ACTUALIZACIÓN 2026

Protocolo para el diagnóstico precoz de la ENFERMEDAD CELÍACA

MINISTERIO DE SANIDAD
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
GuíaSalud
Gobierno de Canarias

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de la Red Española de Agencias de Evaluación Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Internacional del SNS el 4 de abril 2025.

Edición: 2026

Editan: Ministerio de Sanidad.

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

NIPO: 133-26-104-2

DOI: https://doi.org/10.46995/pr_5

ISBN: 978-84-09-89504-5

Contacto: participación.redets@sescs.es

Para citar este documento:

Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2026.

AGRADECIMIENTOS

El Grupo de trabajo desea expresar su agradecimiento a todos los pacientes y familiares que participaron en la nueva consulta realizada para esta actualización del protocolo. Sus experiencias, percepciones y testimonios sobre la enfermedad y su proceso diagnóstico han aportado una información de gran valor, que ha permitido al Grupo de trabajo revisar y reforzar los criterios y recomendaciones presentados en este documento. Su colaboración desinteresada continúa siendo esencial para orientar el protocolo hacia las necesidades reales de quienes conviven con la enfermedad.

También, agradecen las contribuciones de Diego Infante Ventura, Aythami de Armas Castellano y Ana María De Pascual y Medina, quienes formaron parte del equipo técnico durante las etapas iniciales de este proyecto. Asimismo, agradecen a Francesca Favaro por su apoyo en la instrumentación de la consulta online a pacientes y familiares a través de la plataforma Qualtrics.

Por último, desean expresar su agradecimiento a Patricia Gavín Benavent (GuíaSalud), por su asesoramiento continuo y su gestión técnica en la coordinación de este Protocolo. Asimismo, agradecen a Francesca Favaro por su apoyo en la instrumentación de la consulta online a pacientes y familiares a través de la plataforma Qualtrics.

ÍNDICE

Resumen 8
Summary 9
Siglas y Acrónimos 10
Prólogo 12
Justificación 13
Autoría y Colaboraciones 15
I. Alcance y objetivos 20
II. Metodología 21
III. Enfermedad celíaca 22
III.1. Introducción 22
III.2. Epidemiología 22
III.3. Etiopatogenia 23
III.3.1. Factores genéticos 23
III.3.2. Factores inmunológicos 24
III.3.3. Factores ambientales 24
III.3.4. Microbiota 25
III.4. Manifestaciones clínicas 26
III.4.1. Presentación en el niño 27
III.4.2. Presentación en el adulto 29
III.5. Diagnóstico 31
III.5.1. Estudio serológico 31
III.5.2. Anatomía patológica 33
III.5.3. Estudio genético 35
III.5.4. Prueba de provocación 37
III.5.5. Otras exploraciones y técnicas complementarias 39
III.6. Diagnóstico diferencial 42
III.6.1. Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca 43
III.7. Clasificación 46
III.7.1. Enfermedad celíaca seropositiva 46
III.7.2. Enfermedad celíaca potencial 46
III.7.3. Enfermedad celíaca ultracorta 46
III.7.4. Enfermedad celíaca seronegativa 47
III.8. Tratamiento 49
III.8.1. Dieta sin gluten 49
III.8.2. Suplementos (vitaminas y otros micronutrientes) 51
III.8.3. Nuevas estrategias terapéuticas 52

III.9. Seguimiento de los pacientes en tratamiento 54
III.9.1. Seguimiento en el niño y adolescente 54
III.9.2. Transición del niño al adulto 56
III.9.3. Seguimiento en adultos 57
III.9.4. Adherencia a la dieta sin gluten 59
III.10. Pronóstico 59
III.11. Enfermedad celíaca no respondedora 60
III.12. Enfermedad celíaca refractaria 62
III.12.1. Yeyunoileitis ulcerativa 64
III.12.2. Esprúe colágeno 64
III.12.3. Tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria 64
III.12.4. Complicaciones 65
III.13. Enfermedad celíaca y malignidad 66
IV. Secuencia de Actuación Diagnóstica para la Enfermedad Celíaca 67
IV.1. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria 67
IV.1.1. Sospecha clínica y pruebas iniciales 67
IV.1.2. Interpretación y acciones 67
ALGORITMO I. Actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria 68
IV.2. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Hospitalaria 69
IV.2.1. Actitud inicial 69
IV.2.2. Serología positiva: Diagnóstico 69
IV.2.3. Serología negativa con sospecha clínica bien fundada o presencia de atrofia vellositaria 70
IV.2.4. Actitud tras el diagnóstico 70
ALGORITMO II. Actuación diagnóstica de la EC en Atención Hospitalaria 71
V. Aplicabilidad del Protocolo 74
VI. Propuesta de indicadores de evaluación 76
VII. Actualización del protocolo 78
VIII. Líneas de investigación futura 79
Bibliografía 80
Anexos 113
Anexo 1. Declaración de intereses 114
Anexo 2. Procedimiento optimizado para la recogida, transporte e interpretación de la biopsia duodenal 118
Anexo 3. Recursos de apoyo para la Educación Terapéutica en la infancia 120
Anexo 4. Marcos de Valoración Integral de Enfermería Pediátrica 122
Anexo 5. Planificación de Cuidados Estandarizados: Lenguajes NANDA-NOC-NIC 126
Anexo 6. Glosario de términos 128

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico según grupos de edad 27
Tabla 2. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca 29
Tabla 3. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca en la edad adulta 30
Tabla 4. Clasificación de Marsh-Oberhuber (Marsh modificada) 34
Tabla 5. Entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de EC según el resultado de la biopsia 35
Tabla 6. Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos 36
Tabla 7. Esquema de provocación en población pediátrica y adulta 38
Tabla 8. Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca y estado actual de desarrollo ... 53
Tabla 9. Recomendaciones para el seguimiento en el niño y adolescente 54
Tabla 10. Recomendaciones para la transición 56
Tabla 11. Datos que debe incluir el informe de transición 57
Tabla 12. Diferencias entre EC refractaria tipo I y tipo II 63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. ¿Cuándo investigar el diagnóstico de EC en niños y adolescentes? 28

Figura 2. Linfograma intraepitelial como herramienta diagnóstica en la EC 40

Figura 3. Algoritmo de actuación ante sospecha de SG(T)NC en pacientes que evitan el gluten sin una evaluación médica previa..... 45

Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico ante la sospecha de enfermedad celíaca seronegativa.... 49

Figura 5. Logo que identifica el Sistema de Licencia Europeo: siempre acompañado con el código alfanumérico correspondiente..... 50

Figura 6. Algoritmo de seguimiento en niños y adolescentes según el estado de la enfermedad .. 55

Figura 7. Algoritmo de seguimiento en adultos 58

Figura 8. Algoritmo de actuación ante la persona con sospecha de EC no respondedora a la dieta sin gluten 62

RESUMEN

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. A pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas diagnósticas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida al carácter sistémico de la enfermedad, con afectación de múltiples órganos y sistemas, y a la falta de especificidad de sus manifestaciones clínicas. Su prevalencia estimada en España oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta. La incidencia global de la EC ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas, especialmente en países industrializados, donde se calcula que el incremento medio anual es del 7,5%. Los factores que contribuyen a este aumento son la mayor especificidad de las pruebas diagnósticas (serología), nuevos criterios diagnósticos, mayor concienciación médica y social y el cribado en poblaciones de riesgo.

Un panel multidisciplinar, compuesto por médicos de las diferentes especialidades clínicas relacionadas con la enfermedad (incluyendo representantes de 13 Sociedades Científicas), otros profesionales sanitarios, investigadores, metodólogos y representantes de los pacientes, ha desarrollado el presente protocolo de actuación para el diagnóstico precoz de la EC, promovido y financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Este protocolo, basado en la mejor evidencia científica disponible, contempla la asistencia que los médicos de Atención Primaria y de Atención Hospitalaria del Sistema Nacional de Salud proporcionan a las personas de cualquier edad con sospecha o riesgo de padecer EC, centrándose en la detección precoz de la EC pero también abordando cuestiones clave que afectan a la atención de las personas con EC relacionadas con el tratamiento, el seguimiento clínico de los pacientes, la refractariedad y la malignidad.

La presencia de síntomas clínicos no es imprescindible, pudiendo cursar la enfermedad de forma asintomática o subclínica. La presencia de anticuerpos circulantes específicos mientras el paciente esté consumiendo gluten, y su negativización tras suprimirlo de la dieta, es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero no un criterio diagnóstico suficiente por sí mismo. El estudio genético ya no se incluye en el protocolo inicial de diagnóstico, pero puede ser muy útil en situaciones específicas.

Cuando está indicada, la realización de biopsias del intestino delgado es parte fundamental del proceso diagnóstico de la EC, siendo imprescindible una recogida, transporte e interpretación correcta de las muestras. Los hallazgos clásicamente descritos para la EC: aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades, así como una respuesta favorable a la retirada del gluten de la dieta, permiten confirmar el diagnóstico.

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

Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con el objetivo de monitorizar la evolución de los síntomas y la correcta adherencia a la dieta sin gluten y controlar el crecimiento y la salud mineral ósea en los niños. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidiva de los mismos a pesar de la dieta sin gluten es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de consumo de gluten en la dieta, bien por ingesta inadvertida o por transgresiones voluntarias no comunicadas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos, mantienen títulos elevados de autoanticuerpos y/o tienen lesión duodenal persistente.

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

SUMMARY

Celiac disease (CD) is a systemic immune-based disorder caused by the ingestion of gluten and related proteins, affecting genetically susceptible individuals. Despite advances in knowledge and the development and refinement of serological tests, CD remains an underdiagnosed condition. This is largely due to the systemic nature of the disease, involving multiple organs and systems, and to the lack of specificity of its clinical manifestations. The estimated prevalence in Spain ranges from 1/71 in the paediatric population to 1/357 in adults. The global incidence of CD has increased substantially in recent decades, especially in industrialized countries, where the average annual increase is estimated at 7.5%. Contributing factors include improved diagnostic tests, new diagnostic criteria, greater medical and social awareness, and screening in at-risk populations.

Clinical characteristics vary considerably depending on age at presentation. Digestive symptoms and growth delay are common in paediatric patients diagnosed in the first years of life. At more advanced stages, the development of the disease in childhood is marked by the appearance of extraintestinal symptoms. The clinical presentation of CD in adults is heterogeneous and depends, among other factors, on the extent of affected intestine and the severity of histological lesions.

A multidisciplinary panel, composed of physicians from various clinical specialties related to the disease (including representatives of 11 Scientific Societies), other healthcare professionals, researchers, methodologists, and patient representatives, developed this protocol for the early diagnosis of CD, promoted and funded by the Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality. This protocol, based on the best available scientific evidence, addresses the care provided by primary and specialized healthcare professionals in the Spanish National Health System to individuals of any age with suspected CD or at-risk of CD, focusing on early detection but also tackling key aspects related to treatment, clinical follow-up, refractoriness, and malignancy.

The presence of clinical symptoms is not essential, as the disease may present asymptomatically or sub clinically. The presence of circulating specific antibodies while the patient consumes gluten, and their disappearance after gluten withdrawal, is a biological indicator that supports the diagnosis, but is not sufficient on its own. Genetic testing is no longer included in the initial diagnostic protocol, although it may be useful in specific situations.

When indicated, small intestine biopsies are a fundamental part of the diagnostic process, requiring proper collection, transport, and interpretation of samples. The classical histological findings of CD—increased intraepithelial lymphocytes, crypt hyperplasia, and villous atrophy—as well as a favourable response to gluten withdrawal, confirm the diagnosis.

A strict gluten-free diet leads to symptom resolution, normalization of serological markers, and healing of histological lesions in the vast majority of patients. Moreover, long-term adherence prevents complications and reduces long-term morbidity and mortality.

Clinical follow-up is necessary to monitor symptom evolution, assess adherence to the gluten-free diet, and oversee growth in children. In patients who continue to experience symptoms or relapses despite the gluten-free diet, it is essential to investigate potential hidden sources of gluten. These situations explain most cases of persistent symptoms, sustained high autoantibody levels, and/or persistent duodenal damage.

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

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACG:	Colegio Americano de Gastroenterología (del inglés, American College of Gastroenterology)
Anti-DGP:	Anticuerpos antipéptido desamidado de gliadina (del inglés, deamidated gliadin peptides)
Anti-EmA:	Anticuerpos antiendomisio (del inglés, anti endomisium antibodies)
Anti-TG2:	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2
ARA-II:	Antagonista de los receptores de angiotensina II
ATI:	Alfa-amilasa-tripsina
AV:	Atrofia vellositaria
AVSN:	Atrofia vellositaria seronegativa
CLIA:	Inmunoensayo por quimioluminiscencia (del inglés, Chemiluminescence Immunoassay)
DSG:	Dieta sin gluten
EATL:	Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (del inglés, enteropathy-associated T-cell lymphoma)
EC:	Enfermedad celíaca
ECR:	Enfermedad celíaca refractaria
ECNR:	Enfermedad celíaca que no responde a la dieta sin gluten
ECSN:	Enfermedad celíaca seronegativa
ECUC:	Enfermedad celíaca ultracorta
EGD:	Esofagogastro-duodenoscopia
ELISA:	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés, enzyme-linked immunosorbent assay)
ESsCD:	Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca (del inglés, European Society for the Study of Coeliac Disease)
ESPGHAN:	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (del inglés, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
e.v.:	endovenoso
FEIA:	Inmunoensayo enzimático fluorescente (del inglés, Fluorescence Enzyme Immunoassay)
g:	gramo
GIP:	Péptidos inmunogénicos del gluten (del inglés, gluten immunogenic peptides)
GPC:	Guía de Práctica Clínica
HLA:	Antígeno leucocitario humano (del inglés, Human Leukocyte Antigen)
IgA:	Inmunoglobulina A
IgG:	Inmunoglobulina G
LIE:	Linfocitos intraepiteliales
LSN:	Límite superior de la normalidad

N:	Tamaño de muestra
RS:	Revisión sistemática
SG(T)NC:	Sensibilidad al gluten(trigo) no celíaca
SII:	Síndrome de intestino irritable
TCR:	Receptor de las células T (del inglés, T cell receptor)
TG2:	Transglutaminasa tipo 2 (del inglés, type transglutaminase 2)
TNF:	Factor de necrosis tumoral (del inglés, tumor necrosis factor)

PRÓLOGO

La enfermedad celíaca (EC) constituye un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia, su carácter sistémico y, especialmente, por el alto grado de infradiagnóstico que aún persiste. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y en las herramientas diagnósticas, un porcentaje significativo de personas permanece sin identificar o lo hace tras años de evolución clínica, con el consiguiente impacto en su salud y calidad de vida.

En este contexto, el diagnóstico precoz se erige como un elemento clave para prevenir complicaciones, mejorar el pronóstico y garantizar una atención sanitaria de calidad, equitativa y centrada en la persona. Este objetivo resulta plenamente coherente con las prioridades del Sistema Nacional de Salud (SNS) en materia de cronicidad, calidad asistencial y reducción de la variabilidad en la práctica clínica.

El presente documento, elaborado en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS y con el apoyo metodológico de GuíaSalud, representa una actualización rigurosa del protocolo de diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Se basa en la mejor evidencia científica disponible y ha sido desarrollado mediante un proceso metodológico sistemático, que incluye revisión de la literatura, evaluación crítica de la evidencia y, cuando ha sido necesario, consenso estructurado entre expertos.

Uno de los principales valores de este protocolo es su enfoque multidisciplinar. En su elaboración han participado profesionales de distintas especialidades clínicas, metodólogos, investigadores, así como representantes de pacientes, garantizando una visión integradora que responde tanto a los retos clínicos como a las necesidades reales de las personas afectadas. Este enfoque refuerza la coordinación entre niveles asistenciales y favorece una atención más integral y coherente dentro del SNS.

El documento ofrece recomendaciones actualizadas y herramientas prácticas para orientar la toma de decisiones clínicas en los distintos niveles de atención, abordando tanto el proceso diagnóstico como aspectos clave del seguimiento y la atención a lo largo del curso de la enfermedad. Asimismo, contribuye a homogeneizar criterios, mejorar la accesibilidad a un diagnóstico adecuado y promover el uso eficiente de los recursos sanitarios.

Confiamos en que este protocolo sea una herramienta útil para los profesionales sanitarios y contribuya a avanzar en la detección precoz de la enfermedad celíaca, en la mejora de la calidad asistencial y, en definitiva, en la salud y bienestar de la ciudadanía.

María R. Fernández García
Subdirectora General de Calidad Asistencial
Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud
Ministerio de Sanidad

JUSTIFICACIÓN

La EC es una enfermedad sistémica autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos, que puede manifestarse en cualquier etapa de la vida (1,2). Se caracteriza por una respuesta inmunológica anómala frente a las proteínas del gluten del trigo (gliadina), centeno (secalina), cebada (hordeína) y triticale (híbrido de trigo y centeno), que genera una lesión intestinal con un grado variable de atrofia vellositaria (AV). Aunque tradicionalmente se excluía la avena de la dieta sin gluten, estudios recientes han demostrado que la avena pura, no contaminada con otros cereales con gluten, es segura para la mayoría de los pacientes (3).

En la última década, el conocimiento sobre la EC ha avanzado significativamente en aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. La prevalencia global se estima en torno al 1,4% de la población (4), aunque se reconoce que sigue existiendo un alto porcentaje de pacientes no diagnosticados. En España, la prevalencia se sitúa en aproximadamente 1 de cada 71 menores (1,4%) y 1 de cada 357 adultos (0,28%) (5).

La presentación clínica de la EC es altamente heterogénea, lo que ha contribuido al fenómeno del "iceberg celíaco", en el que la mayoría de los casos permanecen sin identificar (se estima que hasta un 75-80% de los casos podrían estar sin diagnosticar) (6,7). Mientras que en la infancia sigue siendo frecuente la forma clásica, con síntomas digestivos como diarrea crónica, distensión abdominal y retraso del crecimiento, en adultos predominan formas no clásicas o asintomáticas, que también son cada vez más frecuentemente diagnosticadas en la infancia. Pueden manifestarse con anemia ferropénica, osteoporosis precoz, hipertransaminasemia inexplicada, infertilidad, aftas orales recurrentes o trastornos neurológicos, entre otras manifestaciones (8–10). Esta variabilidad clínica dificulta el diagnóstico precoz, lo que resalta la necesidad de actualizar y optimizar los protocolos de detección.

En el año 2008, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó el primer Protocolo de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca, con el objetivo de homogeneizar el diagnóstico y mejorar la detección de casos infra diagnosticados (11). Diez años después, en 2018, este protocolo fue actualizado con la coordinación del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) y con la participación de múltiples sociedades científicas y asociaciones de pacientes, dando lugar a una versión mejorada y adaptada al conocimiento vigente en ese momento (12).

Desde entonces, la aparición de nueva evidencia científica ha llevado a una revisión de los criterios y los métodos diagnósticos de la enfermedad:

- Diagnóstico sin biopsia en niños: Las guías ESPGHAN 2020 han reforzado la posibilidad de diagnosticar EC en niños tanto sintomáticos como asintomáticos con niveles elevados de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (≥10 veces el límite superior normal) confirmados con anticuerpos antiendomisio positivos determinados en una segunda muestra, sin necesidad de tipaje HLA y sin necesidad de biopsia intestinal (13).

- Diagnóstico sin biopsia en adultos: Aunque tradicionalmente se ha requerido la confirmación histológica mediante biopsia duodenal, estudios recientes sugieren que en un subgrupo de adultos con serologías elevadas (anti-TG2 IgA ≥ 10 veces el límite superior normal) la especificidad es cercana al 100%, permitiendo en ciertos casos un diagnóstico sin biopsia (14,15).

- Nuevas pruebas diagnósticas o de monitorización: Se han desarrollado pruebas más sensibles y específicas, incluyendo la detección de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP, del inglés gluten immunogenic peptides) en heces y orina, que permite monitorizar la ingesta de gluten, mejorando el seguimiento de los pacientes (16). Además, la determinación de IL-2 en plasma o suero y la cuantificación de los linfocitos CD8 en sangre periférica tras provocación corta están emergiendo como biomarcadores diagnóstico innovadores (17).

- Necesidad de seguimiento: existe un porcentaje no despreciable de pacientes, principalmente adultos, con atrofia persistente a pesar de estar asintomáticos que requiere un seguimiento estrecho, ya que existe una mayor morbimortalidad en estos pacientes (18,19).

Dado el impacto de la EC en la salud pública, la importancia del diagnóstico precoz para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes y la creciente disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas, se hace necesaria una nueva actualización del Protocolo de Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca. Este nuevo documento busca incorporar la evidencia más reciente, proporcionar directrices basadas en criterios actualizados para mejorar la detección temprana de la EC en nuestra población y reforzar la equidad en el acceso a un diagnóstico adecuado dentro del SNS.

AUTORÍA Y COLABORACIONES

Coordinación

Área Clínica

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

ipolanco@telefonica.net

Área Metodológica

Mª del Mar Trujillo Martín. Metodóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) e Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC), Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

mar.trujillomartin@sescs.es

Grupo de actualización

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

Concepción Núñez Pardo de Vera. Bióloga. Investigadora Titular del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario San Carlos (IdISSC), Madrid. Sociedad Española de Enfermedad celíaca (SEEC).

Miguel Montoro Huguet. Médico especialista en Aparato Digestivo. Departamento de Medicina. Universidad de Zaragoza.

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

Sergio Farrais Villalba. Médico especialista en Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

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

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

Gemma Castillejo de Villasante. Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *Hospital Universitari Sant Joan de Reus*, Reus, Tarragona.

Ester Donat Aliaga. Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *Hospital Universitari i Politécnic La Fe*, Valencia.

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

María Jesús Fernández Aceñero. Médico especialista en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

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

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

Garbiñe Roy Ariño. Médico especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Mª del Mar Trujillo Martín. Metodóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) e Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC), Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife.

Equipo técnico

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

Estefanía Herrera Ramos. Documentalista. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) e Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC), Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Carlos González Rodríguez. Ayudante documentación. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife.

Revisión de la literatura científica:

Beatriz González de León. Médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, Servicio Canario de Salud, Santa Cruz de Tenerife.

Vanesa Ramos García. Psicóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) e Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC), Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife.

Consulta a pacientes y cuidadores:

Alejandra Abrantes Luis. Psicóloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) e Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC), Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife.

Tareas administrativas y apoyo a la edición:

Carlos Díaz González. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Santa Cruz de Tenerife.

Colaboración experta (orden alfabético)

Mª Vega Almazán Fernández de Bobadilla. Médico especialista en Pediatría. Centro de Salud de Maracena, Macarena, Granada. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Josefa Barrio Torres. Médico especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital de Fuenlabrada, Madrid. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP).

Ricardo Carrillo Muñoz. Médico especialista en Medicina familiar y Comunitaria. Centro de Salud Florida Sud- GAPiC Delta del Llobregat- *Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat*, Barcelona. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC).

Daniel Ceballos Santos. Médico especialista en Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD).

Cristina De Abreu Rodrigues. Máster en Tecnología y Control de los Alimentos y Nutricionista. Departamento de Seguridad Alimentaria. Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).

Noelia Fontanillas Garmilla. Médico especialista en Medicina familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bezana, Santa Cruz de Bezana, Cantabria. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN-AP).

Irene Gadea Cazalilla. Farmacéutica de salud pública. **Área de Gestión de Riesgos Nutricionales, Subdirección General de Gestión de la Seguridad Alimentaria,** Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).

Aurora Jurado Roger. Médico especialista en Inmunología. Sección de Inmunología, UGC Inmunología y Alergología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba. Sociedad Española de Inmunología (SEI).

Albert Martín Cardona. Médico especialista en Aparato Digestivo. *Hospital Universitari Mútua Terrassa*, Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología (AEG).

Venancio Martínez Suárez. Médico especialista en Pediatría. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

Nuria Pérez Martín. Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

Cristóbal Pérez Sixto. Graduado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Responsable del Departamento Técnico, *Associació Celíacs de Catalunya,* Barcelona.

Ana Isabel Rico Iglesias. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Güímar, Santa Cruz de Tenerife. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Ana Rodríguez Sampedro. Farmacéutica y Nutricionista. Farmacia Juan Mateu, Clínica del Doctor Crujeiras, Ribeira, La Coruña. Grupo de Trabajo de Nutrición y Digestivo, Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC).

Juan Ignacio Serrano Vela. Biólogo. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, Madrid.

Revisión interna

Las siguientes personas, miembros de la Estrategia de Abordaje de la Cronicidad del SNS, han realizado la revisión de este documento:

Mar Noguerol Álvarez. Médico especialista en Medicina familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Cuzco, Fuenlabrada, Madrid.

Esther Roger Alcoba. Directiva en entidad de pacientes del ámbito de la salud. *Associació Celiacs de Catalunya*, Barcelona.

Concepción Vellido González. Enfermera. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Revisión externa (orden alfabético)

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

María Esteve Comas. Médico especialista en Aparato Digestivo. *Hospital Universitari Mútua Terrassa*. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

Noemi López Rey. Médico especialista en Medicina familiar y Comunitaria. Centro de Salud Vilalba, Área Sanitaria de Lugo. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

Carmen Ribes Koninckx. Pediatra gastroenteróloga. Instituto de investigación Sanitaria Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Santos Santolaria Piedrafita. Médico especialista en Aparato Digestivo. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Universitario San Jorge, Huesca.

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

Sociedades científicas colaboradoras (orden alfabético)

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

Asociación Española de Gastroenterología (AEG)

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC)

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

Sociedad Española de Inmunología (SEI)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

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

Federaciones/Asociaciones de pacientes colaboradoras (orden alfabético)

Associació Celiacs de Catalunya

Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten

Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE)

Otras instituciones colaboradoras

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)

Declaración de intereses

Todos los autores, colaboradores y revisores externos de este Protocolo han firmado un documento en el que se han hecho explícitas las relaciones que puedan ser origen potencial de conflictos de interés. Los intereses declarados se pueden consultar en detalle en el Anexo 1.

Diseño y maquetación editorial:

Lucía Quintana (contacto@luciaquintana.com)

I. ALCANCE Y OBJETIVOS

Alcance

Población diana

Personas de cualquier edad y sexo en riesgo de padecer EC o con síntomas de sospecha de EC, así como personas ya diagnosticadas.

Niveles asistenciales

Este protocolo clínico contempla la asistencia que los profesionales de la medicina de Atención Primaria y de Atención Hospitalaria del SNS proporcionan a las personas con sospecha o riesgo de EC.

Proceso asistencial

Este protocolo se centra en la detección precoz de la EC, pero también aborda la atención a las personas con EC en cuanto al tratamiento, manejo y seguimiento clínico de la enfermedad.

Profesionales a quienes va dirigido

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

Objetivos

Actualizar el documento Protocolo para el diagnóstico precoz de la EC financiado por el Ministerio de Sanidad y publicado en el año 2018 (a partir de ahora Protocolo-2018). El objetivo general de este protocolo asistencial basado en la evidencia es favorecer un mejor y más temprano diagnóstico de la patología, optimizar el abordaje de la enfermedad y contribuir a la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas.

Objetivos específicos:

- Ofrecer a las personas en riesgo o con sospecha de EC una asistencia sanitaria de calidad.
- Garantizar la equidad en la atención sanitaria de las personas en riesgo o con sospecha de EC, con independencia de su edad, sexo, lugar de residencia, posición social, nivel de educación y cultura.
- Disminuir la variabilidad injustificada en la práctica clínica en la atención integral de la EC, tanto en el proceso diagnóstico como en su manejo terapéutico.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.
- Facilitar la coordinación tanto entre los diferentes especialistas implicados en la asistencia a las personas en riesgo o con sospecha de EC como entre los distintos niveles asistenciales, contribuyendo a avanzar en el manejo integrador de la enfermedad.
- Informar al usuario del proceso que le afecta y de cómo el Sistema Nacional de Salud tiene organizada su asistencia.

II. METODOLOGÍA

La elaboración del presente protocolo se ha llevado a cabo tomando como base el protocolo previo publicado en 2018 (12), así como la evidencia científica y normativa generada con posterioridad, y siguiendo el Manual metodológico para la elaboración de protocolos basados en la evidencia publicado por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (20).

El proceso se inició con la constitución de un Grupo de Trabajo multidisciplinar (que incluye especialistas clínicos, investigadores, metodólogos, documentalistas y representantes de pacientes) y la formulación de las preguntas clínicas clave mediante el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/*Outcome*-resultado). Paralelamente, se llevó a cabo una consulta dirigida a pacientes para integrar su perspectiva y experiencia en el proceso de actualización del protocolo.

Se realizó una **búsqueda bibliográfica sistemática** dirigida a identificar guías de práctica clínica (GPC), protocolos clínicos relevantes y revisiones sistemáticas (RS) publicadas desde el año 2017 hasta la actualidad consultando bases de datos especializadas y metabuscadores. La evaluación de la calidad de las GPC se realizó, de forma independiente por triplicado, empleando la herramienta AGREE II (21) y la de las RS se realizó por duplicado empleando la herramienta AMSTAR 2 (22).

La evidencia recopilada, junto con el contenido del protocolo previo, ha permitido revisar y actualizar las actividades y procedimientos esenciales del protocolo, que se presentan acompañados de referencias bibliográficas. En aquellos aspectos clínicos u organizativos donde la evidencia disponible fue limitada o no concluyente, las recomendaciones se establecieron mediante consenso estructurado de un panel multidisciplinar de expertos, inspirado en metodologías formales de consenso (tipo Delphi) (23). Finalmente, se definieron indicadores de evaluación (24) para monitorizar la implementación y adherencia al protocolo.

Todos los detalles relativos a la consulta a pacientes, las estrategias de búsqueda empleadas, los criterios de selección, las características y evaluación de la evidencia y las modificaciones introducidas respecto a la versión de 2018 se desarrollan exhaustivamente en el Documento Metodológico anexo.

III. ENFERMEDAD CELÍACA

III.1. Introducción

La EC es un trastorno sistémico de origen inmunológico desencadenado por la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, que se manifiesta en personas con predisposición genética. Se define por un conjunto de manifestaciones clínicas dependientes de la exposición al gluten, la presencia de autoanticuerpos específicos en sangre, los genotipos HLA (antígeno leucocitario humano) DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8, y una enteropatía característica (2,13,25–29).

Es una las enfermedades hereditarias más frecuentes en poblaciones caucásicas, con una prevalencia estimada entre 1:100 y 1:250 (2). Durante las últimas décadas se ha observado un aumento notable en su incidencia (30).

Pese a los avances en el conocimiento de la enfermedad y en el desarrollo de métodos serológicos más sensibles y específicos, la EC continúa siendo una patología infradiagnosticada. Este hecho se relaciona principalmente con su naturaleza sistémica, que puede implicar a numerosos órganos y sistemas. El patrón "clásico" de presentación no es el predominante, sobre todo en la edad adulta, donde son más habituales síntomas gastrointestinales inespecíficos o manifestaciones extradigestivas variadas. En determinados pacientes se observan títulos bajos de anticuerpos y lesiones histológicas leves. En este escenario, el diagnóstico puede demorarse meses o años, o incluso no llegar a establecerse, en parte por la escasa conciencia sobre la amplia variabilidad en sus formas de presentación. Esta demora o ausencia diagnóstica afecta de manera significativa tanto a la salud como a la calidad de vida. Al mismo tiempo, la identificación de casos —especialmente adultos— con lesiones histológicas sutiles y serología negativa puede conducir a un diagnóstico equivocado de individuos cuyas alteraciones tienen un origen distinto. Antes de establecer el diagnóstico de EC seronegativa (ECSN) habrá que descartar otras patologías que pueden cursar con lesiones histológicas mínimas. Tanto el infra diagnóstico como el error de diagnóstico, atribuyendo los síntomas a una enfermedad que realmente no padece el paciente, obligan a revisar de manera exhaustiva los criterios clínicos, serológicos, genéticos y anatomopatológicos que sustentan un diagnóstico preciso y confiable de EC.

