control), Balas 1997 (serie de casos) |
|                 | NI            | (id 34) Si la EC se puede diagnosticar sin realizar biopsias del intestino delgado en niños con una fuerte sospecha clínica de EC y con Ac específicos de EC altos, se recomienda considerar la realización de pruebas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 en estos niños para añadir fuerza al diagnóstico. <b>Condiciona</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|                 | Alto          | (id 48) No deben utilizarse pruebas para la detección de Ac IgG o IgA frente a la gliadina nativa (anticuerpo de gliadina o prueba de Ac anti- gliadina) para detectar EC. <b>Fuerte</b>  | Rostom 2004 y Giersiepen 2012 (revisiones sistemáticas)                                     |
|                 | Alto          | (id 49) Las pruebas de medición de Ac IgG y / o IgA frente a péptidos de gliadina deaminada se pueden utilizar como pruebas adicionales de diagnóstico en los niños con resultados negativos en otros Ac específicos de EC, pero en los que los síntomas clínicos plantean una fuerte sospecha de EC, especialmente si son menores de 2 años de edad. <b>Condiciona</b> | Lewis 2010 y Giersiepen 2012 (revisiones sistemáticas)                                      |
|                 | NI            | (id 52) Para la interpretación de los resultados de Ac se deberían tener en cuenta los niveles totales de IgA en suero, la edad del paciente y el patrón de consumo de gluten. <b>Fuerte</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|                 | NI            | (id 56) Si los Ac de clase IgA de EC son negativos en un sujeto sintomático competente en IgA, es poco probable que la EC está causando los síntomas. No se recomiendan pruebas adicionales de EC a menos que haya circunstancias médicas especiales (niños menores de 2 años, consumo restringido de gluten, síntomas severos, predisposición familiar)                | Recomendación basada en consenso  |

|                  |               |  |  |
|------------------|---------------|--|--|
|                  |               | u otra enfermedad, medicamentos inmunosupresores). <b>Fuerte</b>   |  |
|                  | NI            | (id 57) Los niños en los que se encuentra un resultado positivo para Ac específicos de la EC deben ser evaluados por un gastroenterólogo pediátrico para confirmar o excluir la presencia de EC. <b>Condiciona</b>   | Recomendación basada en consenso   |
|                  | NI            | (id 59) Si un sujeto competente en IgA tiene resultados negativos para todos los Ac de la EC de clase IgA pero presenta positividad en los Ac de clase IgG, anti-TG2 o anti-EmA o anti-DGP, se debe tomar una decisión sobre pruebas adicionales después de considerar todos los parámetros de laboratorio y clínicos, incluyendo la aclaración de una reducción previa de la ingesta de gluten. <b>Condiciona</b> | Recomendación basada en consenso   |
|                  | Moderado      | (id 65) En ausencia de anti-TG2 / anti-EmA, el diagnóstico de EC es poco probable. En el caso de lesiones leves (p. Ej., Marsh 1), se debe buscar evidencia adicional (serología extendida, depósitos intestinales de HLA, anti-TG2 de IgA, alto conteo de $\gamma\delta$ LIE antes de establecer el diagnóstico de EC. <b>Condiciona</b>  | Biagi 2008 (cohortes), Kakar 2003 y Koskinen 2010 (casos- controles), Koskinen 2008 (serie de casos)   |
|                  | NI            | (id 70) Los pacientes con DSG que cumplen los criterios diagnósticos de EC no necesitan biopsias. <b>Condiciona</b>  | Recomendación basada en consenso   |
|                  | NI            | (id 72) Se debe considerar la tipificación HLA y la evaluación histológica duodenal antes de que se inicie la provocación con gluten. <b>Condiciona</b>  | Recomendación basada en consenso   |
| <b>NICE 2015</b> | Moderado-alto | (id 125) Se recomienda remitir a los niños con resultados serológicos positivos a un gastroenterólogo pediátrico o a un pediatra con especialidad en gastroenterología para la posterior investigación de la EC. <b>Fuerte</b>   | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Mubarak 2011, Panetta 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control) |

ACG: American College of Gastroenterology; Anti-EmA: Anticuerpos anti-antiendomiso; Anti-TG2: Anticuerpos anti-transglutaminasa tipo 2 ; Anti-DGP: Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada; EC: Enfermedad celíaca; DSG: Dieta sin gluten; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; HLA: Antígeno leucocitario humano; IgA: Inmunoglobulina A; IgG: Inmunoglobulina G; LIE: Linfocitos intraepiteliales; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NI: No informado, tTG: Transglutaminase tisular.

**Pregunta 4. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para la EC en el adulto?**

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], BSG 2014 [13], NICE 2015 [11] y las RS de Chou 2017 [21] y Maglione 2016 [22].

Tabla de GPC

| GPC       | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado   | Referencias (tipo de publicación)  |
|-----------|--------------------|--|--|
| ACG 2013  | Alto               | (id 15) La confirmación de un diagnóstico de EC debe basarse en una combinación de los hallazgos de la historia clínica, el examen físico, la serología, y la endoscopia superior con el análisis histológico de biopsias múltiples del duodeno. <b>Fuerte</b>                           | Kaukinen 2002, Murray 2004 y Rubio-Tapia 2010 (cohortes), O’Leary 2002 (caso-control), Leffler 2010 (revisión narrativa)                             |
|           | Moderado           | (id 23) Las pruebas de permeabilidad intestinal, D-xilosa y seguimiento a través del intestino delgado no son específicos ni sensibles y no se recomiendan para el diagnóstico de EC. <b>Fuerte</b>  | La Seta 2004 (cohortes), Juby 1989a y Smecul 1997 (casos- controles), Juby 1989b (transversal)   |
|           | Bajo               | (id 24) Los estudios de heces o pruebas salivales no se recomiendan ni están validadas para su uso en el diagnóstico de EC. <b>Fuerte</b>  | Bonamico 2004, Kappler 2006 y Bonamico 2008 (casos- controles)   |
|           | Alto               | (id 84) Mientras que las pruebas estándar de diagnóstico (serología específica y biopsia intestinal) tienen un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de la EC, no se deben confiar en dichas pruebas para descartar la EC en pacientes que ya siguen una DSG. <b>Fuerte</b> | Lettler 2010, Bao 2012, Lebwohl 2012 y Nasr 2012 (revisiones narrativas)   |
| BSG 2014  | NI                 | (id 113) Hay evidencias insuficientes para recomendar el cribado poblacional de la EC, sin embargo, debe haber un umbral bajo para el hallazgo de casos en la práctica clínica según las guías del NICE. <b>B</b>  | NICE 2009 (guía clínica)   |
| NICE 2015 | Moderado-alto      | (id 124) Se recomienda remitir a los jóvenes y adultos con resultados serológicos positivos a un especialista gastrointestinal para realizar una biopsia intestinal endoscópica para confirmar o excluir la EC. <b>Fuerte</b>  | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Panetta 2011, Mubarak 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control) |

ACG: American College of Gastroenterology; BSG: British Society of Gastroenterology; EC: Enfermedad celíaca; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NI: No informado.

