

Enfermedad celíaca

M. L. Arroba Basanta

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. CS Pozuelo Estación. Pozuelo de Alarcón. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (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 o DQ2.2) o DQ8 y enteropatía¹⁻³.

Todo ello determina la aparición de una lesión histológica característica, aunque no patognomónica, que en las formas más graves provoca atrofia de las vellosidades intestinales. Como consecuencia, puede producirse malabsorción de nutrientes (principios inmediatos, sales minerales y vitaminas) que conduce a diversos estados carenciales responsables de un amplio espectro de manifestaciones clínicas¹⁻⁴.

La EC puede presentarse a cualquier edad de la vida, con una expresión clínica muy variada, aunque también puede ser asintomática. Por eso y a pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. El retraso diagnóstico es frecuente; se estima que, por cada paciente diagnosticado, existirían 5-10 pacientes sin diagnosticar⁵. De ahí la importancia del pediatra de Atención Primaria (PAP) en el diagnóstico precoz, que evitaría el desarrollo de complicaciones, probablemente determinadas por la presencia mantenida del gluten en la alimentación. La dieta sin gluten (DSG) por tiempo indefinido previene las complicaciones y reduce la morbilidad a largo plazo.

Se ha considerado oportuno incluir algunas consideraciones sobre la EC y el paciente adulto, dada la estrecha relación que los PAP mantenemos no solo con los niños, sino también con sus familias.

DEFINICIÓN. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD CELÍACA Y POR QUÉ SE PRODUCE?

La EC es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo y sus variedades y de las proteínas similares de otros cereales (centeno, cebada y avena).

En su desarrollo contribuyen **factores genéticos** (sistema HLA II y otros genes fuera de la región HLA), **ambientales** (gluten) e **inmunitarios**^{1,6-9}.

La ingestión de gluten conduce a la aparición de una lesión en la mucosa del intestino delgado superior, en un espectro que abarca desde un aumento de la población de linfocitos intraepiteliales (enteritis linfocítica) hasta atrofia vellositaria. Cualquiera de las formas histológicas de la enfermedad, incluso las más leves, pueden acompañarse de diversos estados carenciales y síntomas digestivos y extradigestivos. Todas estas manifestaciones, así como las alteraciones serológicas e histológicas, mejoran sensiblemente e incluso llegan a desaparecer al retirar el gluten de la dieta, reapareciendo al introducir de nuevo este elemento en la alimentación.

Además de la ingesta de gluten, factor ambiental imprescindible para el desarrollo de la EC, se han estudiado **otros posibles factores de riesgo**¹⁰⁻¹⁶:

- El tipo de lactancia: el efecto protector de la lactancia materna no ha podido ser demostrado.
- Tipo de parto (por vía vaginal o por cesárea): el efecto protector del parto vaginal frente al desarrollo de la EC no ha sido demostrado, a pesar de que el nacimiento por cesárea condiciona la composición de la microbiota en el recién nacido.
- La edad de introducción del gluten y su cuantía: el momento de introducción del gluten en la dieta no tiene efectos significativos sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad. Estos resultados han llevado a la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición

Cómo citar este artículo: Arroba Basanta ML. Enfermedad celíaca. FAPap Monogr. 2018;4:39-52.

Pediátrica (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.

- La administración de antibióticos a edades tempranas son un factor contribuyente al desarrollo de la EC, especialmente en niños con infecciones durante el primer año de vida. Los cambios en la microbiota podrían alterar la barrera defensiva natural de la mucosa intestinal, activando mecanismos de inflamación y alterando la permeabilidad.
- La situación socioeconómica familiar más favorable es un factor que influye en el desarrollo de la EC.
- Los estudios sobre la posible influencia de las infecciones virales en el lactante en la aparición posterior de EC no son concluyentes.
- 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. 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, junto a la presencia de niveles bajos de vitamina D, un factor que deteriora la inmunidad local del intestino y favorece la inflamación.
- Algunos estudios sugieren que cambios en la composición de la microbiota intestinal (disbiosis) influyen en la aparición de la EC, aunque falta por confirmar si estas diferencias son causa o consecuencia de la enfermedad. 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.

MAGNITUD DEL PROBLEMA. EPIDEMIOLOGÍA

La EC es la enfermedad crónica intestinal más frecuente, afecta a niños y adultos y la relación mujer:varón es de 2:1. Más del 70% de los nuevos casos diagnosticados se producen en edades superiores a los 20 años. Está presente en Europa y los países poblados por personas de ascendencia europea; también en Oriente Medio, Asia, Sudamérica y el norte de África, y puede llegar a afectar hasta al 1% de la población en algunos países occidentales^{4,11,17,18}. Se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg, ya que un porcentaje importante de casos permanece sin diagnosticar^{1,5}. En España se

estima una prevalencia que oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta.

A pesar de que los estudios epidemiológicos realizados en otros países indican que la EC sin sintomatología clásica es más frecuente que la forma sintomática “típica”, en nuestro medio la EC se manifiesta preferentemente en su forma clásica y durante los primeros años de vida, por lo cual su detección constituye un reto para el sistema sanitario^{11,17,19,20}.

El grupo de trabajo de EC de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNPP) ha realizado un estudio multicéntrico nacional que encuentra una incidencia global estimada de **8,21 casos nuevos de EC por cada 1000 nacidos vivos**, muy superior a la descrita en otros países europeos. Este trabajo es el primero realizado en nuestro país que obtiene datos de incidencia en la población española¹¹.

FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA Y OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA INGESTA DE GLUTEN^{1,17,20,21}

- **EC clásica:** se caracteriza por la aparición de síntomas graves de malabsorción, estudio serológico positivo y atrofia grave de las vellosidades intestinales. Sin tratamiento, puede evolucionar a crisis celíaca, con hemorragias cutáneas o digestivas, edemas por hipoalbuminemia, deshidratación y malnutrición. Es más frecuente en la edad pediátrica.
- **EC no clásica:** cursa con síntomas digestivos menores, sin malabsorción y con manifestaciones extraintestinales. Es más frecuente en adultos.
- **EC subclínica:** es asintomática, sin signos ni síntomas suficientes para iniciar una búsqueda intencionada de la enfermedad. Incluye a los pacientes diagnosticados a través de programas de cribado poblacional o en estrategias de detección en pacientes con factores de riesgo.
- **EC latente:** se caracteriza por la existencia de una mucosa duodenoyeyunal normal en individuos que toman gluten en la dieta en el momento de ser evaluados, pero que en un tiempo anterior o posterior padecieron (o desarrollarán) una enteropatía característica.
- **EC potencial:** pacientes con mucosa normal, pero con un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad celíaca por presentar serología positiva y antígeno leucocitario humano compatible.
- **EC refractaria:** persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica a pesar de una dieta sin gluten mantenida de forma correcta durante al menos 12 meses.