La dieta sin gluten (DSG) estricta permite la resolución de los síntomas, la normalización de las pruebas serológicas y la recuperación de la lesión intestinal en la mayoría de los casos. Asimismo, el mantenimiento indefinido de la DSG previene complicaciones y disminuye la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Con el fin de reducir la variabilidad asistencial y asegurar una atención equitativa, cabe destacar el consenso sobre los Estándares de calidad y requerimientos para generar entornos de excelencia en el diseño de Unidades de Asistencia integral al paciente con Enfermedad Celíaca de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC) (31). Dicho documento establece el marco organizativo necesario para unificar la asistencia sanitaria y garantizar que el proceso diagnóstico y de seguimiento cumpla con niveles óptimos de calidad, independientemente del centro asistencial.

III.2. Epidemiología

La EC es una patología autoinmune que afecta a individuos de todas las edades, desde niños pequeños hasta ancianos. Históricamente considerada una enfermedad pediátrica, actualmente más del 70% de los nuevos diagnósticos se realizan en adultos mayores de 20 años (1,30).

En 2018, la mayor RS con metaanálisis publicada hasta la fecha, basada en estudios sobre población general a nivel mundial, dio como resultado una seroprevalencia de EC del 1,4% y de EC demostrada con biopsia del 0,7% (4). El patrón epidemiológico muestra que la EC ya no es una enfermedad exclusivamente pediátrica ni caucásica (30), ya que se han descrito prevalencias similares en poblaciones de origen no europeo (32,33), lo que probablemente esté en relación con el incremento creciente en el consumo de gluten a nivel mundial y con una mayor presencia de variantes de riesgo HLA DQ2/8 debido al mayor movimiento poblacional (34).

En una RS con metaanálisis publicada en 2018, se obtuvo una prevalencia combinada confirmada con biopsia fue mayor en mujeres que en hombres (0,6% frente a 0,4%), con una proporción 1,5:1 (4). Otra RS y MA específicamente sobre diferencias de género en poblaciones no diagnosticadas (identificadas mediante cribado poblacional general), encontró una prevalencia combinada de EC no detectada en mujeres del 0,589% y en hombres del 0,415%, siendo el riesgo relativo (RR) para las mujeres de 1,42. En los análisis de subgrupos, el RR para niñas frente a niños fue de 1,79 (35).

En España, un estudio publicado en 2011 estimó una prevalencia de 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta (5). Recientemente, los mismos autores evaluaron nuevamente la prevalencia en niños menores de 5 años en la misma área geográfica y utilizando una metodología similar (36), sin observar una prevalencia tan elevada en los niños de menor edad ni el aumento de prevalencia descrito en otros estudios. Esto pone de manifiesto la relevancia de los aspectos metodológicos y plantea la necesidad de cuestionar si existe realmente un aumento de la prevalencia de la EC.

La incidencia global de la EC ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas, especialmente en países industrializados, donde se calcula que el incremento medio anual es del 7,5% (30). Los factores que contribuyen a este aumento son la mejora en las pruebas diagnósticas (serología), nuevos criterios diagnósticos (diagnóstico sin biopsia en niños), mayor conciencia médica y social y el cribado en poblaciones de riesgo. A este respecto, son varios los países en los que las iniciativas de cribado universal se están empezando a extender, encabezados por Italia, en donde el Parlamento Nacional aprobó en 2023, realizar el cribado universal de la EC y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) a todos los niños a los 3-5 y 10 años. Otros países como Holanda han autorizado la realización de un cribado más selectivo, preguntando activamente a los niños en edad de poder contestar, durante la revisión rutinaria de pediatría de los 12 meses y los 4 años, por síntomas relacionados con la EC, realizando el cribado solo en aquellos en que se refirió al menos un síntoma. En ambos casos han hallado una prevalencia de la EC mayor de la esperada, del 1,65% en Italia (37) y del 2% en Holanda (38). La implementación de estos métodos de cribado se revelan como coste-efectivos (39,40).

En una RS con metaanálisis se obtuvieron tasas de incidencia combinadas en mujeres y hombres de 17,4 y 7,8 por 100.000 personas-año, respectivamente. La razón de tasas de incidencia combinada de mujeres a hombres fue de 2,1 en general, 1,8 solo en niños y 1,8 solo en adultos (30). Esta mayor disparidad podría explicarse por la mayor frecuencia de comorbilidades autoinmunes en mujeres que incrementa las oportunidades de cribado.

Se estima que hasta el 75-80% de los casos de EC no están diagnosticados (6,7), debido, en parte, a que la mayoría de pacientes presentan formas oligosintomáticas, extraintestinales o incluso subclínicas (41–47). Sin embargo, según la experiencia de otros autores, esta proporción no es tan elevada (48). En este contexto, resulta fundamental promover la formación continua de los profesionales sanitarios y fomentar estrategias de detección precoz, especialmente en el ámbito de la Atención Primaria. El reconocimiento de las formas no clásicas y extraintestinales, junto con el uso eficiente de las herramientas diagnósticas disponibles, son claves para reducir el alto grado de infradiagnóstico existente y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las personas con EC.

III.3. Etiopatogenia

III.3.1. Factores genéticos

La EC presenta una fuerte base genética, como indican los estudios realizados en gemelos y análisis de agregación familiar. Es una enfermedad poligénica, con un patrón de herencia complejo, donde los principales factores de riesgo se encuentran en la región del HLA y corresponden a los genes *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*. Estos genes codifican las subunidades que forman los heterodímeros HLA-DQ, esenciales para la presentación de los péptidos inmunogénicos del gluten (49). Casi la totalidad de las personas con EC muestran los heterodímeros proteicos HLA DQ2.5, DQ8 y/o DQ2.2. Estos heterodímeros de riesgo están presentes en aproximadamente el 30-40% de la población general, y solo el 1% de esta (y el 3-5% de los portadores de riesgo) desarrolla la enfermedad, por lo tanto, parecen ser factores necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la EC (50,51).

En las dos últimas décadas, se han identificado otras zonas del genoma, tanto dentro como fuera de la región del HLA, asociadas a la susceptibilidad a desarrollar la EC, con más de cincuenta variantes genéticas de riesgo descritas hasta la actualidad. En muchas de estas regiones se localizan genes relacionados con la respuesta inmunológica, sin embargo, la mayoría de las variantes asociadas se encuentran en regiones no codificantes del genoma, lo que sugiere un papel clave en la regulación de la expresión génica, incluyendo mecanismos epigenéticos. Cabe señalar que parece existir una base genética asociada a la autoinmunidad, con múltiples variantes compartidas entre distintas enfermedades autoinmunes, incluida la EC (52,53).

III.3.2. Factores inmunológicos

La EC es un trastorno de tipo autoinmune que afecta a la mucosa del intestino delgado, desarrollado por el consumo de gluten en individuos con susceptibilidad genética (54).

La digestión incompleta del gluten, rico en residuos de prolina y glutamina (prolaminas), da lugar a péptidos inmunogénicos de gran tamaño (55), que pueden atravesar el epitelio intestinal (56), siendo estos péptidos el substrato para el enzima transglutaminasa tisular de tipo 2 (TG2), principal autoantígeno en la EC (57). La TG2 cataliza la desamidación de estos péptidos al transformar residuos de glutamina en ácido glutámico, de carga negativa, aumentando su afinidad de unión a las moléculas HLA-DQ2 (DQ2.5 y DQ2.2) y HLA-DQ8 presentes en la membrana de las células presentadoras de antígeno (58,59). El gluten de la dieta activa a la TG2 en presencia de señales de activación (60). Además, la alta expresión de TG2 por los enterocitos y su liberación a la luz intestinal por el recambio epitelial, podrían favorecer la interacción entre TG2 y péptidos de gluten en la luz intestinal (61).

La presentación de péptidos desamidados a linfocitos T $CD4^+$ específicos de gluten con restricción HLA-DQ2 o HLA-DQ8 [88] lleva a su activación, expansión clonal y producción de un patrón de citocinas en el que predominan IFN-g e IL-21 (62,63). Las células T $CD4^+$ de memoria efectoras específicas del gluten persisten durante décadas en el intestino y la sangre de los pacientes con EC (64,65). La mayoría de los pacientes responden a un número limitado y compartido de péptidos, designados como epítopos inmunodominantes (66).

Las células B autorreactivas pueden captar complejos gluten-TG2 e interactuar con los linfocitos T $CD4^+$ a los que presentan péptidos de gluten. Esta interacción amplifica su activación y facilita la producción de autoanticuerpos antitransglutaminasa tisular 2 (anti-TG2) (54,67,68).

La respuesta de linfocitos T $CD4^+$ específicos del gluten no explica la lesión intestinal caracterizada por la destrucción del epitelio y la remodelación tisular. Los linfocitos intraepiteliales (LIE) T $CD8^+$ citotóxicos son las células efectoras del daño tisular, aunque no reconocen el gluten (69). En la EC activa, los LIE $CD8^+$ muestran una expresión elevada de receptores NK activadores NKG2D y NKG2C (NK: *Natural killer*-citotóxica natural), con pérdida de receptores inhibidores NKG2A (70–72). A su vez, las células epiteliales aumentan la expresión de moléculas de estrés MIC-A y MIC-B, que son los ligandos para NKG2D, lo que convierte a estas células en diana de la citotoxicidad mediada por los LIE $CD8^+$ (70,73). El aumento de expresión de IL-15 en el epitelio intestinal, ya sea por estrés o por inflamación, es fundamental para la activación y expansión de los LIE $CD8^+$ citotóxicos (60). Aunque utilizan vías diferentes, la IL-15 y la IL-21 actúan de forma sinérgica para promover la capacitación de estos linfocitos (74).

III.3.3. Factores ambientales

El consumo de gluten es el principal factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de EC en individuos con predisposición genética. Se han descrito otros factores, relacionados con la dieta o las infecciones por diferentes agentes microbianos, que podrían contribuir a la pérdida de la tolerancia al gluten y determinar el comienzo y/o la gravedad de la enfermedad:

- Momento de la introducción del gluten en la dieta: dos ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego han descartado que el momento de introducir el gluten en la dieta tenga algún papel en el desarrollo de la EC (75,76). Estudios posteriores en cohortes de niños pertenecientes a grupos de riesgo han mostrado una asociación entre el consumo elevado de gluten por parte de la madre y un mayor riesgo de desarrollar EC (77–79). Asimismo, el consumo elevado de gluten durante los primeros 5 años de vida y los cambios

en el microbioma se han asociado también con el desarrollo de la enfermedad (80,81). Se desconoce aún el mecanismo por el que determinadas cantidades de gluten, o su combinación con otros factores, puede modular la respuesta inmunitaria frente al gluten y la aparición de la EC (82). Actualmente, las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomiendan la introducción de gluten entre los 4 y 12 meses, evitando el consumo de grandes cantidades de gluten en las primeras semanas (83).

- Comienzo y duración de la lactancia materna: a pesar de los efectos beneficiosos directos sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño (84) y sobre la microbiota intestinal, ninguno de los dos ensayos clínicos aleatorizados mencionados anteriormente (75,76) ha observado que la lactancia materna o el mantenimiento de la misma cuando se introduce el gluten tenga un papel protector sobre el desarrollo de la EC, lo mismo que se observó en un estudio de cohortes posterior (85). En un metaanálisis se obtuvo que, la lactancia materna, tanto exclusiva como combinada con fórmulas, no reduce el riesgo de desarrollar la EC (83).

- Exposición a antibióticos en edad temprana: la administración de antibióticos, especialmente en etapas precoces de la vida (el primer año) puede contribuir al desarrollo de EC (86–88). Esto se debe a que los cambios inducidos en la microbiota por el uso de antibióticos (82) podrían alterar la barrera intestinal, activando mecanismos de inflamación y alterando la permeabilidad.

- Estación del nacimiento: algunos estudios han mostrado un aumento del riesgo de desarrollar EC en niños nacidos en primavera y verano (89–91). Se podría especular que este efecto podría deberse a la introducción del gluten durante el otoño/invierno, coincidiendo con la exposición a infecciones virales agudas que muestran un patrón estacional (92).

- Infecciones: varios estudios han observado una asociación entre padecer infecciones frecuentes durante el primer año de vida, con independencia del tipo de microorganismo y su localización, y el desarrollo posterior de EC (93). Incluso, un estudio encontró relación entre tener otitis media antes de los 18 meses y el desarrollo de la EC en la adolescencia (85). Otros estudios han mostrado que las infecciones virales, incluyendo las más frecuentes por enterovirus (81,94,95), rotavirus (96), reovirus (97) y parechovirus (98), podrían desencadenar la EC en niños con predisposición genética (99). También se ha estudiado el posible papel protector de la vacuna contra el rotavirus frente al desarrollo de la enfermedad (99,100). En un modelo de ratón humanizado HLA-DQ8+, se ha observado que la infección por un virus no virulento (reovirus) puede inducir la pérdida de tolerancia al gluten, con presencia de anticuerpos anti-TG2, pero no de lesión atrófica (97). Son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos.

III.3.4. Microbiota

El desarrollo de la microbiota intestinal ocurre fundamentalmente durante los dos primeros años de vida, siendo el primer año especialmente relevante debido a la maduración del sistema inmunitario y la colonización bacteriana inicial. Este proceso está influenciado por múltiples factores ambientales, como el tipo de parto (vaginal o cesárea), el tipo de alimentación (lactancia materna o artificial), el uso de antibióticos, las infecciones tempranas, la introducción de alimentos (incluido el gluten) y el genotipo HLA del individuo (101–103). La composición microbiana intestinal (y quizás también la oral) influye en la presentación antigénica, en la respuesta inmunitaria al gluten y en la permeabilidad intestinal (efecto sobre la zonulina) y puede facilitar la pérdida de tolerancia oral frente al gluten (34,104).

En lactantes con predisposición genética a desarrollar EC, se ha observado que el genotipo HLA-DQ influye en la colonización bacteriana desde los primeros meses de vida, con una microbiota alterada caracterizada por menor presencia de *Bifidobacterium* y mayor abundancia de Firmicutes, Proteobacteria y especies patógenas como *E. coli* enterotoxigénica (101,105,106). La maduración microbiana en estos lactantes es más lenta, aunque la lactancia materna puede atenuar estas diferencias (107). En los niños que desarrollan EC, se detecta una menor diversidad bacteriana, menor presencia de IgA secretora y un perfil microbiano distinto en la leche de sus madres (108,109).

El estudio multicéntrico y longitudinal *Celiac Disease Microbiome and Metabolomic Study* (CDGEMM) ha demostrado que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal preceden al inicio clínico

de la enfermedad. En estos trabajos, se identificaron cambios en especies microbianas, rutas metabólicas y metabolitos fecales hasta 18 meses antes del diagnóstico serológico de la EC. Se observó una mayor presencia de bacterias proinflamatorias, como *Dialister invisus* y *Parabacteroides spp*., frente a una menor abundancia de bacterias beneficiosas, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Streptococcus thermophilus*.

Estos hallazgos apoyan la existencia de una "ventana de disbiosis" previa al desarrollo de la enfermedad, asimismo, mediante análisis multi-ómicos se han revelado firmas microbianas predictivas del desarrollo de la EC antes de que aparezcan los síntomas o los anticuerpos (110–112).

Una vez desarrollada la EC, se han descrito alteraciones específicas en la microbiota intestinal (disbiosis) (113,114). No obstante, todavía existen dudas sobre si estas son causa o consecuencia de la enfermedad (103,115), dado que la DSG por sí misma se asocia con procesos de disbiosis (116–119). La disbiosis se halla tanto en pacientes con EC activa como en aquellos con DSG, ya que la dieta no restaura la eubiosis en pacientes pediátricos ni adultos con EC (114,116,120), en estos casos, se observa un aumento de bacterias proinflamatorias (Proteobacteria, Enterobacteriaceae y *Clostridioides difficile*) y patógenos oportunistas (*Neisseria*, *E. coli* o *Pseudomonas*), mientras que la presencia de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium prausnitzii*) está reducida (114,117–120). Existen diferencias en la microbiota intestinal entre niños y adultos con EC, lo que sugiere una influencia de la edad en los patrones de disbiosis (114). Además, se han identificado perfiles distintos de microbiota intestinal relacionados con diferentes formas de presentación clínica y evolución de la enfermedad en niños (121,122). Algunas publicaciones subrayan la necesidad de estandarizar la metodología para avanzar en la identificación de una firma microbiana específica (114).

Diversas revisiones destacan el potencial de los probióticos para restaurar la eubiosis, modular el sistema inmunitario y reducir la inflamación, mejorando los síntomas gastrointestinales en pacientes con EC, incluso en aquellos con buena adherencia a la DSG (117,119). Se han propuesto enfoques terapéuticos con cepas como *B. breve*, *B. longum*, *L. plantarum* o cepas nuevas como *B. vulgatus* 20220303-A2, capaz de prevenir, en estudios preclínicos, la ruptura de la tolerancia oral frente al gluten en individuos con riesgo genético de EC (123). El conocimiento creciente del microbioma abre la puerta a estrategias preventivas basadas en su modulación. Por ejemplo, el ensayo CiPP ha mostrado que la administración de probióticos (*Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 y *Lacticaseibacillus paracasei* 8700:2) aumenta la abundancia de Lactobacillaceae en niños con autoinmunidad celíaca sin efectos adversos relevantes (124).

En conjunto, la evidencia actual apoya que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la patogénesis de la EC, no solo como consecuencia, sino potencialmente como desencadenante. Su estudio ofrece nuevas oportunidades para el diagnóstico precoz, la prevención personalizada y el desarrollo de intervenciones terapéuticas basadas en probióticos, prebióticos, posbióticos o lípidos bioactivos. No obstante, actualmente no se puede establecer la recomendación sistemática de prescribir probióticos para mejorar el curso de la EC, dado que la evidencia científica no ha proporcionado suficiente información para definir qué probiótico, dosis y duración del tratamiento se debería pautar. Son necesarios más estudios que nos permitan responder a estos interrogantes.

III.4. Manifestaciones clínicas

La EC puede manifestarse a cualquier edad con un espectro variable de síntomas intestinales y extraintestinales, lo que permite su clasificación en distintos fenotipos clínicos según las manifestaciones predominantes:

- Clásica: se caracteriza por presentar signos o síntomas digestivos de malabsorción, como diarrea, pérdida de peso y retraso en el crecimiento.
- No clásica: engloba síntomas digestivos inespecíficos y/o manifestaciones extradigestivas. En un número significativo de casos, estas últimas predominan o pueden constituir la única forma de presentación.
- Subclínica/asintomática: esta forma se detecta principalmente mediante cribados en grupos de riesgo o en pacientes con enfermedades asociadas. Los pacientes no presentan síntomas digestivos ni extradigestivos, o estos se encuentran por debajo del umbral clínico de sospecha de la EC.

La frecuencia de las distintas formas de presentación clínica de la EC ha cambiado en las últimas décadas. Antes de la década de los 80, la forma predominante de presentación era la clásica. Sin embargo, a finales de los años 80 y principios de los 90, con la generalización del uso de las pruebas serológicas, el mayor conocimiento de la EC y el inicio de programas de cribado en determinados grupos de riesgo, comenzaron a identificarse pacientes con otras formas de presentación. Esto ha dado lugar a un aumento progresivo de la identificación de pacientes con presentaciones no clásicas y asintomáticas o subclínicas (125).

III.4.1. Presentación en el niño

Las características clínicas de la EC varían considerablemente según la edad de presentación. En el registro nacional de nuevos casos pediátricos de EC de la SEGHNP (enero 2011-junio 2017), que incluyó cerca de 4.500 casos, la forma clínica clásica predominó en los niños de menor edad, siendo la diarrea el síntoma más frecuente (Tabla 1). Bajo esta denominación se agrupan los casos que presentan al menos uno de los siguientes signos o síntomas: diarrea crónica, pérdida de peso, fallo de medro o síndrome de malabsorción. Por el contrario, en niños mayores son más frecuentes las manifestaciones extraintestinales (45).

III.4.1.1. Niños y adolescentes susceptibles de una evaluación diagnóstica

El diagnóstico de EC debe contemplarse en niños y adolescentes con síntomas clásicos de malabsorción y deterioro nutricional, pero también ante una amplia variedad de síntomas y/o signos extradigestivos tales como estancamiento en el crecimiento, talla corta, retraso puberal, amenorrea, anemia por déficit de hierro o ferropenia (incluso sin anemia), fatiga crónica, aftas bucales recurrentes, fracturas óseas ante traumatismos banales u osteopenia (Tabla 1, Figura 1).

Algunos síntomas digestivos frecuentemente observados en la práctica clínica, tales como náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal crónico, distensión abdominal o estreñimiento crónico, deben ser igualmente investigados cuando su origen es incierto y no explicable por otras causas conocidas, especialmente si afectan a un niño o adolescente que pertenece a una población de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de primer grado con EC o patología autoinmune concomitante). Finalmente, una elevación de las enzimas hepáticas de origen no aclarado debe ser igualmente incluida entre los motivos de evaluación diagnóstica.

Tabla 1. Síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico según grupos de edad

	Total	<3 años	3-6 años	>6 años	P*
Síntomas gastrointestinales					
n	4365	1961	949	1455	
Diarrea	2005 (45,9)	1215 (62,0)	398 (41,9)	392 (26,9)	<0,001
Distensión abdominal	1742 (39,9)	1208 (61,6)	357 (37,6)	177 (12,2)	<0,001
Dolor abdominal	1514 (34,7)	280 (14,3)	417 (43,9)	817 (56,2)	<0,001
Vómitos	682 (15,6)	473 (24,1)	100 (10,5)	109 (7,5)	<0,001
Estreñimiento	665 (15,2)	296 (15,1)	161 (17,0)	208 (14,3)	0,548
Síntomas extra-intestinales					
Pérdida de peso/fallo de medro	1731 (39,7)	1163 (59,3)	284 (29,9)	284 (19,5)	<0,001
Hiporexia	1383 (31,7)	801 (40,8)	302 (31,8)	280 (19,2)	<0,001
Cambio de carácter	925 (21,2)	614 (31,3)	171 (18,0)	140 (9,6)	<0,001
Ferropenia latente	627 (14,4)	288 (14,7)	150 (15,8)	189 (13,0)	0,170
Anemia ferropénica	330 (7,6)	130 (6,6)	110 (11,6)	90 (6,2)	0,820
Talla baja	327 (7,5)	86 (4,4)	70 (7,4)	171 (11,8)	<0,001
Hipertransaminasemia	161 (3,7)	111 (5,7)	25 (2,6)	25 (1,7)	<0,001
Estomatitis aftosa recurrente	105 (2,4)	16 (0,8)	29 (3,1)	60 (4,1)	<0,001
Defectos del esmalte dental	30 (0,7)	6 (0,3)	4 (0,4)	20 (1,4)	0,001

** Diferencias significativas en la tendencia de las formas clínicas de presentación en nuestro medio.*

Fuente: Pérez Solís et al. 2022 (45).

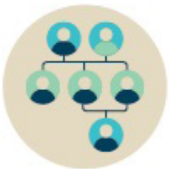
Síntomas gastrointestinales:

- Diarrea crónica o intermitente / Estreñimiento crónico/ Dolor abdominal crónico
- Distensión abdominal
- Nauseas o vómitos de repetición

Síntomas extraintestinales:

- Fallo de medro/ perdida de peso/ estancamiento en el crecimiento/ talla corta
- Anemia crónica por déficit de hierro
- Retraso puberal, amenorrea
- Aftosis bucal recurrente
- Fatiga crónica, irritabilidad
- Fracturas óseas ante traumatismos banales / osteopenia/ osteoporosis
- Neuropatía
- Artritis, artralgias
- Dermatitis herpetiforme
- Defectos del esmalte dental
- Alteración en las pruebas de función hepática

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



- Familiares en 1er grado de individuos con EC
- Enfermedades autoinmunes: Diabetes mellitus tipo I. Enfermedad tiroidea autoinmune, Enfermedad hepática autoimmune
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams-Beuren
- Deficit de IgA

Figura 1. ¿Cuándo investigar el diagnóstico de EC en niños y adolescentes?

EC: Enfermedad celiaca; IgA: Inmunoglobulina tipo A

Fuente: Incluida en: Nuevas guías para el diagnóstico de Enfermedad Celíaca en la población pediátrica, documento basado en las recomendaciones de la ESPGHAN 2020 (13).

Asimismo, la EC puede cursar de forma asintomática, aunque es frecuente que adopte una presentación subclínica, en la cual el paciente no identifica claramente los síntomas, pero experimenta una mejoría clínica tras la instauración de la DSG. La mayoría de estos casos se detectan en niños o adolescentes que pertenecen a grupos de riesgo. En la Tabla 2 se exponen dichos grupos, tanto en niños como en adultos (9,10,45).

Tabla 2. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca

Familiares con un miembro de la familia de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico confirmado de EC.		
Pacientes con enfermedades asociadas:		
Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:	*Trastornos neurológicos y psiquiátricos:*	*Otras patologías:*
• Diabetes mellitus tipo 1	• Encefalopatía progresiva	• Síndrome de Down (12%)
• Tiroiditis autoinmune	• Síndromes cerebelosos	• Síndrome de Williams
• Déficit selectivo de IgA	• Demencia con atrofia cerebral	• Síndrome de Turner
• Síndrome de Sjögren	• Leucoencefalopatía	• Enfermedad de Hartnup
• Enfermedad de Addison	• Epilepsia con calcificaciones	• Cistinuria
• Nefropatía por IgA	• Esquizofrenia	• Colitis microscópica
• Hepatitis crónica autoinmune	• Neuropatía periférica o ataxia	• Cardiomiopatía
• Cirrosis biliar primaria		• Fibromialgia
• Artritis reumatoide		
• Trombocitopenia autoinmune		

EC: Enfermedad celíaca; IgA: Inmunoglobulina A

Fuente: Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca 2018 (12), Al-Toma et al. 2025 (126) y Husby et al. 2020 (13).

III.4.2. Presentación en el adulto

La presentación clínica de la EC en el adulto difiere considerablemente del patrón clásico descrito en la infancia. La forma de presentación más habitual en adultos, que representan aproximadamente el 50% de los casos, es la no clásica, la cual incluye síntomas digestivos inespecíficos y/o manifestaciones extradigestivas. En estos pacientes, los síntomas digestivos suelen ser poco evidentes y pueden confundirse con trastornos funcionales digestivos, mientras que las manifestaciones extraintestinales pueden predominar o incluso constituir la única forma de presentación. Además, aproximadamente el 20% de los diagnósticos en la edad adulta corresponden a formas subclínicas o asintomáticas, identificadas fundamentalmente a través del cribado en grupos de riesgo (familiares de primer grado y pacientes con patologías asociadas). En estos casos, los pacientes no presentan síntomas digestivos ni extradigestivos, o bien estos son tan leves que no alcanzan el umbral clínico de sospecha de la EC (127).

III.4.2.1. Síntomas gastrointestinales

Los síntomas digestivos predominantes son leves e inespecíficos y, en muchas ocasiones, pueden ser superponibles a los de los trastornos funcionales digestivos:

- Meteorismo y distensión abdominal: es el síntoma digestivo más común observado en los adultos con EC, presente en más del 75% de los adultos en el momento del diagnóstico.
- Dispepsia: está presente en el 40-60% de los pacientes adultos con EC al ser diagnosticados (128).
- Pirosis o reflujo: predominantemente no erosivo y, en muchos casos, refractario al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) u otros agentes antisecretores (129).
- Síndrome de intestino irritable (SII): existe una superposición significativa entre los síntomas de la EC y el SII, particularmente en el subtipo con diarrea. (130).

III.4.2.2. Síntomas extradigestivos

Las manifestaciones extraintestinales pueden ser la única forma de presentación de la EC. Pueden afectar a todos los órganos y sistemas (Tabla 3), y están producidas por déficit nutricionales, fenómenos de autoinmunidad y/o actividad proinflamatoria (126).

Tabla 3. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca en la edad adulta

Manifestación (% prevalencia al diagnóstico)	**Mecanismo patogénico implicado**
Hematológicas	
Anemia (23-44%)	Déficit de hierro, folato, vitamina B12 o anemia de trastornos crónicos
	Reactiva (inflamación crónica y ferropenia)
Trombocitosis	Disfunción esplénica inmunomediada y/o por atrofia secundaria a malabsorción
Hipoesplenismo (30%)	
Reumatológicas	
Osteopenia, osteoporosis (27-36%)	Malabsorción de calcio y vitamina D
Fracturas	
Hepáticas	
Hipertransaminasemia (21%)	Inflamación reactiva por translocación de antígenos intestinales
Hepatopatías autoinmunes	Producción de autoanticuerpos
Neurológicas y psiquiátricas	
Neuropatía periférica (39%)	Deficiencia de vitaminas del complejo B (B12 y tiamina)
Ataxia (0-6%)	Inmunomediada (autoanticuerpos antitransglutaminasa 6)
Ansiedad, depresión	Reactivas (estrés diagnóstico y restricciones dietéticas)
Migraña	No bien establecido, probablemente inmunomediada
"Niebla mental"	No bien establecido, probablemente inmunomediada
Ginecológicas y obstétricas	
Menarquia tardía y menopausia precoz	Disfunción hipotálamo-hipofisaria inmunomediada y malabsorción
Infertilidad y abortos recurrentes	Malabsorción y afectación endometrial y trofoblástica inmunomediada
Crecimiento intrauterino retardado, parto prematuro y bajo peso al nacer	Malabsorción y alteración de la angiogénesis placentaria
Dermatológicas	
Dermatitis herpetiforme*	Inmunomediada (autoanticuerpos antitransglutaminasa 3)
Estomatitis aftosa recurrente	Malabsorción e inmunomediada
Defectos del esmalte dental	Malabsorción de calcio y alteraciones en la odontogénesis
Xerosis, fragilidad capilar, uñas quebradizas	Déficits nutricionales (hierro y zinc)

*La dermatitis herpetiforme es una manifestación cutánea de la EC. Toda persona con esta afección en la piel tiene EC, pero no todos los pacientes con EC desarrollan este cuadro dermatológico. Tanto su diagnóstico como su tratamiento son los mismos que los de la EC.

Fuente: Datos tomados de Caio et al. 2019 (127), Al-Toma et al. 2025 (126), Saukkonen et al. 2017 (131), Martín-Masot et al. 2019 (132), Ransford et al. 2002 (133), Ganji et al. 2019 (134), Duerksen et al. 2021 (135), Giuffrè et al. 2022 (136), Mearns et al. 2019 (137), Campagna et al. 2017 (138), Tersigni et al. 2014 (139), Reunala et al. 2018 (140), Cheng et al. 2010 (141), Jena et al. 2023 (142).

