



### Definición

La **enfermedad celíaca (EC)** es una enteropatía autoinmune desencadenada por la intolerancia permanente al gluten (prolaminas y glutaminas), producida por la ingestión de trigo, cebada, centeno y (rara vez) avena. La afección es mediada por linfocitos T y B en individuos genéticamente predispuestos y se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa (anti-tTG) y anti-endomisio (anti-EMA), con atrofia vellositaria en el examen histológico.

Es una de las causas más frecuentes de malabsorción crónica por daño de la mucosa entérica, con pérdida de enzimas digestivas y consecuente déficit de micronutrientes, vitaminas liposolubles, hierro y potencialmente vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

La **sensibilidad al gluten** es una condición basada en la presencia de síntomas digestivos sugestivos de EC, pero sin presentar enteropatía y con serología, histología y HLA negativos que descartan EC. No es hereditaria, no se asocia con malabsorción ni déficits nutricionales, no presenta complicaciones, ni aumento del riesgo de cáncer intestinal o enfermedades autoinmunes.

### Epidemiología

La EC tiene una prevalencia en adultos y niños de 1/100 a 1/300, con una relación mujer/hombre de 2:1. Es frecuentemente asintomática y habitualmente se subdiagnostica, ya sea por la expresión latente, silente o por ser mal diagnosticada. Se advierte que el embarazo puede tener una evolución desfavorable si la EC no es diagnosticada. Asimismo, la fertilidad puede estar afectada en un subgrupo de pacientes portadores de EC.

El país de mayor prevalencia de Europa es Finlandia (1/40). En EEUU y Europa occidental, la prevalencia se estima entre el 0.5 y 1.26%, con predominio en Escandinavia, Irlanda y Reino Unido. Se describe una frecuente asociación al alelo HLA DQ2 (95%) en comparación con el alelo DQ8 (5%); esta condición es necesaria, pero no suficiente.

### Predisposición Genética

Existe cierta predisposición genética para la EC. El riesgo en la población general es del 1%; si se presentan DQ2 o DQ8 (+) individualmente es del 2% a 3%. En familiares de primer grado con HLA desconocido alcanza el 10% a 15%, pero con HLA DQ2 o DQ8 (+) se estima en 20% a 30%. En familiares de segundo grado, el riesgo es de 2.6% a 5.5%.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	01/10	15/10

### **Patogenia**

El gluten es una proteína enriquecida en glutamina y prolina, pobremente digerida por el tracto gastrointestinal, que presenta un componente con potencialidad tóxica que es la gliadina. Esta molécula del gluten es resistente a la degradación enzimática gástrica, pancreática e intestinal. Cuando existen infecciones o aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, este componente interactúa con las células presentadoras de antígenos en la lámina propia y promueve la activación de la respuesta inflamatoria de la inmunidad innata y adaptativa. Se produce daño tisular con aumento de los linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria.

### **Historia Natural**

Se comprende poco la historia natural de la EC silente. La mayor parte del conocimiento actual se relaciona con la historia natural y la evolución de la EC con manifestaciones clínicas en pacientes diagnosticados (la mayoría de ellos en el extremo grave del espectro clínico). Si la EC permanece sin diagnóstico puede haber 1.3 veces más riesgo global de cáncer, sin incluir, además, la potencial evolución a linfomas, neoplasias de delgado, tumores orofaríngeos, adenocarcinoma de colon, osteoporosis, infertilidad inexplicada (12%), detención del crecimiento y enfermedades autoinmunes.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de EC se realiza mediante la sospecha clínica, endoscópica y serológica, con la confirmación mediante la biopsia de intestino delgado. En síntesis, la histología junto con la serología positiva constituyen el "patrón de oro" para el diagnóstico de EC, siendo la endoscopia digestiva la mejor forma de obtención de la biopsia.

### **Presentación Clínica**

Las formas de presentación clínica en EC son:

- **Clásica**: caracterizada por síntomas gastrointestinales (menos del 50% presentan diarrea)
- **Atípica**: síntomas no gastrointestinales (mono u oligosintomática)
- **Silente**: asintomática, pero con serología e histología de EC.
- **Latente**: asintomática, con serología positiva, sin atrofia vellositaria.