- **EC 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 caracterizada por presentar síntomas digestivos y extra-intestinales 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 frente al gluten, generalmente mediada por la inmunoglobulina E.
- **Alergia al trigo:** reacción de hipersensibilidad mediada por la inmunoglobulina E frente a componentes antigénicos del trigo.
- **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 EC.

La **Tabla 1** muestra las diferencias clínicas y fisiopatológicas de enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no celíaca e intolerancia al gluten.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA EC A LO LARGO DE LA VIDA^{1,2,4,17,18,21,22}

Las características clínicas de la EC varían según la edad de presentación.

En el **niño pequeño**, los síntomas intestinales y el retraso de crecimiento son frecuentes. Pueden presentar diarrea crónica, anorexia, estacionamiento ponderal, vómitos, dolor abdominal recurrente, laxitud e irritabilidad, apatía, introversión y tristeza. Los signos más frecuentes son la malnutrición, la distensión abdominal, la hipotrofia muscular, el estacionamiento ponderal, la anemia ferropénica y la hipoproteinemia.

La sintomatología digestiva puede estar ausente en el **niño mayor y el adolescente** con EC y cursar con anemia ferropénica, estreñimiento, dolor abdominal, menarquia retrasada o irregularidades menstruales, cefaleas, artralgias y hábito intestinal irregular. Los signos que presentan con mayor frecuencia son talla baja, aftas orales, hipoplasia del esmalte, distensión abdominal, debilidad muscular, artritis, osteopenia y queratosis folicular.

En el **adulto**, la EC también puede tener distintos patrones de presentación. En algunos adultos puede aparecer un síndrome de malabsorción grave con esteatorrea y signos de malnutrición a raíz de un acontecimiento vital estresante, una intervención quirúrgica o el embarazo.

Son más frecuentes las formas de presentación pauci- o monosintomáticas, y que los pacientes consulten por dispepsia,

Tabla 1. **Diferencias clínicas y fisiopatológicas de enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no celíaca e intolerancia al gluten²⁰.**

Enfermedad celíaca	Alergia al trigo	Sensibilidad al gluten	Intolerancia al gluten
Síntomas intestinales y extraintestinales, en días, semanas o años, tras la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales, en minutos u horas, tras la ingestión de trigo	Síntomas intestinales y extraintestinales, en horas o días, tras la ingestión de gluten	Síntomas intestinales y extraintestinales, en horas o días, tras la ingestión de gluten
No correlación con cantidad Enteropatía presente	Pequeñas cantidades provocan síntomas Eosinófilos en lámina prop	Respuesta variable a diferentes cantidades de gluten	La cantidad de gluten, en gramos, determina la intensidad y puede ser reversible No hay enteropatía
EMA, ATG, AGA	Anti-IgE frente a componentes del trigo	Anti-IgG-AGA puede ser positivo	Negativo
HLA-DQ2 o HLA-DQ8	No se conoce	No hay asociación	No hay asociación
Inmunidad innata y adquirida activada	Alergia Anafilaxia	Inmunidad innata	No mecanismos inmunológicos
A veces enfermedades autoinmunes asociadas	Enfermedades alérgicas	A veces sensibilidad a otros alimentos	No se conocen

AGA: antigliadina; ATG: antitransglutaminasa; EMA: antiendomiso.

Fuente: Parera Pinilla CL, Ochoa Fernández BM, Bonet de Luna C. Enfermedad celíaca: quién sabe dónde. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018;20:269-76.

síndrome de intestino irritable, dolor abdominal o vómitos recurrentes de causa no aclarada. Otros síntomas extradigestivos relativamente frecuentes en el enfermo celíaco adulto son pérdida de peso, dolores óseos y articulares, historia de fracturas (ante traumatismos banales), parestesias, tetania, infertilidad, abortos recurrentes, irritabilidad, astenia, ansiedad, depresión, epilepsia y ataxia.

Otras situaciones que deben suscitar la sospecha a cualquier edad son la malnutrición, edemas periféricos, talla baja, neuropatía periférica, miopatía proximal, anemia ferropénica, hipoesplenismo, osteopenia u osteoporosis, aftas bucales recidivantes, descenso de la albúmina sérica, disminución del tiempo de protrombina, deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂ e hipertransaminemia. En la [Tabla 2](#) se muestran los síntomas y signos más frecuentes según la edad de presentación.

La **dermatitis herpetiforme** (DH) es la expresión cutánea de la EC en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. Se manifiesta en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos.

El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la

unión dermoepidérmica de piel sana. Aunque los individuos con DH no presenten síntomas del tracto digestivo, habitualmente tienen el daño intestinal característico de la EC y mejoran con la retirada del gluten de la alimentación.

GRUPOS DE RIESGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA EC^{1,17,21,23,24}

Son **grupos de riesgo** los familiares de primer grado de enfermos celíacos y los pacientes con enfermedades asociadas a la EC ([Tabla 3](#)).

Los familiares de primer grado constituyen un grupo de riesgo elevado en el que la prevalencia de EC oscila entre el 5% y el 15% (15-30% si son DQ2 positivos). Aunque algunos de estos pacientes pueden permanecer asintomáticos o con expresión clínica poco relevante, cuando se lleva a cabo una búsqueda intencionada de síntomas y signos en esta población, puede detectarse astenia, flatulencia, ferropenia y osteoporosis, incluso en las formas histológicamente leves.

Las **enfermedades asociadas** suelen preceder a la EC, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso

Tabla 2. Síntomas, signos y alteraciones analíticas, según la edad de presentación, que obligan a considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca¹⁷.

Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
Niño pequeño	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica • Falta de apetito • Náuseas, vómitos • Dolor abdominal recurrente • Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento, talla corta • Laxitud • Irritabilidad • Apatía • Introversión, tristeza • Distensión abdominal • Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición/malabsorción • Distensión abdominal • Hipotrofia muscular • Retraso ponderoestatural • Anemia ferropénica o déficit de hierro • Hipoproteinemia o hipocalcemia o hipoprotrombinemia • Hipertransaminasemia inexplicada • Otra bioquímica hepática anormal sin explicación • Pérdida de peso • Fatiga crónica • Fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis • Defectos en el esmalte dental
Niño mayor, adolescente	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas o vómitos • Astenia, fatiga crónica • Estreñimiento • Dolor abdominal • Menarquia retrasada o retraso puberal • Irregularidades menstruales o amenorrea • Cefalea • Artralgias • Hábito intestinal irregular • Distensión abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia ferropénica • Talla baja • Aftas orales, hipoplasia del esmalte • Distensión abdominal • Debilidad muscular, calambres • Artritis, fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis • Queratosis folicular • Pérdida de peso • Fatiga crónica • Hipertransaminasemia inexplicada • Fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis

IIS: síndrome de intestino irritable.

Fuente: 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.

Tabla 3. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca¹⁷.

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

IgA: inmunoglobulina A.

*Se ha descrito coexistencia, pero no está demostrada una asociación significativa.

Fuente: 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 (SES-CS); 2018.

después del diagnóstico. Los pacientes que las padecen son considerados grupo de riesgo, ya que su asociación se produce con una frecuencia superior a la esperada.

DIAGNÓSTICO

Sospecha clínica^{1-3,17,19,20,24-26}

La EC es una entidad muy frecuente que en muchos casos permanece sin diagnosticar; de ahí la necesidad de llevar a cabo una búsqueda intencionada de síntomas o combinaciones de síntomas que deben suscitar la sospecha clínica. También se valorará que el paciente pertenezca a grupos de riesgo, ya sea por presentar alguna enfermedad que se pueda asociar con la EC o por tener familiares afectados. De momento, no existe suficiente evidencia para recomendar un cribado poblacional fuera de las situaciones anteriormente descritas, porque no se conoce la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos identificados en estudios poblacionales^{23,27}.

Algunas claves de interés para el diagnóstico se muestran en la [Figura 1](#).

Desde la consulta del PAP se puede solicitar un estudio analítico básico (hemograma y bioquímica) que evidencie la presencia de anemia o ferropenia o la elevación de las transaminasas. Son importantes la cuantificación de la inmunoglobulina A (IgA), porque los anticuerpos más eficaces y habitualmente utilizados en la detección de la EC determinan el isotipo IgA; el estudio de coagulación, si pensamos que el paciente va a necesitar una biopsia intestinal con cápsula; y el estudio serológico

de EC, que detecta los anticuerpos característicos que se producen en esta enfermedad. En 2008, el Ministerio de Sanidad y Consumo coordinó la realización del documento “[Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca](#)” por un grupo de expertos de diferentes sociedades científicas, con el objetivo principal de promover el diagnóstico precoz de la EC. Para facilitar el estudio desde Atención Primaria, se incluyó en las peticiones de analítica el llamado “perfil celíaco”, que incluía los parámetros anteriormente descritos.

También es conveniente realizar un estudio de parásitos en heces, ya que la infestación por *Giardia lamblia* puede provocar sintomatología compatible con EC y falsos positivos en algunos test serológicos.

Los estudios de malabsorción, como el test de la D-xilosa y la medida del contenido de grasa fecal no se realizan en el momento actual por su escasa especificidad.

Determinación de marcadores séricos^{1,17,25,28-30}

La determinación de marcadores séricos ha sido decisiva para la detección de pacientes con sintomatología escasa que en el pasado hubieran quedado sin diagnóstico, y ha permitido el conocimiento del espectro clínico de la EC. Estos estudios inmunológicos miden los anticuerpos (Ac) frente a un antígeno alimentario (Ac anti gliadina), y frente a antígenos tisulares como son los Ac antidendomisio (anti-EMA) y antitransglutaminasa tisular.

La negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico; en ocasiones, es necesario continuar el estudio y el seguimiento cuando la sospecha clínica es elevada.