III.5. Diagnóstico

El diagnóstico se establece a partir de la sospecha clínica y mediante una combinación variable de datos serológicos, genéticos e histopatológicos, según el caso, pudiendo requerir en determinadas situaciones la realización de pruebas específicas adicionales.

El estudio serológico e histológico debe realizarse en pacientes que mantienen una dieta con gluten, ya que el nivel de anticuerpos y el daño intestinal disminuyen tras iniciar una dieta sin o baja en gluten. En pacientes que han iniciado una DSG, sin haber confirmado el diagnóstico previamente, la práctica actual requiere efectuar una prueba de provocación con gluten, aunque el estudio genético y la evaluación del linfograma intraepitelial pueden ayudar a establecer el diagnóstico (126).

III.5.1. Estudio serológico

III.5.1.1. Anticuerpos disponibles para el diagnóstico

La precisión de los tests utilizados para la determinación de anticuerpos ha hecho que la serología sea la primera línea de investigación en pacientes con sospecha de EC.

- Anticuerpos anti-TG2 isotipo inmunoglobulina A (IgA):

Son los más comúnmente utilizados para el diagnóstico y cribado de EC. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, cuando se usan de forma aislada, son del 90-93%, pero su VPP aumenta hasta cerca del 100% si sus valores son ≥10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (143). Estos anticuerpos deben determinarse en primer lugar. Los títulos elevados, superiores a 10 veces el LSN, obtenidos por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o Inmunoensayo enzimático fluorescente (FEIA), predicen la existencia de lesión de las vellosidades intestinales. Es importante resaltar que, si se utilizan otros métodos, como el inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA), no hay evidencia sobre la equivalencia necesaria para omitir la biopsia con seguridad y evitar el riesgo de sobrediagnóstico. La especificidad de los anticuerpos IgA anti-TG2 (alrededor del 90%) es algo menor que la de los anticuerpos antiendomisio (anti-EmA), ya que pueden estar presentes a títulos bajos o elevarse de forma transitoria en otras enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones. Sin embargo, la ausencia de estándares internacionales de referencia, hacen necesario que cada hospital establezca sus valores de referencia según la metodología utilizada (144).

Los anticuerpos frente a transglutaminasas de otras isoformas (IgG e IgM) no tienen utilidad clínica en el diagnóstico de EC (145), excepto los anticuerpos anti-TG2 isotipo inmunoglobulina G (IgG), que tienen utilidad diagnóstica en las personas con déficit selectivo de IgA (< 7 mg/dL). Su eficacia diagnóstica es sin embargo menor que la determinación de anti-TG2 en población inmunocompetente (13).

- Anticuerpos anti-EmA isotipo IgA:

Su sensibilidad es más baja (80-90%) que la de los anticuerpos anti-TG2, pero su especificidad es próxima al 100%, ya que solo reconocen epítopos de TG2 relacionados con EC. Se determinan mediante inmunofluorescencia indirecta con suero del enfermo sobre cortes de esófago de primate o cordón umbilical humano. Al tratarse de una técnica subjetiva, semicuantitativa y laboriosa, y debido también a la limitación de sustrato, se reserva actualmente para la confirmación de resultados positivos o dudosos con anti-TG2 IgA.

En la infancia se puede realizar el diagnóstico de EC sin necesidad de realizar biopsia intestinal en niños sintomáticos y asintomáticos con niveles de anti-TG2 IgA más de 10 veces el LSN de cada laboratorio (determinación por ELISA o por FEIA), siendo necesario en una segunda muestra confirmar la presencia de anti-EmA IgA positivos. En adultos, sin embargo, la guía más reciente de la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca (ESsCD) ya no recomienda el uso rutinario de la serología IgA anti-EmA, reservándose para casos ambiguos a fin de mejorar la precisión diagnóstica y la rentabilidad (126).

- Anticuerpos anti-péptido desamidado de la gliadina (anti-DGP) isotipo IgG:

Son anticuerpos dirigidos frente a péptidos inmunodominantes producidos durante la digestión de la glia-

dina y desamidados en la submucosa intestinal por TG2. Se determinan principalmente mediante técnicas objetivas y cuantitativas (ELISA). Presentan una sensibilidad y especificidad diagnóstica sensiblemente menor que la de los anticuerpos anti-TG2. Actualmente el uso de anticuerpos anti-DGP de isotipo IgG, en combinación con los anti-TG2 IgG o anti-EmA IgG, se reserva para pacientes con déficit total o parcial de IgA.

III.5.1.2. Escenarios clínicos

A) Cribado poblacional:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la EC no reúne los criterios para un cribado poblacional, puesto que no se conoce la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos identificados en estudios poblacionales. Actualmente, la recomendación en individuos asintomáticos es realizar cribado sólo en aquellos que pertenezcan a grupos de riesgo: individuos con familiares de primer grado con EC, o con DM1, déficit selectivo de IgA, síndrome de Down, síndrome de Turner, hepatitis o tiroiditis autoinmunes, etc. (ver Tabla 2) (146). Sin embargo, estudios recientes señalan que esta estrategia no es lo suficientemente eficaz para mejorar la detección de nuevos casos en población general (147). En línea con esta idea, en algunos países se han propuesto algunas alternativas, por ejemplo las autoridades de Italia abogan por realizar un cribado poblacional combinando, dada su frecuente asociación, la EC y la DM1 (148).

En España, un estudio multicéntrico mostró que los niños con EC considerados asintomáticos presentaban manifestaciones clínicas no directamente relacionadas con esta enfermedad. Por ello, la determinación de anticuerpos anti-TG2 IgA en cualquier muestra sanguínea obtenida por otras indicaciones podría contribuir a mejorar la detección precoz de la EC (149).

B) Cribado y diagnóstico en pacientes con sospecha clínica:

Los anticuerpos anti-TG2 y anti-EmA reconocen el mismo antígeno, sin embargo, en la práctica clínica actual los anticuerpos anti-TG2 IgA constituyen el marcador serológico de elección por su elevada sensibilidad y la posibilidad de cuantificación mediante técnicas automatizadas. Los anticuerpos anti-EmA IgA, aunque más específicos, presentan las limitaciones ya comentadas, por lo que actualmente su principal valor radica en confirmar el diagnóstico de EC en población pediátrica sin necesidad de biopsia. Salvo en estos casos, no se aconseja la combinación de pruebas serológicas en el diagnóstico inicial de la EC, dado su escaso valor añadido y el aumento innecesario de coste y complejidad (13,126). En pacientes con déficit selectivo de IgA, el cribado debe hacerse con anticuerpos de isotipo IgG (anti-TG2, anti-EmA o anti-DGP), asumiendo que su precisión diagnóstica es menor que la de los anticuerpos anti-TG2 IgA. No hay evidencia de que ninguno de los tres tipos de anticuerpos tipo IgG aporte mayor especificidad, por lo que su elección se hace a criterio de cada centro.

En caso de emplear pruebas rápidas (*point-of-care test*, POCT) para la determinación de anticuerpos anti-TG2, un resultado positivo no es suficiente para el diagnóstico, por lo que debe confirmarse mediante serología convencional (150), siendo necesario cuantificar el título de anticuerpos. El uso de test basados en saliva o heces no se considera válido para el diagnóstico, dada su limitada fiabilidad y bajo rendimiento diagnóstico (126).

En adultos, diversos estudios han mostrado que en un subgrupo de pacientes con serologías elevadas (anti-TG2 IgA ≥10 x LSN, mediante ELISA o FEIA) la especificidad es cercana al 100%, permitiendo un diagnóstico sin biopsia (13–15,151). Esta opción se recoge en las guías de la ESsCD de 2025 (126), que aceptan el diagnóstico sin biopsia en adultos menores de 45 años con títulos de anti-TG2 ≥10 x LSN, siempre que dicha positividad se confirme en una segunda muestra sérica manteniendo el paciente la dieta con gluten, sin requerir la determinación de EmA. Esta indicación se puede aplicar únicamente en ausencia de datos de alarma y en centros de atención sanitaria especializada, bajo un modelo de toma de decisiones compartida entre el clínico y el paciente (126). No obstante, existe un porcentaje alto de pacientes adultos que presentarán atrofia vellositaria persistente y un mayor riesgo de tener complicaciones (18,19). Por este motivo, puede ser importante realizar una biopsia de duodeno en el momento del diagnóstico para conocer el grado de atrofia vellositaria y la necesidad de comprobar histológicamente la recuperación de esta tras la DSG. Asimismo, las guías de la ESsCD resaltan que se deben utilizar ensayos comerciales ampliamente validados de alto rendimiento para la IgA anti-TG2 (126).

C) En el seguimiento:

Aunque los tres anticuerpos son dependientes de gluten y desaparecen tras iniciar la DSG, estos presentan diferente dinámica de descenso y la correlación con la clínica o con la histología no es absoluta. En la mayor parte de los casos los anticuerpos anti-TG2 IgA se normalizan durante el primer año de DSG, aunque en ocasiones pueden tardar en negativizarse hasta dos años. El tiempo de normalización depende en gran medida del valor basal, de manera que cuanto más elevados sean en el momento del diagnóstico, más lento suele ser el descenso. También depende de la técnica empleada; por ejemplo, el uso de quimioluminiscencia implica una normalización más lenta (152). Además, la negativización acostumbra a producirse de forma más rápida en la población pediátrica. Es importante realizar un seguimiento serológico para verificar el descenso del título de anticuerpos hasta su negativización. Hay que tener en cuenta que los anticuerpos anti-TG2 no son útiles para detectar transgresiones ocasionales de la dieta o contactos cruzados, por lo que se deben utilizar para ello otras herramientas (ver apartado III.8.4). El seguimiento debe realizarse con el mismo ensayo comercial utilizado en el diagnóstico inicial, lo que permite que se puedan comparar los resultados de forma longitudinal.

III.5.2. Anatomía patológica

Cuando está indicada, la realización de biopsias del intestino delgado es parte fundamental del proceso diagnóstico de la EC, siendo imprescindible una recogida, transporte e interpretación correcta de las muestras (ver Anexo 2). Aunque existe controversia respecto al número y localización de las muestras, dada la naturaleza parcheada de las lesiones, se deben obtener al menos 4 biopsias de duodeno y 2 bulbares (126,153). En cualquier caso, el procedimiento siempre debe llevarse a cabo antes de proceder a la retirada del gluten de la dieta.

Aunque a lo largo del tiempo se han publicado distintas clasificaciones (Rostami, Oberhuber, Corazza y Ensari), las más empleadas son la de Marsh y la de Corazza. Actualmente en España se emplea por consenso la clasificación de Marsh-Oberhuber (Marsh modificada), que se resume en la Tabla 4. Estos sistemas ordinales no están exentos de subjetividad y variabilidad interobservador, y algunos trabajos describen una concordancia inferior al 70% (154–160). La generalización de la patología digital con capacidad de realizar mediciones exactas de la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas reduce esta subjetividad y puede mejorar la concordancia (161). La digitalización ha posibilitado, además, el desarrollo de algoritmos de inteligencia artificial de uso sencillo y que emplean tanto recuentos de LIE en cortes teñidos con inmunohistoquímica como áreas relativas entre la vellosidad y la cripta (162,163). Estos sistemas inteligentes igualan o mejoran la fiabilidad diagnóstica incluso de patólogos expertos y son fáciles de aplicar en la práctica, aunque su uso todavía no está generalizado.

Aunque las lesiones Marsh 1, 2 y 3 se consideran compatibles con el diagnóstico, ninguna de ellas es específica (patognomónica) de esta entidad, lo que impide establecer un diagnóstico de certeza a partir exclusivamente de los resultados de la biopsia sin un sustrato clínico y analítico. Las lesiones tipo Marsh 1 no son en su mayoría de origen celíaco; sin embargo, en pacientes sintomáticos en los que se demuestren depósitos subepiteliales de IgA anti-TG2 o presencia de un linfograma intraepitelial con patrón inmunofenotípico característico, hay que mantener un alto índice de sospecha de EC (ver apartado III.7.1. Enfermedad celíaca potencial).

El patólogo debe conocer los sutiles rasgos diferenciales que se observan en otras entidades imitadoras de la EC. Entre las entidades que imitan lesiones tipo 1 de Marsh modificado destacan por su frecuencia la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de AINE. Por otro lado, entre las que imitan lesiones más avanzadas (incluso con atrofia), debemos recordar el consumo de olmesartán u otros antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II) (que suele presentar atrofia con neutrófilos y eosinófilos), la inmunodeficiencia variable común (que no presenta células plasmáticas en la lámina propia) e incluso la giardiasis, cuyo diagnóstico morfológico es posible en manos expertas. En la Tabla 5 se muestran las entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la EC según el resultado de la biopsia.

Tabla 4. Clasificación de Marsh-Oberhuber (Marsh modificada)

Tipo Marsh	Denominación	Criterio morfológico
Tipo 0	Mucosa normal	Más de 3-5 vellosidades consecutivas de altura y morfología normal sin linfocitosis intraepitelial ni hiperplasia de criptas (relación vellosidad/cripta < 1/3
Tipo 1	Linfocitosis intraepitelial (duodenitis linfocítica)	Presencia de ≥25 linfocitos /100 células epiteliales o ≥ 5 linfocitos/20 células epiteliales en la punta de la vellosidad
Tipo 2*	Hiperplasia de criptas	Aumento del grosor de las criptas
Tipo 3a*	Atrofia parcial	Relación vellosidad/cripta < 3/1
Tipo 3b*	Atrofia subtotal	Relación vellosidad/cripta < 3/2
Tipo 3c*	Atrofia total	Ausencia de vellosidades

** Estas lesiones son acumulativas, es decir, Marsh 2 incluye la linfocitosis intraepitelial y Marsh 3 incluye la linfocitosis intraepitelial y la hiperplasia de las criptas.*

De acuerdo con las últimas recomendaciones establecidas por la ESPGHAN (13) y con las directrices de las Sociedades italianas de gastroenterología sobre el diagnóstico y manejo de la EC y la dermatitis herpetiforme (153), el diagnóstico sin biopsia puede realizarse de forma segura en niños con anticuerpos anti-TG2 IgA ≥10 x LSN determinados mediante un test preciso y de probada calidad, siempre que se confirmen los resultados con una segunda determinación que incluya anti-EmA IgA positivos en otra muestra independiente de sangre. Se debe tener en cuenta el tipo de ensayo comercial empleado, ya que los métodos analíticos no basados en ELISA (la quimioluminiscencia puede requerir puntos de corte más elevados) pueden hacer necesaria la definición de puntos de corte específicos (164); tema actualmente objeto de diversos estudios en curso. Desde el año 2020, la determinación del HLA y la presencia de síntomas clínicos dejaron de ser un criterio obligatorio para poder establecer el diagnóstico basado en serología y sin biopsia (13,153). En niños con valores de anticuerpos anti-TG2 IgA <10 x LSN, o con títulos > 10 x LSN pero que no tienen confirmación diagnóstica con anti-EmA IgA, debe realizarse siempre una biopsia intestinal confirmatoria para evitar errores en el diagnóstico.

Tabla 5. Entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de EC según el resultado de la biopsia

Resultados biopsia	Entidades diagnósticas
Duodeno normal	Insuficiencia pancreática Intolerancia a disacáridos Sobrecrecimiento bacteriano Patología funcional Colitis microscópica Malabsorción de ácidos biliares Anemia ferropénica por pérdidas
Enteritis linfocítica	Infección por *Helicobacter pylori* Lesión por AINE Parasitosis por *Giardia lamblia* Enfermedad de Whipple Enfermedad de Crohn Enteropatía del SIDA Sobrecrecimiento bacteriano Enteritis eosinofílica Linfoma intestinal Hipo o agammaglobulinemia Amiloidosis Linfangiectasia intestinal Enteritis por radiación Hipertiroidismo Gastroenteritis infecciosa
AV	Infecciones: *Giardia lamblia*, HIV Enteropatía ambiental: Relacionado con exposición recurrente a enteropatógenos Autoinmunidad: Crohn, enteropatía autoinmune Fármacos: AINE, IBP (uso prolongado provoca sobrecrecimiento bacteriano) Otras enteropatías relacionadas con alimentos: APLV Inmunodeficiencias y otros trastornos congénitos Síndrome de Down (6-10 veces > riesgo de EC) AV no EC

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; APLV: Alergia a la proteína de la leche de vaca; AV: Atrofia vellositaria; EC: Enfermedad celíaca; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Fuente: Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca, 2018 (12).

III.5.3. Estudio genético

En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de las personas con EC son portadoras del heterodímero HLA DQ2.5, codificado por los alelos HLA *DQB1*02* y *DQA1*05* en posición *cis* (haplotipo DQ2.5) o en posición *trans* (combinación de los alelos *DQA1*05* [en la gran mayoría de los casos junto con el alelo *DQB1*03:01* en el haplotipo DQ7.5] y el alelo *DQB1*02* [comúnmente junto con el alelo *DQA1*02* en el haplotipo DQ2.2]). El resto de los pacientes muestra en su mayoría el heterodímero DQ8 (codificado por el haplotipo DQ8, caracterizado por los alelos *DQA1*03* y *DQB1*03:02*), o son portadores únicamente del alelo *DQB1*02* (comúnmente codificando el heterodímero DQ2.2). Un número excepcionalmente bajo de pacientes no presenta ninguna de las combinaciones genéticas descritas. En estos casos, casi todos portan el alelo *DQA1*05* de manera aislada (en la gran mayoría de los casos codificando el heterodímero DQ7.5) (165). Por tanto, la ausencia de estas variantes genéticas tiene un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la EC con un 99% de certeza. Esto hace que el estudio genético pueda emplearse como apoyo al diagnóstico.

La prueba genética puede realizarse mediante el genotipado de los loci *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, o mediante la determinación de los alelos HLA *DQB1*02* y *DQA1*05* (que permiten identificar los heterodímeros de riesgo DQ2.5, DQ2.2 y DQ7.5), además de HLA *DQB1*03* y *DQB1*03:02* (que identifican el heterodímero de riesgo DQ8). Tiene interés conocer la carga genética (presencia de una o dos copias) del alelo HLA *DQB1*02* y del haplotipo DQ8. Todos estos alelos son los únicos marcadores genéticos de riesgo con utilidad clínica, considerados siempre en el contexto de la expresión clínica de la EC y de la evolución histopatológica de la lesión intestinal.

Dependiendo de los alelos presentes, se pueden establecer varios grupos de riesgo, aunque las clasificaciones de riesgo asociadas a los distintos genotipos deberían ser calculadas para cada población (Tabla 6). Es importante destacar que aunque la presencia aislada del alelo *DQA1*05* es poco frecuente en pacientes con EC, su detección no excluye el diagnóstico (166); no obstante, este sí puede excluirse en individuos sin ningún alelo de riesgo.

Es fundamental garantizar que el estudio genético se haya realizado e informado correctamente, con el fin de evitar errores en la toma de decisiones diagnósticas (167,168). Actualmente, en España, existe la posibilidad de solicitar a la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC) la revisión de los informes genéticos para obtener su aval, lo que contribuye a asegurar la calidad de estos.

Tabla 6. Riesgos atribuidos a las distintas combinaciones de haplotipos

Haplotipos *HLA-DQA1-HLA-DBQ1*	*DQA1*05-DQB1*02* (DQ2.5)	*DQA1*02-DQB1*02* (DQ2.2)	*DQA1*05-DQB1*03:01* (DQ7.5)	*DQA1*03-DQB1*03:02* (DQ8)	Otros
DQA1*05-DQB1*02 (DQ2.5)	Muy alto	Muy alto	Alto	Alto	Alto
DQA1*02-DQB1*02 (DQ2.2)		Moderado/Alto	Alto#	Moderado/Alto	Moderado
DQA1*05-DQB1*03:01 (DQ7.5)			Muy bajo	Moderado	Muy bajo
DQA1*03-DQB1*03:02 (DQ8)				Moderado/Alto	Moderado
Otros					Ninguno##

*#Heterodímero DQ2.5 codificado en trans; ##HLA DQA1*03-DQB1*03:03 se ha descrito como un posible factor de susceptibilidad en China (169).*

Fuente: Núñez et al. 2018 (167).

En pacientes con EC se pueden encontrar distintos alelos de la familia HLA *DQA1*05*, *DQA1*03* y *DBQ1*02*, siendo los más frecuentes en poblaciones de ascendencia europea *DQA1*05:01*, *DQA1*05:05*, *DQA1*03:01*, *DQA1*03:02*, *DQB1*02:01* y *DQB1*02:02*.

Moderado/Alto se emplea para indicar el riesgo en genotipos que carecen de datos uniformes en la literatura, probablemente debido a diferencias entre poblaciones.

El estudio genético no se incluye en el protocolo inicial de diagnóstico, pero puede ser muy útil en situaciones específicas (126,170–172). En todas ellas, la ausencia de genética de riesgo debe orientar hacia un diagnóstico alternativo, sin necesidad de continuar con nuevas investigaciones. Es importante considerar que la presencia de genética compatible no confirma por sí sola el diagnóstico de EC en ningún caso.

Las situaciones en las que está indicado el estudio genético incluyen:

- Individuos pertenecientes a grupos de riesgo como historia familiar de EC o presencia de enfermedades asociadas a la EC (patologías autoinmunes o síndromes asociados: síndrome de Down, Turner o Williams). Se recomienda el genotipado HLA como prueba inicial de cribado junto con el estudio serológico (173). En presencia de genética de riesgo, si la serología es positiva, debe realizarse una biopsia duodenal para confirmar o descartar el diagnóstico, si la serología es negativa, se debe proseguir con la vigilancia serológica de manera periódica. Este seguimiento debe abarcar al menos el periodo de crecimiento y la periodicidad de los controles puede depender de la magnitud del riesgo genético.

Una excepción pueden ser las personas con DM1, en quienes, debido a la elevada carga genética compartida con la EC, se ha sugerido comenzar por el estudio serológico por razones de coste-efectividad (13,174).

- Pacientes con serología negativa pero sospecha clínica fundada. Si existe riesgo genético, se debe considerar la necesidad de realizar una biopsia.
- Adultos donde la biopsia únicamente muestra aumento de LIE, pero existe una sospecha clínica bien fundada. El estudio genético facilita el diagnóstico diferencial con otros procesos que cursan con linfocitosis, independientemente de los resultados serológicos. Aunque la realización del HLA debe hacerse en los casos dudosos (ECSN, EC potencial [ECP]) su positividad no es suficiente para tomar la decisión de retirar el gluten de la dieta.
- Pacientes con serología positiva cuya biopsia muestra mucosa normal. La presencia de genética compatible permite identificar individuos que requieren seguimiento clínico y analítico periódico (ECP), y diferenciarlos de aquellos individuos con un resultado falso positivo de la serología o una elevación inespecífica de los anticuerpos.
- Pacientes con EC no respondedora a la retirada del gluten de la dieta. La ausencia de genética de riesgo ayuda a identificar casos con un diagnóstico erróneo de EC.
- Pacientes que han retirado el gluten de la dieta sin un estudio previo (sin serología y/o biopsia previa). La presencia de genética compatible permite identificar a quiénes pueden presentar EC y deberían realizar una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico. Si la genética no es compatible, el diagnóstico de EC queda virtualmente excluido.

III.5.4. Prueba de provocación

La prueba de provocación con gluten es necesaria cuando el paciente ha iniciado una DSG sin tener un diagnóstico confirmado de EC. En este grupo se incluyen:

- Pacientes que han comenzado una DSG sin que se haya completado el estudio serológico e histológico, salvo que se trate de individuos que cumplen criterios para el diagnóstico sin biopsia según las recomendaciones de la ESPGHAN (13) o de la ESsCD (126).
- Pacientes con diagnóstico incierto, específicamente en los casos en los que existe discrepancia entre los resultados de la serología y la biopsia:
    - Marcadores serológicos negativos en presencia de lesiones histológicas sugestivas de EC (Marsh 1-3). El diagnóstico de ECSN requiere en este caso de una genética compatible y una respuesta clínica e histológica a la DSG. En caso contrario, se debe ofrecer una prueba de provocación.
    - Mucosa normal o lesiones histológicas de bajo grado (Marsh 1) con serología positiva. Esta situación puede deberse a un falso positivo en la serología, a una ECP, a la falta de progresión a EC activa por bajo consumo de gluten o a un examen histológico inadecuado. Inicialmente, se debe solicitar la revisión de la biopsia para comprobar la correcta orientación de las vellosidades (mínimo 3-5 vellosidades consecutivas bien orientadas), la relación cripta/vellosidad y la ausencia de artefactos en la preparación o denudación del epitelio que hayan propiciado un error en la interpretación de las mismas.

Una vez descartados estos errores, ante la existencia de dudas razonables sobre la certeza diagnóstica, en pacientes pediátricos se recomienda la realización de una prueba de provocación para confirmar o descartar la patología. En el caso de los adultos, se debe proponer dicha provocación a aquellos con estadio Marsh 0 inicial y a quienes presenten Marsh 1 que no cuenten con un linfograma celíaco compatible.

Como norma general, la prueba de provocación debe comenzar una vez confirmado un genotipo HLA compatible. No obstante, en los pocos casos de personas con una elevada sospecha clínica pero HLA no compatible, también será necesario realizar dicha prueba.

Existe controversia acerca de la cantidad de gluten y el tiempo de administración necesario para realizar la prueba de provocación, por lo que no se ha establecido hasta el momento una prueba estandarizada. Las recomendaciones actuales para la práctica clínica se basan principalmente en el consenso de expertos, sin que exista una elevada evidencia científica. En la Tabla 7 se muestran las propuestas para pacientes pediátricos y adultos de acuerdo con la bibliografía actual (126,153,175).

Tabla 7. Esquema de provocación en población pediátrica y adulta

Pacientes pediátricos (propuesta de la ESPGHAN)
Dosis: 10-15 g de gluten diarios. Duración y seguimiento: Primer control clínico y analítico: tras 1-3 meses. Si elevación de anticuerpos y/o recaída clínica: diagnóstico según criterios ESPGHAN, que incluyen la posibilidad de confirmar el diagnóstico sin necesidad de biopsia intestinal en caso de anti-TG2 positiva acompañada de sintomatología clínica o anti-TG2 ≥10 x LSN, aunque la indicación se debe establecer de forma individualizada. En ausencia de serología específica positiva y/o síntomas: controles sucesivos cada 3 meses durante el primer año, tras ello dieta con cantidad libre de gluten y control anual o cada 2 años. Si tras 2 años de exposición los anticuerpos anti-TG2 continúan negativos y el paciente permanece asintomático (baja probabilidad de desarrollar EC): mantener el seguimiento e incluso considerar una biopsia intestinal, dado que se han descrito diagnósticos tardíos.
Pacientes adultos
Protocolo habitual en la práctica clínica Dosis: 10 g de gluten diarios. Duración: ≥ 6-8 semanas. Seguimiento: realizar serología (anti-TG2) y biopsia intestinal al finalizar el período de exposición.
Propuesta reciente de la ESsCD* Dosis: ≥ 3 g de gluten diarios. Duración: ≥ 6 semanas. Seguimiento: la biopsia duodenal es el método de referencia preferido para evaluar la respuesta, aunque puede complementarse con los resultados de las pruebas serológicas: Si los valores de anti-TG2 ≥10 x LSN, se admite la posibilidad de confirmar el diagnóstico. Si los valores de anti-TG2 son inferiores, se debe acompañar de biopsia intestinal. *Se indica claramente que dosis más altas o una mayor duración mejoran la precisión diagnóstica, siempre que sean bien toleradas.

Anti-TG2: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular; EC: Enfermedad celíaca; ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; ESsCD: Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca; LSN: Límite superior de normalidad

Se sabe que existe una gran variabilidad interindividual, de manera que algunos pacientes, tanto niños como adultos, responden a dosis bajas y tiempos más cortos que los indicados en la Tabla 7, mientras que otros necesitan 3 meses o incluso períodos más prolongados para ofrecer resultados concluyentes (175,176). Por tanto, una provocación de corta duración, especialmente empleando dosis bajas, no permite descartar de forma definitiva la EC.

La prueba de provocación está contraindicada en pacientes con antecedentes de anafilaxia al gluten u otros síntomas graves. Además, deben considerarse factores como el contexto clínico, la edad, el desarrollo puberal y el tiempo previo de restricción del gluten en la dieta, además de la variabilidad individual en la respuesta. Según la ESPGHAN (175), se tratarán de evitar periodos críticos de desarrollo (menores de 5 años o pubertad), aunque algunas recomendaciones más recientes indican que no es necesario si se realiza un seguimiento muy estricto del paciente (177).

Se recomienda realizar la reintroducción de gluten con la supervisión de un dietista-nutricionista con experiencia en la DSG, quien además podrá orientar al paciente en el seguimiento de una dieta baja en alimentos FODMAP (carbohidratos de cadena corta- oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles) y en la adecuada distribución de la ingesta de gluten a lo largo del día, con el objetivo de reducir los posibles síntomas.

En los últimos años, se ha propuesto el estudio de los niveles de IL-2 en suero o plasma, así como la determinación de linfocitos T $CD8^+$ activados con fenotipo de migración intestinal en sangre periférica como alternativas a las pruebas de provocación clásicas, puesto que requieren la reintroducción de gluten durante solo 1 o 3 días, respectivamente (178,179). Estas metodologías proporcionan una prueba de provocación estandarizada, con duración y dosis conocidas (10 g de gluten proporciona la mayor sensibilidad). Otra ventaja es que la respuesta inmunológica así evaluada presenta una alta homogeneidad entre los pacientes, lo que contrasta con la considerable variabilidad observada en las respuestas serológicas e histológicas. Hasta la fecha, los estudios disponibles se han centrado principalmente en población adulta, aunque los estudios preliminares de la determinación de linfocitos T $CD8^+$ en niños parecen mostrar resultados similares (180).

En pacientes en los que está contraindicada la reintroducción de gluten, o que rechazan consumirlo incluso durante sólo 1-3 días, como requieren las pruebas más recientes, la determinación del linfograma intraepitelial puede resultar, en algunos casos, una alternativa válida. La presencia de un linfograma celíaco completo ofrece alta especificidad para el diagnóstico de EC, y se ha observado que un porcentaje de pacientes lo mantiene a pesar de seguir una DSG (181,182). No obstante, la precisión diagnóstica del linfograma completo se ve claramente reducida en este contexto debido a la normalización de los linfocitos $CD3^-$ asociada a la recuperación de la mucosa (183). En estos casos, la elevación aislada de LIE gδ puede constituir una aproximación más adecuada para servir como apoyo al diagnóstico en función del resto de pruebas disponibles (181–183), aunque no existe un consenso sobre su eficacia diagnóstica. En aquellos que ya han iniciado una DSG, la determinación de los linfocitos γδ aislados es la más adecuada, ya que en este contexto la precisión diagnóstica del linfograma completo se ve claramente reducida debido a la normalización de los linfocitos $CD3^-$ asociada a la recuperación mucosa. Muy recientemente, la cuantificación de IL-2 en sangre total tras estimulación con péptidos inmunogénicos de gluten (WBAIL-2) se ha propuesto como prueba diagnóstica aplicable independientemente de la ingesta de gluten, si bien su rendimiento disminuye en ausencia del genotipo HLA-DQ2.5 (184).

