

Artículo científico

Prevalencia de la enfermedad celíaca en pacientes del Hospital Univalle – 2016- 2019

Celiac disease prevalen in patients of Univalle Hospital 2016- 2019

Jacqueline Borda Zambrana¹.

Edson Flores ².

Sarah Vasquez ³.

Yhassyre Abularach Borda ⁴.

1. Médico Bioquímica Clínica. Jefe del Laboratorio Hospital Univalle. jackyborda@hotmail.com
2. Bioquímico Farmacéutico. Residente Laboratorio Hospital Univalle.
3. edson.f_123@hotmail.com
4. Interna de Bioquímica y Farmacia. gire.703@gmail.com
5. Estudiante de Cuarto Año de Medicina. yhassyabu@icloud.com

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enteropatía crónica de la mucosa del intestino delgado causada por la intolerancia al gluten, que resulta en atrofia vellositaria, malabsorción y síntomas clínicos que pueden manifestarse en la niñez y en el adulto. Los tests serológicos permiten el diagnóstico. La biopsia duodenal es el estándar de oro para el diagnóstico. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal a 86 pacientes de la consulta de gastroenterología en el Hospital Univalle - Cochabamba, el año 2016 - 2019, determinando las pruebas serológicas (EMA, tTGA y anti gliadina) y endoscopia alta. Observándose mayor positividad de enfermedad celíaca en el sexo femenino que en el masculino, y permanece sin diagnosticar en una proporción significativa de individuos, estas pruebas no son solicitadas cotidianamente. Por ello, es difícil establecer la frecuencia real de esta enfermedad.

Los datos de prevalencia hallados en este estudio confirman que la enfermedad celíaca constituye un problema salud pública en el país. Entre las regiones con una mayor prevalencia (hasta el 1 % de la población total), se encuentran Europa y EE. UU., donde la alimentación se basa en alimentos con gluten. En el Hospital Univalle durante las gestiones 2016 al 2019 se atendieron 19.912 pacientes, con una prevalencia de 0,05%, observándose una poca prevalencia en nuestro país, debido a la falta de estudios y la clínica.

Palabras clave: Autoinmunidad. Enfermedad. Pruebas serológicas.

ABSTRACT

Celiac disease is a chronic enteropathy of the small intestine mucosa caused by gluten intolerance, which results in villous atrophy, malabsorption and clinical symptoms that can manifest in childhood and in adults. Serological tests allow diagnosis. Duodenal biopsy is the gold standard for diagnosis. A retrospective, descriptive, cross-sectional study was carried out on 86 patients from the gastroenterology office at the Univalle Hospital - Cochabamba, 2016 - 2019, determining the serological tests (EMA, tTGA and anti gliadin) and high endoscopy. Observing greater positivity of celiac disease in females than males, and remains undiagnosed in a significant proportion of individuals, these tests are not requested daily. Therefore, it is difficult to establish the real frequency of this disease.

The prevalence data found in this study confirm that celiac disease is a public health problem in the country. Among the regions with the highest prevalence (up to 1% of the total population), are Europe and the USA, where food is based on gluten-free foods. At the Univalle Hospital during the 2016-2019 efforts, 19.912 patients were treated, with a prevalence of 0,05%, with a low prevalence in our country, due to the lack of studies and the clinic.

Keywords: Autoimmunity. Celiac disease. Serological tests.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten (1), en personas genéticamente predispuestas con anticuerpos serológicos específicos en contra de la mucosa intestinal, como son el Ac antitransglutaminasa y Ac antigliadina (2). Es una enfermedad de base inmunológica relacionadas con el gluten, la alergia al gluten, la sensibilidad al gluten no celiaca y las reacciones inmunológicas relacionadas con el gluten (3). Presentamos la incidencia de esta enfermedad en los pacientes que acudieron al Hospital Univalle, consulta de gastroenterología, de la ciudad de Cochabamba, Bolivia durante la gestión 2016/2019.