Signos y Síntomas de EC	
Gastrointestinales	No gastrointestinales
<p><b>Diarrea crónica:</b> de más de 4 semanas de evolución, características malabsortivas (voluminosas, esteatorreicas)</p> <p><b>Esteatorrea:</b> materia fecal untuosa, que flota en el agua</p> <p><b>Hiperfagia</b></p> <p><b>Distensión abdominal</b></p> <p><b>Meteorismo</b></p> <p><b>Dolor abdominal</b></p>	<p><b>Hematológicas:</b> anemia ferropénica o macrocítica, gingivorragia, hematomas espontáneos, alteración de las plaquetas</p> <p><b>Musculoesqueléticas:</b> atrofia de masa muscular, hipotonía, dificultad en la marcha, osteopenia, osteoporosis (fracturas, deformidades óseas) (*)</p> <p><b>Hepatobiliares:</b> hipertransaminasemia, hígado graso, hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria</p> <p><b>Ginecoobstétricas:</b> amenorrea, menarca tardía, abortos espontáneos, partos prematuros, menopausia precoz, infertilidad, impotencia, niños de bajo peso</p> <p><b>Neurológicas:</b> epilepsia con calcificaciones, alteraciones del comportamiento, síndrome cordonal posterior, parestesias</p> <p><b>Dermatológicas:</b> dermatitis herpetiforme, alopecia</p> <p><b>Endocrinológicas:</b> enfermedad tiroidea, hiperprolactinemia</p> <p><b>Nutricionales:</b> trastornos del crecimiento, pérdida de peso, modificación de la composición corporal, edemas, alteración de las faneras</p>

(\*) Se recomienda medir la densidad mineral ósea cuando se diagnostica la EC; es común su reducción, con aumento del riesgo de fracturas

Afecciones Asociadas con la EC		
Diabetes tipo 1 (5% a 6%)	Enfermedad tiroidea (5%)	Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Addison	Hepatopatía autoinmune (5%)	Miocardopatía
Trastornos neurológicos	Síndrome de Down (12%)	Gastritis linfocítica
Colitis linfocítica (15% a 27%)	Síndrome de fatiga crónica (2%)	Dermatitis herpetiforme (10% a 20%)
La prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en EC esta incrementada 10 veces con respecto a la población general; en cambio, la prevalencia de EC en sujetos con EII no difiere de la de otros pacientes.		

La **dermatitis herpetiforme** se considera una manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten en pacientes con EC, de los cuales se ven afectados un 10% a 20% de los casos. Esta enfermedad es una dermatosis ampollar, con prurito grave, a predominio de codos, rodillas y nalgas. Si bien los individuos con dermatitis herpetiforme habitualmente no presentan síntomas digestivos, suelen tener el daño intestinal característico de la EC. La dermatitis herpetiforme se diagnostica mediante biopsia cutánea. Se la trata con una dieta libre de gluten y con dapsona o sulfapiridina. El anti-EMA y el anti-tTG tienen una sensibilidad del 61% y del 72% para detectar EC en sujetos con dermatitis herpetiforme, en ese orden.

### Endoscopia

Se utiliza como método de obtención de las biopsias de intestino delgado para su evaluación histológica. Deben tomarse 1 a 2 biopsias de bulbo y 4 de duodeno para confirmar el diagnóstico. Los signos endoscópicos que pueden observarse y sugieren EC son:

- Signo del peinado
- Signo del mosaico
- Vasos por transparencia
- Nodularidad
- Ausencia o disminución de pliegues duodenales

### Serología

- Anticuerpo IgA anti-EMA (la más alta exactitud diagnóstica)
- Anticuerpo IgA anti-tTG
- Anticuerpo IgA antigliadina (IgA AGA)
- Anticuerpo IgG antigliadina (IgG AGA)

Los **anticuerpos IgA anti-EMA** se unen al endomisio (tejido conectivo que rodea el músculo liso) produciendo un patrón característico en la tinción que se visualiza mediante inmunofluorescencia indirecta. Esta prueba es moderadamente sensible y altamente específica para la EC no tratada (activa). El IgA anti-EMA es el anticuerpo con mayor exactitud diagnóstica (sensibilidad entre 85% y 98%; especificidad entre 97% y 100%). La desventaja que presenta es que es dependiente del operador y se asocia con variabilidad entre los distintos laboratorios. Se agrega que los IgA anti-EMA se negativizan al excluir el gluten de la dieta; sin embargo, tardan más tiempo en normalizarse que los AGA.