El estudio del linfograma intraepitelial forma parte de la práctica clínica en España desde hace más de dos décadas, y desde 2018 su implementación se ha extendido a un mayor número de centros. Asimismo, algunos hospitales han incorporado el análisis de linfocitos T $CD8^+$ en sangre en el contexto de la provocación corta con gluten (3 días), como herramienta complementaria para el diagnóstico de EC.

III.5.5. Otras exploraciones y técnicas complementarias

III.5.5.1. Citometría de flujo de las biopsias duodenales: el linfograma intraepitelial

Un hallazgo inmunológico esencial en la EC activa es la expansión de los linfocitos T intraepiteliales, tanto LIE αβ como LIE gd. Sin embargo, mientras los niveles de LIE αβ revierten tras la retirada del gluten, los niveles de LIE gd persisten elevados durante mucho tiempo, siendo un hallazgo casi patognomónico del proceso celíaco (marcador característico, aunque no específico) (121). Coexistiendo en este nicho

intraepitelial se halla otra población linfoide que no expresa en su superficie celular el receptor específico del linfocito T, la subpoblación LIE CD3$^-$, que reduce considerablemente su número en las fases activas de la enfermedad y que se recupera progresivamente tras retirar el gluten de la dieta (marcador de integridad de la mucosa). El análisis por citometría de flujo del compartimento linfoide intraepitelial, denominado "linfograma intraepitelial" (185,186), permite identificar y cuantificar distintos perfiles de estas subpoblaciones linfoides, como una huella del proceso inmunológico subyacente guiado por el gluten. Se reconoce la existencia de un perfil de linfograma celíaco completo (aumento de LIE gd y disminución concomitante de LIE CD3$^-$) que caracteriza a las formas activas de la enfermedad y que muestra una elevada precisión diagnóstica para EC (especificidad próxima al 100% y sensibilidad en torno al 80-90%). También podemos encontrar un perfil de linfograma parcial (aumento LIE gd aislado, con normalización de los CD3$^-$) que identifica mayormente a las formas potenciales de EC, con lesiones histológicas mínimas, y a los pacientes en DSG, pero con una menor exactitud diagnóstica (182,187). Un perfil de linfograma claramente no celíaco (LIE gd en rango <10% y CD3$^-$ presentes en >10%) prácticamente excluye la EC, siendo muy útil en el diagnóstico diferencial con otras enteropatías (ver ejemplos en Figura 2).

A día de hoy, los límites de los valores de LIE gd y CD3$^-$ no están completamente consensuados, pueden ser más o menos estrictos dependiendo de si se prima la sensibilidad o la especificidad. Tampoco existe consenso en la interpretación de los parámetros obtenidos, pero sí hay un reconocimiento unánime de la utilidad diagnóstica del método (188–190).

El linfograma es una técnica complementaria de utilidad no solo en el diagnóstico de EC sino también en la monitorización de la historia natural de la enfermedad, incluso en las formas menos convencionales de la misma (EC sin atrofia Marsh I-II, ECSN, DSG) (183,191–193).

Por otro lado, la citometría de flujo de la biopsia duodenal es la herramienta de elección para identificar las poblaciones linfoides aberrantes que caracterizan la EC refractaria (ECR) tipo 2 (126,194) (ver Apartado III.11).

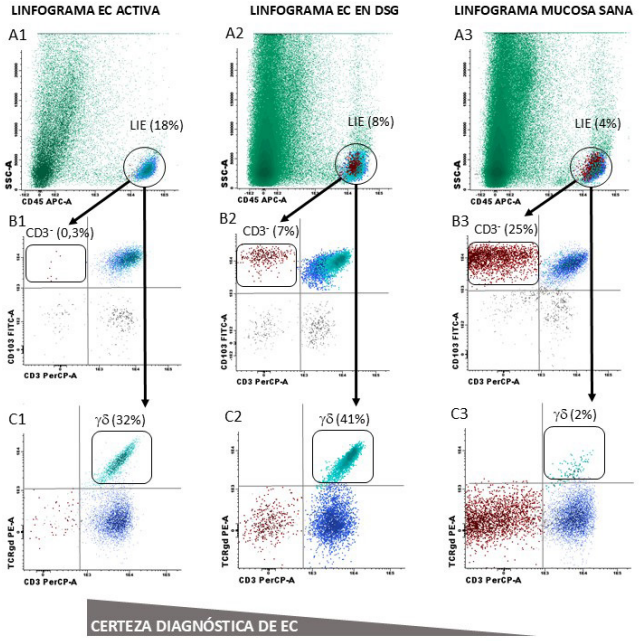


Figura 2. Linfograma intraepitelial como herramienta diagnóstica en la EC

Paneles A1-A2-A3: la región LIE selecciona la población de linfocitos intraepiteliales del resto de la celularidad epitelial, de acuerdo con la expresión del marcador pan-leucocitario CD45+.

Paneles B1-B2-B3: la región LIE CD3s- selecciona la subpoblación de linfocitos de localización intraepitelial (CD103+) que no expresan receptor de linfocito T (CD3-) y cuantifica su densidad respecto al total de LIE.

Paneles C1-C2-C3: la región LIE gd selecciona la subpoblación de linfocitos que expresan receptor de linfocito T (CD3+) tipo gd y cuantifica su densidad respecto al total de LIE.

EC: Enfermedad celíaca; DSG: Dieta sin gluten

Fuente: Camarero et a. 2021 (181).

III.5.5.2. Test de IL-2 y determinación de linfocitos T CD8+ activados de direccionamiento intestinal

La determinación de IL-2 en plasma o suero y el estudio de linfocitos T $CD8^+$ en sangre periférica permiten diagnosticar la EC en pacientes que han iniciado una DSG, tras una provocación con gluten de tan solo 1 o 3 días. En ambos casos, se recomienda la ingesta de 10 g de gluten para aumentar la sensibilidad de estas pruebas (178). Dicha sensibilidad depende, además, de la correcta adherencia a la DSG, por lo que es aconsejable que vayan precedidas de la determinación de GIP en orina o heces (179).

La determinación de IL-2 en muestras de plasma o suero requiere recoger una muestra basal, previamente a la ingesta de gluten, y una segunda muestra a las 4 horas del consumo de una única dosis de gluten. En ambas muestras se cuantifica la IL-2 mediante un equipo de alta sensibilidad, debido a la baja concentración en sangre de la IL-2. La escasa disponibilidad de estos equipos supone una limitación. La sensibilidad descrita para el diagnóstico varía entre 73-100% y la especificidad entre 83-100% (171,178,179,195).

El estudio de linfocitos T $CD8^+$ emplea sangre periférica, caracterizando estas células mediante marcadores de activación y migración hacia el epitelio intestinal utilizando citometría de flujo. Los pacientes consumen gluten durante 3 días consecutivos. Se recoge una muestra basal, antes de la provocación, y una segunda muestra a los seis días del comienzo de esta. Se han descrito valores de sensibilidad del 88-97% y de especificidad del 95-100% (179,191). Las muestras de sangre se pueden procesar inmediatamente tras su recogida o dentro de las 24 horas posteriores, lo que permite su envío a un laboratorio externo para su análisis.

La precisión diagnóstica alcanzada, junto con la menor complejidad técnica y el menor volumen de sangre requerido, han situado a estas dos metodologías por delante de otras previamente descritas, como el ELISPOT y los tetrámeros (178,191).

Recientemente se ha descrito la utilidad diagnóstica de la determinación de IL-2 en sangre completa sin necesidad de provocación con gluten. Se recoge una muestra de sangre completa, que se incuba con una mezcla de péptidos sintéticos que incluyen los principales epítopos que activan los linfocitos T $CD4^+$ específicos de gluten, y se cuantifica la IL-2 antes y después de la incubación. El estudio indica una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95% en individuos con HLA DQ2.5, mientras que la sensibilidad disminuye al 56 % en pacientes con HLA DQ8 (184). Además, conserva la limitación derivada de la necesidad de un equipo de alta sensibilidad para cuantificar la IL-2.

III.5.5.3._Entero-resonancia magnética (entero-RM)

Esta técnica no tiene aplicación para el diagnóstico de la EC en niños, por lo que su uso queda reservado para adultos con sospecha de ECR, permitiendo diferenciar entre la ECR tipo 1 y la ECR tipo 2. Esta técnica radiológica tiene una precisión diagnóstica del 95% para detectar neoplasias de intestino delgado, lo que demuestra su utilidad en el diagnóstico de la EC que cursa con complicaciones (196,197).

III.5.5.4._Depósitos subepiteliales de IgA antitransglutaminasa tisular tipo (TG2)

En pacientes con EC no tratada, es posible detectar depósitos subepiteliales de IgA anti-TG2 localizados en las vellosidades, las criptas y la zona perivascular de la lámina propia. La determinación de estos depósitos ha mostrado tener una sensibilidad y especificidad del 100% y 82%, respectivamente, para el diagnóstico de EC (198,199). Cabe destacar que estos depósitos pueden detectarse en pacientes con anticuerpos anti-EmA positivos y sin atrofia de vellosidades, e incluso en pacientes con serología negativa y lesiones tipo Marsh 1 a 3. Por tanto, su detección puede ser útil para el diagnóstico de la ECP en la ECSN y los que han iniciado la exclusión dietética sin un diagnóstico firme. La presencia de estos depósitos refuerza el diagnóstico de EC en casos dudosos. Esta técnica tiene el inconveniente de ser compleja y laboriosa, además, requiere inmunofluorescencia o inmunohistoquímica avanzada, con secciones de biopsia fresca o congelada (no parafinada), equipos de microscopía de fluorescencia y personal entrenado en la lectura de patrones específicos. Además, los estándares no son homogéneos entre laboratorios, de ahí que su uso no esté generalizado en la mayoría de los centros. Se puede aducir como ventaja la posibilidad de utilizar muestras congeladas, no precisando su realización con material en fresco inmediatamente tras la toma de la muestra.

III.6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EC es sencillo cuando los cambios morfológicos observados en la mucosa duodenal se acompañan de una serología positiva. Su elevado valor predictivo positivo permite evitar una evaluación más profunda en la mayoría de los casos. La respuesta a la DSG también supone un fuerte apoyo al diagnóstico. Algunos escenarios, sin embargo, comportan una especial dificultad (Tabla 5):

1. **Condiciones clínicas distintas de la EC asociadas a malabsorción y esteatorrea**, tales como la insuficiencia pancreática exocrina, la malabsorción de sales biliares, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO, por sus siglas en inglés), la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis microscópica. Estas entidades pueden coincidir en la persona con EC, contribuyendo a explicar la persistencia de los síntomas tras haber retirado el gluten de la dieta (ver Apartado III.10), pero también pueden presentarse de forma independiente. Por ello es importante tenerlas en cuenta para hacer un adecuado diagnóstico diferencial. La colitis microscópica incide con mayor frecuencia entre las personas con EC y debe ser igualmente considerada en el paciente que no responde a la DSG (200,201).

2. **AV seronegativa**. La presencia de AV no es patognomónica de la EC y este hecho debe ser tenido muy en cuenta, especialmente en las formas seronegativas (202), aun cuando el resultado del test genético sea positivo (ya que el HLA DQ2.5, 2.2 y/o DQ8 está presente hasta en el 40% de la población). En la mayoría de los casos, un patólogo experto reconocerá los rasgos morfológicos que definen la presencia de otras enfermedades que cursan con AV (203). En otros casos, puede haber un solapamiento tanto en la expresión sintomática como en el espectro de lesiones morfológicas que imitan a las observadas en la EC, lo que añade dificultad al diagnóstico (204,205). La presente edición dedica un apartado específico a la ECSN, incluyendo su definición, patrones fenotípicos, diagnóstico diferencial y algoritmo de diagnóstico (ver Apartado III.7.4).

3. **Enteritis linfocítica seronegativa**. Ante la presencia de esta forma y una clara respuesta a la retirada del gluten de la dieta, es difícil diferenciar entre la EC y la sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca (SG(T)NC), ya que a menudo comparten patrones de presentación clínica similares (dolor y distensión abdominal posprandial, flatulencia, cambios frecuentes en el ritmo intestinal y síntomas extradigestivos). Ambas deben, además, distinguirse de otras entidades que también comparten estos síntomas, como el SII, la intolerancia a azúcares y el SIBO (ver Apartado III.6.1). El problema se agrava cuando el paciente ha tomado la decisión de retirar el gluten de su dieta habitual, sin haber sido sometido a una evaluación médica. Tales casos, añaden la dificultad de un posible falso negativo en los resultados de la serología y/o la presencia de lesiones histológicas atenuadas o ausentes. El empleo de técnicas avanzadas como la demostración de un linfograma celíaco obtenido por citometría de flujo realizada sobre muestras de mucosa duodenal o de depósitos de IgA anti-TG2 subepiteliales en la mucosa intestinal (menor disponibilidad en nuestro país) (206,207), pueden ser de valiosa ayuda para confirmar la EC (181,191,193,208–210). Si no se dispone de estas técnicas, un diagnóstico de EC, especialmente en pacientes con lesiones histológicas de bajo grado (Marsh 1) es controvertido y requiere la demostración de la regresión de la enteropatía un tiempo después de haber iniciado la DSG, su reaparición tras una prueba de provocación y una respuesta clínica inequívoca (211).

4. **EC en el anciano**. Este grupo etario plantea una dificultad especial cuando la serología es negativa. Las personas mayores presentan un riesgo incrementado de AV debida a la toma de ARA-II, especialmente olmesartán (212,213), y de SIBO, cuya implicación en la aparición de enteropatía ha sido cuestionada en el Consenso de París (205). Numerosos factores influyen en la disbiosis del anciano, incluyendo la propia inmunosenescencia, la hipoclorhidria secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica o a la toma de antisecretores, el empleo frecuente de antibióticos y un fallo en la función de barrido (aclaramiento) intestinal de bacterias debida a neuronitis de los plexos de Meissner y Aüerbach, frecuente en la diabetes avanzada o la enfermedad de Parkinson. Algunos pacientes han presentado previamente un episodio de gastroenteritis vírica que contribuye a generar disbiosis, lesiones en la mucosa intestinal y déficit de disacaridasas que contribuyen a prolongar la diarrea (214–217). Un ciclo terapéutico con antibióticos no absorbibles como rifaximina, acompañada o no de probióticos o prebióticos, a menudo alivia la sintomatología de estos pacientes al reducir la carga de bacterias gramnegativas productoras de gas y distensión abdominal, evitando con ello investigaciones tediosas y desorbitado gasto (218). Algunos pacientes ancianos con AV son verdaderos pacientes con EC que han podido permanecer si-

lentes durante años (219,220). La determinación del linfograma intraepitelial puede servir como apoyo al diagnóstico en estos pacientes, aunque hay que tener en cuenta que se ha descrito que el porcentaje de LIE gd puede experimentar un ligero descenso a partir de los 70 años (221).

III.6.1. Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca

La SG(T)NC se aplica a aquellas personas que presentan un conjunto de síntomas intestinales o extraintestinales relacionados con la ingesta de alimentos con gluten o trigo que responden claramente a su retirada de la dieta, reapareciendo rápidamente tras su reintroducción, habiéndose excluido para su diagnóstico la EC y la alergia al trigo (222,223). A diferencia de estas últimas, se desconoce la fisiopatología y no se dispone de biomarcadores específicos.

En las últimas décadas, se ha observado un incremento en el número de personas que excluyen el gluten de su dieta sin una evaluación médica previa. Esta decisión suele basarse en que la persona asocia una serie de molestias, especialmente digestivas, al consumo de gluten, las cuales mejoran o revierten tras su exclusión y reaparecen al reanudar el consumo (224–230). Por este motivo, en los últimos años se han promovido tres conferencias de consenso en el Reino Unido (231), Alemania (232) e Italia (233), donde se han definido las características clínicas de este síndrome de SG(T)NC y su proceso diagnóstico. A continuación, se describe brevemente el estado actual del conocimiento en este campo:

1. La prevalencia de la SG(T)NC se desconoce en gran medida debido a la ausencia de biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico certero. Un meta-análisis reciente incluyendo casi 49.500 pacientes de 16 países encontró una prevalencia de SG(T)NC referida por el propio paciente de aproximadamente el 10% (234). Se encontraron grandes diferencias entre países, con los datos más bajos en Chile y El Salvador (0,7 y 1%, respectivamente) y los más elevados en Arabia Saudí y Reino Unido (35,8 y 22,8%, respectivamente). Se incluyeron 25 estudios, solo dos con datos pediátricos, sin encontrar diferencias significativas al considerar ambos grupos por separado. Sí se observaron diferencias significativas por sexo, con una prevalencia referida aproximadamente el doble en mujeres que en hombres. Es mucho menos frecuente en la edad pediátrica (233) y claramente más frecuente en la mujer frente al varón (5:1) (231,235).

2. El término «sensibilidad al gluten no celíaca» es probablemente engañoso, dado que no es seguro que sea el gluten el desencadenante de los síntomas en estos pacientes. El análisis de los resultados de 10 estudios que han analizado los efectos del gluten sobre los síntomas en un diseño doble-ciego y controlado sobre una población de 1.312 adultos muestran que el gluten solo fue responsable de los síntomas en aproximadamente el 16% de los pacientes (236), en tanto que un metaanálisis más reciente sitúa esta cifra en el 30% (con gran heterogeneidad entre los estudios, 7-77%) (237,238). Como solo un subgrupo de personas muestra respuestas específicas al gluten se sugiere que los alimentos que contienen FODMAP y el efecto nocebo contribuyen significativamente a la generación de síntomas (239,240).

3. Entre un 2-4% del contenido proteico del trigo está constituido por inhibidores de alfa-amilasa-tripsina (ATI), habiéndose identificado hasta 17 especies diferentes en las variedades modernas de trigo. Estudios experimentales han demostrado que los ATI son potentes activadores de varias células inmunitarias tales como macrófagos y células dendríticas a través de receptores Toll-like 4 (TLR-4) (una familia de proteínas transmembrana que reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos) y de células mieloides de los nódulos linfáticos del mesenterio. La ingestión de elevadas concentraciones de ATI contenidos en el grano de trigo provoca inflamación por este mecanismo (241–244). La aglutinina del germen del trigo es un pesticida natural que funciona como proteína ligada a carbohidratos capaz de inhibir la reparación de las células epiteliales, a la vez que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias provocando síntomas gastrointestinales (245,246). Finalmente, los carbohidratos fermentables (FODMAP) son causa de síntomas tales como distensión abdominal y diarrea osmótica, y están presentes en muchos productos alimentarios que contienen fructanos, tales como el trigo (247–250). Por todo ello, actualmente se considera que el término «sensibilidad al gluten no celíaca» debería ser sustituido por el de «sensibilidad al gluten/trigo no celíaca», ya que el gluten no es el responsable de los síntomas en todos los casos (233,251,252).

4. En la patogenia de la SG(T)NC influyen tanto alteraciones de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa que producen alteraciones en la barrera epitelial y la permeabilidad de la mucosa intestinal. Ello favorece la translocación de bacterias y antígenos de la dieta contribuyendo a configurar un escenario de inflamación local y sistémica (de ahí la elevada prevalencia de manifestaciones extraintestinales) (253–257). Fenómenos de disbiosis ligados al estilo de vida occidental (estrés, vida sedentaria, consumo de alimentos procesados, abuso de antibióticos) probablemente juegan un papel coadyuvante en la patogénesis de este trastorno contribuyendo a la inflamación (258–263).

5. Clínicamente la SG(T)NC se caracteriza por un conjunto de síntomas digestivos y extradigestivos que aparecen pocas horas después de la ingestión de gluten/trigo (253). Los síntomas digestivos se solapan con los del SII e incluyen dispepsia, distensión y dolor abdominal (80%) y alteraciones en el hábito intestinal, tanto diarrea como estreñimiento (50%) (264–266). Una elevada proporción de pacientes manifiestan intolerancia a la lactosa y, en menor grado, a la fructosa (235). Un porcentaje menor de pacientes (30-50%) presentan otras manifestaciones gastrointestinales como pirosis, vómitos, aerofagia y estomatitis aftosa (232,235). Entre los síntomas extradigestivos más frecuentes se incluyen manifestaciones neurológicas (30-50%) tales como cefalea, ansiedad, "niebla mental" (falta de concentración, reducción del nivel de alerta, lentitud ideatoria, alteraciones en la memoria) (267), y entumecimiento en las extremidades, así como artromialgias y síntomas similares a la fibromialgia. Es frecuente, asimismo, observar dermatitis y *rash* cutáneo (30%). Hasta un 80% de los casos refieren astenia, debilidad y alteraciones del ánimo (ansiedad o depresión) que pueden llegar a requerir tratamiento farmacológico (235).

   Una revisión sistemática de la literatura demuestra alteraciones de laboratorio sugestivas de malabsorción, incluyendo niveles bajos de ferritina (16-23%), vitamina D (11-16%) y déficit de folato (7-11%) (224,235,268,269). Igualmente, se han descrito casos de osteopenia (270). Cabe destacar que una proporción de pacientes con SG(T)NC presentan antecedentes familiares de EC (224,235,251,270).

6. El proceso diagnóstico de la SG(T)NC es complejo y deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones (ver Figura 3) (232):

- Los criterios de Salerno (233) proponen una rigurosa provocación doble-ciego como patrón oro. Pero este proceso es complejo de llevar a cabo y por esta razón se propone un algoritmo con tres fases. En la fase 1 se establece la sospecha, valorando las pautas de alimentación, los síntomas y los signos de alarma. En la segunda fase se descartan otros diagnósticos relacionados con la ingesta de gluten (EC y alergia al trigo medidas por IgE) y, finalmente, en la fase 3 se realiza una valoración dietética, confirmando la mejora de los síntomas tras la retirada del gluten y su recaída con la reintroducción (223).

- Se debe descartar la presencia de EC mediante las correspondientes investigaciones serológicas y el estudio histológico de la mucosa duodenal (la presencia de AV excluye el diagnóstico), así como la alergia al trigo (IgE sérica y pruebas cutáneas negativas). Para los pacientes que habían retirado el gluten de la dieta puede ser útil realizar el estudio genético HLA e indicar biopsia duodenal únicamente en los casos positivos, ya que el valor predictivo negativo del test genético se aproxima al 100%. Los casos positivos requerirían una prueba de provocación con gluten durante al menos 2 semanas (idealmente 4-6) antes de proceder con las investigaciones serológicas y el estudio histológico (ver algoritmo al final). Nótese que, a diferencia de la EC, la prevalencia de HLA DQ2 o DQ8 entre la población de pacientes con SG(T)NC es de alrededor del 50% (224,253,254,269,271), comparados con un 30-40% en población general.

- Se debe verificar la regresión de los síntomas tras la retirada del gluten de la dieta. Para ello resulta de utilidad una ponderación objetiva de la magnitud de los síntomas de acuerdo con la escala de síntomas gastrointestinales (GSRS) modificada, que incluye además un listado de síntomas extraintestinales (232).

- Se deben reproducir los síntomas tras la reintroducción de gluten en la dieta mediante una prueba de provocación doble-ciego controlada, basada en la administración de gluten *versus* placebo durante una semana y, posteriormente, tras una semana de lavado, repetir la provocación mediante la administración de placebo *versus* gluten.

- Se han propuesto numerosos biomarcadores potenciales para identificar pacientes con SG(T)NC; entre ellos, la presencia de anticuerpos antigliadina de tipo IgG (272,273) o IgM (257). Otros biomarcadores que se han estudiado son los siguientes: a) células mononucleares de sangre periférica estimuladas con extracto de trigo (274); b) Densidad de mastocitos en la mucosa duodenal; c) Medición de proteínas

séricas como sCD14 (niveles de CD4 soluble), proteínas ligadas a lipopolisacáridos (LPS) y/o niveles circulantes de FABP2 (indicador de disrupción de la barrera epitelial y de translocación bacteriana en la mucosa intestinal); d) Zonulina (indicador de permeabilidad intestinal) (275).

7. El tratamiento de la SG(T)NC se fundamenta, al igual que en la EC, en seguir una DSG teniendo en cuenta los siguientes postulados y recomendaciones:

- Algunos pacientes que se adhieren bien a la DSG pueden presentar exacerbación de los síntomas cuando consumen aditivos químicos, como glutamatos, sulfatos y nitratos, que desencadenan síntomas similares al SII (276,277).
- Los efectos de ingestas accidentales de pequeñas cantidades de gluten o los efectos de la contaminación cruzada no han sido bien establecidos en esta población, y, de hecho, es muy probable que exista una notable variabilidad individual en la sensibilidad a los alimentos que contienen gluten o trigo (278). La cantidad óptima de restricción de gluten o trigo sigue sin estar clara. Esta incertidumbre tiene implicaciones prácticas, ya que menor sensibilidad podría mejorar la flexibilidad dietética al permitir el consumo de productos con trazas de gluten. La evidencia sugiere que algunas personas con SG(T)NC experimentan menos síntomas con ciertas variedades de trigo (239). Sin embargo, estas diferencias podrían explicarse por el bajo contenido de fructanos en variedades de trigo antiguas como la espelta, lo que respalda aún más el papel de los alimentos FODMAP en la generación de síntomas.
- La probabilidad de que los pacientes con SG(T)NC dejen de experimentar síntomas ante el consumo de gluten o trigo con el paso del tiempo es un aspecto que requiere de estudios bien diseñados. Hasta el momento, la mayoría de los pacientes en quienes se ha reintroducido el gluten pasados 2 años desde su supresión, presentan una recidiva sintomática (231,232,236,277,279,280).
- La valoración nutricional merece una consideración cuidadosa yes particularmente relevante dado que los pacientes con SG(T)NC a menudo presentan múltiples desencadenantes alimentarios además del gluten, lo que potencialmente conduce a dietas más restrictivas. Un dietista experto puede ofrecer un asesoramiento adecuado (223).

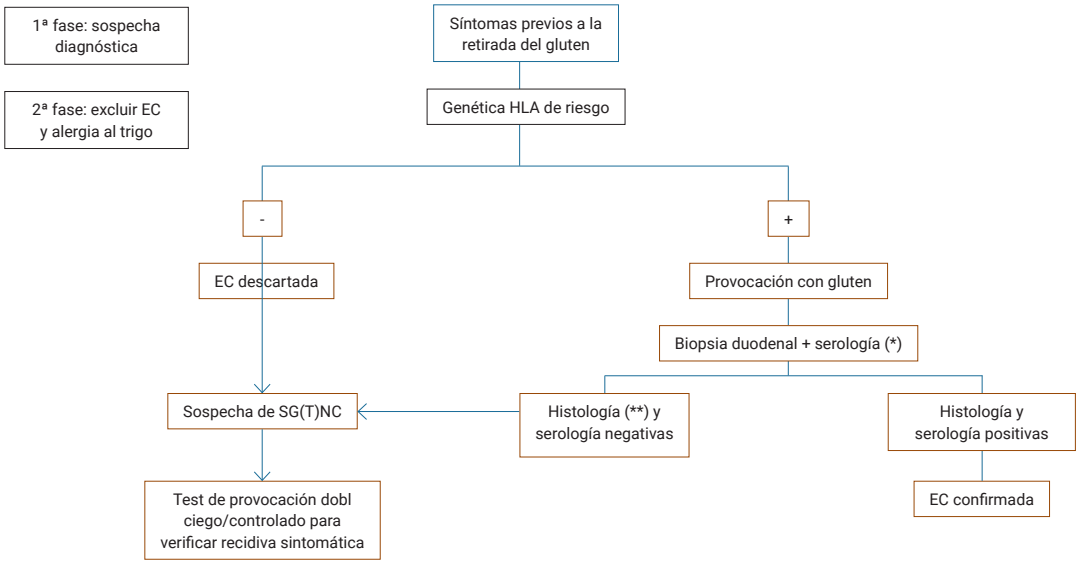


Figura 3. Algoritmo de actuación ante sospecha de SG(T)NC en pacientes que evitan el gluten sin una evaluación médica previa

** Anti-TG2/anti-EmA IgA.*

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

EC: Enfermedad celíaca; HLA: Antígeno leucocitario humano (del inglés, human leukocyte antigen); SG(T)NC: Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca.

Fuente: Catassi et al. 2015 (233) y Volta et al. 2017 (277).

III.7. Clasificación

La EC es una entidad compleja que requiere una terminología homogénea para facilitar su adecuada comprensión y estandarización en el ámbito científico. Actualmente, basándose en las definiciones establecidas por el consenso de Oslo (222), junto con los hallazgos de investigaciones posteriores, es posible establecer una terminología para referirse a los diferentes fenotipos de la enfermedad. En este marco, la literatura distingue varias formas de presentación o subtipos: EC con atrofia vellositaria y serología positiva (en adelante denominada EC seropositiva para efectos de clasificación), ECP, EC ultracorta y ECSN.

III.7.1. Enfermedad celíaca seropositiva

La EC seropositiva (ECSP) representa la forma de presentación más frecuente de la EC. Se caracteriza por la presencia de serología positiva junto con atrofia vellositaria (≥ Marsh 3) o lesiones Marsh 2. En la mayoría de estos pacientes, el diagnóstico de certeza puede establecerse sin necesidad de realizar el genotipado HLA.

III.7.2. Enfermedad celíaca potencial

La ECP se caracteriza por la presencia de serología específica de EC positiva, genética HLA compatible y una mucosa intestinal con arquitectura normal o solo con aumento de LIE (Marsh 0-1) (281). Comprende un grupo de pacientes muy heterogéneo que pueden presentar o no signos y síntomas sugestivos de EC, y no necesariamente es el primer paso para el desarrollo de la EC.

La indicación de una DSG en pacientes con ECP es un tema controvertido, sin embargo, puede ser beneficiosa en aquellos que presentan signos o síntomas claramente atribuibles al gluten. De hecho, el 88% de las personas con ECP (incluyendo tanto niños como adultos) que siguieron una DSG indicaron una mejoría sintomática (282). Por tanto, el principal determinante para prescribir una DSG es la presencia de síntomas o signos claramente relacionados con el gluten (283).

Antes de establecer el diagnóstico de ECP, es imprescindible descartar otras causas de serología positiva, confirmar que el paciente no había reducido el consumo de gluten en el momento de la gastroscopia y que las biopsias sean revisadas por un patólogo experto, considerando incluso repetirlas en el caso de adultos con alta sospecha, debido a la afectación parcheada del daño intestinal. Una vez confirmado el diagnóstico de ECP, si el paciente permanece asintomático y sin signos atribuibles al consumo de gluten, se recomienda mantener una dieta libre y realizar un seguimiento periódico con controles serológicos cada 6-12 meses. Ante un aumento marcado de los títulos de anticuerpos o la aparición de signos o síntomas, debe plantearse la repetición de la endoscopia con toma de nuevas biopsias (126). Aunque en la mayoría de pacientes que mantienen el consumo de gluten no se observan alteraciones del estado nutricional ni en la aparición de otras enfermedades autoinmunes a largo plazo (284), la vigilancia de los síntomas, estado nutricional, serología y salud mineral ósea permite detectar a los pacientes que pueden evolucionar a EC (285).

Mantener el consumo de gluten ofrece una oportunidad única para evaluar la historia natural de la EC y la progresión del daño tisular. El mayor estudio realizado en pacientes pediátricos muestra que, tras 12 años, solo el 40% de los pacientes progresa a AV, con negativización de anticuerpos en el 30%, mientras que el resto mantiene el estado de ECP (286). Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2024 muestra tasas de progresión del 39% en adultos (282).