Actualmente, el diagnóstico de EC se basa en la biopsia intestinal y presencia concomitante de serología específica para EC positiva. Entre los anticuerpos específicos de EC tenemos dos grupos: los autoanticuerpos, Antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa (tTG); y los dirigidos contra el agente agresor, Antigliadina y anticuerpos antipéptido desaminado de la gliadina (DGPs) (4). Se basan en la Inmunoglobulina A (IgA) o Inmunoglobulina G (IgG), estos últimos especialmente útiles en aquellos con déficit de IgA o niños menores de 3 años, en los que se determinará la IgG tTG o IgA DGP. La gastroscopía nos permite la toma de muestras y estudio histológico para la confirmación diagnóstica o en aquellos pacientes en los que la serología es negativa, pero la sospecha clínica es muy alta (5).

Epidemiología

La EC tiene una prevalencia de 1,7% en población sintomática y 0,75-1,2% en población asintomática (6). Se presenta tanto en niños como en adultos y en estos últimos su prevalencia llega a 0,48% (7), y asciende hasta 4,5% en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC1.

En Bolivia no existen estudios de incidencia y prevalencia de la enfermedad celíaca, no se cuentan con datos estadísticos, ni estudios anteriores. El estudio que se realiza es en la gestión 2016-2019 de los pacientes que acuden al Hospital Univalle y se describe una prevalencia de anticuerpos antitransglutaminasa > 20 UI/ml de 0,76%; siendo esta mayor en mujeres (1,1% vs 0,4%) que en varones (8).

Patogénesis

La EC es el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, avena, la cebada y el centeno, destacando las denominadas prolaminas, que poseen un alto contenido del aminoácido prolina (7) (8).

La gliadina es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano, resistiendo la acidez gástrica, las enzimas pancreáticas y las proteasas del ribete en cepillo intestinal (9). Los péptidos de gliadina pueden atravesar el epitelio por vía transcelular, paracelular y ligados a inmunoglobulina A secretora. El péptido más inmunogénico es uno de 33 aminoácidos denominado alfa-2-gliadina 33-mer (9). Ya en la lámina propia, los péptidos de gliadina son desaminados mediante la transglutaminasa tisular-2, pudiendo interactuar así con las células presentadoras de antígeno (10).

En la EC existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La respuesta innata se caracteriza por una sobreexpresión de interleucina 15 y la activación de linfocitos intraepiteliales del tipo natural killer que ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos de la lámina propia. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ que se activan al interactuar con la gliadina presentada por las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresándose citoquinas proinflamatorias especialmente interferón y así generando una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9 que inducen el daño tisular (10).

Estudios han señalado que la gran mayoría de los pacientes con EC expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (13). El 30% de la población general expresa HLA-DQ2 (10), de manera que este no es el único factor genético que explica la predisposición a desarrollar EC. Algunos de los genes no HLA identificados son COELIAC2 (que contiene clusters de genes de citoquinas), COELIAC3 (que codifica la molécula CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), COELIAC4 (que codifica variantes del gen de la miosina y de los genes de interleucinas 2 y 21) y otros genes relacionados a la respuesta inmune (11). Existen factores ambientales en la infancia en los que se ha descrito un rol protector de desarrollo de EC, como la lactancia materna y la infección por *Helicobacter pylori* (12).

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de la EC van desde el síndrome de malabsorción hasta la enfermedad asintomática (13). La literatura ha descrito varios conceptos en relación con las manifestaciones de la EC (EC típica, atípica, potencial, silente y latente, entre otros) (14). Dada la heterogeneidad de estos términos, en 2013 se publicó el consenso de expertos de Oslo que homogeneizó las definiciones relacionadas a la EC (14).

Las manifestaciones clínicas de la EC pueden agruparse en menores o mayores. (Tabla 1), El clásico síndrome de malabsorción es cada vez menos frecuente, dando paso a las manifestaciones abdominales sin diarrea, extraintestinales y la EC asintomática (15). Diversas patologías autoinmunes se asocian a EC (Tabla 2), destacando la diabetes mellitus tipo 1, con una prevalencia de EC de 3-10% en niños y 2-5% en adultos. (16)

Diagnóstico

El diagnóstico de EC se basa en la historia clínica, serología, endoscopía e histología. Existen otras entidades que deben diferenciarse de la EC, como la sensibilidad al gluten no celiaca y la alergia al trigo (17).

Test serológicos

Los anticuerpos antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa tisular (tTGA) son las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de EC. Los EMA tienen una especificidad de 99% y sensibilidad variable (18).