Los anti-tTG se dirigen contra la transglutaminasa. Se establecen anticuerpos IgA e IgG anti-tTG, ambos con alta sensibilidad (95%) y especificidad (94%). Así, la asociación entre IgA anti-tTG e IgA anti-EMA aporta el mismo beneficio que cada uno por sí solo, dado que ambos poseen alta exactitud diagnóstica. En la actualidad, el ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para los anticuerpos IgA anti-tTG está ampliamente disponible es más fácil de realizar, depende menos del observador y resulta menos costoso que el ensayo de inmunofluorescencia utilizado para detectar los anticuerpos IgA anti-EMA. La exactitud diagnóstica de los ELISA IgA anti-tTG ha mejorado aún más gracias al uso de tTG humana, en lugar de los preparados de enzimas no humanas utilizados en los primeros *kits*.

En relación con los anti-AGA, se señala que las gliadinas son las principales proteínas de almacenamiento del trigo, denominadas colectivamente gluten. La gliadina purificada está fácilmente disponible y se utiliza como antígeno para los ELISA de detección de anti-AGA séricos. Los niveles de estos anticuerpos están frecuentemente elevados en la EC no tratada y se han utilizado ensayos anti-AGA durante años como ayuda diagnóstica. Si bien estas pruebas demuestran sensibilidad y específica moderadas (80% a 90% y (85% a 95%, respectivamente) a predominio de las determinaciones de IgA, su valor predictivo positivo en la población general es relativamente malo. Las pruebas de anti-AGA de rutina ya no se recomiendan debido a su menor sensibilidad y especificidad.

Los **anticuerpos deaminados de gliadina (DPG, IgA-IgG)** son nuevos anticuerpos sintéticos que pueden constituir una alternativa o complemento de la biopsia. Ambos isotipos (IgA e IgG) muestran elevada sensibilidad y especificidad para EC activa. Al solicitar en forma combinada DPG IgA e IgG, se alcanza una sensibilidad del 98.3% para detectar EC y una especificidad de 98.8% para descartarla. Son de utilidad para realizar *screening* en pacientes con alto valor *pretest* para EC.

### **Deficiencia de IgA**

El déficit de IgA es más frecuente en la EC que en la población general (prevalencia de 2% a 3% contra 0.5%, en ese orden). La determinación de IgA total debe solicitarse en especial en pacientes con alta sospecha de EC. Si se encontrara deficiencia de IgA, se solicitarán anticuerpos IgG y se buscarán otras patologías que se acompañan de esta deficiencia (giardiasis, inmunodeficiencia común variable).

### **Determinación de HLA DQ2 y DQ8**

En casos de diagnóstico dudoso, la determinación del HLA-DQ2 o del HLA-DQ8, puede ser útil, con un valor predictivo negativo de aproximadamente 100%. El alelo HLA-DQ2 es identificado en el 90% al 95% de los pacientes con EC, y el HLA DQ-8 en el 5% al 10%. Pueden estar presentes en un 30% a 40% de la población general y la ausencia de estos alelos tiene alto valor predictivo negativo.

La prevalencia de EC entre los sujetos con síndrome de Down es del 10%, estando el HLA DQ2 presente en el 88% de estos pacientes cuando los IgA anti-EMA son positivos, y en un 16% cuando esos anticuerpos son negativos. **No deben ser solicitados en forma rutinaria para el diagnóstico inicial de EC.** En cambio, se determinan en situaciones especiales para descartar EC:

- Pacientes con serología negativa e histología Marsh I-II
- Evaluación de pacientes que comenzaron con dieta libre de gluten sin ser testeados para EC previamente.
- Pacientes con discrepancias entre la serología y la histología.
- Pacientes con sospecha de EC refractaria con duda sobre el diagnóstico inicial.
- Pacientes con síndrome de Down

### **Capsula Endoscópica**

No debe ser utilizada para hacer el diagnóstico inicial de EC; sólo se emplea para la evaluación del intestino delgado en la EC complicada o refractaria.