Se ha planteado la posibilidad de estratificar el riesgo individual de evolucionar a EC en función de determinadas variables, siendo el aumento de LIE gδ, la mayor edad en el momento del diagnóstico y un mayor título de anticuerpos los factores que más se han relacionado con la progresión a EC (286). Se están estudiando biomarcadores que ayuden a predecir qué pacientes con ECP tienen mayor riesgo de progresar a EC (287), lo que en un futuro facilitará la decisión de retirar o no el gluten a estos pacientes.

III.7.3. Enfermedad celíaca ultracorta

La EC ultracorta (ECUC) es un subtipo de EC definida por la presencia de AV exclusivamente en el bulbo duodenal, mientras el duodeno distal permanece sin alteraciones. Representa aproximadamente el 5,5%

de las personas con EC (288) y es una forma diferenciada dentro del espectro de la enfermedad, con características epidemiológicas, genéticas, serológicas y clínicas propias, diferentes a las descritas en las personas con ECSP. Las personas con ECUC suelen ser más jóvenes y se ha descrito una menor frecuencia del haplotipo HLA-DQ2.5, niveles más bajos de anticuerpos específicos y una menor prevalencia de manifestaciones extraintestinales, principalmente anemia ferropénica. No obstante, la sintomatología digestiva es similar a la de las personas con ECSP. En ambos casos se observa una respuesta favorable a la DSG, con reducciones similares en los títulos de anticuerpos y mejoría clínica de los síntomas (288,289). Estas características diferenciales podrían deberse a un menor consumo de gluten por parte de los pacientes o a que la ECUC represente una forma incipiente o menos agresiva de la patología (289).

A pesar de la evidencia que respalda la existencia de la ECUC y de la recomendación unánime de realizar biopsias de bulbo para el estudio de la EC (13,126), en tan solo el 40% de las endoscopias realizadas por sospecha de EC se toman biopsias del bulbo (290), contribuyendo al infradiagnóstico de la ECUC. Se ha demostrado que la inclusión sistemática de biopsias del bulbo duodenal aumentaría el rendimiento diagnóstico de la EC en un 4 % en niños y hasta un 8% en adultos (291).

III.7.4. Enfermedad celíaca seronegativa

La ECSN se define por la presencia de una enteropatía compatible con EC en pacientes que no han dejado de tomar gluten, presentan una genética compatible y no muestran autoanticuerpos (seronegativos). El diagnóstico requiere la resolución de los síntomas y de las lesiones después de un año de DSG (292). La mayoría de los expertos excluyen a las personas con Marsh 1, salvo que cumplan criterios estrictos.

La prevalencia de la ECSN se estima entre el 1,8 al 2,7% (media 2,4%), datos que podrían no ser reales, ya que en los niños con serología negativa, rara vez se indica una biopsia duodenal y entre los adultos, es común que solo se deriven aquellos casos con malabsorción grave (293,294).

Diferencias fenotípicas con la EC seropositiva

Se ha informado que los pacientes con ECSN presentan una mayor frecuencia de formas clásicas (220-222), predominio masculino (221-222), edad de presentación más avanzada (220,222), enteropatía más grave (220) y peor pronóstico (217, 220, 222). Estos datos pueden estar sesgados por el carácter retrospectivo y no controlado de la mayoría de los estudios, y no han sido confirmados por otros estudios (170,195,217,218,223,224).

Protocolo de diagnóstico

El diagnóstico de la ECSN debería cumplir rigurosamente los siguientes postulados:

1. El punto de partida debe ser una sospecha clínica bien fundada. Para evitar el colapso de las Unidades de Endoscopia los pacientes con un patrón de presentación no clásico (p. ej., síntomas compatibles con un síndrome de intestino irritable) deberían reunir otras condiciones (p. ej., antecedentes familiares de primer grado de EC bien documentada, enfermedad autoinmune concomitante, déficit de hierro no explicable o un claro alivio sintomático tras la retirada empírica del gluten).

2. Asegurarse de que las biopsias se obtuvieron mientras el paciente mantenía el gluten en la dieta (294).

3. Verificar que el paciente tenga genética HLA compatible. Su ausencia posee un valor predictivo negativo muy elevado y excluye prácticamente el diagnóstico.

4. En todos los casos deberían excluirse otras entidades causantes de AV. Debe recordarse que solo un 30% de las personas con AV seronegativa (AVSN) presenta EC (Tabla 5).

5. Ofrecer al paciente una DSG y verificar la respuesta sintomática e histológica, al menos un año después (13,178,204,205,295–297).

6. Monitorizar la correcta adherencia a la DSG, con la colaboración de un dietista-nutricionista con experiencia y métodos fiables para la detección de transgresiones, como la determinación de GIP en heces u orina (298–306).

7. La ausencia de mejoría histológica tras una DSG estricta no excluye totalmente el diagnóstico, ya que existen respondedores lentos. Este aspecto se debe tener en cuenta antes de considerar otra causa de enteropatía diferente a la EC o el desarrollo de una EC refractaria.

8. La persistencia de síntomas en un paciente que ha resuelto la enteropatía permite suponer la existencia de una enfermedad concomitante que debe ser investigada y tratada (ver Apartado III.11: Enfermedad celíaca no respondedora).

Aunque la ECSN representa la causa más frecuente de AVSN, la mayoría de estas obedecen a una causa distinta (292,296,307). El diagnóstico diferencial puede no ser sencillo debido al solapamiento de las lesiones y su carácter inespecífico. Tal es el caso de las AV inducidas por determinados fármacos e infecciones, alergias alimentarias, el esprúe tropical y la propia AV idiopática (292). La dermatitis herpetiforme puede cursar con serología negativa y algunos casos muestran AV. El examen de las muestras duodenales por un patólogo experto puede identificar rasgos morfológicos que ayudan a diferenciar la EC de otras causas de AV (238,249,250).

Para el despistaje de otras formas de AVSN se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Se han descrito casos de AV relacionados con olmesartán, otros ARA-II, inmunosupresores e inhibidores del punto de control inmunitario (205,292,308).

2. Se debe recabar información sobre viajes a zonas endémicas de tuberculosis o parasitosis, así como hábitos de riesgo para la infección por el VIH. La presencia de *Giardia lamblia* puede demostrarse mediante la determinación del antígeno en las heces, en el jugo duodenal o mediante su visualización en la mucosa duodenal (310,311).

3. Un 25% de las dermatitis herpetiformes cursan con serología negativa. La prueba más fiable es la detección de depósitos granulares de IgA por inmunofluorescencia directa en la piel (205).

4. La determinación de anticuerpos anti-enterocito (IgG e IgA), de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, y la serología para VIH-1 y VIH-2 pueden ser de ayuda para excluir enteropatía autoinmune, la inmunodeficiencia variable común e infección por el VIH, respectivamente (307,312,313).

5. El patólogo debe realizar una búsqueda activa de otras enfermedades, como la enfermedad de Crohn, el esprúe colágeno, el linfoma de bajo grado de células T CD4+ así como la presencia de bacilos compatibles con Helicobacter pylori (314). En el caso de la enfermedad de Crohn, la lesión histológica es inespecífica, siendo el clínico quien debe realizar el diagnóstico diferencial con toda la información clínica, biológica, radiológica e histopatológica.

6. La EC debe ser tenida muy en cuenta entre las personas con síndrome de Down que presentan AV, incluso si son seronegativas (315).

7. Existen casos de AVSN de origen idiopático que resultan difíciles de distinguir de los de personas con una verdadera ECSN, especialmente cuando son portadores de una genética compatible (205,292).

Algunos pacientes con esprúe idiopático presentan una regresión espontánea de la enteropatía, sin realizar ninguna dieta (205). Este hecho añade incertidumbre y preocupación sobre la verdadera naturaleza de la lesión, si el paciente había retirado el gluten de la dieta. En este punto, la realización de un linfograma intraepitelial cuando se tomaron las primeras biopsias puede ser de gran ayuda, ya que un resultado negativo hace poco verosímil el diagnóstico de ECSN (181,191,316). Otras herramientas avanzadas ya mencionadas como la medición de depósitos subepiteliales de IgA anti-TG2 pueden ayudar en el proceso diagnóstico. La Figura 4 muestra un algoritmo de diagnóstico de la ECSN.

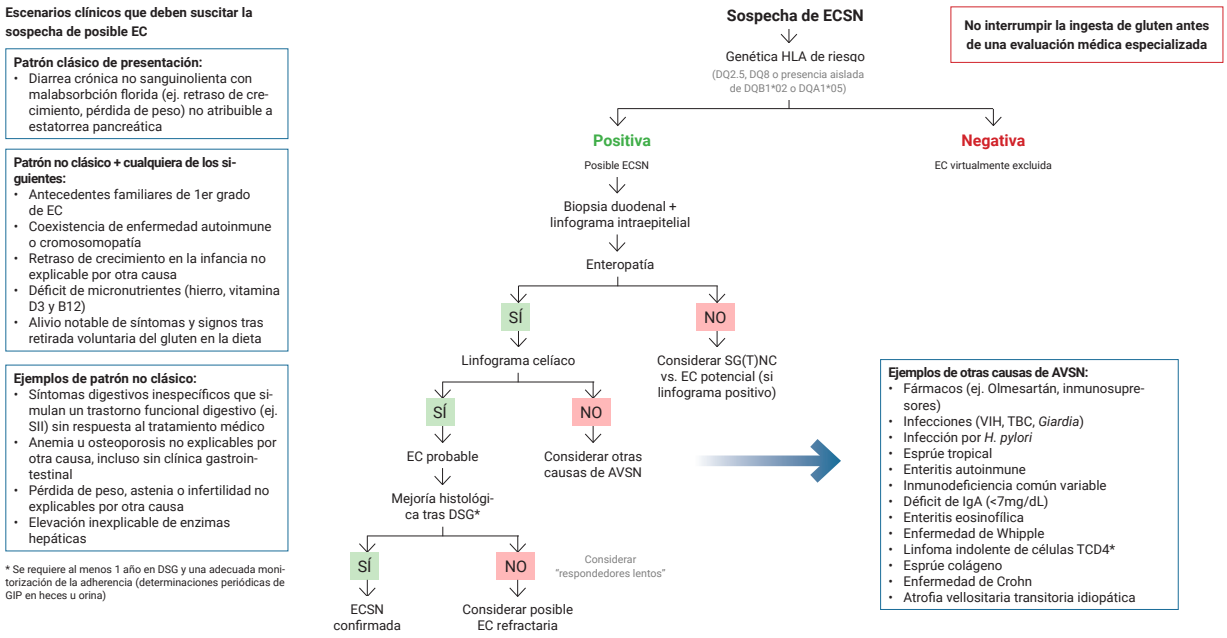


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico ante la sospecha de enfermedad celíaca seronegativa

AVSN: Atrofia vellositaria seronegativa; EC: Enfermedad celiaca; ECSN: Enfermedad celiaca seronegativa; DSG: Dieta sin gluten; SG(T)NC: Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca; SII: Síndrome de intestino irritable; TBC: Tuberculosis; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Observaciones: Las investigaciones para confirmar la presencia de una ECSN solo están justificadas en pacientes con una sospecha clínica bien fundada y un test genético positivo. Una sospecha clínica bien fundada no puede sustentarse en la presencia de cualquiera de los síntomas o signos que obligan a considerar un posible diagnóstico de EC, sino en la concurrencia de diversas variables cuya coexistencia justifica firmemente la sospecha (p. ej., en un paciente con criterios de Roma para el diagnóstico de SII subtipo diarrea, está justificada la petición de anti-TG2. Si la serología es negativa, solo está justificado el resto de las exploraciones si el paciente pertenece a un grupo de riesgo, a asocia otras variables como anemia y/o déficit de hierro, osteoporosis o infertilidad no explicables por otra causa o elevación inexplicable de enzimas hepáticas).

Fuente: Figura diseñada por Miguel Montoro. Dpto. de Medicina. Universidad de Zaragoza.

III.8. Tratamiento

III.8.1. Dieta sin gluten

A día de hoy, el único tratamiento eficaz para la EC consiste en llevar a cabo una DSG estricta y de por vida (317). Para conseguir una DSG, hay que excluir el trigo de la dieta, es decir, todas las especies *Triticum*, tales como el trigo duro, la espelta y el khorosan; el triticale (cereal obtenido por cruce de trigo y centeno); la cebada; el centeno o sus variedades híbridas y productos derivados. La mayoría de las personas con EC pueden incluir la avena en su dieta alimentaria sin que tenga efectos nocivos para su salud. En caso de decidir hacerlo, se deben emplear exclusivamente productos etiquetados como "sin gluten" (317). Se recomienda posponer su consumo al menos 6 meses tras el diagnóstico o hasta alcanzar la completa recuperación clínica y/o nutricional. Su introducción debe ser gradual para evaluar la tolerancia, con dosis iniciales de 20-25 g/día en niños y 50-70 g/día en adultos (peso seco) (318).

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

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

- Arroz, maíz, tapioca, mijo, sorgo, teff, trigo sarraceno, quinoa y amaranto (en grano, sin moler).
- Azúcar (excepto el azúcar glas que debe estar etiquetado como sin gluten), miel y edulcorantes.

- Carnes y vísceras frescas y congeladas, cecina, jamón serrano y jamón cocido de calidad extra.
- Frutas frescas, en almíbar y desecadas (a excepción de los higos secos y el coco deshidratado rallado, que pueden contener gluten).
- Frutos secos crudos (los tostados pueden contener gluten), con y sin cáscara.
- Grasas: aceite y mantequilla tradicional.
- Hortalizas, verduras y tubérculos frescos, congelados y en conserva al natural.
- Huevos.
- Café en grano o molido (a excepción del café en capsulas y el instantáneo que debe estar etiquetado como sin gluten para ser apto), infusiones (envasadas y con filtro), refrescos (naranja, limón, cola, etc.) y gaseosas.
- Leche y derivados: quesos, requesón, nata (más de 30% de grasa), yogures naturales y cuajada fresca.
- Legumbres secas y cocidas en conserva al natural. Precaución con las lentejas: si son en crudo, deben revisarse para retirar cualquier grano de trigo; si son cocidas y envasadas, se debe optar por aquellas etiquetadas como sin gluten.
- Pescados y mariscos frescos y congelados sin rebozar, en conserva al natural o en aceite.
- Sal, vinagre de vino, especias en rama, en grano o en hebra, siempre envasadas (no molidas).
- Vinos y bebidas espumosas.
- Zumos naturales de fruta.

Los productos manufacturados como salsas, caldos preparados, helados, embutidos, golosinas, postres, etc., aunque en origen partan de ingredientes sin gluten, siempre conllevan un riesgo, ya que en su proceso de fabricación se puede producir un contacto cruzado accidental con otros ingredientes que contienen gluten, al compartir las líneas de producción o de embalaje, entre otras. Por ello, es fundamental que el paciente con EC se acostumbre a revisar el listado de ingredientes y la composición nutricional de los productos que compra.

La Marca Registrada "Espiga Barrada" (ELS o Sistema de Licencia Europeo) (Figura 5) es el símbolo internacional que identifica los productos certificados sin gluten y está actualmente regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS), entidad que delega en las Asociaciones Nacionales a nivel europeo miembros la concesión de su uso y control. Por tanto, aquellas industrias interesadas en emplear este símbolo en sus productos deben solicitar la certificación incluyendo la Marca Registrada "Espiga Barrada".

Figura 5. Logo que identifica el Sistema de Licencia Europeo: siempre acompañado con el código alfanumérico correspondiente.

Aunque en la actualidad el etiquetado del gluten en los productos alimenticios ha mejorado, a menudo los pacientes se sorprenden al descubrir que los productos etiquetados como "sin gluten" pueden contener hasta 20 mg de gluten por kg de producto (20 partes por millón, ppm) según establece el Reglamento Europeo (UE) Nº 828/2014 (319). De hecho, un consumo excesivo de estos productos es, con frecuencia creciente, la causa de no obtener una mejoría clínica, ya que a la larga puede provocar un efecto acumulativo.

Para minimizar riesgos y para fomentar una alimentación sin gluten lo más saludable y equilibrada posible, se debe evitar el abuso de productos manufacturados, incluyendo en la medida de lo posible alimentos naturales o poco procesados, de manera que la ingesta accidental de gluten provenga de los errores que inevitablemente se cometen en casa o del posible contacto cruzado con gluten que pueda ocurrir en establecimientos de hostelería y, en general, en las comidas fuera de casa. Es necesario vigilar siempre el consumo de productos sin gluten elaborados a partir de materias primas con gluten, como la cerveza sin gluten elaborada a partir de cebada (320), productos como las pizzas sin gluten que incluyan almidón de trigo sin gluten entre sus ingredientes o productos sin gluten que contengan avena. No hay que olvidar que los métodos analíticos de detección de gluten no son infalibles (321) y pueden subestimar el contenido en gluten en este tipo de alimentos, aunque sea bajo.

Además, la composición de los productos sin gluten no siempre es la más adecuada, ya que, al no utilizar gluten, se incorporan otros ingredientes para mejorar su aspecto y palatabilidad, empleando en muchos casos grasas saturadas y azúcares. La elaboración de estos productos en casa es una buena opción, ya que de esta forma se puede controlar la calidad de los ingredientes.

Por otro lado, los productos especiales artesanales como pan, tartas, etc. se deben comprar en obradores certificados que se dediquen exclusivamente a la elaboración de productos sin gluten, ya que si son elaborados en panaderías o pastelerías donde trabajan con cereales con gluten, el riesgo de contacto cruzado es muy alto.

Si la dieta es variada y equilibrada, no suelen producirse carencias nutricionales (322), aunque no siempre es así (323). Además, al eliminar el gluten de la dieta, se dejan de consumir algunos productos que son ricos en fibra. Por este motivo, la DSG con frecuencia comporta una alteración del ritmo intestinal con tendencia al estreñimiento, tanto en la población infantil como en la adulta. Un mayor consumo de legumbres, hortalizas, verduras y frutas puede subsanar este problema (324).

Finalmente, hay que tener en cuenta que algunos medicamentos y suplementos alimenticios 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) (325).

III.8.2. Suplementos (vitaminas y otros micronutrientes)

Las personas con EC suelen presentar deficiencias nutricionales en el momento del diagnóstico y requieren con frecuencia una adecuada reposición de hierro, folato, calcio, vitamina D y vitamina B12. Los casos más graves con diarrea intensa y deshidratación requieren, además, hidratación endovenosa (e.v.) y, en algunos casos de tetania, reposición específica de gluconato cálcico (1-2 g e.v.) y magnesio. Algunos pacientes pueden precisar la administración de vitamina K por vía e.v. para mejorar el tiempo de protrombina en casos de diátesis hemorrágica. La administración de hierro oral en casos de AV puede ser controvertida. De hecho, en estos casos, la absorción suele ser pobre y no bien tolerada, aun cuando se optimicen las medidas para mejorar su tolerancia, tales como el empleo de dosis bajas, distribuidas en 2-3 tomas diarias y después de las comidas. En casos de anemia intensa y/o ferropenia refractaria al hierro oral (elevaciones < 1 g de Hb/mes), la administración de hierro e.v. proporciona la dosis total necesaria, favorece un aumento rápido de la hemoglobina, una reposición rápida y efectiva de los depósitos de hierro y una menor tasa de efectos adversos (326).

Mención especial requiere el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis comúnmente asociadas a la EC no tratada. Este es un fenómeno contrastado incluso entre formas histológicamente leves, pero clínicamente relevantes de EC (327,328). Un punto importante es insistir en la necesidad de una DSG estricta, ya que la adherencia a la DSG conlleva una mejoría en la densidad mineral ósea en una proporción importante

de casos (146,329–332). A ello debe asociarse un conjunto de medidas relacionadas con el estilo de vida (333,334): evitar el consumo de tabaco y el abuso de alcohol, evitar la vida sedentaria, realizar ejercicio regular y ejercicios soportando peso, así como realizar una ingesta mínima diaria de 1.500 mg de calcio (un vaso de leche desnatada contiene 300 mg), que únicamente se consigue mediante la administración de suplementos orales (existen fórmulas galénicas de calcio y vitamina D, sin gluten). La reposición de calcio y vitamina D es especialmente necesaria en pacientes con hiperparatiroidismo secundario (335). Las personas con osteoporosis grave que no responden a la DSG, estilo de vida saludable y reposición de calcio y vitamina D pueden requerir formas más avanzadas de tratamiento con bifosfonatos, denosumab o análogos de la hormona paratiroidea (PTH), en función de la gravedad e historia natural de la osteopatía metabólica. Estos casos deben ser tratados por un especialista en metabolismo óseo, ya sea reumatólogo, internista o endocrinólogo, y monitorizar su densidad mineral ósea cada 1-2 años (336–340).

Con cierta frecuencia, las personas con EC requieren reponer otros micronutrientes tales como vitamina A, complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina), así como vitaminas C y E, generalmente en forma de multivitamínico, dada la predisposición a desarrollar déficits de estos minerales y vitaminas. Algunos pacientes pueden beneficiarse igualmente de la reposición de cobre, zinc y magnesio (341).

III.8.3. Nuevas estrategias terapéuticas

El único tratamiento eficaz para la EC es una DSG estricta durante toda la vida, que debe recomendarse tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos. La DSG se considera segura y efectiva, pero su mantenimiento de modo indefinido puede tener implicaciones psicológicas y sociales. Se han estudiado varias estrategias basadas en el conocimiento sobre la etiopatogenia de la enfermedad (45,342–353). La mayoría son abordajes farmacológicos complementarios a la DSG que tienen como objetivo degradar las proteínas del gluten en la luz del intestino o bloquear la respuesta inmunitaria frente a los péptidos inmunogénicos. Otras están diseñadas para restaurar la tolerancia al gluten mediante estrategias similares a la inmunoterapia específica de alérgeno, y podrían llegar a sustituir a la DSG.

Las nuevas estrategias terapéuticas pueden agruparse, de acuerdo con el objetivo principal, en tres grandes grupos (Tabla 8)**:**

I. Reducir la disponibilidad del gluten en la luz del intestino.

II. Modular la respuesta frente al gluten y la inflamación intestinal.

III. Inducir la tolerancia al gluten mediante vacunas.

La mayoría de estas propuestas aún se encuentran en fases experimentales (ensayos clínicos de fase 1 o 2, o estudios preclínicos). En todo caso, antes de su aplicación clínica, deberá demostrarse su eficacia y seguridad con respecto a la DSG. Una de la más prometedoras en los últimos años, la estrategia de vacuna NEVAX 2 ha sido recientemente abandonada por falta de eficacia.

Tabla 8. Nuevas estrategias terapéuticas en enfermedad celíaca y estado actual de desarrollo

Patogenia	Estrategia	Terapia	Tipo	Lugar de acción	Situación actual	Comentarios
I. Reducción del gluten en luz intestinal	Gluten o trigos sin péptidos inmunogénicos	Harina de trigo modificado genéticamente	Dieta	Luz intestinal	Variedades seguras para pacientes	No puede utilizarse en la Comunidad Europea
	Secuestro del gluten en la luz intestinal	1. Polímero sintético 2. Anticuerpo policlonal derivado de la yema de huevo	Molécula Anticuerpo	Luz intestinal	Fase II	Resultados aún sin publicar
	Hidrólisis de los principales péptidos inmunogénicos del gluten	1. Latiglutenasa 2. Prolyl-endopeptidasas 3. Glutenasa (TAK062)	Enzimas	Luz intestinal	Fase II Fase II Fase II	1. Reduce daño y gravedad de síntomas 2. Degrada gluten de forma insuficiente 3. Podría combinarse con otras terapias
	Modulación de proteínas que regulan la barrera epitelial	1. Acetato de larazotida 2. IMU-85	Péptido Molécula	Epitelio intestinal	Fase III Fase Ib/II	1. Paralizado en 2022 (beneficios no demostrados)
II. Modulación de la respuesta inmunitaria	Bloqueo de la desamidación de péptidos de gluten	Inhibidores de la transglutaminasa tisular (ZED1227)	Molécula	Mucosa intestinal	Fase I/IIb	Resultados de gran interés. Inclusión de más pacientes
	Bloqueo de la presentación de péptidos de gluten a los linfocitos T específicos	Anticuerpo anti-TCR, interactúa con HLA DQ2.5 unida a péptidos inmunogénicos	Anticuerpo	Lámina propia	Fase I	Podría necesitar la aplicación repetida de los anticuerpos
	Bloqueo de la señalización de citocinas	Anticuerpos anti-IL-15	Anticuerpo	Lámina propia	Fase II	En estudio para casos con EC Refractaria. Resultados no definitivos
	Inhibición del tráfico celular y reclutamiento de linfocitos	1. Inhibidores de la Integrina a4b7 (vedolizumab) 2. Inhibidores de CCR9	Molécula Molécula	Lámina propia	Fase I Fase II	1. Aprobado en colitis ulcerosa 2. Resultados aún sin publicar
III. Inducción de tolerancia (vacunas)	Inducción de tolerancia al gluten	1. Nexvax2. Inyección subcutánea	Péptidos inmunogénicos	Sangre periférica	Fase II	Paralizado. No se confirma la protección
		2. Tak-101. Infusión intravenosa	Nanopartículas con péptidos nativos y desamidados	Sangre periférica	Fase IIa	Resultados de interés. Se ha confirmado desensibilización
		KAN-101	Glicopartículas con péptidos desamidados		Fase Ib/IIa	Actúa sobre vías de tolerancia en el hígado

Fuente: Discepolo et al. 2024 (342).

III.9. Seguimiento de los pacientes en tratamiento

Es preciso realizar un seguimiento médico periódico e indefinido de los pacientes. Los objetivos principales de este seguimiento incluyen:

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

III.9.1. Seguimiento en el niño y adolescente

En el año 2022, se publicó el documento de posicionamiento de la ESPGHAN sobre el seguimiento de niños y adolescentes con EC (175). Partiendo de estas recomendaciones, expertos representantes de las sociedades científicas de gastroenterología pediátrica (SEGHNP), de pediatría de Atención Primaria (AEPap y SEPEAP), de EC (SEEC), de gastroenterología de adultos (AEG y SEPD) y de médicos de familia (SEMFYC, SEMG y SEMERGEN), han consensuado un conjunto de recomendaciones adaptadas a la realidad y diversidad de nuestro entorno (354).

Con independencia de la edad, la frecuencia de los controles variará según el estadio de la enfermedad. En el momento del diagnóstico e inicio del tratamiento (fase activa), estos serán más frecuentes (cada 3-6 meses), hasta alcanzar un buen control de la enfermedad. En la Tabla 9 se exponen las recomendaciones consensuadas para el seguimiento en el niño y el adolescente.

Tabla 9. Recomendaciones para el seguimiento en el niño y adolescente

Cómo realizar el seguimiento • Valorar: estado nutricional (peso, talla, velocidad de crecimiento), desarrollo puberal y evolución de signos y síntomas. • Determinar anticuerpos anti-TG2, preferiblemente con el mismo método empleado para el diagnóstico. • Monitorizar micronutrientes (hierro, folato, vitaminas D y B12) y enzimas hepáticas si se hallaban alteradas en el momento del diagnóstico. Si hay anemia ferropénica, valorar suplementación con hierro oral. • Monitorizar función tiroidea si se asocian factores de riesgo: DM1, pubertad en niñas y persistencia de serología positiva. • Considerar densitometría ósea en situaciones de riesgo: sospecha de enfermedad ósea, mala adherencia a la dieta o ECP siguiendo dieta con gluten.
Cómo detectar transgresiones en la DSG • Valorar: síntomas, entrevista dietética, cuestionarios breves de adherencia y pruebas de laboratorio. Considerar la determinación de GIP para detectar transgresiones dietéticas recientes.
Valoración de la calidad de vida • Utilizar cuestionarios específicos para niños con EC validados en español (CDDUX o CDPQOL).
Seguimiento en situaciones especiales • Considerar prueba de provocación con gluten de forma reglada si el diagnóstico es inadecuado. • DM1 asociada a EC: mismos controles recomendados que en otras personas con EC, incidiendo en el despistaje de la patología tiroidea autoinmune. • Déficit de IgA: realizar control serológico con anticuerpos tipo IgG. Tener en cuenta que este tipo de anticuerpos pueden tardar en negativizar hasta cuatro años a pesar de la correcta adherencia a la DSG. • ECP asintomática: si dieta normal (con gluten) monitorizar evolución clínica y analítica cada 6-12 meses. Repetir biopsia intestinal si aparecen o empeoran síntomas compatibles con EC, aumento de anticuerpos anti-TG2 y/o persistencia de niveles elevados durante más de 2 años. • ECP sintomática: valorar retirar el gluten de la dieta y seguimiento correspondiente tras comprobar que se resuelve clínica y se negativiza serología. Son pacientes candidatos a provocación oral reglada con gluten.

¿Es necesario adaptar el calendario vacunal?

- En pacientes con buena adherencia a la DSG las recomendaciones son las mismas que las de la población general, incluyendo la vacuna antigripal. En los que no realizan de forma estricta la DSG hay que asegurar la vacunación antineumocócica y antimeningocócica correcta. No se recomienda la evaluación rutinaria de la respuesta vacunal al VHB, salvo si existen factores de riesgo de infección por VHB.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DSG: Dieta sin gluten; ECP: Enfermedad celíaca potencial; EC: Enfermedad celíaca; GIP: Péptidos inmunogénicos del gluten (del inglés, gluten Immunogenic peptides); anti-TG2: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2.

Fuente: Modificado de Román et al. 2024 (354).

El seguimiento del niño o adolescente tras el diagnóstico de EC se realizará por el pediatra gastroenterólogo. Una vez controlada la enfermedad, el seguimiento debe ser multidisciplinar y realizado por profesionales con conocimiento de la enfermedad y recursos para hacerlo: pediatra gastroenterólogo, pediatra de Atención Primaria, nutricionista y personal de enfermería especializado (Figura 6). El seguimiento debe trascender el control clínico y analítico, incorporando la Educación Terapéutica (ET) como eje vertebrador. El éxito del tratamiento está supeditado a la capacitación del menor y su familia para la autogestión de la patología; por ello, la ET no debe limitarse a la entrega de material informativo, sino ser un proceso continuo, estructurado y orientado al empoderamiento.

En este contexto, el/la enfermero/a especialista en pediatría actuará como gestor/a de casos, garantizando la continuidad asistencial entre la Atención primaria, la hospitalaria y el entorno escolar. Asimismo, liderará intervenciones orientadas a la normalización de la vida social del menor, fomentando el uso de recursos lúdico-educativos adaptados a la edad (cuentos, vídeos y guías visuales) que faciliten la comprensión de la enfermedad y mitiguen el impacto emocional de las restricciones alimentarias, especialmente en periodos críticos como el inicio de la escolarización o la adolescencia (ver Anexo 3).

A partir del año del inicio de la DSG, en pacientes asintomáticos y con normalización de los anticuerpos anti-TG2, el seguimiento puede hacerse cada 1-2 años.

Cuando el seguimiento se realiza en Atención Primaria, se deben derivar a Atención Hospitalaria los casos de diagnóstico dudoso o cuando existan problemas con la dieta, desarrollo de comorbilidades (DM1, patología tiroidea o hepatitis autoinmune), reaparición de sintomatología y/o nuevos síntomas o positivización de la serología.