El tTGA basado en IgA (tTGA-IgA) es la prueba diagnóstico de primera elección con una sensibilidad y especificidad cercanas a 98% considerando la prueba por ELISA con tTG recombinante humana, a diferencia del antigua prueba con tTG de cobayos con sensibilidad y especificidad menores (18,19). Debido al déficit de inmunoglobulina A, descrito en 2-3% de los pacientes con EC (19), se recomienda determinar con tTGA-IgG o IgG antipéptido gliadina deaminado (DGP) en este grupo de pacientes. El tTGA-IgG sólo se justifica en esta situación, pues de lo contrario su rendimiento disminuye (20).

Tabla N° 1. Manifestaciones clínicas en enfermedad celíaca.
Manifestaciones menores

<p>Manifestaciones menores</p> <p>Pacientes con molestias transitorias, inespecíficas o aparentemente no relacionadas, como dispepsia, distensión abdominal, alteraciones leves del tránsito intestinal similares a las de SII, anemia de causa no precisada, fatiga aislada, hipertransaminasemia de causa no precisada, infertilidad, alteraciones neurológicas centrales y periféricas, osteoporosis, talla baja, defectos del esmalte dental, dermatitis herpetiforme.</p>
<p>Manifestaciones mayores</p> <p>Pacientes con evidentes síntomas de malabsorción (diarrea, esteatorrea, baja de peso y otras características de malnutrición como calambres, tetania, edema periférico debido a alteraciones electrolítica e hipoalbuminemia)</p>

Fuente: Adaptado de referencia (15).

Tabla N° 2. Patologías autoinmunes asociadas a enfermedad celíaca

Cirrosis biliar primaria	Diabetes mellitus tipo 18
Deficiencia de inmunoglobulina A	Tiroiditis autoinmune
Enfermedad de Adisson	Miocardopatía idiopática dilatada
Nefropatía por inmunoglobulina A	Miocarditis autoinmune
Alopecia areata	Síndrome de Sjögren
Atopia	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad inflamatoria intestinal	Hepatitis autoinmune
Vasculitis sistémica y cutánea	Colangitis autoinmune
Polimiositis	Psoriasis
Anomalías neurológicas	Artritis idiopática juvenil

Fuente: Adaptado de referencia (16).

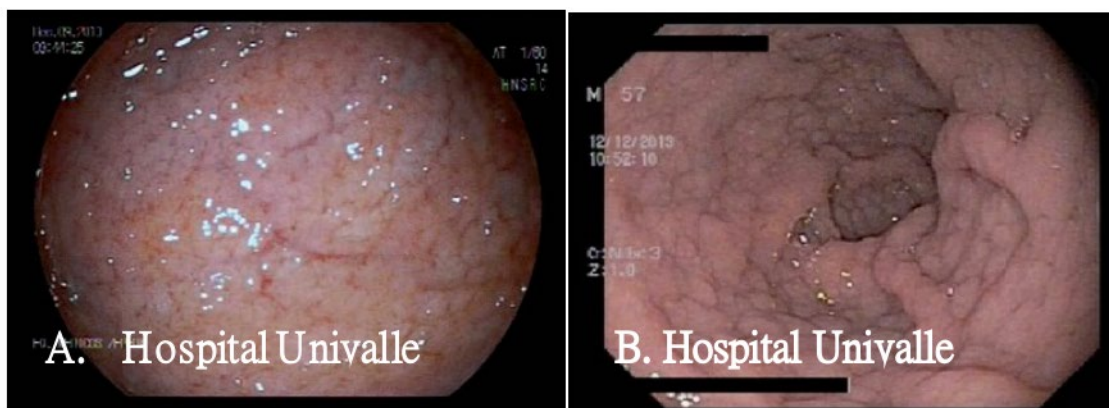
Se sugiere que los familiares de primer grado de pacientes con EC sean estudiados principalmente con serología. Los familiares sintomáticos con serología negativa deberían estudiarse con biopsia duodenal (21).

Evaluación endoscópica

Se describen alteraciones endoscópicas en la EC: pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras y prominencia de la vasculatura submucosa (Figura 1), así como la cromo-endoscopia ayudan a identificar las zonas de atrofia para dirigir las biopsias (22). La endoscopia digestiva alta sigue siendo el examen de primera elección por la posibilidad de tomar biopsias y su amplia disponibilidad.