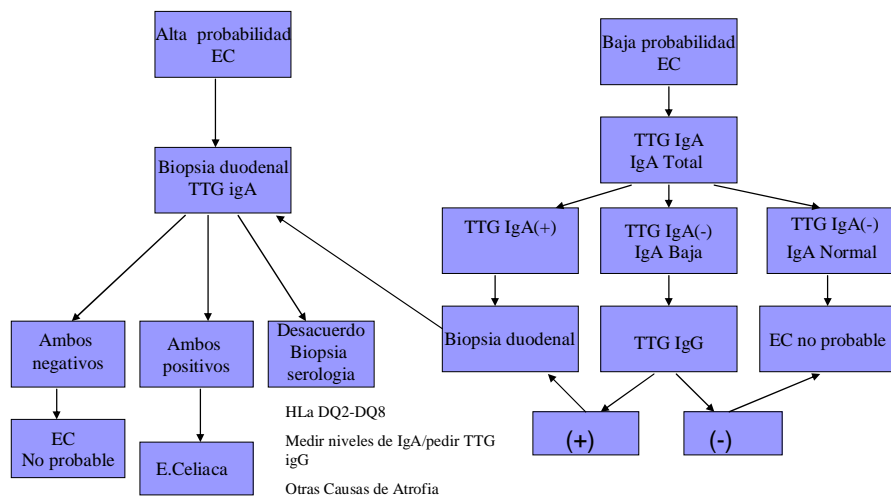
### Histología

Las características histológicas de la EC incluyen el aumento de linfocitos intraepiteliales, la hipertrofia críptica y la atrofia vellositaria. Existe un amplio espectro de alteraciones histológicas que se pueden ver tanto en la EC como en otras patologías.

Mediante la clasificación de Marsh modificada se proponen 4 grados de daño tisular: 0 ó preinfiltrativo; 1 ó infiltrativo; 2 ó infiltrativo-hipertrófico; 3 ó plano-destructivo y 4 ó atrófico-hipoplásico. La EC afecta la mucosa del intestino delgado proximal con daño gradualmente decreciente en magnitud hacia el intestino delgado distal, si bien en casos graves las lesiones se pueden extender hasta el íleon. El grado de daño proximal varía mucho dependiendo de la gravedad de la enfermedad. El daño proximal puede ser muy leve en casos "silentes", con poca o ninguna anomalía detectable histológicamente en el yeyuno medio. Ocasionalmente, la lesión del duodeno y del yeyuno superior puede ser en parches, lo que puede justificar una segunda biopsia inmediatamente en pacientes seleccionados con anti-EMA positivos. Sin embargo, esto sólo se justifica si las primeras tres muestras de la biopsia muestran una histología normal.

<b>Sistema de Marsh Modificado (Marsh-Oberhuber)</b>			
	<b>Linfocitos intraepiteliales cada 100 enterocitos</b>	<b>Hipertrofia críptica</b>	<b>Atrofia vellositaria</b>
<b>Grado 0</b>	Menos de 40	No	No
<b>Grado 1</b>	Más de 40	No	No
<b>Grado 2</b>	Más de 40	Sí	No
<b>Grado 3a</b>	Más de 40	Sí	Leve
<b>Grado 3b</b>	Más de 40	Sí	Moderada
<b>Grado 3c</b>	Más de 40	Sí	Total
<b>Grado 4</b>	Más de 40	No	Total

## Algoritmo diagnostico



### Diagnóstico Diferencial

Existen otras causas de atrofia vellositaria y/o aumento de linfocitos intraepiteliales de causa no celíaca entre las que se describen:

- Esprue tropical
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enteropatía autoinmune
- Tuberculosis
- Linfoma intestinal asociado con enteropatía
- Enfermedad de Crohn
- Inmunodeficiencia común variable
- Enfermedad de Whipple
- Esprue colágeno
- Enteropatía por antiinflamatorios no esteroides
- Enteritis eosinofílica
- Enteropatía por VIH
- Giardiasis
- Malnutrición



### Screening

Mediante el *screening* es posible diagnosticar pacientes que podrían permanecer sin diagnóstico y evolucionar a complicaciones graves de la enfermedad. Las recomendaciones según las guías estadounidenses para realizar *screening* para EC con alto grado de evidencia incluyen:

- Pacientes con signos, síntomas y laboratorio sugestivos de malabsorción o diarrea crónica, pérdida de peso, esteatorrea, distensión abdominal, meteorismo.
- Pacientes con signos, síntomas y laboratorio sugestivos de EC, en los cuales el tratamiento le va a generar un beneficio al paciente.
- Pacientes con signos, síntomas y laboratorio sugestivos de EC con familiares de primer grado con EC confirmados.
- Pacientes asintomáticos con familiares de primer grado con EC confirmados.