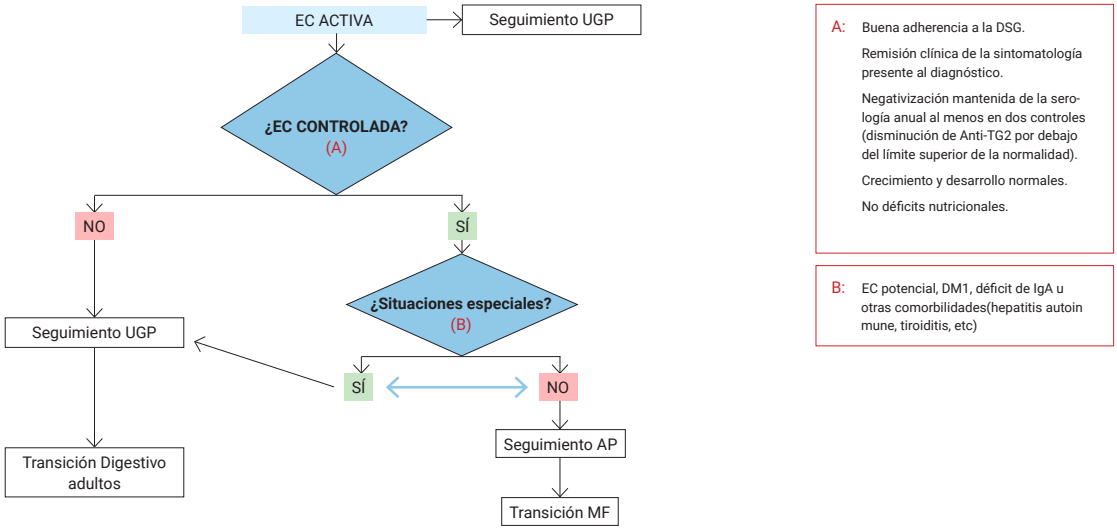


Figura 6. Algoritmo de seguimiento en niños y adolescentes según el estado de la enfermedad

Anti-TG2: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular; AP: Atención Primaria; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DSG: Dieta sin gluten; EC: Enfermedad celíaca; ECP: Enfermedad celíaca potencial; IgA: Inmunoglubulina A; MF: Médico de familia; UGP: Unidad de gastroenterología pediátrica.

Fuente: Román et al. 2024 (354).

Para garantizar una atención integral del menor, se emplearán modelos de valoración científica que permitan detectar necesidades más allá de lo puramente clínico. Se recomienda el uso de los Patrones Funcionales de Marjory Gordon o el Modelo de Virginia Henderson, que facilitan la identificación precoz de barreras en las esferas emocional y social que pueden comprometer la adherencia (ver Anexo 4).

El progreso del paciente se monitorizará de forma objetiva mediante indicadores estandarizados (taxonomía NANDA-NOC-NIC), evaluando resultados en conocimientos, habilidades y autocontrol de la enfermedad, lo que facilita la toma de decisiones dentro del equipo multidisciplinar (ver Anexo 5).

III.9.2. Transición del niño al adulto

En el adolescente, la transferencia al especialista de adultos debe realizarse en una época de la vida en la que el paciente presente estabilidad social y emocional, evitando periodos más inestables. Un proceso de transición, planificado, continuo y con la participación de los estamentos médicos, enfermería, dietista-nutricionista, psicólogo, familia y paciente facilita la continuidad asistencial, mejora la confianza del adolescente con EC y asegura un adecuado seguimiento, mejorando la calidad de vida del paciente en un momento crítico de su desarrollo (355). Respecto a este proceso, existen escasos protocolos establecidos. En el reciente consenso de seguimiento se establecen las recomendaciones expuestas en la Tabla 10 para llevarlo a cabo.

Tabla 10. Recomendaciones para la transición

Cómo realizar la transición a adultos • Comenzar la preparación de la transición a los 12-13 años y hacerla efectiva a los 15-18 años, según ámbito previo de seguimiento y circunstancias de cada caso. • Realizarla de forma personalizada, considerando los factores que pueden dificultar una buena transición (mala adherencia a la dieta, DM1, dificultades económicas). • Realizar la transición en situación de estabilidad emocional y clínica del paciente. • Valorar como posible alternativa el uso de nuevas tecnologías (p. ej. aplicaciones móviles) para adolescentes y jóvenes adultos con EC estable.
Ámbito en que debe realizarse • Los pacientes en seguimiento por el pediatra de Atención Primaria realizarán la transición al médico de familia y los que han precisado seguimiento por el pediatra gastroenterólogo pasarán a la consulta de digestivo de adultos.

Fuente: Modificado de Román et al. 2024 (354).

El pediatra de Atención Primaria o el pediatra gastroenterólogo debería asegurar que el paciente conoce la enfermedad, sabe realizar una correcta DSG y conoce las posibles complicaciones si no se efectúa el tratamiento. Asimismo, tendrá que realizar un informe que contenga todos los datos necesarios para que el médico de adultos conozca la trayectoria del paciente previa a la transición y su situación clínica actual (Tabla 11) (354,355).

Tabla 11. Datos que debe incluir el informe de transición

1. Características demográficas del paciente
2. Fecha y edad en el momento del diagnóstico
3. Síntomas clínicos en el momento del diagnóstico/estudio en grupo de riesgo
4. Nivel de IgA y serología en el momento del diagnóstico
5. Resultados de la biopsia intestinal (si efectuada)
6. Estudio genético (si realizado)
7. Estudio de densidad mineral ósea (si realizado)
8. Enfermedades asociadas o comorbilidades (si existen)
9. Fecha del inicio de la dieta sin gluten
10. Adherencia a la dieta sin gluten
11. Evolución del desarrollo, peso y talla
12. Datos de la serología a lo largo del seguimiento
13. Datos de la biopsia intestinal en el seguimiento (si se ha efectuado)
14. Síntomas en el momento de la transición
15. Serología en el momento de la transición
16. Estudio familiar (si realizado)

Fuente: Román et al. 2024 (354).

III.9.3. Seguimiento en adultos

Una vez controlada la enfermedad, al igual que ocurre en el paciente pediátrico, el seguimiento del adulto debe ser multidisciplinar (Figura 7). En el paciente estable, la Atención Primaria (médico de familia y enfermería) asume un papel protagonista en la monitorización a largo plazo. Este nivel asistencial es el idóneo para vigilar la adherencia a la DSG, realizar el cribado periódico de comorbilidades (como osteopenia/osteoporosis y enfermedades tiroideas), evaluar el estado vacunal y abordar el impacto psicosocial de la enfermedad, garantizando así una atención integral y continuada (356,357).

En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar de la DSG es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta. Las transgresiones en la dieta explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos o mantienen títulos elevados de autoanticuerpos (358). Es, asimismo, fundamental en este contexto considerar diagnósticos alternativos, ya que el diagnóstico diferencial histológico de la EC es amplio. No obstante, cabe insistir en la posibilidad de AV persistente en pacientes adultos con negativización de las pruebas serológicas, relacionada con la ingesta inadvertida de gluten, la cual puede demostrarse actualmente mediante la detección de GIP (19). Este hecho pone de manifiesto la importancia de una monitorización objetiva del cumplimiento terapéutico, mediante la determinación de aquellos en las heces o en la orina, en pacientes con persistencia de síntomas, serología positiva o alteraciones histológicas a largo plazo (359,360).

Para asegurar la calidad asistencial, es fundamental una coordinación fluida mediante protocolos de comunicación consensuados entre niveles, que garanticen que los pacientes sean re-evaluados por el especialista en gastroenterología ante la reaparición de síntomas, la positivización de la serología o el desarrollo de complicaciones (356).

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

Es de gran utilidad la colaboración desinteresada de las asociaciones de pacientes afectados por EC, que ofrecen a familias y pacientes información y asesoramiento sobre cómo llevar a cabo una dieta correcta, facilitando así una mejor comprensión y adaptación a la enfermedad, lo que se traduce en una mejor adherencia al tratamiento.

Figura 7. Algoritmo de seguimiento en adultos

Anti-TG2: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular; DSG: Dieta sin gluten; IMC: Índice de masa corporal; TSH: Tirotropina.

Fuente: Lauret Braña et al. 2017 (361).

III.9.4. Adherencia a la dieta sin gluten

La adherencia a la DSG puede evaluarse en las entrevistas dietéticas mediante cuestionarios de adherencia y registros dietéticos por parte de dietistas/nutricionistas especializados. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que la detección de GIP en orina o heces es una herramienta más sensible para identificar transgresiones, ya que detecta exposiciones al gluten incluso en ausencia de síntomas clínicos o con serología negativa (360).

Tras la ingesta de gluten, los GIP (determinados por ELISA o por métodos inmuno-cromatográficos visuales rápidos) son detectables en orina con una mayor concentración entre las 3 y 9 horas, y hasta las 36 horas tras la ingesta, y en heces entre 1 y 3 días después, con un tiempo máximo de una semana. No obstante, existe cierta variabilidad individual. Las determinaciones seriadas mejoran su utilidad clínica en monitorizar la adherencia a largo plazo y no solo en la detección de transgresiones puntuales (175,303,362,363). La interpretación de los resultados todavía no está sistematizada, por lo que se recomienda el uso combinado de los distintos métodos citados.

En todo caso, los GIP deberían reservarse principalmente para aquellos pacientes con una respuesta clínica, analítica y/o serológica insatisfactoria, o sin mejoría de la densidad mineral ósea, en los que los cuestionarios autodeclarados de adherencia (como el test de Biagi, entre otros) no identifican transgresiones dietéticas. En los casos en que estos cuestionarios ya detectan incumplimientos, la determinación de GIP resulta innecesaria.

III.10. Pronóstico

El pronóstico de las personas con EC es muy bueno cuando el diagnóstico se efectúa de forma precoz y el paciente se adhiere a la DSG (364). No obstante, es crucial reconocer que la dieta, a pesar de ser el tratamiento efectivo, impone una carga psicosocial considerable. La vigilancia constante, el miedo a la transgresión involuntaria y las limitaciones en la vida social, laboral y escolar pueden conducir a un notable deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), así como a la aparición de ansiedad y trastornos depresivos (365).

Las funciones absortivas del intestino retornan a la normalidad y ello repercute favorablemente tanto sobre el crecimiento en los niños, como en la mayoría de las manifestaciones clínicas del adulto. Algunas, como la neuropatía periférica, la ataxia y la osteopenia, no siempre revierten en su totalidad, especialmente cuando el diagnóstico se ha realizado de forma tardía (366,367). Los pacientes que no son convenientemente diagnosticados y tratados pueden desarrollar complicaciones graves, incluyendo malabsorción, malnutrición, osteoporosis, infertilidad y una mayor frecuencia de enfermedades debilitantes autoinmunes y neoplasias. Esta evolución clínica negativa se ve agravada por las experiencias psicosociales de los pacientes, quienes a menudo informan una carga de tratamiento sustancial que debe ser evaluada activamente (368).

Por otra parte, el diagnóstico de EC se asocia a un pequeño pero significativo aumento de mortalidad poblacional (369). Se han comunicado tasas de mortalidad entre 1,9 (370) y 3,4 veces (371) superiores entre las personas con EC, especialmente entre aquellas que no se adhieren a la DSG. La mortalidad es mayor en los tres primeros años después del diagnóstico, doblando a la observada en la población general. Las causas de mortalidad se relacionan primordialmente con el desarrollo de linfoma no Hodgkin, cáncer de intestino delgado, enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis reumatoide y enfermedades del tejido conectivo), enfermedades alérgicas (asma bronquial), enfermedad inflamatoria intestinal, DM1, inmunodeficiencias, tuberculosis, neumonía y glomerulonefritis (372). Ciertamente, la EC no es una condición «inocente» y los argumentos para recomendar una DSG de por vida son consistentes (139). En este sentido, y a modo de ejemplo, el adecuado cumplimiento de la DSG se asocia a un mejor control glucémico en personas con EC y DM1 (373). Por tanto, la evaluación del pronóstico debe incluir una valoración activa de la salud mental y del soporte social del paciente, ofreciendo apoyo psicológico cuando sea necesario y fomentando la conexión con asociaciones de pacientes, que juegan un papel fundamental como red de apoyo y fuente de información práctica (374).

Un 10-20% de los niños con EC pueden entrar en un período de latencia en el que desaparecen los síntomas, los marcadores biológicos y las lesiones histológicas, generalmente coincidiendo con la adolescen-

cia (375,376). Del mismo modo, algunos de estos casos de aparente inmunotolerancia pueden volver a desarrollar síntomas y lesiones en la edad adulta, sin una razón aparente. Por otro lado, los adolescentes asintomáticos que abandonan la DSG, sin presentar síntomas aparentes, pueden presentar, sin embargo, alteraciones hematológicas, marcadores serológicos positivos y lesiones histológicas. Esta evolución, aparentemente silente, a menudo se acompaña de defectos en la mineralización y pérdida de masa ósea que se hacen patentes en la edad adulta (211,377,378). De ahí la firme recomendación de mantener la adherencia a la DSG aun cuando el paciente manifieste no presentar síntomas relevantes a pesar de transgredir la dieta (379,380). La mayoría de las personas con enfermedad metabólica ósea mejoran la masa ósea tras instaurar la DSG. La mejoría, sin embargo, es menos patente y solo ocurre de forma parcial cuando el diagnóstico se ha efectuado en la edad adulta (41,381–384).

Un estudio retrospectivo sobre una base de datos con más de 25 millones de mujeres estadounidenses ambulatorias sin EC y 9.368 con EC ha mostrado que las mujeres con EC, en comparación con las mujeres sin EC, tienen probabilidades significativamente mayores de padecer diversas afecciones de salud femenina relacionadas con la función ovárica, la menstruación y la fertilidad, que se manifiestan después del diagnóstico de la EC (385). Las mujeres con EC presentaron tasas más altas, lo que se tradujo en mayores probabilidades de insuficiencia ovárica primaria (0,96% frente a 0,16%), disfunción ovárica (4,4% frente a 1,25%) y síndrome de ovario poliquístico (3,3% frente a 1%). Se notificaron más casos de menstruación irregular, es decir, sangrado uterino o vaginal excesivo, frecuente o anormal (15,5% frente a 6,9%), menstruación ausente o poco frecuente (4,6% frente a 2%) y dismenorrea (10,9% frente a 4,24%) en mujeres con EC. La infertilidad se codificó con mayor frecuencia en mujeres con enfermedad celíaca (1,44% frente a 0,85%) y la pérdida recurrente del embarazo (0,26% frente a 0,18%). No se observaron diferencias significativas en los resultados de abortos espontáneos o partos prematuros. La endometriosis fue más común en mujeres con enfermedad celíaca (2,3% frente a 0,93%). Los trastornos menopáusicos y perimenopáusicos ocurrieron con tasas más altas en mujeres con EC (4,3% frente a 1,56%). Los profesionales implicados en la atención a las pacientes con EC deben tener en cuenta estas asociaciones para detectar precozmente trastornos de salud femenina durante el seguimiento de la enfermedad celíaca y derivar a las pacientes cuando lo precisen a un equipo multidisciplinar de obstetricia y ginecología.

III.11. Enfermedad celíaca no respondedora

El término EC no respondedora a la DSG (ECNR) es una entidad clínica definida por la persistencia de síntomas, signos o anormalidades de laboratorio características o propias de la EC, a pesar de la adherencia a la DSG por un periodo comprendido entre 6-12 meses (145,386). Debe distinguirse entre no respondedores «primarios», cuando el diagnóstico inicial no se acompaña de un alivio notable de los síntomas tras la DSG, de aquellos otros que vuelven a presentar síntomas tras un periodo libre de manifestaciones clínicas y que constituyen los no respondedores «secundarios». La proporción de personas con ECNR difiere según se trate de formas seropositivas (10%) o seronegativas. En este último grupo, no existen datos procedentes de estudios metodológicamente plausibles, debido, en gran medida, a la falta de una definición clara de los criterios que permiten establecer un diagnóstico fiable de EC en este grupo (387).

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

1. Presencia de signos histológicos compatibles, tras la revisión por un patólogo experto.
2. Presencia de antecedentes familiares de primer grado.
3. Coexistencia de otras enfermedades autoinmunes.
4. Positividad de los anticuerpos anti-TG2 IgA o anti-EmA IgA (o IgG en casos de déficit de IgA, en los que se podrán considerar también los anti-DGP IgG), en algún momento en el curso de la enfermedad.
5. Presencia de genética compatible (HLA DQ2.5, DQ8, DQ2.2 y/o DQ7.5).
6. Respuesta clínica, serológica y/o histológica inicial a la DSG (criterio aplicable únicamente a no respondedores secundarios).

Todos estos parámetros apoyan fuertemente el diagnóstico. Se debe ser cauteloso, sin embargo, en el grupo de personas con sospecha clínica de EC que son seronegativas, especialmente cuando la lesión histológica es una duodenosis linfocítica (Marsh 1) o una AV leve (Marsh 3a). En estos casos, el diagnóstico adquiere mayor fortaleza si se demuestra la presencia de un patrón inmunofenotípico característico de EC en un linfograma intraepitelial obtenido por citometría de flujo (193,208,210,388), la presencia de depósitos de IgA anti-TG2 subepiteliales en la mucosa intestinal (206,207) o la reaparición de lesiones histológicas características tras reintroducir el gluten en pacientes que respondieron clínica e histológicamente a la DSG (389).

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

1. Consideraciones dietéticas: la causa más común de ECNR es la falta de adherencia a la DSG. Con frecuencia se trata de falta de concienciación o de ingestas accidentales (390–392). Varios estudios recientes han demostrado que una proporción significativa de pacientes desconoce el contenido en gluten de ciertos alimentos, incluso tras años de seguimiento médico (393). Por ello, el apoyo de dietistas-nutricionistas expertos y asociaciones de pacientes resulta crucial para mejorar el cumplimiento (394).

   Actualmente, se pueden emplear pruebas de detección de GIP en heces y orina para identificar a las personas que han ingerido gluten en los días previos (359,395,396). Además, debe considerarse que ciertos síntomas pueden no estar relacionados con el gluten, sino con intolerancias asociadas (a la lactosa, fructosa o sorbitol), cuya prevalencia en estos pacientes es elevada (397,398).

2. Si no logra identificarse una causa dietética, es preceptivo realizar una nueva biopsia duodenal a fin de verificar el resultado de la DSG sobre las alteraciones morfológicas detectadas antes de iniciar la DSG. Existen dos opciones:

   a. La enteropatía ha normalizado o ha mejorado de forma notable: en tales casos, la DSG ha mejorado la lesión histológica y probablemente existe una condición asociada que justifica la persistencia de los síntomas. Las causas más frecuentes corresponden a patología funcional. Los estudios que han evaluado el SIBO (399,400) presentan importantes limitaciones metodológicas, fundamentalmente por la ausencia de un patrón de referencia válido y por la muy baja precisión diagnóstica de las pruebas de aliento con glucosa o xilosa. Esta situación puede favorecer un uso inapropiado y excesivo de antibióticos.

      Otras causas frecuentes de ECNR son: las alergias alimentarias, la insuficiencia exocrina del páncreas (401), la colitis microscópica (hasta 50 veces más frecuente en personas con EC que en la población general) (402) y el propio SII (que es la causa más frecuente de ECNR tras la dietética) (403). Estas posibilidades etiológicas deben ser adecuadamente exploradas, incluyendo la realización de una colonoscopia con toma de biopsias escalonadas, cuando la diarrea es un síntoma predominante.

   b. La enteropatía no ha mejorado: en esta situación es obligado consultar con un patólogo experto para excluir otras causas conocidas de AV (364), a la vez que considerar entidades como la AV inducida por fármacos (olmesartán u otros ARA-II) (366,367), el SIBO (404), infestaciones parasitarias (*Giardia lamblia* puede ser investigada en el jugo duodenal aprovechando el procedimiento de la endoscopia, si la determinación del antígeno de *Giardia* en heces ha sido negativo) (405,406), enteropatía autoinmune (407,408) y enfermedad de Crohn (409,410), entre otros (19). Si la investigación de estas causas de enteropatía es negativa, el clínico debe plantearse la posibilidad de una ECR (377,411). Por otro lado, tampoco se puede olvidar que la restauración de la mucosa en adultos con EC es más lenta que en los niños, incluso no universal. Así, sólo un tercio de los pacientes presentan recuperación completa a los 2 años, dos tercios a los 5 años y un 90% a los 9 años (412–414).

Se puede consultar un algoritmo de actuación en la Figura 8.

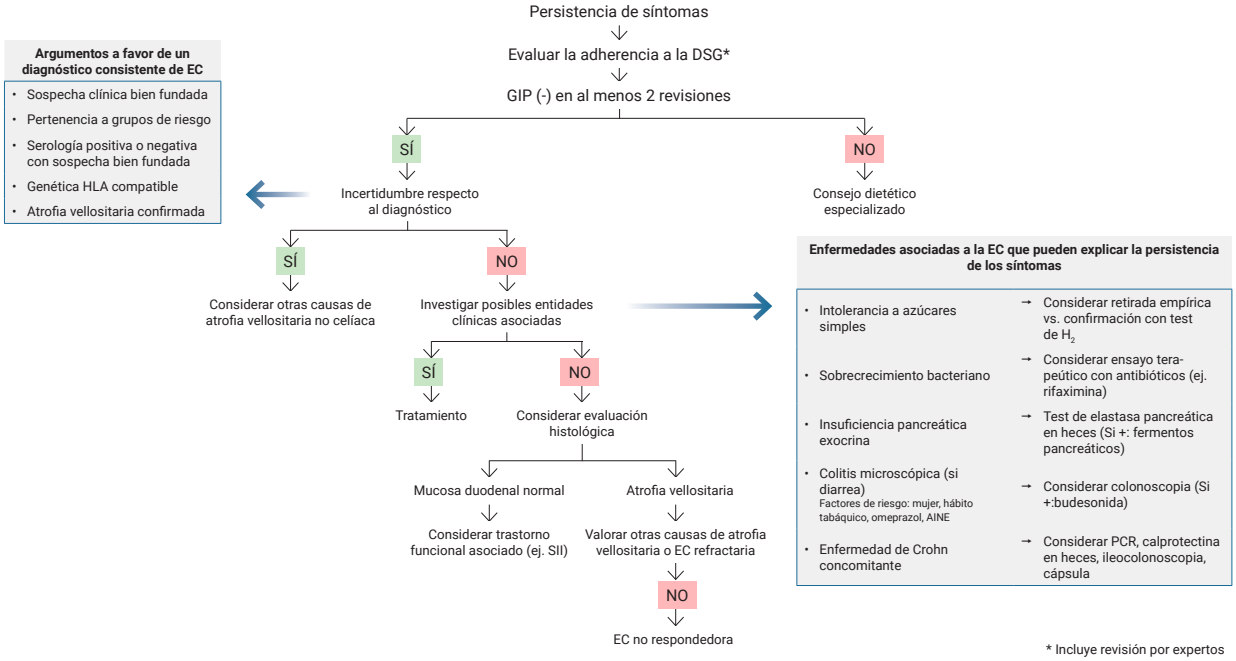


Figura 8. Algoritmo de actuación ante la persona con sospecha de EC no respondedora a la dieta sin gluten

*AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; DSG: Dieta sin gluten; EC: Enfermedad celíaca; GIP: P**éptidos inmunogénicos de gluten (del inglés,** gluten Immunogenic peptides); HLA: Antígeno leucocitario humano (del inglés, human leukocyte antigen); PCR: Proteína C reactiva; SII: S**índrome de intestino irritable***

Observaciones: En presencia de síntomas persistentes tras iniciar la DSG debe considerarse tanto la idoneidad del diagnóstico (posibilidad de error) como la calidad de la adherencia, donde debería intervenir un dietista-nutricionista experto. El procedimiento más fiable para verificar el cumplimiento de una dieta estricta es la determinación de causa de la persistencia de síntomas. Si no existe incertidumbre respecto a la idoneidad del diagnóstico, debería investigarse la posibilidad de una enfermedad concomitante, incluyendo la intolerancia a azúcares, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, la insuficiencia exocrina del páncreas, la colitis microscópica o la propia enfermedad de Crohn (más frecuente en pacientes con EC). Si ninguna de estas entidades es responsable de los síntomas se recomienda realizar una nueva biopsia duodenal para evaluar la respuesta de la mucosa intestinal a la DSG. En ausencia de lesión mucosa (o ante una mejoría notable de la enteropatía [p. ej., cambio de Marsh 3c a 3a o de Marsh 3a a Marsh 1)] es probable que la persistencia de los síntomas sea debida al padecimiento de un trastorno funcional concomitante (p. ej., síndrome de intestino irritable). Si la enteropatía persiste en el mismo grado, de nuevo, deben contemplarse otras causas de atrofia vellositaria o considerar una posible EC refractaria. Si esta determinación es negativa en dos determinaciones se asume que la adherencia a la DSG es correcta y debe investigarse otra.

Fuente: Diseñado por Miguel Montoro-Huguet. Departamento de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Se ha tomado como referencia el protocolo "Evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten en pacientes adolescentes y adultos con enfermedad celíaca: estrategia de manejo de los péptidos inmunogénicos del gluten. Autoras: Marta Garzón Benavides y Ángeles Pizarro Moreno. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Documento de la SEEC (Copyright, 2004).

III.12. Enfermedad celíaca refractaria

La ausencia de respuesta clínica e histológica transcurridos al menos 12 meses desde el inicio de una DSG, una vez asegurada su correcta adherencia, define el concepto de refractariedad en la EC (415–417). Por otra parte, es conocido el desarrollo de una respuesta histológica tardía a la DSG, especialmente en pacientes con mayor gravedad de las lesiones iniciales (380) y en aquellos diagnosticados a edades más avanzadas (412).

El diagnóstico de ECR es, por tanto, de exclusión, y su frecuencia es menor del 10% en la mayoría de las series publicadas (415,417); incluso esta cifra parece estar sobreestimada, teniendo en cuenta la dificultad de asegurar una completa retirada del gluten de la dieta y el sesgo de selección de los centros de referencia de los estudios publicados. La mayoría de los pacientes son mujeres diagnosticadas en la edad adulta, siendo una complicación extremadamente infrecuente en niños. La ECR se caracteriza, desde el punto de

vista histológico, por la persistencia de AV – en general grave – y de LIE en las biopsias intestinales, y suele cursar con valores negativos de anticuerpos en sangre, ya que éstos se elevan en respuesta a la ingesta de gluten, que debe quedar adecuadamente descartada para que la sospecha de ECR sea fundada. Es necesario recordar una vez más que la principal causa de mala respuesta a la DSG es la ingesta de gluten, y es éste el primer punto a considerar en los casos con sospecha de ECR, especialmente si muestran elevación de anticuerpos en sangre.

En función de las características inmunofenotípicas de la población de LIE intestinales, evaluada mediante citometría de flujo y PCR, la ECR se clasifica en dos tipos (ver Tabla 12):

1. ECR tipo I, en la que el inmunofenotipo de marcadores de superficie de los LIE es similar al de las personas con EC que ingieren gluten, y muestran, mediante PCR, un reordenamiento policlonal de los genes que codifican las cadenas del TCR; desde el punto de vista clínico está caracterizada por el desarrollo de un síndrome malabsortivo progresivo y, a menudo, grave.

2. ECR tipo II, caracterizada por la expansión clonal de una población aberrante de LIE, que muestran una pérdida de marcadores de superficie (CD3, CD4 y CD8), y un reordenamiento monoclonal de las cadenas del TCR. La progresión de la ECR tipo I a tipo II parece ser un fenómeno poco frecuente. Esta última se considera una entidad preneoplásica, incluso se ha sugerido que se trata de un linfoma de bajo grado, asociada al ulterior desarrollo de linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (EATL) (ver más abajo), por lo que en el protocolo diagnóstico de la ECR es esencial descartar esta complicación mediante técnicas de imagen seccionales, incluyendo tomografía por emisión de positrones, en caso necesario, así como mediante cápsula endoscópica y/o enteroscopia de doble balón.

Tabla 12. Diferencias entre EC refractaria tipo I y tipo II

Característica	ECR Tipo 1	ECR Tipo 2
Proporción Mujer/Hombre	3:1	1:3
Manifestaciones clínicas	Fenotipo más leve	Dolor abdominal más intenso Malabsorción más grave Hipoalbuminemia más grave
Endoscopia	Afectación distal < 20% Yeyunitis ulcerativa < 30%	Afectación distal 50% Yeyunitis ulcerativa 67%
Histología	Indistinguible de EC Puede mostrar esprúe colágeno	Marsh 3c, aumento de LIE LIE aberrantes > 50%
Citometría de flujo	LIE aberrantes < 20%	LIE aberrantes ≥ 20%
Reordenamiento del TCR	Policlonal	Monoclonal
Tratamiento	Glucocorticoides (budesonida) Inmunosupresores (azatioprina) Biológicos (anti-TNF-α)	Glucocorticoides (budesonida) Análogos de purinas (cladribina) Trasplante autólogo de células madre
Desarrollo de EATL	0–14%	30–50%
Supervivencia a 5 años	80–90%	40–50%

EATL: Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (del inglés, enteropathy-associated T-cell lymphoma); EC: Enfermedad celíaca; ECR: Enfermedad celíaca refractaria; LIE: Linfocitos intraepiteliales; TCR: Receptor de las células T (del inglés, T cell receptor)

Fuente: Modificado de Verdelho Machado 2024 (418).

La etiopatogenia de la ECR continúa siendo, en gran parte, desconocida, aunque resulta atractiva la hipótesis de una exposición antigénica mantenida como principal determinante. Así, las personas con un debut más agresivo de la enfermedad y con más tiempo de evolución parece que presentan más riesgo (419).

La homocigosis de HLA DQ2, asociada a una mayor susceptibilidad al gluten, podría constituir un factor de riesgo (420). Se ha descrito un patrón de citocinas diferente en la ECR tipo I, con un incremento de la expresión del TNF-a que el observado en la EC activa que responde a la DSG. También se ha planteado la hipótesis de que las infecciones, principalmente víricas, podrían actuar como factor ambiental predisponente para la ECR, al favorecer la inflamación y lesión intestinal, así como la supervivencia y proliferación de linfocitos T CD8+, mediadas por la sobreexpresión de IL-15 inducida por IFN tipo I o por la activación del receptor tipo Toll 3 (TLR-3) (71).

III.12.1. Yeyunoileitis ulcerativa

Se trata de un término anatomopatológico clásico que constituye una de las expresiones fenotípicas de la ECR, especialmente la tipo II, y que se caracteriza por la aparición de úlceras y estenosis inflamatorias a lo largo de todo el intestino delgado (no sólo en el yeyuno, como se describió inicialmente). La yeyunoileítis ulcerativa se asocia a un elevado riesgo de EATL, y resulta incluso cuestionable su existencia independiente de este último (421). El dolor abdominal, en relación con cuadros suboclusivos u obstrucción franca, es el síntoma más característico de esta complicación, que también puede manifestarse en forma de enteropatía pierde-proteínas. La hemorragia y la perforación son, asimismo, complicaciones clínicas descritas en las personas con yeyunoileítis ulcerativa, una entidad que requiere frecuentemente un abordaje quirúrgico.