En la Figura 1 se puede observar imágenes endoscópicas en enfermedad celíaca, son fotografías endoscópicas de duodeno donde se aprecian nodularidad, adelgazamiento y visualización de vasculatura submucosa (A), marcada nodularidad con patrón empedrado (B). Las imágenes corresponden a pacientes que acudieron al Hospital Univalle, Cochabamba, Bolivia.

Figura N° 1. Imágenes endoscópicas de duodeno

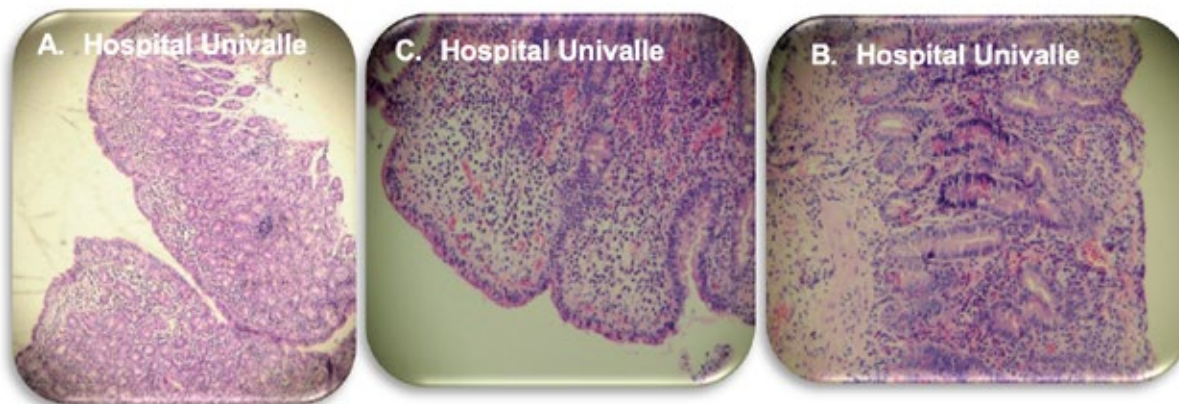


Fuente. Elaboración propia. Diciembre 2017.

Histología

El diagnóstico de EC siempre debe ser confirmado por biopsia. Las características histológicas típicas son el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (> 25-40 por cada 100 células epiteliales), la hiperplasia de criptas y la atrofia vellositaria. Estas alteraciones no son específicas de EC y debe considerarse su diagnóstico diferencial.

Figura N° 2. Imágenes histológicas en enfermedad celíaca. Se muestran biopsias duodenales teñidas con hematoxilina-eosina. A) Atrofia total de las vellosidades; B) Linfocitos intraepiteliales > 40 por cada 100 enterocitos; C) Notoria hiperplasia de las criptas



Fuente: Elaboración propia, diciembre 2017.

Tratamiento

El manejo de la EC es la dieta libre de gluten, deben evitarse alimentos que contengan trigo, cebada, avena y centeno para toda la vida. Una dieta 100% libre de gluten es impracticable por la contaminación de muchos alimentos, pero un consumo menor a 10 miligramos de gluten al día es seguro (23).

La dieta libre de gluten resuelve los síntomas y mejora las lesiones endoscópicas e histológicas en la mayoría de los casos. Se logra la mejoría del patrón endoscópico en 79% y su normalización en 31% con un mínimo de 6 meses de dieta. La recuperación histológica se reporta en 34% a los 2 años, 66% a los 5 años y 90% a los 9 años luego de iniciada la dieta (24). Esta dieta, además, incrementa el peso corporal, mejora la densidad mineral ósea y reduce los riesgos de infertilidad, abortos espontáneos, parto prematuro, recién nacidos de bajo peso, neoplasias y mortalidad (25).

Lo anterior ha motivado nuevas estrategias terapéuticas, algunas ya en estudios de fases clínicas: ALV003 y ANPEP, que son proteasas que lisan el gluten en el lumen gástrico evitando la generación de péptidos inmunogénicos; larazotide, que bloquea la apertura de las articulaciones ajustadas del epitelio intestinal disminuyendo su permeabilidad; y nexvax2, vacuna que desensibiliza a los pacientes portadores de HLA-DQ2 (26).