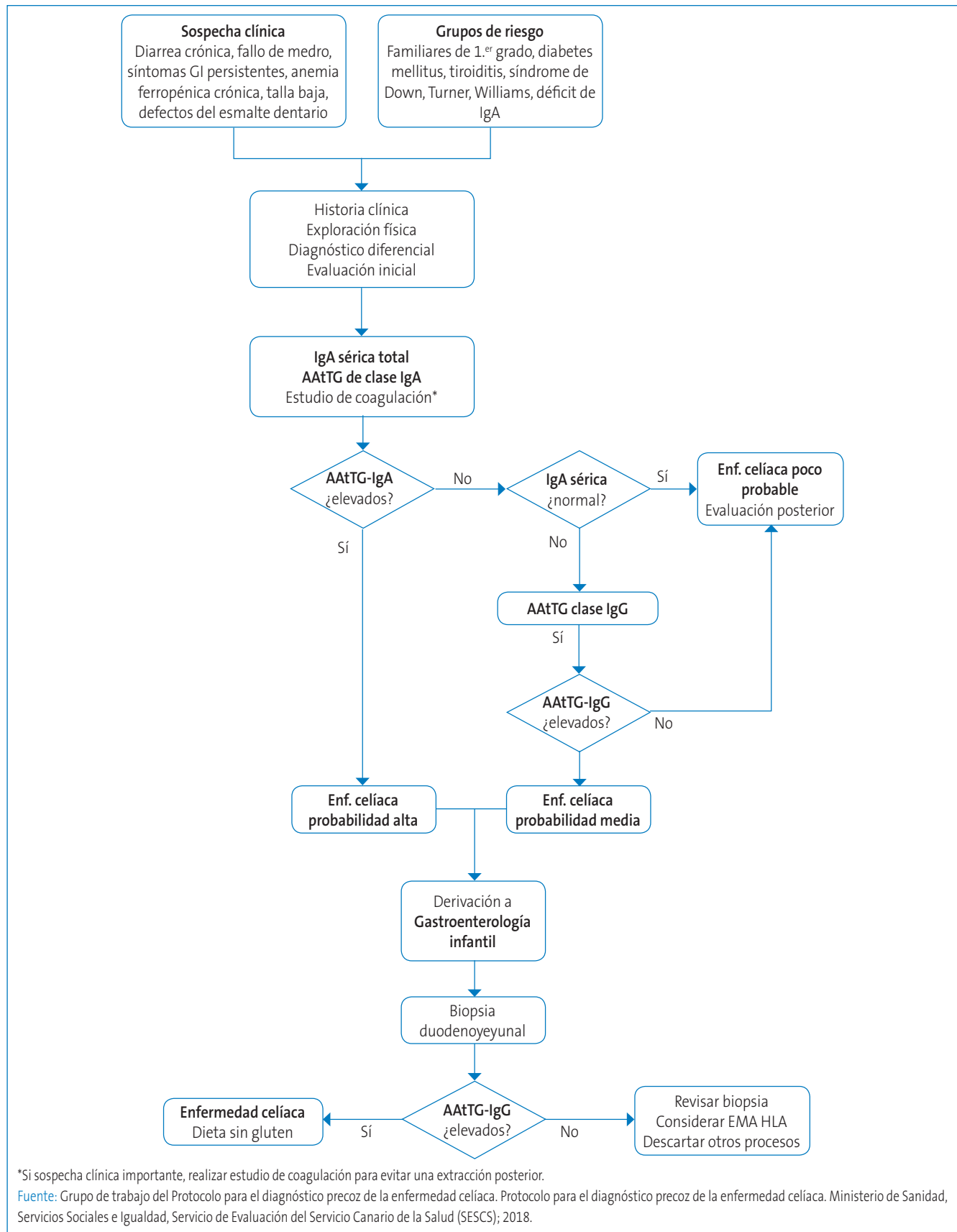


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de enfermedad celíaca en Atención Primaria¹⁷.

Los **Ac anti-transglutaminasa tisular 2 (anti-TG2)** isotipo IgA son los marcadores serológicos más útiles para el diagnóstico de EC, por lo que en el momento actual es el test serológico inicial recomendado. Su sensibilidad para el diagnóstico es máxima (>95%), pero su especificidad (90%) es algo menor que la de los anti-EmA, porque pueden estar presentes a títulos bajos en enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones. También está disponible la determinación de anti-TG2 de clase IgG, especialmente útil en caso de déficit de IgA asociado a EC.

Los **anti-EmA isotipo IgA (AAE)** son Ac de clase IgA frente a la proteína del endomisio que rodea las fibras musculares lisas. Su sensibilidad es más baja (80-90%) que la de los anti-TG2, pero su especificidad es próxima al 100%. Por ello suelen utilizarse para confirmar resultados positivos de anti-TG2, especialmente cuando los títulos de anti-TG2 no son muy altos. Estos anticuerpos pueden no detectarse en niños menores de 2 años, al igual que sucede con los anti-TG2.

Los **Ac anti péptidos de gliadina desamidada (anti-DGP)** isotipos IgG e IgA (AAG) fueron los primeros en utilizarse. Son Ac dirigidos frente a péptidos inmunodominantes producidos durante la digestión de la gliadina. 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 IgG²⁵. En niños menores de 2 años puede ser el primer marcador en positivizarse.

La determinación de la **IgA sérica total**, simultáneamente a la de anti-TG2, permite disminuir la proporción de falsos negativos, ya que los enfermos celíacos asocian un déficit selectivo de IgA con mayor frecuencia que la población general. En el caso de déficit de IgA, se solicitarán los anticuerpos de clase IgG.

El resultado de la serología determina la conducta que seguir, debiendo considerar las siguientes situaciones:

- Serología positiva. Ante la presencia de síntomas sugestivos y serología positiva, debe derivarse al paciente a atención especializada para su valoración y la práctica de una biopsia intestinal si es precisa.
- Serología negativa y elevada sospecha clínica. La serología negativa no permite excluir con seguridad el diagnóstico de EC. Por este motivo, ante la presencia de síntomas sospechosos con serología negativa, sobre todo en grupos de riesgo, debe considerarse la posibilidad de derivar el caso para proseguir su evaluación en un medio especializado.

Estudio genético^{1,3,4,17,21,22,25,28,29}

La EC tiene un carácter hereditario y muestra una fuerte asociación con la región HLA de clase II. **El 90-95% de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos.** Tiene valor predictivo negativo: sin predisposición genética es muy poco probable desarrollar la EC. Por ese motivo, el estudio genético permite excluir la EC con un 99% de certeza y es útil en las siguientes situaciones:

- Investigar la existencia de EC en pacientes con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Si el estudio genético es negativo, debería plantearse un diagnóstico alternativo. Un resultado positivo, aun con una serología negativa, indica la necesidad de realizar una biopsia duodenal.
- Para seleccionar individuos susceptibles de desarrollar EC entre los pacientes con enfermedades asociadas con Ac positivos y biopsia intestinal normal. Estos pacientes con DQ2 o DQ8 positivos precisan un seguimiento clínico y analítico, dado que pueden desarrollar la enfermedad en una etapa posterior.
- Excluir EC en pacientes con sintomatología compatible, serología negativa y biopsia normal.
- Investigar la susceptibilidad genética en familiares de un paciente celíaco.
- Pacientes con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.
- Pacientes que siguen una DSG, sin haber realizado previamente una biopsia intestinal y 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 poder 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 este es positivo, indicar biopsia duodenal. Si no presentan un haplotipo de riesgo, no son necesarias nuevas investigaciones.

Biopsia intestinal^{1,17,22,24,25,29}

La biopsia intestinal debe realizarse antes de retirar el gluten de la dieta. Si el paciente ha iniciado una DSG, debe reintroducirse el gluten antes de realizar la biopsia intestinal. Si las biopsias

se realizan con cápsula, es imprescindible un **estudio de coagulación previo**, ya que algunos pacientes pueden tener un déficit de protrombina secundario a la malabsorción de vitamina K.