## Pregunta 5. ¿Cuál es la utilidad de los marcadores serológicos en el cribado o diagnóstico de la EC?

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], ESPGHAN 2012 [12], AAP 2016 [16], NICE 2015 [11] y las RS de Irvine 2017 [20] y Lewis 2010 [27].

Tabla de GPC

| GPC      | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado   | Referencias (tipo de publicación)   |
|----------|--------------------|--|---|
| ACG 2013 | Alto               | (id 7) Anti-TG IgA es la prueba más elegida para la detección de la EC en individuos mayores de 2 años. <b>Fuerte</b>  | Van der Windt 2010 (revisión sistemática)   |
|          | Moderado           | (id 8) Cuando existe una alta probabilidad de EC, se considera la posibilidad de deficiencia de IgA, por ello se debe medir IgA total. Un enfoque alternativo es incluir pruebas basadas en IgA y IgG, como anti-DGP IgG, en estos pacientes de alta probabilidad. <b>Fuerte</b>   | Villalta 2007, Villalta 2010 y Conrad 2012 (casos- controles), McGowan 2008 (transversal)   |
|          | Moderado           | (id 9) En los pacientes que presentan deficiencia de IgA o IgA selectiva se les deberá realizar la prueba basada en IgG (DGP IgG y tTG IgG). <b>Fuerte</b>   | Villalta 2007 y Villalta 2010 (casos- controles), Sinclair 2006 (transversal), Lowbeer 2010 (revisión narrativa)  |
|          | Alto               | (id 11) Todas las pruebas serológicas de diagnóstico se deben realizar en pacientes que lleven una dieta que contenga gluten. <b>Fuerte</b>  | Zanini 2010 y Casella 2012 (cohortes), Rashtak 2008 (caso-control)  |
|          | Alto               | (id 12) Los Ac dirigidos contra la gliadina nativa no se recomiendan para la detección primaria de la EC. <b>Fuerte</b>  | Rashtak 2008 (caso-control)   |
|          | Moderado           | (id 14) Para el cribado de la EC en niños menores de 2 años de edad, la prueba tTG IgA debe combinarse con la DGP (IgA e IgG). <b>Fuerte</b>   | Hill 2005, Rostom 2005 y Giersiepen 2012 (revisiones sistemáticas), Lagerqvist 2008 y Basso 2009 (casos- controles), Burgin-Wolff 1991 y Aberg 2009 (transversales) |
|          | NI                 | (id 43) La primera herramienta utilizada para identificar a pacientes con síntomas y signos que sugieran una EC o para descartar una EC es la prueba para la detección de Ac específicos de la EC, más el estudio diagnóstico (por ejemplo, pruebas serológicas, HLA, biopsias intestinales). El test de Ac específicos de la EC en estos pacientes debe realizarse cuando siguen una dieta que contenga gluten. <b>Fuerte</b> | Recomendación basada en consenso  |
|          | NI                 | (id 44) Para la prueba inicial en los pacientes sintomáticos, se recomienda una prueba cuantitativa de detección de  | Recomendación basada en consenso  |

|          |          |   |   |
|----------|----------|---|---|
|          |          | anti-TG2 de tipo IgA o anti-EmA a partir de una muestra de sangre. Si el suero IgA total no se conoce, se recomienda su medición. <b>Fuerte</b>   |   |
|          | NI       | (id 45) En sujetos con deficiencia de IgA, ya sea humoral primaria o secundaria, se recomienda al menos una prueba adicional de medición de Ac de EC de clase IgG (anti-TG2 IgG, anti-DGP IgG o anti-EmA IgG, o kits que mezclen ambos Ac IgA e IgG). <b>Fuerte</b>   | Recomendación basada en consenso  |
|          | NI       | (id 51) La medición de los anti-TG2 o anti-DGP con el propósito de demostrar una disminución en los niveles de Ac después de la restricción del gluten en la dieta debe realizarse con el mismo método de prueba que antes del tratamiento. <b>Condicional</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|          | NI       | (id 54) Para sujetos competentes en IgA, se deben extraer las conclusiones principalmente de los resultados de las pruebas de Ac de clase IgA. <b>Fuerte</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|          | NI       | (id 55) Para los sujetos deficientes de IgA, se deben extraer las conclusiones de los resultados de las pruebas de Ac de EC de la clase IgG. <b>Fuerte</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|          | NI       | (id 149) Durante la provocación con gluten, se debe medir anti-TG2 IgA (IgG en caso de deficiencia de IgA). Se debe considerar que un paciente ha recidivado (y, por lo tanto, el diagnóstico de EC confirmado) si la serología de EC se vuelve positiva y se observa una recaída clínica y/o histológica. En ausencia de Ac/síntomas positivos, se debe considerar que la provocación con gluten se completa después de 2 años y las biopsias realizadas. Se debe continuar el seguimiento porque puede haber recaída después de > 2 años. <b>Fuerte</b> | Recomendación basada en consenso  |
| AAP 2016 | Alto     | (id 78) Se recomienda obtener los Ac cuantitativos de anti-TG IgA de forma rutinaria como las pruebas de selección iniciales para todos los niños que están siendo evaluados para la EC. <b>Fuerte</b>  | Zintzaras 2006 y Giersiepen 2012 (revisiones sistemáticas), Rashtak 2008 y Tonutti 2013 (casos- controles), Swallow 2013 (cohortes) |
|          | Moderado | (id 80) Se recomienda limitar el uso del anti-EmA a pacientes con comorbilidades que aumentan la probabilidad de que se produzcan anti-TG falsos positivos. <b>Fuerte</b>   | Bai 2013 (guía clínica), Rashtak 2008 (caso-control)  |