Complicaciones neoplásicas

Los pacientes con EC tienen 1,29 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasias intestinales y extraintestinales, especialmente linfoma no Hodgkin (hazard ratio 4,8) y cáncer de intestino delgado (hazard ratio 1,85) (27). El linfoma de células T asociado a enteropatía se diagnostica habitualmente en etapa avanzada, al reaparecer síntomas o como consecuencia de una EC refractaria tipo 250 y es la principal causa de muerte de los pacientes con EC (28).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de todos los pacientes desde 11 años a 86 años, a los que se les solicitó las pruebas serológicas (Ac antitransglutaminasa, anti gliadina y anti endomisio) para EC desde enero del 2016 a agosto del 2019, incluyendo datos de la historia clínica, resultados de laboratorio y estudio anatomopatológico de las biopsias a los que se les solicitaron. Para el diagnóstico se recogió la positividad o negatividad a pruebas serológicas (Ac antitransglutaminasa, anti gliadina y anti endomisio). No se realizaron las pruebas genéticas (HLA-DQ2 y DQ8), no incluyentes en el estudio, la objetivación mediante endoscopia de signos sugerentes de celiaquía (aplanamiento vellositario, mucosa en empedrado y aplanamiento de pliegues). Se incluyeron a los pacientes con biopsia positiva y negativa para celiaquía en este periodo de tiempo y se clasificaron en base a los criterios clásicos de la EC, en pacientes con enfermedad sintomática o asintomática.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 86 pacientes, comprendidos entre las edades de 11 a 86 años, de ellos 33 hombres y 53 mujeres. Solo un 4,1% de todos ellos tenían antecedentes familiares de EC, según la historia clínica.

Siguiendo las definiciones clásicas para la EC el 90,7% de los pacientes fueron clasificados como sintomáticos inicialmente y el 8,2% como silentes. No hubo ninguno en el grupo de latente ni potencial según las historias clínicas revisadas.

Según los resultados obtenidos, se vio positividad en las pruebas serológicas, la Anti gliadina, 5 positivos y 81 negativos. Anti endomisio Ig A 11 dieron resultados positivos y 75 negativos, esta es la prueba que presenta mayor sensibilidad y especificidad. Antitransglutaminasa Ig G, dando 6 positivos y 80 negativos. Se puede determinar que se presenta en mayor frecuencia en el sexo femenino que en el sexo masculino, lo que concuerda con las revisiones realizadas de investigación similares en otros países, se les realizó biopsia a los pacientes la cual fue corroborada por el resultado del laboratorio. Se verificaron los resultados finales en las historias clínicas, concordando la histopatología con la serología realizada en el laboratorio en la determinación de esta enfermedad, teniendo concordancia de resultados con la patología

Pruebas de Laboratorio realizadas:

Tabla N° 3. SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
FEMENINO	53	61,6	61,6	61,6
MASCULINO	33	38,4	38,4	100,0
Total	86	100,0	100,0	

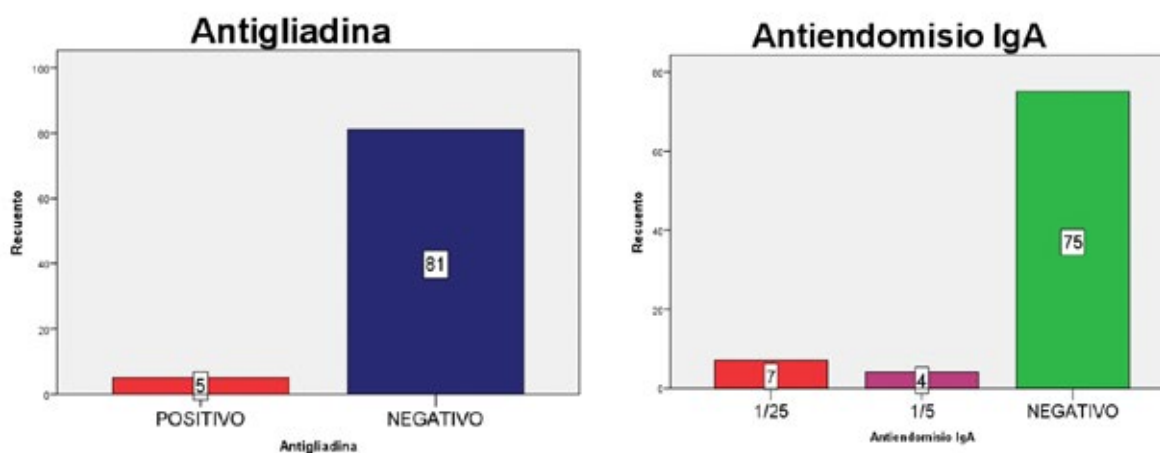
Fuente: Elaboración propia, septiembre 2019.