Los grupos justificados por la OMS para realizar *screening* son:

- Familiares de primer y segundo grado (5% a 15% básico, 10% a 30% si son DQ2 ó DQ8 positivos)
- Síndrome de Down (12%)
- Enfermedad tiroidea autoinmune (5%)
- Hepatitis crónica activa
- Diabetes tipo 1 (5% a 6%)
- Colitis linfocítica (15% a 27%)
- Síndrome de fatiga crónica (2%)
- Síndrome de intestino irritable

### Tratamiento y Manejo

El tratamiento debe ser **dieta libre de gluten (DLG)** estricta y de por vida. En la DLG se evitan trigo, cebada y centeno. La avena no es tóxica en más del 95% de los pacientes con EC o dermatitis herpetiforme, pero hay un pequeño subgrupo (< 5%) para quien la avena no es segura. Además, en algunos países, los profesionales de la salud son reticentes a ser liberales en la indicación del uso de avena, porque es difícil garantizar que la avena disponible comercialmente no esté contaminada con otros granos. El arroz y el maíz pueden ser parte de una DLG.

### Abordaje Inicial

- Indicar una DLG "natural"
- Derivar al paciente a dietista y/o grupo de apoyo
- Realizar el *screening* de la deficiencia de hierro y folato
- Aconsejar pruebas de densidad ósea (en algunos casos)
- Indicar suplemento de vitamina D y calcio si el paciente tiene osteoporosis
- Aconsejar el *screening* serológico de los parientes de primer y segundo grado.

La mayoría de los pacientes tienen una rápida respuesta clínica a una DLG (dentro de las 2 semanas), aunque la tasa de respuesta varía. Los pacientes que están extremadamente enfermos pueden requerir ingreso al hospital, repleción de líquidos y electrolitos, alimentación parenteral, y, ocasionalmente, esteroides. Debe aconsejarse a los enfermos que ingieran alimentos naturales altos en hierro y en folatos, especialmente si se documenta deficiencia de estos minerales.

Los pacientes deben consultar a un dietista conocedor de DLG. Sin embargo, no todos los nutricionistas están familiarizados con los intrincados aspectos de una DLG; por esta razón, los grupos de apoyo (locales o nacionales) brindan la mayor parte de la información necesaria.

Cuando un adulto elimina el gluten de su dieta, mejora la calidad de vida, inclusive en aquellos casos en los que la enfermedad fue detectada mediante *screening*. Los niños con una DLG informan una calidad de vida comparable a la de la población de referencia. No obstante, los adolescentes tienen dificultades en cumplir con la dieta. La carne magra, el pescado, el arroz, el maíz, las frutas y las verduras no contienen gluten. En la web se pueden encontrar ejemplos de alimentos que son seguros para el consumo y alimentos que no lo son.

Las DLG son bajas en fibra. Se aconseja el consumo de una dieta con alto contenido en fibras, suplementada con arroz de grano entero, maíz, papas y verduras abundantes. Se corregirá toda deficiencia dietética (hierro, ácido fólico, calcio y, muy rara vez, vitamina B<sub>12</sub>). En el país, se dispone de la Asistencia al Celiaco en Argentina ([www.aceia.org.ar](http://www.aceia.org.ar))

### **Desafío al Gluten**

En la EC, la serología y la histología no revierten a la normalidad inmediatamente, sino que tardan cerca de 1 mes en restituirse. En los pacientes que ya están recibiendo DLG sin confirmación previa de EC, es difícil de excluir este diagnóstico. Una de las herramientas ya comentadas son los alelos HLA DQ2-DQ8, que no son influidos por la DLG. Si estos fueran negativos, excluyen la EC; si son positivos, no puede excluirse la enfermedad, por lo que se efectúa un desafío al gluten para confirmarla. Se comienza con dosis bajas de gluten (3 g/día) por 6 a 8 semanas. Si no se tolera, se realiza la biopsia duodenal; si es tolerado, se continúa por 6 semanas más con la realización de la serología y las biopsias. No se debe efectuar desafío al gluten en pacientes que desarrollan síntomas graves con su ingestión.