|               |  |  |
|---------------|--|--|
| Alto          | (id 81) Una evaluación serológica negativa no puede descartar la EC. <b>Fuerte</b>   | Rashtak 2008 (caso-control)  |
| Moderado-alto | (id 121) Cuando los profesionales de la salud soliciten pruebas serológicas para investigar la presunta EC en personas jóvenes y adultas, los laboratorios deben: 1) Realizar una prueba IgA total y tTG IgA como primera opción; 2) uso de anti-EmA IgA si tTG IgA es ligeramente positiva; 3) consideren el uso de anti-EmA IgG, anti-DGP IgG o tTG IgG si IgA es deficiente. <b>Fuerte</b>                      | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Mubarak 2011, Panetta 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control)   |
| Moderado-alto | (id 122) Cuando los profesionales de la salud soliciten pruebas serológicas para investigar la presunta EC en niños, los laboratorios deben: 1) realizar la prueba de IgA total y tTG IgA, como la primera opción; 2) considerar el uso de tTG IgG, anti-EmA IgG o anti-DGP IgG si IgA es deficiente. <b>Fuerte</b>  | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Mubarak 2011, Panetta 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control)   |
| Moderado-alto | (id 126) Se recomienda remitir a las personas con resultados de pruebas serológicas negativas a un especialista gastrointestinal para una evaluación adicional si la EC sigue siendo clínicamente sospechosa. <b>Fuerte</b>  | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Mubarak 2011, Panetta 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control)   |
| Bajo-muy bajo | (id 131) No utilice la prueba serológica sola para determinar si el paciente ha excluido el gluten de su dieta. <b>Fuerte</b>  | Fotoulaki 1999, Dickey 2000, Martini 2002, Midhagen 2004, Martin-Pagola 2007, Monzani 2011, Samasca 2011, Shepherd 2013, Zanchi 2013 y Trigoni 2014 (cohortes), Wylie 2005 (antes y después) |
| Moderado-alto | (id 137) Se recomienda no ofrecer pruebas serológicas para la EC en los lactantes antes de que el gluten se haya introducido en la dieta. <b>Fuerte</b>  | Kurppa (ECA), Nordyke 2013 (cohortes), Rosen 2011 (métodos mixtos), Cederborg 2012 (cualitativo)   |
| Moderado-alto | (id 138) Para las personas que se someten a investigaciones para la EC, se recomienda: 1) explicar que cualquier prueba es exacta sólo si se consume una dieta que contenga gluten durante el proceso de diagnóstico; 2) asesorar a la persona que no comience una DSG hasta que el diagnóstico sea confirmado por un especialista, incluso si los resultados de la prueba serológica son positivos. <b>Fuerte</b> | Kurppa (ECA), Nordyke 2013 (cohortes), Rosen 2011 (métodos mixtos), Cederborg 2012 (cualitativo)   |
| Moderado-alto | (id 139) Se recomienda aconsejar a las personas que siguen una dieta normal (contiene gluten) que, antes de la   | Kurppa (ECA), Nordyke 2013 (cohortes), Rosen 2011  |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  | prueba, coman algo de gluten en más de 1 comida todos los días durante al menos 6 semanas. <b>Fuerte</b> | (métodos mixtos), Cederborg 2012 (cualitativo) |
|--|--|--|--|

Anti-DGP: Anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada; Anti-EmA: Anticuerpos anti-endomisio; Anti-TG: Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular; anti-TG2: Anticuerpos anti-transglutaminasa 2; DSG: Dieta sin gluten; EC: Enfermedad celíaca; ; IgA: Inmonoglobulina A; IgG: Inmunoglobulina G; ACG: American College of Gastroenterology; AAP: American Academy of Pediatrics; NI: No informado; tTG: transglutaminasa tisular.

**Pregunta 6. ¿Cuál es la utilidad de los marcadores genéticos en el diagnóstico de la EC?**

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], ESPGHAN 2012 [12], AAP 2016 [16], BSG 2014 [13], NICE 2015 [11] y la RS Díaz-Redondo 2015 [24].

Tabla de GPC

| GPC          | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado   | Referencias (tipo de publicación)  |
|--------------|--------------------|--|--|
| ACG 2013     | Moderado           | (id 19) La prueba HLA DQ2 / DQ8 no se debe usar de forma rutinaria en el diagnóstico inicial de la EC. <b>Fuerte</b>   | Hadithi 2007 (cohortes), Sollid 1989 (caso-control), Karell 2003 (serie de casos), Wolters 2008 (revisión narrativa) |
|              | Moderado           | (id 20) La prueba de genotipo HLA DQ2 / DQ8 se debe utilizar en situaciones clínicas concretas. Ejemplos de este tipo de situaciones clínicas incluyen, aunque no se limitan a éstas: a. hallazgo histológico del intestino delgado equívoco (Marsh 1-2) en pacientes seronegativos; b. La evaluación de los pacientes con una DSG en los que no se realizó las pruebas para EC antes de la DSG; c. Los pacientes con discrepancias en la histología y serología específicas de la EC; d. Los pacientes con sospecha de ECR donde el diagnóstico original de celíaca sigue en duda; e. Los pacientes con síndrome de Down. <b>Fuerte</b> | Kaukinen 2002 y Rubio-tapia 2009 (cohortes), Al-Toma 2007 (caso-control), Book 2001 (transversal)                    |
|              | Alto               | (id 85) HLA DQ2/DQ8 deben usarse para intentar excluir la EC antes de embarcarse en una provocación con gluten formal. <b>Fuerte</b>   | Green 2007 y Lebwohl 2012 (revisiones narrativas)  |
| ESPGHAN 2012 | Moderado-Alto      | (id 31) Se recomienda ofrecer las pruebas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 en los pacientes con un diagnóstico de EC incierto, por ejemplo en pacientes con Ac específicos para EC negativos y cambios infiltrantes leves en muestras del intestino delgado. Los resultados negativos hacen que la EC sea muy poco probable en estos niños. <b>Fuerte</b>   | Rostom 2004 (revisión sistemática), Sollid 1989 (caso-control), Balas 1997 (serie de casos)                          |
|              | NI                 | (id 43) La primera herramienta utilizada para identificar a pacientes con síntomas y signos que sugieran una EC o para descartar una EC  | Recomendación basada en consenso   |

|           |               |   |  |
|-----------|---------------|---|--|
|           |               | es la prueba para la detección de Ac específicos de la EC, más el estudio diagnóstico (por ejemplo, pruebas serológicas, HLA, biopsias intestinales). El test de Ac específicos de la EC en estos pacientes debe realizarse cuando siguen una dieta que contenga gluten. <b>Fuerte</b>  |  |
| AAP 2016  | Moderado      | (id 82) Se recomienda considerar la tipificación HLA en la evaluación de niños con riesgo de EC con serología negativa. <b>Fuerte</b>   | Busch 2012 y Megiorni 2012 (revisiones narrativas)   |
|           | Moderado      | (id 83) Se recomienda considerar el uso de la tipificación HLA para su uso en pacientes considerados diagnósticos dudosos, incluidos los niños que ya están siendo tratados con una DSG. <b>Fuerte</b>  | Fasano 2012 (Guía clínica), Sugai 2010 (cohortes)  |
| BSG 2014  | NI            | (id 95) El genotipo HLA puede utilizarse para descartar una EC. Un DQ2.5 o DQ8 positivo nunca puede confirmar el diagnóstico. <b>B</b>  | Abadie 2011 (revisión sistemática), Hadithi 2007 (cohortes), Karell 2003 (serie de casos), Rubio-Tapia 2008 (transversal)                            |
|           | NI            | (id 96) El genotipo HLA puede usarse en personas que han sido tratadas con una DSG y nunca se les ha realizado las pruebas adecuadas de EC antes de cambiar su dieta. <b>B</b>  | Polvi 1998 (transversal)   |
|           | NI            | (id 97) El genotipo HLA puede utilizarse para descartar la EC y minimizar futuras pruebas en personas de alto riesgo de EC, por ejemplo, familiares de primer grado. <b>B</b>   | Rashtak 2007 (revisión narrativa)  |
| NICE 2015 | Moderado-alto | (id 128) Se recomienda no utilizar las pruebas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 en el diagnóstico inicial de EC en contextos no especializados. <b>Fuerte</b>  | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Mubarak 2011, Panetta 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control) |
|           | Moderado-alto | (id 129) Se sugiere considerar el uso de las pruebas HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2)/DQ8 para el diagnóstico de la EC solamente en contextos especializados (por ejemplo, en los niños que no van a hacerse una biopsia o en personas que ya han limitado la ingestión de gluten y eligen no tener una provocación con gluten). <b>Condiciona</b> | Hopper 2008, Volta 2010, Clouzeau-Girard 2011, Mubarak 2011, Panetta 2011, Burgin-Wolff 2013 y Swallow 2013 (cohortes), Porcelli 2011 (caso-control) |