III.12.2. Esprúe colágeno

El diagnóstico, poco habitual, del esprúe colágeno se basa en la demostración de la presencia de una banda de colágeno subepitelial mayor de 10 mm en el estudio histológico del intestino delgado. No está claro que se trate de una entidad diferente a la EC o a una complicación de esta, que se manifiesta, desde el punto de vista clínico, en forma de refractariedad, habiéndose descrito incluso su asociación ocasional al EATL. El depósito de colágeno subepitelial se debe a la sobreexpresión, de causa desconocida, de genes profibrogénicos (*COL1A1,* colágeno tipo I; *TIMP1,* inhibidor tisular de metaloproteinasas 1) en miofibroblastos de la lámina propia intestinal (422). El esprúe colágeno puede manifestarse clínicamente, también, en forma de enteropatía pierde-proteínas. El depósito subepitelial de colágeno en el intestino delgado ha sido descrito en pacientes con enteropatía por olmesartán.

III.12.3. Tratamiento de la enfermedad celíaca refractaria

Hasta la fecha, no existen estudios clínicos controlados que hayan sido específicamente diseñados para evaluar la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas de la ECR. Los algoritmos terapéuticos de esta complicación se basan en series de casos que, en general, incluyen pocos pacientes (423).

En primer lugar, y como medida obvia y fundamental, debe asegurarse un adecuado cumplimiento de la DSG. La detección de GIP en heces u orina permite la monitorización estrecha del cumplimiento de la DSG (384,424), y cualquier estudio futuro, epidemiológico, patogénico o terapéutico, en ECR debe incluirlos para descartar la ingesta inadvertida de gluten. Tras una evaluación rigurosa del estado nutricional, el soporte nutricional artificial es una medida fundamental en las personas con ECR.

El tratamiento de la ECR tipo I debe orientarse principalmente a mejorar la situación clínica del paciente y su estado nutricional, en caso de que este se encuentre comprometido. Clásicamente, se han usado esteroides sistémicos, administrados a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día (prednisona o equivalente), para el tratamiento farmacológico en la ECR tipo I. No obstante, las tasas de respuesta histológica son significativamente menores que las de respuesta clínica, y la corticodependencia es un fenómeno habitual (417). Recientemente, se ha descrito la posibilidad de utilizar esteroides sistémicos de acción tópica, como la budesonida, prescindiendo de su cubierta entérica para permitir su acción desde los segmentos más proximales del intestino delgado (425). En los frecuentes casos de corticodependencia, la azatioprina (a las mismas dosis que en la enfermedad inflamatoria intestinal, en torno a 2,5 mg/kg/día) es el fármaco más empleado (426,427). Se han publicado, asimismo, series cortas de casos tratados con otros inmunomoduladores de uso común en la enfermedad inflamatoria intestinal como el metotrexato, la ciclosporina o el infliximab. Dada la importancia de la vía JAK/STAT en la inducción de daño tisular en la EC, los inhibidores de JAK podrían constituir una línea de investigación prometedora en el tratamiento futuro de la ECR tipo I (428,429).

La recomendación actual para el tratamiento de la ECR tipo I es iniciar con budesonida en cápsulas abiertas durante al menos 3 meses, dado que es un fármaco seguro y con una alta tasa de respuesta clínica. Tras obtener una respuesta, se debe comenzar con azatioprina (a una dosis de 2–2,5 mg/kg/día) y valorar la respuesta histológica a los 3 meses. Tras un período de 2–3 años de remisión, podría considerarse la retirada gradual de la azatioprina (126).

En el caso de la ECR tipo II, cuyo objetivo terapéutico es, además de la remisión clínica, la eliminación precoz del clon de LIE aberrantes con el fin de disminuir el riesgo de EATL, se ha propuesto el uso de análogos de purinas como cladribina, pentostatina o fludarabina. No obstante, estos fármacos tienen potentes efectos inmunosupresores y, administrados en monoterapia, podrían incluso acelerar la aparición del EATL. Por ello, deberían utilizarse preferentemente en combinación con citotóxicos reductores, como la ciclofosfamida, para disminuir la carga de LIE antes de realizar un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, que representa una opción valiosa para pacientes menores de 65 años con ECR tipo II refractaria a budesonida (430).

Otras líneas de investigación en la ECR tipo II son un inhibidor de IL-15 y tofacitinib, un inhibidor oral de JAK1/JAK3, que mostraron resultados prometedores inicialmente. No obstante, al no conseguir reducir el número de LIE aberrantes, su uso en la ECR tipo II queda relegado (431,432).

III.12.4. Complicaciones

Se han relacionado dos complicaciones principales con la ECR: la desnutrición, que puede llegar a ser grave, y el linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (EATL).

Así, en las personas con ECR, debe prestarse especial atención a los parámetros nutricionales. Por ello, es necesario determinar de forma periódica las vitaminas liposolubles A, D, E, la albúmina y prealbúmina, y el tiempo de protrombina como marcador indirecto de déficit de vitamina K, así como folato, hierro, vitamina B12, cobre, zinc, tiamina, magnesio, selenio y vitamina B6 que frecuentemente están disminuidos en estos pacientes. En los casos en los que se llegue a un estado de desnutrición o hipoalbuminemia graves, se debe emplear un soporte nutricional adecuado (enteral y/o parenteral) y suplementación con albúmina.

El EATL suele asociarse más a la ECR tipo II, con una supervivencia de en torno al 50% a los 5 años, que a la ECR tipo I. Se trata de un subtipo de neoplasia linfoide de curso clínico agresivo y pronóstico desfavorable. Aunque representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin, su asociación con la EC ha dado lugar a un creciente interés en el estudio de su patogenia, diagnóstico precoz y tratamiento; su aparición en ausencia de EC es extremadamente rara (433). La acumulación de linfocitos T intraepiteliales aberrantes constituye el primer paso en la patogénesis de este tumor, en un proceso en el que la sobreexpresión de IL-15 en la superficie de las células epiteliales intestinales parece desempeñar un papel relevante. El EATL se localiza preferentemente en el yeyuno, en forma de lesiones ulcerosas macroscópicas circunferenciales sin la formación, a diferencia de los linfomas de tipo B, de grandes masas tumorales; sin embargo, en un 70% de los pacientes la enfermedad es multifocal. Histológicamente, aparecen acúmulos de células linfoides de pequeño tamaño que forman agrupaciones intraepiteliales (433).

El tratamiento de estos pacientes se basa en una combinación de cirugía y quimioterapia. Con el tratamiento quirúrgico se pretende la extirpación de la máxima cantidad de tumor y evitar complicaciones como la obstrucción, la hemorragia o la perforación intestinal. El régimen quimioterápico más utilizado posteriormente es el CHOP, sobre todo en los casos de EATL CD 30 negativo, habiéndose descrito una tasa de respuesta en torno al 58%, con una tasa de remisión completa precoz del 42%, asociada sin embargo a una frecuencia de recidiva casi universal (433). En los casos de EATL CD 30 positivo se propone el uso de BV-CHP (Brentuximab Vedotina, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona) de acuerdo a los resultados del estudio ECHELON II (434).

Dado que en las personas con EATL los resultados del tratamiento combinado (ya sea cirugía más quimioterapia o quimioterapia sola) son muy desfavorables, suele proponerse una terapia de consolidación posterior, aunque las tasas de supervivencia global a 5 años sean inferiores al 20%. Esta terapia de consolidación incluye quimioterapia a dosis altas o trasplante alogénico de células madre (435).

III.13. Enfermedad celíaca y malignidad

Las complicaciones de la EC suelen ocurrir en pacientes adultos (en algunos casos es su forma de manifestación inicial), tras muchos años de evolución y, generalmente, en sujetos que no han seguido adecuadamente la DSG (436).

Existen muchos datos en la literatura que evidencian la relación entre la EC y determinadas neoplasias, especialmente gastrointestinales, y principalmente en pacientes diagnosticados por encima de los 40 años (437). Probablemente se deba a que el proceso inflamatorio principalmente localizado en el intestino delgado, podría extenderse a todo el tubo digestivo debido a su origen autoinmune (438). Así, se ha descrito un incremento en la incidencia de ciertos tipos de cánceres: linfomas no Hodgkin y linfomas de células T (clásicamente asociado a la EC), el adenocarcinoma de intestino delgado y el carcinoma orofaríngeo y esofágico (439,440). Existe controversia en la relación entre la EC y el cáncer de tiroides (281,441). Igualmente, existen estudios que relacionan EC y el cáncer de colon, y otros recientemente publicados que no lo relacionan (442), así como con el adenocarcinoma de páncreas (443). No existe asociación con el cáncer de pulmón (444) ni con el de próstata (445).

En un estudio italiano (436) se demuestra que el cociente estandarizado específico para personas con EC es del 4,7 para el linfoma no-Hodgkin, 25 para el adenocarcinoma de intestino delgado, 10 para el linfoma de Hodgkin y 3 para el cáncer de estómago, comparado con la población general. En un metaanálisis que analiza 17 estudios se confirma la relación entre la EC y el cáncer de esófago con una *odds ratio* (OR) de 3,72 (IC 95%: 1,90-7,28) y con el adenocarcinoma de intestino delgado con una OR de 14,41 (IC 95%: 5,53-37,60) (446). No se encuentra asociación con los cánceres de colon, gástrico o pancreático.

Existen evidencias que demuestran una relación entre la falta de adherencia a la DSG, la AV mantenida y el desarrollo de neoplasia intestinal. En este sentido, varios estudios han documentado un aumento del riesgo de los procesos linfoproliferativos en las personas con EC de 2,82 (IC 95%= 2,36 – 3,37) (447) y del linfoma no Hodgkin con una OR de 2,6 (IC 95%: 1,4-4,9) (448), quedando patente que el riesgo se incrementa claramente en las personas con EC que no se adhieren bien a la DSG y que no se detecta riesgo entre las personas con ECP.

Aunque los linfomas intestinales se han vinculado con la homocigosidad para el HLA DQ2 y los antecedentes de ECR, los adenocarcinomas de intestino delgado no suelen presentar estos rasgos. El adenocarcinoma suele afectar al yeyuno, no se origina sobre una clara secuencia adenoma-carcinoma, a diferencia del asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, y tiene mejor pronóstico que el adenocarcinoma esporádico. Todavía no se comprende bien su patogenia, dado el escaso tamaño de las series publicadas (449).

En el caso de los cánceres de esófago y orofaríngeo, tampoco se ha comprobado el mecanismo que origina la neoplasia, aunque hay autores que lo relacionan con la alteración de la motilidad, el reflujo gastroesofágico o la esofagitis (446).

Finalmente, en una cohorte muy amplia de personas con EC (N= 4.732), comparadas con un grupo control de sujetos sanos (N= 23.620) se observó una mayor mortalidad (riesgo relativo de 1,31; IC 95%: 1,13-1,51) y una mayor aparición de neoplasias (riesgo relativo de 1,29; IC 95%: 1,06-1,55) en las personas con EC (450).

En definitiva, de acuerdo a todo lo publicado, se puede decir que el riesgo general de aparición de tumores malignos apenas está aumentado en las personas con EC (437,451), aunque es importante la vigilancia de los procesos linfoproliferativos en los pacientes recién diagnosticados, de diagnóstico tardío, de mayor edad y que no cumplen la DSG. En este sentido, la enteroscopia (452) y la cápsula endoscópica (224) se han mostrado muy útiles para la identificación de lesiones.

IV. SECUENCIA DE ACTUACIÓN DIAGNÓSTICA PARA LA ENFERMEDAD CELÍACA

IV.1. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Primaria

La historia clínica y el examen físico siguen siendo fundamentales para orientar el diagnóstico inicial, prestando especial atención a la presencia de síntomas y/o signos sugestivos (tanto clásicos como no clásicos) y la pertenencia a grupos de riesgo.

IV.1.1. Sospecha clínica y pruebas iniciales

Ante la sospecha clínica y siempre que se confirme un patrón de dieta con gluten (sin restricción previa), la prueba serológica inicial obligatoria es la determinación de:

- **Anti-TG2 IgA**, utilizando un ensayo validado.
- **IgA sérica total.**

  Nota: en caso de déficit total de IgA, se deben emplear test de tipo IgG (anti-TG2, anti-DGP o anti-EmA). Los tests salivales o fecales no deben utilizarse como pruebas de cribado.

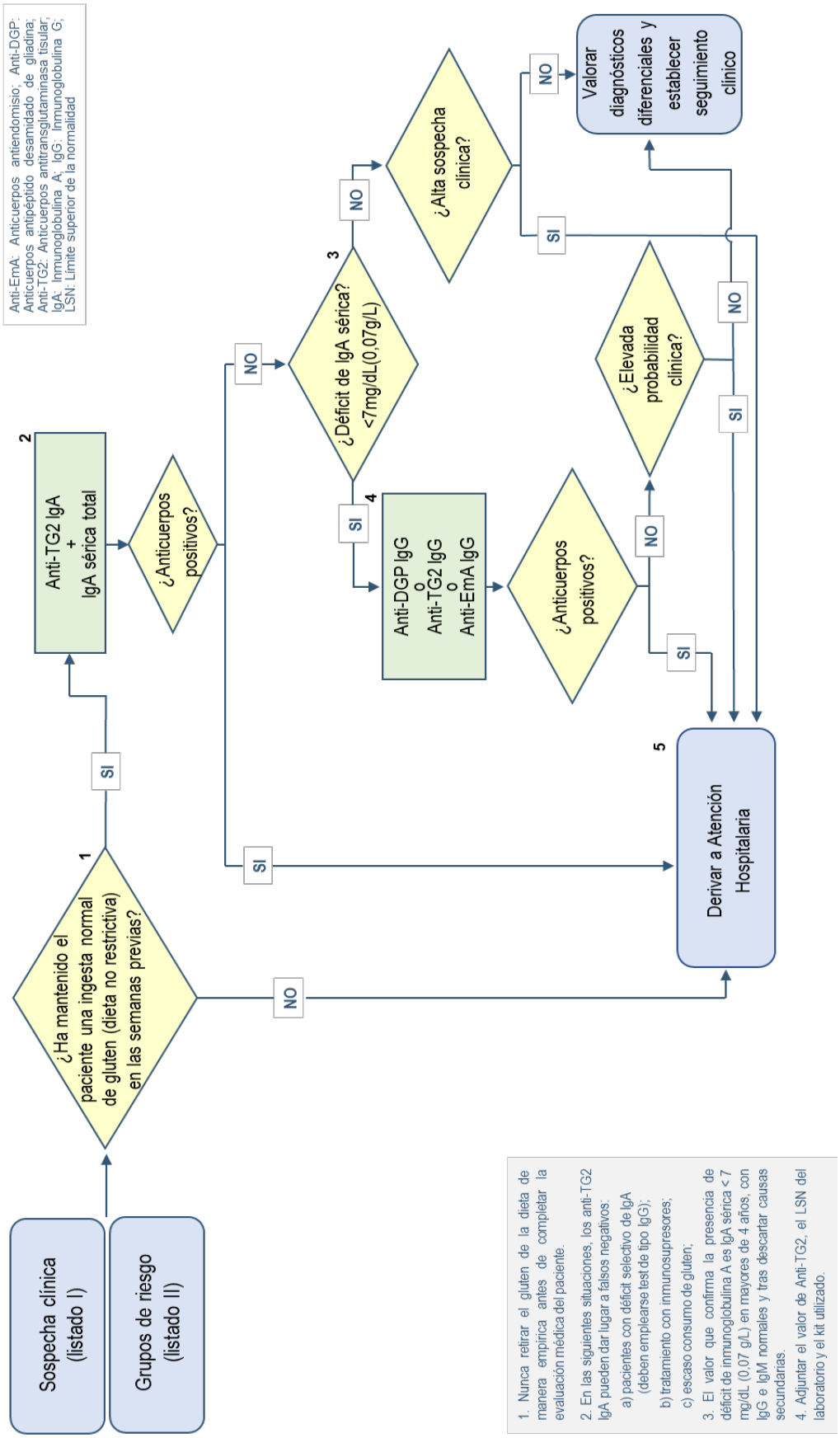
  Las pruebas realizadas en el lugar de asistencia (*Point Of Care Testing*, POCT) no sustituyen a la serología convencional. En caso de utilizarse, sus resultados deberán considerarse preliminares y confirmarse obligatoriamente mediante un ensayo serológico convencional debidamente validado.

IV.1.2. Interpretación y acciones

- **Anti-TG2 IgA positiva (cualquier título):**
  - La elevada sensibilidad de esta prueba indica la necesidad de derivación inmediata a Atención Hospitalaria (Gastroenterólogo/Pediatra Gastroenterólogo) para la valoración y confirmación diagnóstica.
  - En la derivación, es crucial adjuntar el valor numérico del anti-TG2, así como la técnica utilizada, el LSN para el laboratorio en el que se ha realizado y el kit utilizado.
- **Anti-TG2 IgA negativa e IgA total en rango normal (≥7 mg/dL [0,07 g/L]):**
  - Si la sospecha clínica es baja, se recomienda reevaluar el caso si aparece nueva clínica o según los intervalos de seguimiento en grupos de riesgo.
  - Si la sospecha clínica es alta (p. ej., presencia de signos claros de malabsorción o pertenencia a grupos de riesgo con síntomas y/o signos sugestivos), se debe derivar a Atención Hospitalaria para completar la valoración.
- **Anti-TG2 IgA negativa y déficit de IgA (<7 mg/dL [0,07 g/L]):**
  - Solicitar anti-DGP IgG, anti-TG2 IgG o anti-EmA IgG.
  - Cualquier positividad en estas pruebas alternativas implica la derivación a Atención Hospitalaria.

    Nota: el valor que confirma la presencia de déficit de IgA es una IgA sérica < 7 mg/dL (0,07 g/L) en mayores de 4 años, con IgG e IgM normales y tras descartar causas secundarias.
- **Pacientes que han retirado el gluten de la dieta:**
  - Se debe informar a los pacientes que han retirado el gluten de la dieta sin un diagnóstico confirmado, sobre la importancia de completar el estudio en Atención Hospitalaria mediante la aplicación de un protocolo validado, con seguimiento según la necesidad clínica.

ALGORITMO I. Actuación diagnóstica de la EC en Atención Primaria



1. Nunca retirar el gluten de la dieta de manera empírica antes de completar la evaluación médica del paciente.

2. En las siguientes situaciones, los anti-TG2 IgA pueden dar lugar a falsos negativos:
   a) pacientes con déficit selectivo de IgA (deben emplearse test de tipo IgG);
   b) tratamiento con inmunosupresores;
   c) escaso consumo de gluten;

3. El valor que confirma la presencia de déficit de inmunoglobulina A es IgA sérica < 7 mg/dL (0,07 g/L) en mayores de 4 años, con IgG e IgM normales y tras descartar causas secundarias.

4. Adjuntar el valor de Anti-TG2, el LSN del laboratorio y el kit utilizado.

IV.2. Secuencia de actuación diagnóstica en Atención Hospitalaria

Una vez derivado el paciente (por serología positiva o alta sospecha clínica con serología negativa o déficit de IgA), el especialista completará la evaluación.

IV.2.1. Actitud inicial

El especialista debe realizar una revisión completa de la historia clínica y la medicación, confirmar el patrón de dieta con gluten y comprobar los valores de la serología, teniendo en cuenta el LSN del laboratorio y la IgA total.

IV.2.2. Serología positiva: Diagnóstico

A) Edad Pediátrica:

- **Anti-TG2 IgA < 10 × LSN:** indicar una esofagogastro-duodenoscopia (EGD) con biopsia duodenal para la confirmación histológica.

  Nota: se recomienda seguir un protocolo de toma de biopsias (ver Anexo 2) y recoger una muestra para linfograma intraepitelial.

Resultados:
Marsh II-III: diagnóstico confirmado.
Marsh 0-I: posible enfermedad celíaca potencial. El diagnóstico viene reforzado si el linfograma intraepitelial ha sido positivo.

- **Anti-TG2 IgA ≥ 10 × LSN:**
  - Confirmar este resultado en una segunda muestra y solicitar EmA.
  - Si la segunda muestra confirma el valor ≥ 10 × LSN y los EmA son positivos, se puede establecer el diagnóstico de EC sin necesidad de biopsia, informando a la familia y ofreciendo la opción de biopsia si la familia o el clínico lo desean. El estudio genético (HLA) no es un requisito obligatorio en este supuesto.

  Nota: la indicación de biopsia se establece según los títulos de anticuerpos de clase IgA. En pacientes con déficit de IgA, la biopsia es necesaria si existe alta sospecha clínica, independientemente del resultado serológico.

B) Adultos:

- **Anti-TG2 IgA < 10 × LSN:** indicar una EGD con biopsia duodenal para la confirmación histológica.

  Nota: se recomienda seguir un protocolo de toma de biopsias (ver Anexo 2) y recoger una muestra para linfograma intraepitelial (de gran utilidad si el examen histológico revela un Marsh 0 o Marsh 1, frecuente en casos de serología a títulos bajos.

Resultados:
Marsh II-III: diagnóstico confirmado.
Marsh 0-I: posible enfermedad celíaca potencial. El diagnóstico viene reforzado si el linfograma intraepitelial ha sido positivo.

- **Anti-TG2 IgA ≥ 10 × LSN:**
  - **Paciente < 45 años y sin signos de alarma**: se puede ofrecer un diagnóstico sin biopsia mediante la realización de una segunda extracción para confirmar el resultado (manteniendo la dieta con gluten). Si la segunda muestra confirma el título elevado, el diagnóstico sin biopsia puede llevarse a cabo en un proceso de toma de decisiones compartida y consentimiento informado. No obstante, los pacientes adultos presentan con frecuencia AV persistente, situación que puede asociarse a un mayor riesgo de complicaciones. Por este motivo, resulta de interés clínico confir-

mar el diagnóstico mediante biopsia para conocer el grado de AV y poder comprobar posteriormente la recuperación de la misma una vez iniciada la DSG.

- **Paciente ≥ 45 años, con signos de alarma o segunda muestra negativa**: indicar biopsia duodenal.

IV.2.3. Serología negativa con sospecha clínica bien fundada o presencia de atrofia vellositaria

En casos de sospecha clínica alta o presencia de AV en un paciente seronegativo, se debe solicitar el estudio genético HLA:

- **HLA negativo:** la EC se considera muy improbable. Se deben buscar otras causas de AV.

  Nota: El HLA no puede emplearse para confirmar el diagnóstico, sino solo para descartar la enfermedad.

- **HLA compatible:** se debe derivar a un centro de referencia para la realización de pruebas avanzadas (como biopsia con linfograma intraepitelial por citometría de flujo o detección de depósitos subepiteliales de anti-TG2 de tipo IgA por inmunofluorescencia). El diagnóstico final se puede apoyar en la respuesta clínica e histológica. Debe tenerse en cuenta que la persistencia de los síntomas puede obedecer a una pobre adherencia a la DSG, a una enfermedad concomitante o a que existen "respondedores lentos". Además, se deben excluir siempre otras causas de AV.

Protocolo de biopsias endoscópicas (si se realiza EGD):

- Se recomienda tomar un mínimo de 4 biopsias del duodeno distal más 2 del bulbo duodenal en frascos separados, con una única toma por inserción de pinza. Esto mejora el rendimiento diagnóstico dada la distribución parcheada de la lesión. Se debe aportar la información disponible (clínica, serológica, HLA) al equipo de Anatomía Patológica.

Provocación con gluten (pacientes que han retirado el gluten o pruebas inconcluyentes):

- La prueba de provocación requiere un estudio genético HLA previo y solo se considerará si este es positivo.
- **Pediatría:** la provocación debe evitarse en periodos críticos de crecimiento (menores de 5 años y durante la pubertad), salvo justificación. Siguiendo las recomendaciones de la ESPGHAN, se debe realizar de forma protocolizada, garantizando una ingesta de 10-15 g/día de gluten, con monitorización estrecha, realizando el primer control clínico y analítico a los 1-3 meses y después cada 6 meses hasta el año salvo que aparezcan síntomas o aumente el título de anticuerpos.
- **Adultos:** se considera un mínimo de 10 g/día de gluten durante 6-8 semanas para evaluar el resultado serológico/histológico posterior. Es posible considerar alternativas más largas o dosis mayores si el clínico y el paciente están de acuerdo.

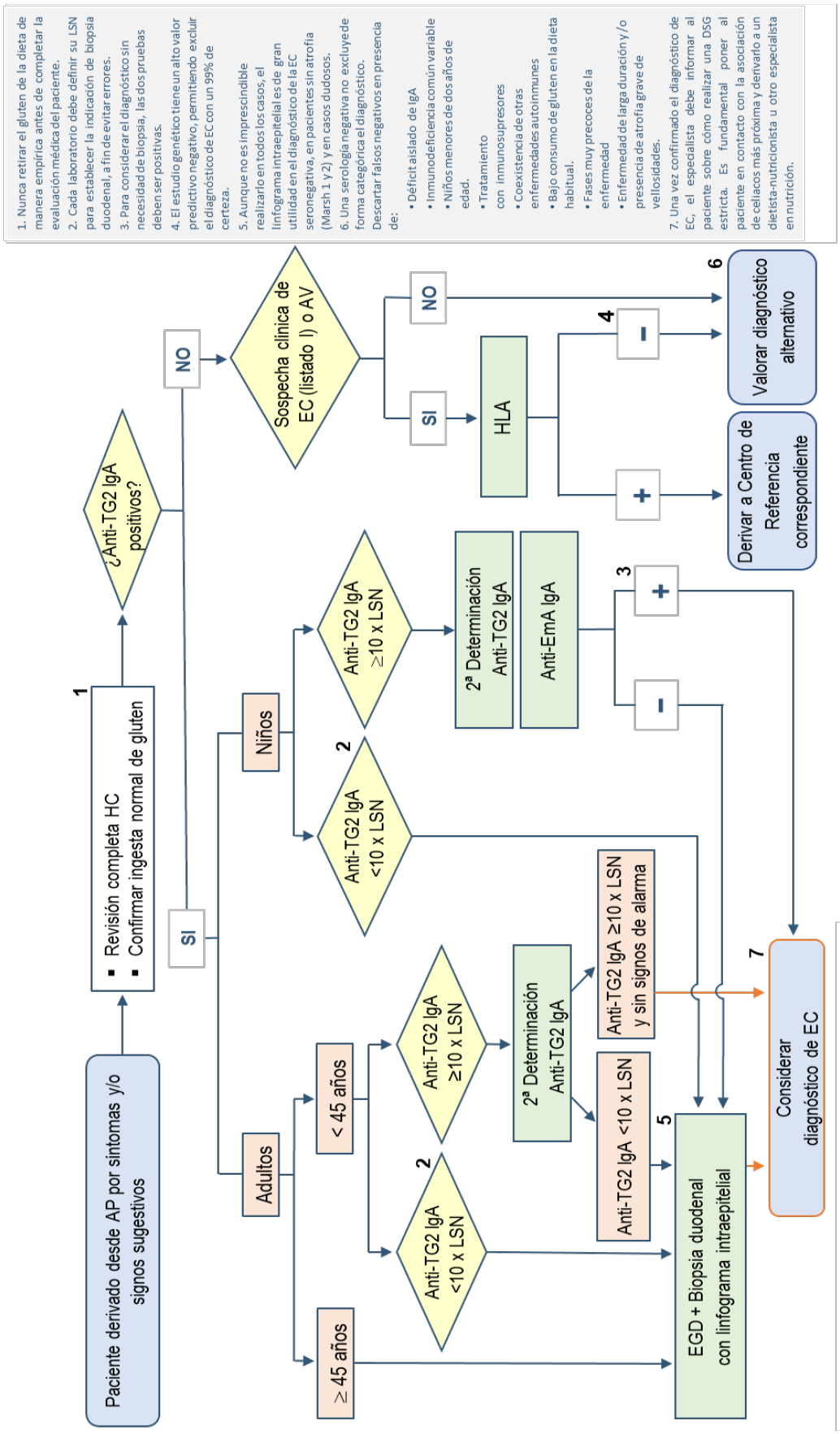
IV.2.4. Actitud tras el diagnóstico

Tras el diagnóstico, es fundamental la derivación del paciente a un dietista-nutricionista y ponerle en contacto con alguna asociación de pacientes para asegurar el correcto seguimiento de una DSG estricta.

Puntos Clave Adicionales:

- **Toma de Decisiones Compartida:** en las opciones de diagnóstico sin biopsia (tanto adultos como niños), es obligatorio documentar la decisión en la historia clínica, explicar las limitaciones y obtener el consentimiento informado del paciente o sus tutores.
- **Recomendaciones de No Hacer:**
  - Considerar la respuesta clínica a la retirada/reintroducción del gluten como criterio diagnóstico único.
  - Realizar HLA de rutina en todos los casos. Debe reservarse para situaciones de incertidumbre, seronegativos con AV o antes de la provocación.
  - Solicitar HLA para confirmar el diagnóstico.

ALGORITMO II. Actuación diagnóstica de la EC en Atención Hospitalaria



Anti-EmA: Anticuerpos antiendomisio; Anti-TG2: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular; AP: Atención Primaria; AV: Atrofia vellositaria; EC: Enfermedad celíaca; EGD: Esofagogastroduodenoscopia; HLA: Antígeno leucocitario humano; IgA: Inmunoglobulina A; LSN: Límite superior de la normalidad

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

Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
Niño pequeño	• 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 • Estreñimiento y/o distensión abdominal	• Malnutrición/Malabsorción • Distensión abdominal • Hipotrofia muscular • Retraso pondero-estatural • Anemia ferropénica o déficit de hierro • Hipoproteinemia y/o hipocalcemia y/o hipoprotrombinemia • Hipertransaminasemia inexplicada • Otra bioquímica hepática anormal sin explicación • Pérdida de peso • Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis • Defectos en el esmalte dental
Niño mayor/ adolescente	• Náuseas o vómitos • Astenia, fatiga crónica • Estreñimiento y/o distensión abdominal • Dolor abdominal • Menarquia retrasada y/o retraso puberal • Irregularidades menstruales o amenorrea • Cefalea • Artralgias • Hábito intestinal irregular	• 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 • Hipertransaminasemia inexplicada
Adulto	• Diarrea crónica • Dispepsia • Dolor abdominal recidivante postprandial • Pérdida de peso • Síntomas que simulan SII • Vómitos recidivantes sin causa aparente • Estreñimiento y/o distensión abdominal • Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales) • Parestesias, tetania • Infertilidad, abortos recurrentes, amenorrea • Irritabilidad • Astenia, fatiga crónica • Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia • Esteatorrea	• Malnutrición con o sin pérdida de peso • Edemas periféricos • Talla baja • Neuropatía periférica • Miopatía proximal • Anemia ferropénica sin explicación • Hipoesplenismo • Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven) • Aftas bucales recidivantes • Descenso de albúmina sérica • Disminución del tiempo de protrombina • Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (no explicada) • Hipertransaminasemia inexplicada

SII: Síndrome de intestino irritable

**La presencia aislada de cualquiera de los síntomas o signos de esta tabla no es suficiente para indicar biopsia duodenal si la serología es negativa. En pacientes seronegativos, la sospecha clínica debe basarse en una combinación robusta de síntomas, signos y/o pertenencia a grupos de riesgo, con el fin de evitar una sobrecarga innecesaria en las unidades de Endoscopia y Anatomía Patológica.*

Listado II. Grupos de riesgo que deberían promover la sospecha clínica de enfermedad celíaca, en presencia de síntomas o signos sugestivos o compatibles con enfermedad celíaca

Familiares 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:*
• Dermatitis herpetiforme* • Diabetes mellitus 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, vitíligo y alopecia areata • Trombocitopenia autoinmune	• Encefalopatía progresiva • Síndromes cerebelosos • Demencia con atrofia cerebral • Leucoencefalopatía • Epilepsia con calcificaciones • Esquizofrenia • Neuropatía periférica o ataxia	• Síndrome de Down • Síndrome de Williams • Síndrome de Turner • Fibrosis quística • Enfermedad de Hartnup • Cistinuria • Colitis microscópica • Cardiomiopatía • Fibromialgia

IgA: Inmunoglobulina A

*La dermatitis herpetiforme es una manifestación cutánea de la EC. Toda persona con esta afección en la piel tiene EC, pero no todos los pacientes con EC desarrollan este cuadro dermatológico. Tanto su diagnóstico como su tratamiento son los mismos que los de la EC.