### **Seguimiento de EC**

Una vez realizado el diagnóstico, se debe efectuar seguimiento a los 3 a 6 meses con serología y evaluación de la mejoría clínica de síntomas y de la absorción de nutrientes si hubiera deficiencias. Si se constata optimización, se realiza el control al año con los mismos parámetros y la biopsia intestinal, con posteriores evaluaciones anuales. Si no se constata mejoría, se evalúa con el nutricionista para determinar si hay buena adhesión a la DLG; si no la hubiera, se mejora el cumplimiento. Si existe buena adhesión, se investigan causas de falta de respuesta al tratamiento incluyendo la EC refractaria, con nueva endoscopia y toma de biopsias. En los niños además debe evaluarse el normal crecimiento y desarrollo.

### **Falla del Tratamiento**

Ante la persistencia de síntomas se evalúan:

- Ingesta (inadvertida) de gluten (esta es la razón más común)
- Diagnóstico equivocado
- Intolerancia a la lactosa o la fructosa
- Otras intolerancias a los alimentos
- Insuficiencia pancreática
- Colitis microscópica
- Aumento de la proliferación bacteriana
- Colitis del colágeno o esprue del colágeno
- Síndrome del intestino irritable
- Yeyunitis ulcerosa
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- EC refractaria

### Complicaciones

**EC refractaria:** Se considera en pacientes que presentan características de EC con persistencia de síntomas y atrofia vellositaria, que no responden a la DLG en el transcurso de 6 a 12 meses. Esto puede ocurrir en la presentación o después de una respuesta inicial a la DLG. Se pueden diferenciar 2 tipos de EC refractaria:

*Tipo 1:* caracterizada por proliferación policlonal de linfocitos intraepiteliales con inmunofenotipo normal.

*Tipo 2:* caracterizada por proliferación monoclonal de linfocitos intraepiteliales con inmunofenotipo aberrante y alto riesgo de evolución a yeyunitis ulcerativa y linfoma T asociado a enteropatía. Se considera un estadio temprano de linfoma T oculto. Este diagnóstico debe ser considerado en particular en los pacientes con enfermedad celíaca a los que se diagnostica la enfermedad después de los 50 años.

**Yeyunitis ulcerativa:** la mayoría de las veces es una complicación tardía de la EC, pero puede ser la forma de presentación de la enfermedad. Se caracteriza por múltiples ulceraciones multifocales en ileon y yeyuno, aunque la localización más frecuente es el yeyuno proximal. Se manifiesta con diarrea crónica, pérdida de peso, esteatorrea, dolor abdominal y a veces febrícula, con deficiencias nutricionales. Estas ulceraciones pueden traer acarreadas perforación, sangrado y obstrucción intestinal.

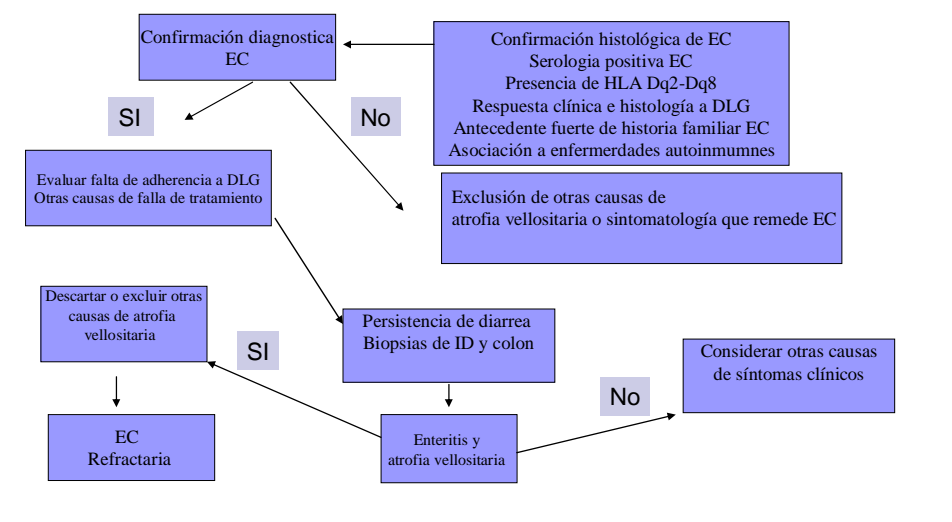
**Linfoma de células T asociado a enteropatía:** es una complicación con gran asociación con la EC. Se presenta en adultos mayores de 50 años; es el estadio posterior de la yeyunitis ulcerativa y de la EC refractaria.