En la actualidad, la mayoría de las biopsias intestinales se realizan mediante endoscopia, que facilita la obtención de biopsias múltiples de duodeno y aumenta el rendimiento de la prueba, ya que las lesiones pueden ser parcheadas. La **biopsia de confirmación**, ante una clínica y serología sugestivas de EC, permite confirmar la existencia de lesiones compatibles con la EC y asegura un diagnóstico correcto antes de iniciar una DSG para toda la vida. Además, la **biopsia de seguimiento** establece 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 DSG.

De acuerdo con las recomendaciones establecidas por la ESPGHAN³¹, **las biopsias intestinales únicamente pueden omitirse** en niños y adolescentes claramente sintomáticos, con niveles de anti-TG ≥ 10 veces al valor de referencia en dos momentos distintos, verificados por anti-EmA positivo y la presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 o DQ2.2) o DQ8. En todos los demás casos, la biopsia intestinal es necesaria para evitar diagnósticos incorrectos. En adultos, sin embargo, la biopsia intestinal sigue siendo obligatoria en casi todos los casos.

La prueba de provocación en niños es necesaria cuando el diagnóstico es dudoso: lesiones histológicas de bajo grado, individuos que no presentan las variantes de riesgo HLA DQ2 (DQ2.5 o DQ2.2) o HLA DQ8 o tenían marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha clínica. La elevación de los autoanticuerpos, junto con la recaída clínica, permiten confirmar el diagnóstico, sin necesidad de repetir la biopsia intestinal.

TRATAMIENTO

Dieta sin gluten^{1,3,4,17,22,24,26,30}

Actualmente, el único tratamiento eficaz de la EC es la DSG durante toda la vida, realizando una alimentación sana y equilibrada ajustada a las necesidades de cada paciente. 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 celíacas podrían incluir la avena en su dieta alimentaria sin efectos nocivos para su salud. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la avena se puede contaminar con el trigo, el centeno o la cebada durante el transporte, almacenamiento y tratamiento de los cereales.

El consumo de productos manufacturados conlleva riesgos potenciales, por eso la **dieta basada en alimentos naturales** (carnes, pescados, huevos, leches y derivados, legumbres, frutas, verduras, hortalizas y cereales sin gluten como el maíz o el arroz) es preferible y más sencilla de llevar a la práctica. Como norma general, deben **eliminarse** de la alimentación los productos a granel, los elaborados artesanalmente o los que no estén etiquetados, donde no se pueda comprobar el listado de ingredientes.

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.

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).

Con la DSG, la mejoría de los síntomas se consigue a partir de las 2 semanas, aproximadamente, la normalización serológica entre los 6 y los 12 meses, y la recuperación de las vellosidades intestinales tras 1-2 años de iniciado el tratamiento.

Según la gravedad de la malabsorción o del grado de malnutrición del paciente, puede ser necesario instaurar inicialmente un **tratamiento dietético especial y la reposición de las deficiencias nutricionales** que presenten en el momento del diagnóstico (hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D, vitamina B₁₂...).

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS PARA LA EC^{6,17,30,33}

Los avances en el conocimiento de las bases moleculares de la EC han impulsado estudios que pretenden desarrollar nuevas terapias que faciliten el seguimiento de la DSG. Se trata de evitar dificultades tales como la escasa palatabilidad, los cambios de hábitos alimentarios ya establecidos, el coste elevado de los alimentos sin gluten, los problemas con el etiquetado de los alimentos, etc.

Existen líneas de investigación orientadas a:

- Modificar el gluten inmunogénico de los cereales por otro no inmunogénico de origen transgénico; administrar enzimas por vía oral para hidrolizar el gluten una vez ingerido o eliminar o reducir la respuesta del sistema inmunitario frente al gluten inmunogénico mediante una vacuna terapéutica.
- Averiguar la importancia de la hipovitaminosis D y su papel como inductor de cambios en la homeostasis intestinal, la barrera epitelial y la disbiosis como mecanismos precipitantes de los síntomas en la enteropatía por gluten.
- Investigar 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. Se ha sugerido que los probióticos (siempre junto a la DSG) podrían inducir la tolerancia oral, al restaurar el equilibrio de la microbiota.

Por el momento, ninguna de estas estrategias está disponible en la práctica clínica, y deberán demostrar sus ventajas y seguridad respecto al tratamiento actual de la DSG.

SEGUIMIENTO^{1,17,22,24,32,34,35}

Sospecha diagnóstica y derivación a Atención Especializada

¿Cómo reacciona la familia de un niño celíaco ante el diagnóstico y lo que este conlleva? Hay familias que lo perciben como una tragedia: “¿Por qué me ha tenido que pasar esto a mí?”; familias que se culpabilizan mutuamente: “¿En tu familia ha habido más celíacos?”; familias que se desbordan y no saben qué hacer y, por último, familias responsables, que son capaces de afrontar, decidir y apoyar a sus hijos en los momentos importantes.

Es cierto que el diagnóstico puede significar un trauma para los padres, pero, a la vez, hay que percibirlo como una liberación, ya que descarta otras patologías imaginadas por los progenitores y que originan angustia.

La edad del recién diagnosticado y la percepción que los padres tengan del diagnóstico determinará su capacidad para afrontar la situación. Para un lactante de 11 meses que todavía mantiene una dieta basada principalmente en papillas y purés, y que depende exclusivamente de sus cuidadores para alimentarse, el cambio a la dieta sin gluten no tiene por qué ser traumático. Para un niño mayor de 24 meses, más autónomo y con una dieta más amplia, es imprescindible un cambio de hábitos

en su alimentación, que el niño ya percibe como tales. La educación variará en función del abanico de alimentos con gluten que consuma y las costumbres y actitudes alimentarias familiares. Para los padres de niños con escasa ganancia ponderal o que perciben como “enfermos” a sus hijos, el diagnóstico significa una liberación. Afortunadamente, cada vez es más conocida por la población la EC, su significado y su tratamiento. Aunque el diagnóstico sea una “mala noticia”, con frecuencia los padres conocen algún niño celíaco al que han tenido la oportunidad de ver y considerar “sano”. En esos casos, asumir la situación no tiene por qué afectar más allá del aprendizaje de una dieta y los pertinentes controles médicos.