Tabla N° 4. EDAD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
10-20	12	14,0	14,0	14,0
21-31	18	20,9	20,9	34,9
32-42	16	18,6	18,6	53,5
43-53	16	18,6	18,6	72,1
54-64	10	11,6	11,6	83,7
65-75	12	14,0	14,0	97,7
76-86	2	2,3	2,3	100,0
Total	86	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia, septiembre 2019.

Figuras N° 3, 4 y 5. Resultados de Antigliadina, Antiendomiso IgA y Antitransglutaminasa



Fuente: Elaboración propia, septiembre 2019



Fuente: Elaboración propia, diciembre 2017

DISCUSIÓN

La EC constituye uno de los trastornos inmunológicos más frecuentes sobre todo en países europeos y de América, afectando entre un 0,5-1% de la población europea y estadounidense, por ello todas las personas, son susceptibles de desarrollar alguna forma de reacción al gluten durante su vida. Además, a pesar de ser un fenómeno común y global, el diagnóstico se pierde o es tardío, fenómeno que se ha descrito asemejándolo a un iceberg. En relación con esto, parece que está contribuyendo en el aumento de la prevalencia la mayor conciencia de esta enfermedad, con el reconocimiento de una variedad más amplia de manifestaciones clínicas relacionadas con este trastorno, y la mejora en las técnicas diagnósticas y de screening.

En el estudio se priorizó en la prevalencia de la EC de los pacientes (19.912) que acudieron al Hospital Univalle de Cochabamba Bolivia. (2016-2019), obteniéndose una prevalencia de 0,05 %. Los datos demuestran que falta mucho por estudiar, que las pruebas serológicas, anatomopatológicas, ni genéticas solicitadas no son de rutina, ni tomadas en cuenta en la clínica de los pacientes, Es necesario mejorar las técnicas diagnósticas y la implementación de un screening de forma rutinaria, a pacientes con familiares de primer grado con EC para detectar a un mayor número de pacientes asintomáticos potenciales. En relación con otros estudios realizados en otros países, en el sexo femenino es más frecuente y las técnicas de diagnósticos como las genéticas son de mayor sensibilidad y especificidad.

Tenemos que considerar varias limitaciones en nuestro estudio, entre ellas que el tamaño muestral puede resultar escaso, y por otro lado que se trata de un estudio totalmente descriptivo por lo que no se puede obtener otras conclusiones, a parte de las ya mencionadas. Revisando los datos obtenidos de nuestra muestra, debemos implementar mejoras en el proceso diagnóstico y el seguimiento de la Enfermedad Celiaca.

Conclusiones

La EC es una patología que requiere un alto índice de sospecha clínica, principalmente en aquellos pacientes con gran consumo de proteínas del gluten (trigo, cebada, avena y centeno). No existe una prueba que dé su diagnóstico, por lo que éste debe ser una integración clínica, serológica e histopatológica.

El diagnóstico se debe realizar idealmente con los anticuerpos antiendomiso (EMA) tienen una especificidad de 99% y sensibilidad variable) y tTG, siempre con confirmación histológica) y antitransglutaminasa tisular (tTGA) basado en IgA (tTGA-IgA) es el test diagnóstico de primera elección con una sensibilidad y especificidad cercanas a 98% considerando el test por ELISA con tTG recombinante humana. Actualmente ya no se realizan la prueba de anti gliadina y se utiliza las pruebas genéticas que tienen mayor sensibilidad y especificidad.