ACG: American College of Gastroenterology; AAP: American Academy of Pediatrics; BSG: British Society of Gastroenterology; DSG: Dieta sin gluten; EC: Enfermedad celíaca; ECR: Enfermedad celíaca refractaria; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; HLA: Antígeno leucocitario humano; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NI: No informado.

Pregunta 7. ¿Cuál es la utilidad de la biopsia duodenoyeyunal en el diagnóstico de la EC?

Esta pregunta se responde con las GPC ACG 2013 [15], ESPGHAN 2012 [12], ESGE 2015 [14] y BSG 2014 [13].

Tabla de GPC

| GPC          | Nivel de evidencia | Recomendación. Grado  | Referencias (tipo de publicación)  |
|--------------|--------------------|---|--|
| ACG 2013     | Moderado           | (id 10) Si la sospecha de EC es alta, se debe realizar la biopsia intestinal incluso si las serologías son negativas. <b>Fuerte</b>   | Malamut 2010 (serie de casos)  |
|              | Alto               | (id 16) La endoscopia digestiva alta o endoscopia del tracto superior con biopsia del intestino delgado es un componente crítico de la evaluación del diagnóstico para las personas con sospecha de EC y se recomienda para confirmar el diagnóstico. <b>Fuerte</b>   | Guandalini 1989 y McGowan 2008 (transversales), McNeish 1979 y Shiner 1959 (revisiones narrativas)                                     |
|              | Alto               | (id 17) Se recomienda realizar múltiples biopsias del duodeno (una o dos biopsias de bulbo y al menos 4 biopsias del duodeno distal) para confirmar el diagnóstico de EC. <b>Fuerte</b>   | Lebwohl 2011 y Lebwohl 2012 (cohortes), Bonamico 2008, Gonzalez 2010 y Evans 2011 (casos-controles), McNeish 1979 (revisión narrativa) |
| ESPGHAN 2012 | NI                 | (id 43) La primera herramienta utilizada para identificar a pacientes con síntomas y signos que sugieran una EC o para descartar una EC es la prueba para la detección de Ac específicos de la EC, más el estudio diagnóstico (por ejemplo, pruebas serológicas, HLA, biopsias intestinales). El test de Ac específicos de la EC en estos pacientes debe realizarse cuando siguen una dieta que contenga gluten. <b>Fuerte</b>  | Recomendación basada en consenso   |
|              | NI                 | (id 60) La evaluación histológica puede omitirse en pacientes sintomáticos que tienen niveles altos de anti-TG2 IgA (10 veces por encima del límite superior de la normalidad), verificados por anti-EmA positivos, y heterodímeros HLA DQ2 y / o HLA DQ8 positivos. <b>Condicional</b>   | Recomendación basada en consenso   |
|              | NI                 | (id 61) Si se cumplieron todos los criterios de la recomendación anterior (la evaluación histológica puede omitirse en pacientes sintomáticos que tienen niveles altos de anti-TG2 IgA (10 veces por encima del límite superior de la normalidad), verificados anti-EmA positivos, y heterodímeros HLA DQ2 y / o HLA DQ8 positivos) y se omitió la evaluación histológica antes del inicio de una DSG, en el seguimiento se debería observar una mejora sintomática significativa y la normalización de las pruebas de Ac específicos de EC. <b>Condicional</b> | Recomendación basada en consenso   |

|           |      |   |   |
|-----------|------|---|---|
|           | NI   | (id 62) Si los anti-TG2 son positivos sólo en concentraciones bajas y la prueba de anti-EmA es negativa, entonces el diagnóstico de EC es menos probable. Se debe realizar una biopsia del intestino delgado para aclarar si la EC está presente. <b>Condiciona</b>   | Recomendación basada en consenso  |
|           | NI   | (id 63) En pacientes seronegativos con fuerte sospecha clínica de EC, se recomiendan biopsias de intestino delgado. <b>Fuerte</b>   | Recomendación basada en consenso  |
|           | NI   | (id 64) Si la histología muestra lesiones compatibles con la EC, también se debe realizar la prueba HLA DQ, sin embargo, se debe considerar una enteropatía distinta a la EC. En estos pacientes, la EC debe ser confirmada mediante una provocación con gluten con biopsias repetidas. <b>Condiciona</b>   | Recomendación basada en consenso  |
|           | NI   | (id 66) Cuando las biopsias duodenales, tomadas durante el diagnóstico o por casualidad, revelan un patrón histológico con lesiones de Marsh 1 a Marsh 3, deben realizarse determinaciones de anti-TG2 y, en niños menores de 2 años, anti-DGP y HLA. En ausencia de Ac EC positivos o de tipificación HLA compatible, deben considerarse otras causas de enteropatía (por ejemplo, alergia alimentaria, enteropatía autoinmune). <b>Condiciona</b> | Recomendación basada en consenso  |
|           | NI   | (id 67) Es preferible tomar biopsias durante la endoscopia superior. <b>Fuerte</b>  | Recomendación basada en consenso  |
|           | NI   | (id 68) Las biopsias deben tomarse del bulbo (al menos 1) y de la segunda o tercera porción del duodeno (al menos 4). <b>Condiciona</b>   | Recomendación basada en consenso  |
|           | NI   | (id 69) El informe de patología debe incluir la descripción de la orientación, la evaluación de las vellosidades (normal o grado de atrofia), las criptas, la relación de vellosidad / cripta y el número de LIE. Se recomienda clasificar según la clasificación Marsh-Oberhuber. <b>Condiciona</b>  | Recomendación basada en consenso  |
| ESGE 2015 | Bajo | (id 74) ESGE no recomienda el uso de la cápsula endoscópica de intestino delgado para la sospecha de EC, pero sugiere que la cápsula endoscópica podría ser utilizada en pacientes poco dispuestos o incapaces de someterse a la endoscopia convencional. <b>Fuerte</b>   | Ravelli 2005 (cohortes), Petroniene 2005, Hopper 2007 y Lidums 2011 (casos-contrroles), Horoldt 2004, Rondonotti 2007 y Hopper 2008 (serie de casos), Murray 2008 (antes y después) |
|           | Bajo | (id 75) ESGE no recomienda la cápsula endoscópica de intestino delgado en la evaluación de la extensión de la enfermedad o la respuesta a una DSG. <b>Fuerte</b>  | Lidums 2011 (caso-control), Murray 2008 (antes y después)   |