Por tanto, es necesario recordar que cada circunstancia personal, familiar y social necesitará distintos enfoques.

Es muy importante que el PAP explique claramente que, hasta que el niño sea evaluado a nivel especializado, debe continuar con su dieta habitual. La retirada precoz del gluten de la alimentación antes de la confirmación de la sospecha diagnóstica mediante biopsia solo contribuye a demorar y dificultar el diagnóstico de certeza, y, por lo tanto, repercute negativamente en la calidad de vida del niño^{2,3,17,20}. Todos sabemos lo difícil que es, a veces, convencer a los padres de que esa espera es necesaria.

Por otro lado, debemos transmitir a los padres y al paciente que se trata de una sospecha, no de un diagnóstico confirmado.

Seguimiento a largo plazo

Una vez confirmado el diagnóstico y establecida la DSG, es preciso realizar un seguimiento clínico-analítico de los pacientes con objeto de vigilar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento en los niños y asegurar el cumplimiento de la DSG (Figura 2).

Este seguimiento periódico debe prolongarse a lo largo de **toda la vida**, con el fin de detectar posibles complicaciones y enfermedades asociadas que pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la EC.

La frecuencia de los controles variará con la evolución del paciente. Al principio del tratamiento, si fuera necesario, se harán mensualmente, hasta la desaparición de los síntomas asociados, y posteriormente los pacientes con una respuesta satisfactoria pueden controlarse anualmente, para verificar el crecimiento, el cumplimiento de la DSG y realizar una exploración física y un control analítico rutinario.

Para cumplir el objetivo de **detectar posibles complicaciones y enfermedades asociadas**, todos los pacientes celíacos, incluso aquellos en aparente normalidad, deben controlarse de por vida.

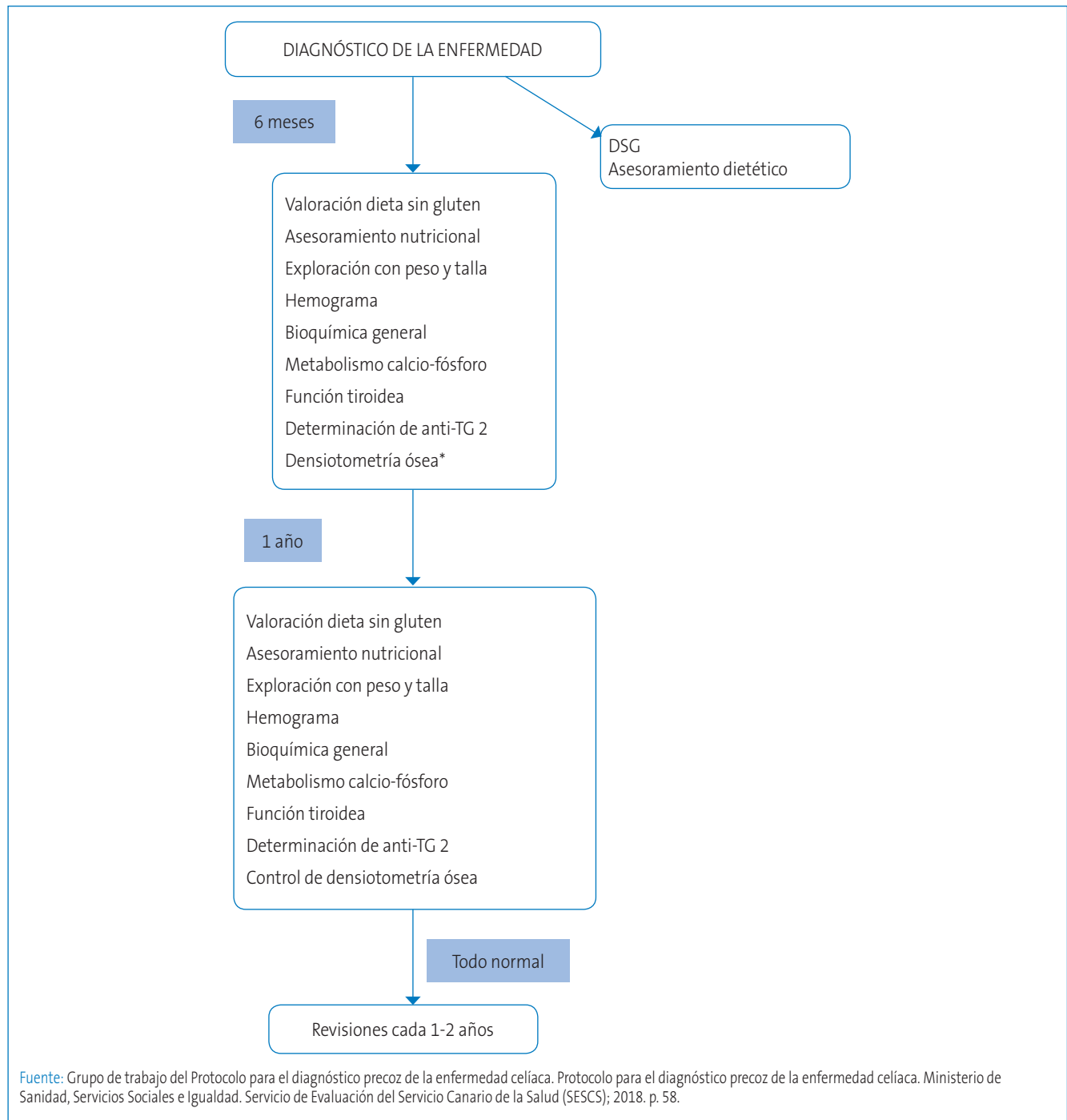


Figura 2. Algoritmo de seguimiento de la enfermedad celíaca en el paciente pediátrico.