**Adenocarcinoma de intestino delgado:** la EC se asocia a neoplasias epiteliales del intestino delgado, en especial con adenocarcinoma (incidencia del 13%). Se presenta en adultos mayores de 50 años, con dolor abdominal, anemia y pérdida de peso, con localización preferente en duodeno o yeyuno.

**Neoplasias:** existe mayor riesgo de neoplasias de cabeza y cuello (predominantemente carcinoma escamoso de esófago), además de linfomas T y B (no Hodgkin), cáncer de colon, hepatocarcinoma y adenocarcinoma de intestino delgado.

**Crisis Celíaca:** es una complicación grave, infrecuente y potencialmente fatal de la EC. Se describió con predominio en menores de 2 años aunque se puede ver en adultos. Consiste en diarrea aguda y grave, con trastornos metabólicos potencialmente mortales. Se vinculan con su patogenia malnutrición, infecciones, hipoproteinemia, sobrecrecimiento bacteriano y uso de anticolinérgicos. La transgresión masiva, subrepticia o involuntaria, es condición indispensable para la crisis.

## Sospecha de EC refractaria



### **Bibliografía**

- 1) Murray J, Scalon S. Update on celiac disease – etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2011;4: 297–311
- 2) Cellier C, Green P. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-43.
- 3) AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977–1980.
- 4) American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical. Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981–2002.
- 5) Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *GIE* 2008;67(7):1083-1087
- 6) Sebastián Gutiérrez, Martín Toro, Alejandro Cassar, Rodrigo Ongay, Jorge Isaguirre, Candelaria López, Laura Benedetti. Crisis celíaca: presentación con diátesis hemorrágica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:53-54



- 7) World Gastroenterology Organization Practice Guidelines: Enfermedad celíaca.
- 8) Lucinda A. Harris, Jason Y. Park, Lysandra Voltaggio, Dora Lam-Himlin. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathology review. *GIE* 2012;76(3):625-640.
- 9) Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, Ciarán P. Kelly, Audrey H. Calderwood, and Joseph A. Murray. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *AJG* 2013:1-21
- 10) Emilia Sugai, Edgardo Smecuol, Sonia Niveloni, Horacio Vázquez, Marcelo Label, Roberto Mazure, Andrea Czech, Zulema Kogan, Eduardo Mauriño, Julio C Bai. Celiac disease serology in dermatitis herpetiformis. Which is the best option for detecting gluten sensitivity? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:197-201
- 11) CHo-Yen, F Chang, J van der Walt, T Mitchell1 & P Ciclitira. Recent advances in refractory coeliac disease: a review. *Histopathology* 2009; 54:783–795.
- 12) Carolina Heredia P, Fabiola Castro P, Joaquín Palma. Enfermedad celíaca del adulto. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1186-1194.
- 13) Sonia Niveloni, Emilia Sugai, Ana Cabanne, Horacio Vázquez, Julio Argonz, Edgardo Smecuol, María L. Moreno, Fabio Nachman, Roberto Mazure, Zulema Kogan, Juan C. Gómez, Eduardo Mauriño, and Julio C. Bai. Antibodies against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides as Predictors of Celiac Disease: Prospective Assessment in an Adult Population with a High Pretest Probability of Disease. *Clinical Chemistry* 2007;53(12):2186–2192.
- 14) Luis Ortigosa .Manifestaciones digestivas y extradigestivas de la enfermedad celíaca. *Colomb Med* 2005; 36 (Supl 1): 52-57.