|          |      |   |  |
|----------|------|---|--|
|          | Bajo | (id 76) ESGE sugiere el uso de la cápsula endoscópica de intestino delgado en casos de diagnóstico equivoco de EC. <b>Condiciona</b>  | Kurien 2013 (cohortes), Lidums 2011 (caso-control), Adler 2006 (transversal), Tursi 2013 (revisión narrativa)        |
|          | Bajo | (id 77) ESGE recomienda la evaluación inicial mediante cápsula endoscópica de intestino delgado seguida de estereoscopia asistida por dispositivo en la EC no reactiva o refractaria. <b>Fuerte</b>               | Hadithi 2007 (cohortes), Barret 2012 y Tomba 2014 (casos-controles)  |
| BSG 2014 | NI   | (id 94) En las personas sometidas a una endoscopia superior en las que las pruebas de laboratorio o los síntomas o las características endoscópicas sugieren EC, se debe considerar la biopsia duodenal. <b>C</b> | Nachman 2011 (caso-control)  |
|          | NI   | (id 98) El diagnóstico de la EC requiere una biopsia duodenal cuando el paciente sigue una dieta que contiene gluten y para la gran mayoría de los pacientes adultos con serología positiva. <b>B</b>             | Atlas 2011 (caso-control), Tennyson 2012 (revisión narrativa)  |
|          | NI   | (id 99) La biopsia duodenal debe conservarse como el pilar fundamental para el diagnóstico de EC en adultos y no puede ser reemplazada por la serología. <b>B</b>   | Serra 2006 (revisión narrativa)  |
|          | Ni   | (id 100) En la endoscopia, si existe sospecha de EC, se deben seleccionar al menos cuatro muestras de la biopsia, incluyendo una biopsia del bulbo duodenal. <b>C</b>   | Lebwohl 2011 (cohortes)  |
|          | NI   | (id 101) En los pacientes con serología negativa que muestren signos de malabsorción (como anemia o diarrea) o una historia familiar de EC, se debe considerar una biopsia duodenal. <b>C</b>                     | Serra 2006 (revisión narrativa)  |
|          | NI   | (id 102) Las biopsias de seguimiento pueden considerarse en pacientes con EC y son potencialmente útiles en la identificación de pacientes con mayor riesgo de linfoma. <b>B</b>                                  | Elfstrom 2011 (cohortes)   |
|          | NI   | (id 103) Las biopsias de seguimiento no son obligatorias si el paciente con EC es asintomático llevando una DSG, y tiene otras características que sugieran un incremento del riesgo de complicaciones. <b>C</b>  | Wahab 2002, Rubio-Tapia 2010 y Lebwohl 2013 (cohortes), Kaukinen 2007 (caso-control), Lanzini 2009 (antes y después) |
|          | NI   | (id 104) Se deben realizar biopsias de seguimiento en los pacientes con EC cuya condición no responde a una DSG. <b>C</b>   | Kurppa 2012, Tuire 2012 y Van Hees 2013 (transversales)  |

Anti-DGP: ; Anti-EmA: ; Anti-rTG 2: ; ACG: American College of Gastroenterology; BSG: British Society of Gastroenterology; DSG: Dieta sin gluten; EC: Enfermedad celíaca; HLA: Antígeno leucocitario humano; IgA: Inmunoglobulina A; IgG: Inmunoglobulina G; ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LIE: Linfocitos intraepiteliales; NI: No informado

## Anexo 10. Procedimiento optimizado para la recogida, transporte e interpretación de la biopsia duodenal

| Recogida de las muestras                           |   |
|--|---|
| Utillaje   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pinzas de biopsia modelo Radial Jaw 4.</li> </ul>  |
| nº y localización de las muestras                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 de bulbo y 4 de 2ª porción duodenal.</li> <li>• Las biopsias se toman sobre un pliegue circular para evitar el aplastamiento del espécimen y artefactar la muestra.</li> <li>• La muestra de bulbo debería remitirse de forma separada en un frasco con formalina, para que el patólogo interprete de forma adecuada los hallazgos en un segmento anatómico que es diferente (presencia de glándulas de Brunner, mucosa gástrica heterotópica o recuentos más bajos de LIE).</li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsias de antro para test rápido o ultrarrápido de ureasa si no existe test del aliento previo.</li> </ul>   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsias de cuerpo y antro si se desea obtener información acerca de la presencia y tipo de gastritis (p. ej. gastritis crónica atrófica autoinmune o de gastritis linfocítica).</li> </ul>  |
| Manipulación y transporte                          |   |
| Forma en que se deposita el espécimen en el frasco | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar las de una en una.</li> <li>• Depositarlas en solución de formol con cuidado y sin sacudidas.</li> </ul>   |
| Transporte al Laboratorio de Anatomía Patológica.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imprescindible que las muestras se envíen en medio de cultivo si se desea realizar linfogramas intraepiteliales.</li> </ul>  |
| Congelación inmediata                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imprescindible congelación inmediata en nitrógeno líquido, usando tubo Eppendorf con medio OCT, y almacenamiento a -80°C para evaluar depósitos mucosos de tTG-IgA.</li> </ul>   |
| Aspirado de jugo duodenal                          |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar si se desea obtener información fiable sobre infestación por <i>Giardia Lambia</i>.</li> <li>• Obligado si se desea 2ª biopsia ante la falta de respuesta sintomática a la DSG.</li> </ul>   |
| Evaluación de la arquitectura vellositaria         |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una evaluación adecuada de la biopsia requiere una orientación correcta de tres a cuatro vellosidades.</li> <li>• En ausencia de vellosidades, la orientación puede realizarse mediante la identificación de criptas paralelas desde la muscularis mucosa hasta la superficie luminal.</li> <li>• La atrofia (vellosidades ensanchadas, acortadas y aplanadas) es una característica principal en la enfermedad celíaca establecida, pero la relación vellosidad: cripta normal es muy variable.</li> <li>• Una hiperplasia compensatoria de las criptas suele preceder a la atrofia y con frecuencia es un evento transitorio.</li> </ul> |