En cada visita hay que insistir, tanto al paciente como a sus familiares, en la necesidad de realizar estrictamente la **DSG siempre**. Es muy importante recomendar, desde el primer momento, el contacto y la pertenencia a la **Asociación de Celíacos**, de la que existe una en cada comunidad autónoma. El hecho de vincularse a un grupo de apoyo nacional y local es de gran valor

para ayudar al paciente y su familia a manejar la enfermedad y la dieta. Las asociaciones aportan información acerca de la EC en todos sus aspectos prácticos, siendo especialmente útil la puesta al día que, periódicamente, ofrecen respecto al contenido en gluten de los múltiples alimentos manufacturados, así como de los preparados comerciales sin gluten.

Los **objetivos fundamentales del seguimiento clínico-analítico periódico** de los pacientes celíacos son dar información y apoyo continuado al paciente y sus familiares, valorar los síntomas asociados y del crecimiento, vigilar la adherencia a la DSG y detectar posibles enfermedades asociadas y complicaciones.

Información y apoyo continuado al paciente y sus familiares

Dado el carácter permanente y estricto de la DSG, es imprescindible contar con la colaboración de los propios pacientes, así como de sus familiares, ayudándoles a solventar una serie de problemas de orden práctico y psicológico que suelen surgir durante la evolución de una enfermedad crónica como es la EC.

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.

Control de los síntomas asociados y valoración del crecimiento

La frecuencia de los controles clínico-analíticos del paciente variará con el momento evolutivo de la EC. Al principio, puede ser necesario hacerlos con una mayor periodicidad hasta constatar la mejoría clínica y la desaparición de la sintomatología asociada.

Dependiendo del grado del daño intestinal antes del diagnóstico y de la edad del paciente, la mejoría de los síntomas puede tardar más o menos una vez que comienza el tratamiento.

En la infancia, la respuesta terapéutica es, en general, inmediata, estableciéndose un retroceso fácilmente apreciable de la sintomatología clínica. Sin embargo, en los niños más mayores y en los adultos, la mejoría puede ser más lenta y la evolución más complicada. El psiquismo y el apetito experimentan una notable mejoría ya en las dos primeras semanas de iniciado el tratamiento; posteriormente, se normaliza el tránsito intestinal y la distensión abdominal, y la curva de peso se va recuperando. De modo paralelo, todas las alteraciones funcionales se van corrigiendo.

Deben realizarse los estudios analíticos habituales para identificar deficiencias nutricionales, entre los que se incluyen la hemoglobina, la vitamina B₁₂, el ácido fólico, el hierro, la albúmina sérica y el calcio. Estas deben medirse fundamentalmente en el momento del diagnóstico, en las primeras revisiones postratamiento, durante las recaídas sintomáticas y de forma sistemática en el seguimiento anual. En los pacientes que fracasan en la respuesta a la DSG o recidivan, debemos, en primer lugar, asegurar que la DSG se cumpla bien, confirmar el diagnóstico y excluir otras enfermedades coincidentes.

Vigilancia del correcto cumplimiento dietético

En el seguimiento de los pacientes celíacos y 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 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. 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.

En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas de estos, a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes insospechadas 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 marcadores séricos.

Detección de posibles complicaciones y enfermedades asociadas

El incumplimiento de la DSG aumenta el riesgo en estos pacientes de desarrollar **complicaciones** por afectación de cualquier órgano o sistema corporal, pudiendo aparecer a medio y largo plazo retraso de talla, osteopenia u osteoporosis, retraso del desarrollo puberal, anemia, hipoesplenismo, insuficiencia pancreática exocrina, crisis celíaca, yeyunoileítis ulcerativa crónica y sobrecrecimiento bacteriano. También aumenta el **riesgo de enfermedades neoplásicas del tracto digestivo**: carcinomas faríngeos y esofágicos, adenocarcinomas de intestino delgado y linfomas no Hodgkin. Se ha descrito igualmente una mayor prevalencia de **otros tumores**, tales como cáncer de faringe, esófago, estómago y recto.

Y, por otra parte, a la EC se asocian otras enfermedades, como por ejemplo **enfermedades autoinmunitarias**, que habrá que tener en cuenta en el seguimiento clínico-analítico de los pacientes.

ALGUNAS CONSIDERACIONES FINALES

La EC es un modelo de enfermedad inmunitaria compleja, que resulta de la interacción de un modelo genético poligénico y factores ambientales. La carga genética es responsable de gran parte del fenotipo de la enfermedad: los estudios en gemelos sugieren que más del 80% del fenotipo depende de factores

genéticos. Aunque la asociación con los haplotipos HLA DQ2 y DQ8 es muy importante, solo explicaría el 50% de la variabilidad genética de la EC. Queda mucho por conocer, pero parece claro que, como PAP, en nuestra mano está el fomento de la lactancia materna prolongada y, si es posible, introducir el gluten en pequeñas cantidades entre los 4 y los 12 meses de edad. ¿El clásico currusco de pan de las abuelas? Hoy por hoy, no hay prevención primaria en la EC²⁶.

La EC es una entidad prevalente en nuestro entorno, la importancia de su diagnóstico precoz reside en que la instauración de una DSG consigue, no solo la normalización del estado de salud, sino también la recuperación de la calidad de vida de los pacientes. El riesgo de enfermedades neoplásicas y, posiblemente, también de enfermedades autoinmunitarias, se iguala al de la población general a los 10 años de la DSG. Por todo ello, es muy importante que los pediatras conozcamos bien cuándo hay que pensar en ella, cómo diagnosticarla y cómo facilitar al

paciente ya diagnosticado y a sus padres la adherencia a la DSG de por vida. Actualmente, no está claro el beneficio que supone poner de manifiesto las formas latentes y silentes de EC, como tampoco la evolución, la adherencia a la DSG, ni los efectos adversos de la dieta en las formas asintomáticas de EC.