Actualmente, las estrategias de diagnóstico y seguimiento en nuestro medio son mejorables, se recomienda las pruebas genéticas (HLA-DQ2 y DQ8), siendo más específicas, recién implementadas en nuestro país, la objetivación mediante endoscopia sigue siendo la prueba de elección. La monitorización se debe realizar con serología a los 3-6 meses y con histología dos años después del diagnóstico. El manejo de la EC requiere de un equipo multidisciplinario que incluya un gastroenterólogo pediátrico, adulto y nutricionista, lo que resultará en la mejoría sintomática y la disminución de sus consecuencias nutricionales y complicaciones especialmente neoplásicas.

En el futuro es probable que existan alternativas terapéuticas farmacológicas y vacunas que permitan la ingesta de pequeñas cantidades de gluten y que ayuden a controlar la enfermedad, especialmente en los casos refractarios.

En el país no existen datos epidemiológicos de la enfermedad, por lo que es necesario plantear una propuesta de fácil acceso para la detección e implementar una forma que aumente la educación, la detección diagnóstica y adherencia al tratamiento, falta mucha investigación y seguimiento en el desarrollo de esta enfermedad.

Se debe solicitar en la consulta en forma rutinaria estas pruebas serológicas, en aquellos pacientes con sintomatología y sospecha clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not- At-Risk Groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003. pg. 286-292. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>
2. Horwitz A, Skaaby T, Karhus LL, Schwarz P, Jorgensen T, Rumessen JJ, et al. Screening for celiac disease in Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2015, en prensa. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1010571>
3. Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands: an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49 (8): pg 933-941. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.915054>
4. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Tomo V. Disponible en http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/Informe-ENS-2009-2010.-CAP-5_FINALv1juliocepi.pdf.
5. 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; 163: pg.1566-1572. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1566>
6. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: pg. 356-361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05554-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05554-4)
7. Kagnoff, M. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: pg. 10-18. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.008>
8. Kilmartin C, Lynch S, Abuzakouk M, Wieser H, Feighery C. Avenin fails to induce a Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture. *Gut* 2003; 52: pg. 47-52. <https://doi.org/10.1136/gut.52.1.47>
9. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray G, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: pg. 2275-2279. <https://doi.org/10.1126/science.1074129>
10. Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: pg. 1480-1494. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3)
11. Green P, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: pg. 1731-1743. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071600>
12. Mohamed B, Feighery C, Kelly J, Coates C, O'Shea U, Barnes L, et al. Increased Protein Expression of Matrix Metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in Patients with Gluten-Sensitive Enteropathy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: pg. 1862-1868. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-9038-4>
13. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: pg. 843-851. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00532-X](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00532-X)
14. Araya M, Oyarzún A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients* 2015; 7: pg. 4955-4965. <https://doi.org/10.3390/nu7064955>

15. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: pg. 914-921. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.5.914>
16. Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. De-creased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epi-demiol* 2013; 178: pg. 1721-1730. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt234>
17. O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cro- nin CC, Quigley E, et al. Celiac disea- se and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: pg. 1463-1467. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05690.x>
18. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and poten- tial coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996; 412: pg. 10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14240.x>
19. Ludvigsson J, Leffler D, Bai C, Biagi F, Fasano A, Green P, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: pg. 43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
20. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: pg. 194-202. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0194-x>
21. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrish- nan R, Bhagat G, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: pg, 26-29. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.07.014>
22. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: pg. 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.012>
23. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre N, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Longterm follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56: pg. 1379-1386. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.100511>
24. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity. *Clin Nutr* 2015; 34 (2): pg. 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.012>
25. Navarro E, Araya M. Sensibilidad no celíaca al gluten. Una patología más que responde al gluten. *Rev Med Chile* 2015; 143: pg. 619-626. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000500010>
26. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: pg. 2520-2524. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.276>
27. RubioTapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: pg. 656-676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
28. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garri- tty C, et al. The Diagnostic Accu- racy of Serologic Tests for Celiac Disease: A Systematic Review. *Gastroentero- logy* 2005; 128: pg. 38-46. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.028>

Derechos de Autor (c) 2019 Jacqueline Borda Zambrana; Edson Flores; Sarah Vasquez; Yhassyre Abularach Borda.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](#).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumen de licencia](#) - [Texto completo de la licencia](#)