| Linfocitos intraepiteliales  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actualmente existe acuerdo en que para biopsias duodenales un recuento de LIEs se considera normal por debajo de 25%.</li> <li>• Para simplificar el método y hacerlo eficiente basta el conteo de LIEs en 20 enterocitos de la punta de cinco vellosidades o de 50 enterocitos en dos vellosidades y su suma posterior. Ambos procedimientos son eficientes y fiables.</li> <li>• El signo del “decreciendo” caracterizado por un incremento en la densidad de linfocitos intraepiteliales en la base de las vellosidades a costa de un descenso en su parte más alta o apical debería hacer considerar una entidad distinta a la EC.</li> <li>• El empleo de inmunohistoquímica para el recuento de LIEs no se realiza de rutina, pero puede ser útil en casos difíciles en los que el número es dudoso.</li> <li>• En biopsias con arquitectura normal, la distribución de linfocitos CD3 + con un patrón de localización predominante en la zona apical es sugestivo de EC; el uso de CD8 como marcador es menos útil, mostrando un patrón de predominio apical en todos los casos de EC, pero también en el 56% de los que no tienen la enfermedad.</li> </ul>                                 |
| Elementos clave en el informe histopatológico  |  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El informe de una biopsia duodenal debe contener al menos una descripción de la arquitectura vellositaria, recuento de LIEs (normal o si &gt; 25, número real), inflamación activa (neutrófilos) si está presente, patógenos y, si está disponible, una valoración comparativa con una biopsia previa.</li> <li>• Sigue siendo objeto de debate entre clínicos y patólogos si resulta preferible una buena descripción de los hallazgos histopatológicos informados por un patólogo experto o concretar los hallazgos en un informe breve basado en una de las clasificaciones conocidas (Marsh, Marsh-Oberhuber, Corazza, Ensari).</li> <li>• A la hora de clasificar el grado de lesión, se ha de considerar que “cuanto mayor es el número de categorías diagnósticas de un método, menor es el acuerdo interobservador e intraobservador, con la consiguiente reducción de su reproducibilidad diagnóstica”.</li> <li>• La correlación clínico-patológica es muy importante. Si el patólogo informa “los hallazgos descritos son compatibles o característicos con una EC”, debe añadir una advertencia en el sentido de que otras patologías pueden cursar con hallazgos similares.</li> </ul> |
| <p>DSG: dieta sin gluten; EC: enfermedad celíaca; LIE: linfocitos intraepiteliales; tTG-IgA: anti-transglutaminasa tisular</p> <p>Fuente: Protocolo asistencial sobre el "Manejo del paciente con sospecha de Enfermedad celiaca y atrofia vellositaria seronegativa (PRODIGGEST-PROASI 4)". Miguel Montoro et al (Asociación Española de Gastroenterología). Acceso libre a través de <a href="http://www.spadiv.net">www.spadiv.net</a> (web oficial de la Escuela de Patología Digestiva virtual de la AEG). Copyright, 2018.</p> |  |

## Anexo 11. Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca

La «intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca», también llamada «sensibilidad al gluten no celíaca», se aplica a aquellas personas que presentan un conjunto de síntomas que responden claramente a la retirada del «gluten», reapareciendo rápidamente tras su reintroducción, sin que se aprecie daño mucoso en la biopsia intestinal. Puesto que la EC y la alergia al trigo cursan igualmente con síntomas gluten-dependientes, estas entidades deben ser convenientemente excluidas antes de aplicar este término [115].

El primer caso descrito en la literatura fue publicado en *The Lancet* (1978) [323], y correspondía a una mujer de 43 años de edad con una historia de diarrea de 4 meses de evolución con normalidad de todas las exploraciones, incluyendo el examen histológico del yeyuno. Tras ensayar diversos tratamientos (tetraciclinas, tranquilizantes), la diarrea remitió finalmente una vez que se retiró el gluten de los alimentos. Una biopsia yeyunal tomada 6 semanas después de reintroducir el gluten, seguía mostrando una mucosa normal, pese a que la diarrea había recidivado. Los autores nombran el término «*Gluten sensitivity*» para describir este cuadro. Dos años después, un grupo de gastroenterólogos ingleses, publican en *Gastroenterology* [324] una serie de 9 mujeres, con clínica de diarrea incapacitante, incluso nocturna, asociada en algunos casos a síntomas extradigestivos (astenia, ánimo deprimido, aftas orales...) que igualmente desaparecieron tras la retirada del gluten, reapareciendo tras la prueba de provocación. Tampoco en este caso se documentaron cambios histológicos en la mucosa yeyunal (salvo un incremento en el recuento de LIE en algunos casos) [324].

En las últimas décadas es creciente el número de pacientes que retiran el gluten de su dieta habitual, por entender que sus síntomas revierten o se atenúan notablemente tras su supresión, sin que hayan sido sometidos a una evaluación médica específica [321,325–330]. Todo ello añade enormes dificultades para discernir la verdadera naturaleza de la condición clínica real padecida por el paciente. Por este motivo, en los últimos años se han promovido tres conferencias de consenso en el Reino Unido [331], Alemania [332] e Italia [333] donde se han definido las características clínicas de este síndrome y su proceso diagnóstico. A continuación, se describe brevemente el estado actual del conocimiento en este campo:

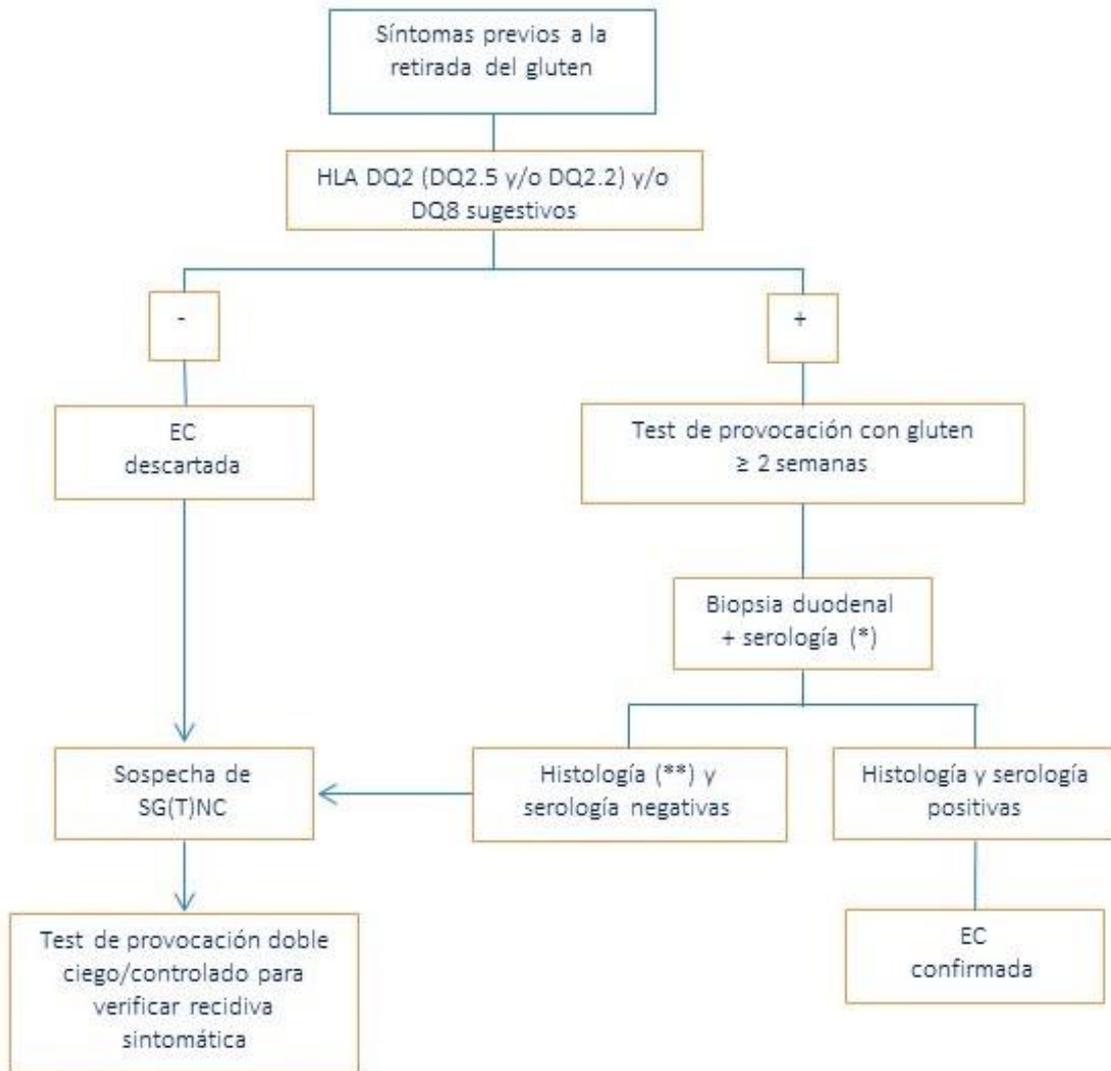
- 1) La prevalencia de la sensibilidad al gluten no celíaca se desconoce en gran medida debido a la ausencia de biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico certero. Se han comunicado cifras del 0,6% en EE.UU [326], 7,3% en Australia [328] y 13% en el Reino Unido [321]. Es mucho menos frecuente en la edad pediátrica [334] y claramente más frecuente en la mujer frente al varón (5:1) [332,335].
- 2) El término «sensibilidad al gluten no celíaca» es probablemente engañoso, dado que no es seguro que sea el gluten el desencadenante de los síntomas en estos pacientes. El análisis de los resultados de 10 estudios que han analizado los efectos del gluten sobre los síntomas en un diseño doble-ciego y controlado sobre una población de 1312 adultos muestran que el gluten solo fue responsable de los síntomas en aproximadamente el 16% de los pacientes [336–342], en tanto que una revisión sistemática y un metaanálisis más reciente sitúa esta cifra en el 30% (7-77%) [343,344].
- 3) Entre un 2-4% del contenido proteico del trigo está constituido por inhibidores de alfa-amilasa-tripsina (ATI), habiéndose identificado hasta 17 especies diferentes en las modernas variedades de trigo. Estudios experimentales han demostrado que los ATI son potentes activadores de varias células inmunes tales como macrófagos y células dendríticas a través de receptores Toll-like 4 (RTL-

- 4) (una familia de proteínas transmembrana que reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos) y de células mieloides de los nódulos linfáticos del mesenterio. La ingestión de elevadas concentraciones de ATI contenidos en el grano de trigo provoca inflamación por este mecanismo [97,345–347]. La aglutinina del germen del trigo es un pesticida natural que funciona como proteína ligada a carbohidratos capaz de inhibir la reparación de las células epiteliales a la vez que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias provocando síntomas gastrointestinales [348,349]. Finalmente, los carbohidratos fermentables (oligo, di, monosacáridos y polioles- FODMAPS) son causa de síntomas tales como distensión abdominal y diarrea osmótica y están presentes en muchos productos alimentarios que contienen fructanos, tales como el trigo [350–353]. Por todo ello, actualmente se considera que el término «sensibilidad al gluten no celíaca» debería ser sustituido por el de «Síndrome de intolerancia/sensibilidad al gluten/trigo no celíaca»-SG(T)NC, ya que ni es el gluten el responsable de los síntomas en todos los casos, ni existe un mecanismo de sensibilidad demostrada en la patogenia de aquéllos [334,337,354]. Por tanto, en lo sucesivo lo nombraremos siempre como SG(T)NC.
- 4) En la patogenia del SG(T)NC influyen tanto alteraciones de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa que producen alteraciones en la barrera epitelial y la permeabilidad de la mucosa intestinal. Ello favorece la translocación de bacterias y antígenos de la dieta contribuyendo a configurar un escenario de inflamación local y sistémica (de ahí la elevada prevalencia de manifestaciones extraintestinales) [355–359]. Fenómenos de disbiosis ligados al estilo de vida occidental (estrés, vida sedentaria, consumo de alimentos procesados, abuso de antibióticos) probablemente juegan un papel coadyuvante en la patogénesis de este trastorno contribuyendo a la inflamación [360–365].
- 5) Clínicamente el SG(T)NC se caracteriza por un conjunto de síntomas digestivos y extradigestivos que aparecen pocas horas después de la ingestión de gluten/trigo [358]. Los síntomas digestivos se solapan con los del SII e incluyen dispepsia, distensión y dolor abdominal (80%) y alteraciones en el hábito intestinal, tanto diarrea como estreñimiento (50%) [366–368]. Una elevada proporción manifiestan intolerancia a la lactosa y en menor grado a la fructosa [335]. Un porcentaje menor de pacientes (30-50%) presentan otras manifestaciones gastrointestinales como pirosis, vómitos, aerofagia y estomatitis aftosa [333,335]. Entre los síntomas extradigestivos más frecuentes se incluyen manifestaciones neurológicas (30-50%) tales como cefalea, ansiedad, mente “nublada” (falta de concentración, reducción del nivel de alerta, lentitud ideatoria, alteraciones en la memoria) [369], y entumecimiento en las extremidades, así como artromialgias y síntomas similares a la fibromialgia. Es frecuente, asimismo observar dermatitis y *rash* cutáneo (30%). Hasta un 80% refieren astenia, debilidad y alteraciones del ánimo (ansiedad o depresión) que pueden llegar a requerir tratamiento farmacológico [335]. Algunos pacientes presentan anemia o ferropenia. Finalmente, un 10% de los pacientes presentan rinitis o asma y hasta un 20% alergias alimentarias mediadas por IgE, incluyendo a la proteína de la leche y marisco [335]. Una revisión sistemática de la literatura demuestra alteraciones de laboratorio sugestivas de malabsorción, incluyendo niveles bajos de ferritina (16-23%), vitamina D (11-16%) y déficit de folato (7-11%) [321,335,370,371]. Igualmente se han descrito casos de osteopenia [372]. Cabe destacar que una proporción de pacientes con SG(T)NC presentan antecedentes familiares de EC [321,335,337,372].
- 6) El proceso diagnóstico del SG(T)NC es complejo y debe fundamentarse en los siguientes pasos [333]:

- [1] Descartar la presencia de EC mediante las correspondientes investigaciones serológicas y estudio histológico de la mucosa duodenal (la presencia de atrofia vellositaria excluye el diagnóstico), así como la alergia al trigo (IgE sérica y pruebas cutáneas negativas). Para los pacientes que habían retirado el gluten de la dieta puede ser útil investigar los haplotipos DQ2-DQ8 del sistema HLA e indicar biopsia duodenal únicamente en los casos positivos, ya que el valor predictivo negativo del test genético se aproxima al 100%. Los casos positivos requerirían una prueba de provocación con gluten durante al menos 2 semanas (idealmente 4-6) antes de proceder con las investigaciones serológicas y el estudio histológico (ver algoritmo al final). Nótese que a diferencia de la EC, la prevalencia de HLA DQ2 o DQ8 entre la población de pacientes con SG(T)NC es de alrededor del 50% [321,355,358,371,373], comparados con un 30-40% en población general.
  - [2] Verificar la regresión de los síntomas tras la retirada del gluten de la dieta. Para ello resulta de utilidad una ponderación objetiva de la magnitud de los síntomas de acuerdo con la escala de síntomas gastrointestinales (GSRS) modificada, que incluye además un listado de síntomas extraintestinales [333].
  - [3] Reproducir los síntomas tras la reintroducción de gluten en la dieta mediante una prueba de provocación doble-ciego controlada basada en la administración de gluten *versus* placebo durante una semana, y posteriormente, tras una semana de lavado, repetir la provocación mediante la administración de placebo *versus* gluten. Los estudios que han utilizado este sistema subrayan la elevada frecuencia de efecto «nocebo» (aparición de efectos secundarios desagradables e indeseables tras la administración de un compuesto farmacológicamente inerte, como consecuencia de las expectativas pesimistas del sujeto respecto a sus potenciales efectos adversos).
  - [4] Se han propuesto numerosos biomarcadores potenciales para identificar pacientes con SG(T)NC; entre ellos la presencia de anticuerpos antigliadina de tipo IgG, presentes entre el 25-50% de los casos en algunas series [374,375] y que se normalizan rápidamente tras la supresión del gluten en la dieta, o antigliadina-IgM [359] que resultarían más específicos. Otros biomarcadores que se han estudiado son los siguientes: a) células mononucleares de sangre periférica estimuladas con extracto de trigo (estimulan la secreción de una quimiocina CX-CL10) [376]; b) Medida de la densidad de mastocitos en la mucosa duodenal; c) Medición de proteínas séricas tales como sCD14 (niveles de CD4 soluble), proteínas ligadas a LPS (LBP) y/o niveles circulantes de FABP2 (un indicador de disrupción de la barrera epitelial y de translocación bacteriana en la mucosa intestinal) que descienden tras la retirada del gluten en pacientes con SG(T)NC; d) Zonulina (un indicador de permeabilidad intestinal), cuyos niveles séricos descienden en pacientes con SG(T)NC portadores de HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y/o DQ8 tras la retirada del gluten [377]; e) La presencia de anti-TG en el cultivo del aspirado duodenal o de depósitos subendoteliales de IgA en el cultivo de la mucosa duodenal en pacientes con SG(T)NC, HLA DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y/o HLA DQ8 y aumento de LIE constituyen un subgrupo de pacientes que podrían evolucionar a EC [378,379]. Finalmente, una proporción variable de pacientes (26-96%) con SG(T)NC presentan un aumento de los LIE en la mucosa duodenal [337,355,358,373]. Estos linfocitos, sin embargo, no expresan el receptor de células T  $\gamma/\delta$  que es un marcador típico de las células T presentes en la EC [355].
- 7) El tratamiento de la SG(T)NC se fundamenta, al igual que en la EC, en seguir una DSG teniendo en cuenta los siguientes postulados y recomendaciones:

- La DSG se basa en la exclusión del trigo y otros cereales como cebada, centeno, avena y triticale, debiendo ser reemplazados por arroz, maíz, alforfón (trigo sarraceno), mijo, teff y algunas variedades de avena identificadas “sin gluten”. También se pueden reemplazar por pseudocereales como la quinoa o el amaranto y legumbres como la soja. Algunos pacientes que se adhieren bien a la DSG pueden presentar exacerbación de los síntomas cuando consumen aditivos químicos, como glutamatos, sulfatos y nitratos, que desencadenan síntomas similares al SII [380,381].
- Los efectos de ingestiones inintencionadas de pequeñas cantidades de gluten o los efectos de la contaminación cruzada no han sido bien establecidos en esta población, y, de hecho, es muy probable que el espectro de sensibilidad o intolerancia al trigo pueda variar de unos pacientes a otros [382].
- La probabilidad de que los pacientes con SG(T)NC puedan tolerar de nuevo pequeñas cantidades de gluten con el paso del tiempo es un aspecto que requiere de estudios bien diseñados. Hasta el momento, la mayoría de los pacientes en quienes se ha reintroducido el gluten pasados 2 años desde su supresión, viene seguida de una recidiva sintomática [331–333,383–385].

Algoritmo de actuación ante sospecha de SG(T)NC en pacientes que evitan el gluten sin una evaluación médica previa



\* Anti-TG2 (IgA)/EmA o anti-DGP.

\*\* Los casos de enteritis linfocítica seronegativa se incluyen en el concepto de SG(T)NC salvo que se demuestre un patrón inmunofenotípico característico de EC en un linfograma intraepitelial.

Anti-TG2 (IgA): anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 de clase IgA; Anti-EmA: anticuerpos anti-endomisio ; Anti-DGP: anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada; EC: enfermedad celíaca; HLA: antígeno leucocitario humano; SG(T)NC: síndrome de intolerancia al trigo no celiaca

Fuente: i) Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G et al. How the diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) should be confirmed: the Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015; 18; 7: 4966-77. ii) Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell. Mol. Immunol.* 2013 Sep 10;10(5):383-92.