Las actuaciones dirigidas a mejorar el etiquetado de los productos alimentarios facilitan la identificación de los alimentos sin gluten (Reglamento CE N.º 41/2009 de la Comisión de 20 de enero de 2009 sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten). Asimismo, el avance en los métodos analíticos de detección de gluten; la formación de los manipuladores de alimentos y hosteleros sobre la naturaleza de la enfermedad y las características de la dieta sin gluten; la disponibilidad de menús sin gluten en comedores escolares, universitarios, de empresas, de los centros de tercera edad y hospitales favorecen el seguimiento de la DSG.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente al gluten de la dieta que aparece en individuos genéticamente predispuestos y puede manifestarse a cualquier edad de la vida. Su prevalencia es alta, pudiendo afectar hasta al 1% de la población.
- Su prevención primaria es desconocida hoy día. Parece prudente la introducción del gluten en pequeñas cantidades entre los 4 y los 12 meses de edad. Evitar en lo posible el uso de antibióticos en edades tempranas.
- La enfermedad celíaca cursa con una enteropatía cuya expresión clínica oscila entre formas asintomáticas (casos silentes) y un cuadro de malabsorción florido con grave repercusión sobre el estado de nutrición. No es infrecuente que el paciente refiera únicamente síntomas o signos extradigestivos.
- Un mejor conocimiento de los distintos patrones de presentación, especialmente de las formas no clásicas o “atípicas” por parte del PAP permitirá un diagnóstico y tratamiento precoces con las consiguientes ventajas, tanto sanitarias como sociales, laborales y de carácter económico.
- Los pacientes con enfermedades asociadas a EC (autoinmunitarias, cromosomopatías, etc.), junto con los familiares de primer grado de pacientes celíacos, constituyen una población de riesgo en la que hay que mantener un alto grado de sospecha.
- Los marcadores séricos resultan de elección para el despistaje de los pacientes con mayor probabilidad de presentar EC. Una serología negativa no excluye el padecimiento de la EC, por lo que la presencia de síntomas sospechosos hace necesaria una evaluación más exhaustiva.
- La biopsia intestinal sigue siendo fundamental en el diagnóstico de la EC. No se debe iniciar una dieta sin gluten sin haber establecido previamente el diagnóstico de EC.
- La dieta estricta sin gluten constituye el único tratamiento actual de la EC.
- La causa más frecuente de falta de respuesta al tratamiento es el incumplimiento de la dieta o la ingesta insospechada de pequeñas cantidades de gluten en la alimentación.
- Se debe recomendar al paciente y su familia el contacto con la asociación de pacientes celíacos de su comunidad autónoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polanco Allué I; Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca JR. Diagnóstico precoz de enfermedad celíaca. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf
2. Polanco Allué I, Ribes Koninckx C. Enfermedad celíaca. En: AEP, SEGHP (eds.). *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición*. Madrid: Ergon SA; 2010. p. 36-46.
3. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, *et al.* NAS-PGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:156-65.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731-43.
5. Cilleruelo Pascual ML, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, Rivero Martín MJ, Barrio Torres J, Castaño Pascual A, *et al.* Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr (Barc).* 2002;57:321-6.
6. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009;137:1912-33.
7. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Dongmei Miao BS, Haas JE, *et al.* Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005;293:2343-51.
8. Farrell RJ. Infant gluten and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. *JAMA.* 2005;293:2410-12.
9. Welander A, Röckert Tjernberg A, Montgomery SM, Ludvigsson J. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 2010;125:530-6.
10. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, *et al.* Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *ESPGHAN Committee on Nutrition. Medical Position Paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99-110.
11. Grupo de trabajo de enfermedad celíaca de la SEGHP. Registro español de enfermedad celíaca (REPAC). Estudios casos control de factores ambientales. En: SEGHP [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en <https://www.seghp.org/grupos-trabajo/enfermedad-celiaca/publicaciones-y-comunicaciones>
12. 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;135:239-45.
13. 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;62:507-13.
14. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, *et al.* Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304-15.
15. Dydensborg Sander S, Hansen AV, Størdal K, Andersen A-MN, Murray JA, Husby S. Mode of delivery is not associated with celiac disease. *Clin Epidemiol.* 2018;10:323-32.
16. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1939-42.
17. 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.
18. Hill ID. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children
19. 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;102:1454-60.
20. Parera Pinilla CL, Ochoa Fernández BM, Bonet de Luna C. Enfermedad celíaca: quién sabe dónde. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2018;20:269-76.
21. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731-43.
22. Coronel Rodríguez C, Espín Jaime B, Guisado Rasco MC. Enfermedad celíaca. *Pediatr Integral.* 2015;19:102-18.
23. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders R, *et al.* Screening for celiac disease in the general population and high risk groups. *United European Gastroenterol J.* 2015;3:106-20.
24. NICE. Coeliac disease: recognition, assessment and management. En: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/re-sources/coeliac-disease-recognition-assessment-and-management-pdf-1837325178565>
25. Hill ID. Diagnosis of celiac disease in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children
26. Mearin ML. The prevention of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:493-501.
27. 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;317:1252-7.
28. Vargas MI, Melero J, Fernández de Mera JJ, González C, Catalina I, Romero A. Marcadores serológicos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:412-9.
29. Molina Arias M, Pérez-Moneo Agapito B. ¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología? *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2018;11:114-5.
30. Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:1-5.

31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.

32. Hill ID. Management of celiac disease in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en www.uptodate.com/contents/management-of-celiac-disease-in-children

33. Cornell H, Macrae F, Melny J, Pizzey C, Cook F, Mason S, *et al.* Enzyme therapy for management of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40:1304-12.

34. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology.* 2005;128:135-41.

35. 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:e20153147.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Enfermedad celíaca. En: World Gastroenterology Organisation [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceciac-disease/ceciac-disease-spanish

- Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: <http://www.celiacos.org/>
- Galbe Sánchez-Ventura, J. Prevención y cribado de enfermedad celíaca. En: Recomendaciones PrevInfad / PAPPs [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en <http://previnfad.aepap.org/monografia/ceciaca>
- Polanco Allué I, Ribes Koninckx C. Enfermedad celíaca. En: AEP, SEGHN (eds.). *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.* Madrid: Ergon; 2010. p. 36-46.
- Polanco Allué I, Roldán Martín B, Arranz Leirado M. Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Instituto de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública y de Alimentación de la Comunidad de Madrid; 2006. Disponible en: <http://www.celiaconline.org/Secciones%20Web/Descargas/Archivos/protocolo.pdf>
- Polanco Allué I; Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Diagnóstico precoz de enfermedad celíaca. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf
- Información sobre los medicamentos y el gluten. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 05/12/2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/resources/docs/medicamentosygluten.pdf>