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

V. APLICABILIDAD DEL PROTOCOLO

La implementación efectiva del presente protocolo requiere el análisis de diversos factores que pueden condicionar su éxito. Se identifican las siguientes barreras y se proponen medidas facilitadoras para su resolución:

1. Barreras potenciales para la implementación:

- Brecha de conocimiento en Atención Primaria: La variabilidad en el reconocimiento de los síntomas no clásicos y grupos de riesgo puede retrasar la sospecha clínica inicial.
- Limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas y de seguimiento en Atención Primaria: Falta de acceso a la determinación de HLA, de vitaminas o micronutrientes, a la determinación de la densidad mineral ósea y a la determinación de los GIP en orina o heces. También la ausencia de criterios de derivación con carácter preferente a las consultas de Digestivo o a Gastroscopia directamente, pueden implicar demoras diagnósticas o riesgo de inicio de DSG por parte de los pacientes.
- Limitaciones en el acceso a pruebas especializadas: La disponibilidad desigual de técnicas avanzadas, como citometría de flujo con linfograma intraepitelial (estudio de subpoblaciones de LIE en mucosa) o la detección de depósitos de IgA anti TG2 (subepiteliales en la lámina propia), dificulta la confirmación en casos complejos.
- Fragmentación de la continuidad asistencial: La falta de circuitos establecidos para la transición del paciente pediátrico al adulto y la desconexión entre niveles asistenciales.
- Impacto psicosocial y falta de adherencia: Las dificultades para la integración social y el temor al contacto cruzado con gluten actúan como frenos para un seguimiento óptimo de la DSG, debido al miedo a sufrir una reacción o exposición accidental.

2. Facilitadores y medidas de apoyo:

- Capacitación y Formación Continuada: Planificación de actividades formativas para médicos de familia y pediatras de Atención Primaria, centradas en la identificación de los síntomas, signos y grupos de riesgo. También, planificación de actividades formativas para pacientes y familiares con el fin de garantizar la adherencia a la dieta.
- Establecer o seleccionar laboratorios de referencia en hospitales nacionales donde poder enviar biopsias de duodeno para la realización del linfograma intraepitelial, así como otras técnicas de laboratorio complejas como determinación de depósitos subepiteliales de IgA anti-TG2.
- Atención Multidisciplinar Especializada:
    - Establecimiento de protocolos de derivación directa a dietistas-nutricionistas para el diseño y control de una dieta optimizada.
    - Provisión de apoyo psicológico a la persona con EC para facilitar la aceptación de la enfermedad y la integración en la vida social.
- Optimización del Seguimiento Clínico: Programación de consultas periódicas estructuradas en Atención Primaria y Atención Hospitalaria para el control de síntomas, el seguimiento de las vacunaciones recomendadas y procesos de transición reglados entre especialistas.
- Colaboración con Asociaciones de Personas con EC: Estas entidades son facilitadores críticos para el apoyo y asesoramiento a padres, familiares y pacientes en el seguimiento dietético y nutricional adecuado, con información y documentación actualizada sobre la legislación relativa al etiquetado de productos sin gluten y listados de alimentos sin gluten verificados, guía de restaurantes y obradores con una correcta oferta sin gluten y todo tipo de acciones encaminadas a la normalización del día a día de los pacientes y a evitar el aislamiento del paciente.

Consideraciones adicionales para la aplicabilidad del protocolo:

- El protocolo se concibe como una herramienta flexible y adaptable a distintos niveles asistenciales, permitiendo un abordaje diagnóstico escalonado en función de los recursos disponibles.
- Su integración en la práctica clínica habitual, mediante la historia clínica electrónica y herramientas de apoyo a la decisión, facilita la identificación precoz de casos y reduce la variabilidad clínica, contribuyendo de este modo tanto a la mejora de la calidad de vida de los pacientes, como a la sostenibilidad de los servicios sanitarios.

  Asimismo, se recomienda una evaluación periódica de su implantación mediante indicadores de proceso y resultado, incorporando un enfoque centrado en la persona que tenga en cuenta factores sociales, culturales y económicos para garantizar una atención equitativa y personalizada.

VI. PROPUESTA DE INDICADORES DE EVALUACIÓN

En este apartado se presentan los indicadores propuestos por el grupo de trabajo para valorar el grado de aplicación del Protocolo. Los indicadores se agrupan según su naturaleza —estructura, proceso o resultado—, la dimensión de calidad que evalúan y el ámbito asistencial en el que pueden emplearse (Atención Primaria y/o Atención Hospitalaria).

Conviene recordar que estos indicadores constituyen una propuesta orientativa y representan únicamente una aproximación. Al tratarse de medidas cuantificables, su seguimiento periódico permite examinar tendencias y cambios a lo largo del tiempo (24). El objetivo del grupo de trabajo no ha sido elaborar un sistema exhaustivo de evaluación que requiera utilizar la totalidad de los indicadores, sino ofrecer un conjunto de herramientas que puedan servir de referencia a profesionales y gestores interesados en diseñar su propia estrategia evaluadora.

Corresponde a los responsables del seguimiento y evaluación del Protocolo determinar, para cada indicador, las fuentes de información más adecuadas y el periodo temporal que resulte pertinente para su análisis.

Tipo de indicador	Nombre del indicador_Fórmula	Dimensión de la calidad	Nivel asistencial*
Proceso	Tasa de cribado serológico completo para EC en AP (Nº de solicitudes simultaneas de TG2-IgA e IgA total en un año / Nº total de pacientes con sospecha de EC en el mismo periodo) x 100	100%	1
Proceso	Tasa de derivación justificada a AH por sospecha de EC (Nº de pacientes con serología positiva o sospecha alta con serología negativa / Nº total de pacientes derivados a Digestivo por sospecha de EC) x 100	100%	1
Proceso	Tasa de provocación con gluten previa a biopsia (Nº de pacientes con DSG previa que completaron provocación (10 g/día, ≥ 3-4 semanas) antes de la biopsia duodenal / Nº total de pacientes con DSG propia candidatos a biopsia duodenal) x 100	> 90%	2
Proceso	Índice de cribado de diagnósticos alternativos en atrofia vellositaria seronegativa (Nº de pacientes adultos con daño histológico duodenal y evaluación de otras causas antes de valorar la necesidad de pruebas avanzadas / Nº total de pacientes seronegativos con daño histológico duodenal) x 100	> 90%	2
Proceso	Tasa de cribado genético previo a biopsia en pacientes seronegativos (Nº de pacientes adultos seronegativos con test genético realizado antes de considerar la indicación de biopsia duodenal / Nº total de pacientes adultos seronegativos candidatos a biopsia duodenal) x 100	> 90%	2
Proceso	(Nº de pacientes con persistencia de síntomas con GIP analizados en heces u orina / Nº total de pacientes con sospecha de EC no respondedora) x 100	> 90%	2
Proceso	Tasa de cribado de causas de persistencia de síntomas en DSG estricta (Nº de pacientes con síntomas persistentes a pesar de una adherencia confirmada a la DSG evaluados por condiciones clínicas asociadas a la EC / Nº total de pacientes con síntomas persistentes a pesar de una adherencia confirmada a la DSG) x 100	> 90%	2
Proceso	Nº de inicio de DSG sin confirmación diagnóstica (Nº de pacientes que iniciaron la DSG antes de completar el protocolo de diagnóstico / Nº total de pacientes con sospecha de EC) x 100	0 %	1

Proceso	Tasa de diagnóstico precoz (Nº de pacientes con diagnóstico definitivo de EC en ≤ 6 meses / Nº total de pacientes con sospecha clínica o serológica inicial) x 100	> 90%	2
Proceso	Tasa de incidencia de EC[+] (Nº de nuevos casos confirmados de EC en un periodo X / Población total en el mismo periodo X) x 100,000		2
Proceso	Tasa de diagnóstico pediátrico no invasivo (Nº de diagnósticos de EC en pediatría realizados sin biopsia duodenal / Nº total de diagnósticos de EC realizados en pediatría) x 100		2
Proceso	Tasa de cobertura de educación nutricional especializada (Nº de pacientes con diagnóstico confirmado de EC derivados a dietista-nutricionista / Nº total de pacientes con diagnóstico confirmado de EC) x 100	> 95%	1 y 2
Proceso	Tasa de vinculación con redes de apoyo social (Nº de pacientes con diagnóstico confirmado de EC derivados a una Asociación de pacientes / Nº total de pacientes con diagnóstico confirmado de EC) x 100	> 95%	1 y 2
Resultado	Tasa de adherencia temprana a la DSG (Nº de pacientes que muestran buena adherencia a la DSG a los 6 meses del diagnóstico / Nº total de pacientes diagnosticados de EC hace 6 meses que acuden a revisión) x 100	> 90%	1 y 2
Resultado	Índice de satisfacción del paciente con el proceso diagnóstico y terapéutico (Nº de pacientes que informan un nivel de satisfacción alto o muy alto / Nº total de pacientes encuestados) x 100	> 90%	1 y 2
Resultado	Tasa de recuperación de la CVRS (Nº de pacientes con mejora significativa en escalas de CVRS[#] a los 6-12 meses / Nº total de pacientes diagnosticados de EC con seguimiento clínico y adherencia confirmada a la DSG) x 100	> 90%	1 y 2

** 1: Atención Primaria; 2: Atención Hospitalaria*

[#] Escalas validadas en español como el CD-QOL (Celiac Disease Quality of Life)(453).

[+] Unidad de medida: Casos por 100,000 habitantes/X.

AH: Atención hospitalaria; AP: Atención primaria; CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; DSG: Dieta sin gluten; EC: Enfermedad celíaca; GIP: Péptidos inmunogénicos de gluten (del inglés, gluten immunogenic peptides); IgA: Inmunoglobulina A;TG2-IgA: Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo Inmunoglobulina A

VII. ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO

La actualización del protocolo se llevará a cabo cuando aparezca evidencia científica nueva y suficientemente sólida que justifique la revisión de sus recomendaciones.

Ante la identificación de nueva evidencia relevante, los autores del protocolo —o el equipo que asuma su continuidad— valorarán el alcance de la modificación necesaria. El coordinador elaborará un informe que tendrá en cuenta, al menos, los siguientes aspectos:

- Pertinencia y calidad de la nueva evidencia científica disponible.
- Opinión de los profesionales implicados en la elaboración y aplicación del protocolo.
- Percepción de los usuarios y de los equipos asistenciales.
- Análisis del contexto organizativo y asistencial para determinar el impacto potencial de los cambios.

VIII. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Durante el proceso de actualización de este protocolo, se han identificado las siguientes líneas estratégicas para el avance en el conocimiento de la EC:

- **Validación de técnicas diagnósticas avanzadas:** Consolidar, mediante estudios de cohortes amplias, la utilidad diagnóstica de los linfogramas intraepiteliales por citometría de flujo y de los depósitos subepiteliales de IgA anti-TG2.
- **Diagnóstico sin biopsia en población adulta:** Evaluar la seguridad, coste-efectividad y aplicabilidad de criterios diagnósticos no basados en biopsia duodenal en población adulta, similares a los utilizados en Pediatría, especialmente en pacientes con alta probabilidad pretest.
- **Estandarización y optimización de los protocolos de provocación con gluten e integración en algoritmos diagnósticos**: Establecer protocolos de provocación con gluten claramente definidos (en cuanto a dosis, duración y criterios de respuesta) para su aplicación en pacientes en DSG con diagnóstico incierto, que incorporen biomarcadores emergentes no invasivos.
- **Desarrollo de protocolos de seguimiento para pacientes con EC potencial**: Establecer intervalos **óptimos de monitorización** e identificar e incorporar biomarcadores de progresión a enfermedad activa.
- **Registros de atrofia seronegativa:** Impulsar la creación de registros prospectivos de pacientes que presentan AV con serología negativa, profundizando en la búsqueda de biomarcadores específicos.
- **Cribado poblacional:** Monitorización de los resultados de programas internacionales de cribado (como el implementado en Italia) para analizar su viabilidad, impacto en la salud pública y coste-efectividad en el contexto de nuestro SNS.
- **Nuevas regiones genómicas:** Investigar regiones del genoma adicionales a los loci HLA-DQ para determinar con mayor precisión el riesgo genético a desarrollar la enfermedad.
- **Algoritmos de predicción de riesgo:** Integrar las variantes patogénicas descubiertas en herramientas de predicción de riesgo que permitan identificar a individuos con alta predisposición antes del debut sintomático, optimizando la calidad de vida y los costes sanitarios.
- **Precisión genética en grupos de riesgo:** Desarrollar modelos de predicción genómica más exactos dirigidos específicamente a familiares de pacientes y otros grupos de riesgo.
- **Innovación en cereales y enzimas:** Progresar en las estrategias orientadas a la modificación biotecnológica del gluten en cereales para eliminar su inmunogenicidad, así como en el uso de enzimas orales para la hidrólisis del gluten ingerido.
- **Alternativas a la DSG:** Investigar nuevas terapias que sirvan de alternativa o complemento a la DSG, basadas en los avances actuales de la patogenia.
- **Hipovitaminosis D y homeostasis:** Esclarecer el papel de la vitamina D como modulador de la homeostasis intestinal y su función en la integridad de la barrera epitelial como factor precipitante de la enteropatía por gluten.
- **Microbiota y pérdida de tolerancia:** Determinar la influencia de la disbiosis intestinal en los mecanismos de pérdida de tolerancia a los péptidos del gluten.
- **Estrategias de gestión:** Monitorización de los indicadores de gestión en la atención de pacientes diagnosticados y de demoras entre niveles asistenciales para la atención de las derivaciones.
- **Impacto psicosocial y calidad de vida:** Analizar el impacto psicológico, social y laboral de la enfermedad celíaca y de la DSG, así como la eficacia de intervenciones educativas y de apoyo en la mejora de la calidad de vida y la adherencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet. 6 de enero de 2018;391(10115):70-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8

2. Amil-Dias J, Polanco I, editores. Advances in Celiac Disease: Improving Paediatric and Adult Care [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 30 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-82401-3DOI: 10.1007/978-3-030-82401-3 DOI: 978-3-030-82400-6

3. Crespo-Escobar P. Gluten Free Diet. En: Amil-Dias J, Polanco I, editores. Advances in Celiac Disease : Improving Paediatric and Adult Care [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 28 de abril de 2025]. p. 121-36. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-82401-3_9DOI: 10.1007/978-3-030-82401-3_9 DOI: 978-3-030-82401-3

4. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. junio de 2018;16(6):823-836.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037

5. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. Aliment Pharmacol Ther. febrero de 2011;33(4):477-86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04543.x

6. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology. enero de 2021;160(1):63-75. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098

7. Whitburn J, Rao SR, Paul SP, Sandhu BK. Diagnosis of celiac disease is being missed in over 80% of children particularly in those from socioeconomically deprived backgrounds. Eur J Pediatr. junio de 2021;180(6):1941-6. DOI: 10.1007/s00431-021-03974-8

8. Esteve Comas M, Carrasco García A, Mariné Guillem M. Peculiaridades de la enfermedad celiaca en el adulto. En: Polanco Allué I, editor. Enfermedad celíaca Presente y futuro. Madrid: Ergon; 2017. p. 25-30.

9. de Villasante GC. Classical and Non-classical Forms of CD in Paediatrics. En: Amil-Dias J, Polanco I, editores. Advances in Celiac Disease : Improving Paediatric and Adult Care [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 28 de abril de 2025]. p. 23-33. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-82401-3_3DOI: 10.1007/978-3-030-82401-3_3 DOI: 978-3-030-82401-3

10. Polanco Allué I. Enfermedad celiaca. Presente y futuro. 2ª Edición. Madrid: Isabel Polanco Allué. Ergon; 2017.

11. Polanco I y Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.

12. 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.

13. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. enero de 2020;70(1):141-56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

14. Shiha MG, Nandi N, Raju SA, Wild G, Cross SS, Singh P, et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. abril de 2024;166(4):620-30. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.023

15. Holmes G. No-biopsy approach to the diagnosis of coeliac disease. Frontline Gastroenterol. 22 de septiembre de 2022;14(2):93-4. DOI: 10.1136/flgastro-2022-102305

16. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P, Montoro-Huguet MA. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand Clinical Outcomes. Nutrients. 16 de septiembre de 2023;15(18):4013. DOI: 10.3390/nu15184013

17. Tye-Din JA, Skodje GI, Sarna VK, Dzuris JL, Russell AK, Goel G, et al. Cytokine release after gluten ingestion differentiates coeliac disease from self-reported gluten sensitivity. United European Gastroenterol J. febrero de 2020;8(1):108-18. DOI: 10.1177/2050640619874173

18. Schiepatti A, Maimaris S, Raju SA, Green OL, Mantica G, Therrien A, et al. Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients. Gut. noviembre de 2023;72(11):2095-102. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329751

19. Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, Comino I, Ballester-Clau R, Ferrer C, et al. Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). Am J Gastroenterol. 1 de mayo de 2021;116(5):1036-43. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001139

20. Altarribas E, Cabrero AI, Casanova N, González M, Gómez C, Guallate A, et al. Guía metodológica para la elaboración de protocolos basados en la evidencia. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; Servicio Aragonés de Salud, editor. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2009. (Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud).

21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Canadian Medical Association Journal. 14 de diciembre de 2010;182(18):E839-42. DOI: 10.1503/cmaj.090449

22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j4008-j4008.

23. Linstone HA, Turof M. The Delphi method: techniques and applications, Addison-Wesley Pub. Co., Reading, Mass. 1975 [Internet]. Disponible en: www.doc88.com/p-748861302195.html

24. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol 1. En: Ann Arbor M, editor. The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Chicago: Health Administration Press; 1980. p. 163-163.

25. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2015;47(4):352-86. DOI: 10.1055/s-0034-1391855

26. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63(8):1210-28.

27. NICE. Coeliac disease: recognition, assessment and management [Internet]. Internal Clinical Guidelines Team, editor. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. 145 p. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/resources/coeliac-disease-recognition-assessment-and-management-pdf-1837325178565

28. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. Pediatrics. 2016;138(3):e20153147-e20153147. DOI: 10.1542/peds.2015-3147

29. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. enero de 2023;118(1):59-76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075

30. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Gastroenterol. abril de 2020;115(4):507-25. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000523

31. Núñez C, Casas-Deza D, Molero-Luis M, Arranz E, Costas-Batlle C, García-Iglesias P et al. Quality standards for celiac disease comprehensive care units: A Spanish multidisciplinary consensus integrating professional expertise and patient perspectives. World Journal of Gastroenterology. 2026;0(0): 120075. DOI: 10.3748/wjg.120075

32. Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. International Reviews of Immunology. 29 de julio de 2011;30(4):219-31. DOI: 10.3109/08830185.2011.602443

33. Mohta S, Rajput MS, Ahuja V, Makharia GK. Emergence of Celiac disease and Gluten-related disorders in Asia. J Neurogastroenterol Motil. 30 de julio de 2021;27(3):337-46. DOI: 10.5056/jnm20140

34. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. Annual Review of Immunology. 2011;29(1):493-525. DOI: 10.1146/annurev-immunol-040210-092915

35. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. septiembre de 2019;17(10):1954-1968.e13. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.013

36. Arau B, Dietl B, Sudrià-Lopez E, Ribes J, Pareja L, Marquès T, et al. A Population-Based Cross-Sectional Study of Paediatric Coeliac Disease in Catalonia Showed a Downward Trend in Prevalence Compared to the Previous Decade. Nutrients. 13 de diciembre de 2023;15(24):5100. DOI: 10.3390/nu15245100

37. Lionetti E, Pjetraj D, Gatti S, Catassi G, Bellantoni A, Boffardi M, et al. Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children. Digestive and Liver Disease. mayo de 2023;55(5):608-13. DOI: 10.1016/j.dld.2022.12.023

38. Meijer-Boekel CR, Smit L, Van Den Akker-van Marle ME, Van Bodegom L, Van Overveld F, Van Geloven N, et al. Case Finding for Celiac Disease With a Point-of-Care Test. Pediatrics [Internet]. 1 de junio de 2025 [citado 21 de julio de 2025];155(6). Disponible en: https://publications.aap.org/pediatrics/article/155/6/e2024067369/201879/Case-Finding-for-Celiac-Disease-With-a-Point-ofDOI: 10.1542/peds.2024-067369

39. Naredi Scherman M, Melin J, Agardh D. Celiac disease screening in children: evaluating the evidence, benefits, and challenges. Front Pediatr [Internet]. 3 de abril de 2025 [citado 21 de julio de 2025];13. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2025.1562073/fullDOI: 10.3389/fped.2025.1562073

40. Heijdra Suasnabar J, Meijer CR, Smit L, Van Overveld F, Thom H, Keeney E, et al. Long-Term Cost-Effectiveness of Case Finding and Mass Screening for Celiac Disease in Children. Gastroenterology. noviembre de 2024;167(6):1129-40. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.07.024

41. Polanco I, Roldán B, Arranz M, Polanco Allué I, Roldán B, Arranz M. Documento Técnico. Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Madrid: Dirección General Salud Pública y Alimentación; 2006.

42. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. The Lancet. junio de 2022;399(10344):2413-26. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00794-2

43. Popp A, Mäki M. Changing Pattern of Childhood Celiac Disease Epidemiology: Contributing Factors. Front Pediatr [Internet]. 29 de agosto de 2019 [citado 21 de julio de 2025];7. Disponible en: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00357/fullDOI: 10.3389/fped.2019.00357

44. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, et al. Clinical Presentation in Children With Coeliac Disease in Central Europe. J pediatr gastroenterol nutr. abril de 2021;72(4):546-51. DOI: 10.1097/mpg.0000000000003015

45. Pérez Solís D, Cilleruelo Pascual ML, Ochoa Sangrador C, García Burriel JI, Sánchez-Valverde Visus F, Eizaguirre Arocena FJ, et al. Spanish National Registry of Paediatric Coeliac Disease: Changes in the Clinical Presentation in the 21st Century. J pediatr gastroenterol nutr. junio de 2022;74(6):805-11. DOI: 10.1097/mpg.0000000000003424

46. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. Nutrients. 3 de agosto de 2018;10(8):1015. DOI: 10.3390/nu10081015

47. Adams DW, Moleski S, Jossen J, Tye-Din JA. Clinical Presentation and Spectrum of Gluten Symptomatology in Celiac Disease. Gastroenterology [Internet]. abril de 2024 [citado 21 de julio de 2025]; Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508524004177DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.052

48. Villar-Balboa I, Regí-Bosque M, Almeda-Ortega J, Cunillera-Puértolas O, Rando-Matos Y, Valencia-Pedraza I, et al. ICD-10-CM coding uncovers the gap between serological and clinically identified coeliac disease prevalence: A population-based study. European Journal of Internal Medicine. agosto de 2025;138:52-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2025.04.010

49. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. Journal of Autoimmunity. noviembre de 2015;64:26-41. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.003

50. Sollid LM, Lie BA. Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005;3(9):843-51. DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00532-X

51. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. Gut. 2007;56(8):1054-9. DOI: 10.1136/gut.2006.108530

52. García-Santisteban I, Romero-Garmendia I, Cilleros-Portet A, Bilbao JR, Fernandez-Jimenez N. Celiac disease susceptibility: The genome and beyond. En: International Review of Cell and Molecular Biology [Internet]. Elsevier; 2021 [citado 27 de julio de 2025]. p. 1-45. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644820301052DOI: 10.1016/bs.ircmb.2020.10.002 DOI: 978-0-323-85311-8

53. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. WJG. 28 de enero de 2022;28(4):449-63. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.449

54. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. Annu Rev Pathol Mech Dis. 24 de enero de 2023;18(1):47-70. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634

55. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. Science. septiembre de 2002;297(5590):2275-9. DOI: 10.1126/science.1074129

56. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2017;3(2):150-62. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006

57. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglu-

taminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med. julio de 1997;3(7):797-801. DOI: 10.1038/nm0797-797

58. Molberg Ø, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med. junio de 1998;4(6):713-7. DOI: 10.1038/nm0698-713

59. van de Wal Y, Kooy YMC, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg Ø, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci U S A. 18 de agosto de 1998;95(17):10050-4. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10050

60. Abadie V, Kim SM, Lejeune T, Palanski BA, Ernest JD, Tastet O, et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. Nature. 2020;578(7796):600-4. DOI: 10.1038/s41586-020-2003-8

61. Iversen R, Amundsen SF, Kleppa L, Du Pré MF, Stamnaes J, Sollid LM. Evidence That Pathogenic Transglutaminase 2 in Celiac Disease Derives From Enterocytes. Gastroenterology. agosto de 2020;159(2):788-90. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.018

62. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KEA, Johansen F, Fausa O, Sollid LM, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. Gastroenterology. septiembre de 1998;115(3):551-63. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70134-9

63. Bodd M, Ráki M, Tollefsen S, Fallang LE, Bergseng E, Lundin KEA, et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22. Mucosal Immunology. noviembre de 2010;3(6):594-601. DOI: 10.1038/mi.2010.36

64. Christophersen A, Lund EG, Snir O, Solà E, Kanduri C, Dahal-Koirala S, et al. Distinct phenotype of CD4+ T cells driving celiac disease identified in multiple autoimmune conditions. Nat Med. mayo de 2019;25(5):734-7. DOI: 10.1038/s41591-019-0403-9

65. Risnes LF, Christophersen A, Dahal-Koirala S, Neumann RS, Sandve GK, Sarna VK, et al. Disease-driving CD4+ T cell clonotypes persist for decades in celiac disease. Journal of Clinical Investigation. 1 de junio de 2018;128(6):2642-50. DOI: 10.1172/JCI98819

66. Sollid LM, Tye-Din JA, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease–relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells. Immunogenetics. febrero de 2020;72(1-2):85-8. DOI: 10.1007/s00251-019-01141-w

67. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, Stamnaes J, Morrissey M, Lee JH, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2–specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. Nat Med. marzo de 2012;18(3):441-5. DOI: 10.1038/nm.2656

68. Høydahl LS, Richter L, Frick R, Snir O, Gunnarsen KS, Landsverk OJB, et al. Plasma Cells Are the Most Abundant Gluten Peptide MHC-expressing Cells in Inflamed Intestinal Tissues From Patients With Celiac Disease. Gastroenterology. abril de 2019;156(5):1428-1439.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.013

69. Jabri B, Sollid LM. T Cells in Celiac Disease. The Journal of Immunology. 15 de abril de 2017;198(8):3005-14. DOI: 10.4049/jimmunol.1601693

70. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated Induction by IL15 of a TCR-Independent NKG2D Signaling Pathway Converts CTL into Lymphokine-Activated Killer Cells in Celiac Disease. Immunity. septiembre de 2004;21(3):357-66. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.06.020

71. Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. Reprogramming of CTLs into natural killer–like cells in celiac disease. The Journal of Experimental Medicine. 15 de mayo de 2006;203(5):1343-55. DOI: 10.1084/jem.20060028

72. Kornberg A, Botella T, Moon CS, Rao S, Gelbs J, Cheng L, et al. Gluten induces rapid reprogramming of natural memory αβ and γδ intraepithelial T cells to induce cytotoxicity in celiac disease. Sci Immunol. 28 de julio de 2023;8(85):eadf4312. DOI: 10.1126/sciimmunol.adf4312

73. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A Direct Role for NKG2D/MICA Interaction in Villous Atrophy during Celiac Disease. Immunity. septiembre de 2004;21(3):367-77. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.06.018

74. Ciszewski C, Discepolo V, Pacis A, Doerr N, Tastet O, Mayassi T, et al. Identification of a γc Receptor Antagonist That Prevents Reprogramming of Human Tissue-resident Cytotoxic T Cells by IL15 and IL21. Gastroenterology. febrero de 2020;158(3):625-637.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.006

75. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. N Engl J Med. 2 de octubre de 2014;371(14):1295-303. DOI: 10.1056/nejmoa1400697

76. 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. 2 de octubre de 2014;371(14):1304-15. DOI: 10.1056/nejmoa1404172

77. Lund-Blix NA, Tapia G, Mårild K, Brantsæter AL, Eggesbø M, Mandal S, et al. Maternal fibre and gluten intake during pregnancy and risk of childhood celiac disease: the MoBa study. Sci Rep [Internet]. 2 de octubre de 2020 [citado 24 de julio de 2025];10(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-020-73244-4DOI: 10.1038/s41598-020-73244-4

78. Auricchio R, Calabrese I, Galatola M, Cielo D, Carbone F, Mancuso M, et al. Gluten consumption and inflammation affect the development of celiac disease in at-risk children. Sci Rep [Internet]. 30 de marzo de 2022 [citado 24 de julio de 2025];12(1). Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-022-09232-7DOI: 10.1038/s41598-022-09232-7

79. Hård Af Segerstad EM, Mramba LK, Liu X, Uusitalo U, Yang J, Norris J, et al. Associations of dietary patterns between age 9 and 24 months with risk of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. The American Journal of Clinical Nutrition. diciembre de 2023;118(6):1099-105. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.08.009

80. Andrén Aronsson C, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, et al. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. JAMA. 13 de agosto de 2019;322(6):514. DOI: 10.1001/jama.2019.10329

81. Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K, et al. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. Gut. agosto de 2020;69(8):1416-22. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319809

82. Galipeau HJ, Hinterleitner R, Leonard MM, Caminero A. Non-Host Factors Influencing Onset and Severity of Celiac Disease. Gastroenterology. junio de 2024;167(1):34-50. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.030

83. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf 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. marzo de 2016;62(3):507-13. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001105

84. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. Early Human Development. noviembre de 2015;91(11):629-35. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013

85. Crawley C, Sander SD, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Husby S. Early environmental risk factors and coeliac disease in adolescents: a population-based cohort study in Denmark. BMJ Open. noviembre de 2023;13(11):e061006. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061006

86. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case–control study. BMC Gastroenterol [Internet]. diciembre de 2013 [citado 25 de julio de 2025];13(1). Disponible en: https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-13-109DOI: 10.1186/1471-230x-13-109

87. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Størdal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. Gastroenterology. junio de 2019;156(8):2217-29. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.039

88. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: A population-based birth cohort study in northeastern Italy. American Journal of Epidemiology. julio de 2014;180(1):76-85. DOI: 10.1093/aje/kwu101

89. Ivarsson A. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. Journal of Epidemiology & Community Health. 1 de enero de 2003;57(1):36-9. DOI: 10.1136/jech.57.1.36

90. Lebwohl B, Green PHR, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. Archives of Disease in Childhood. 1 de enero de 2013;98(1):48-51. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302360

91. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter Study on Season of Birth and Celiac Disease: Evidence for a New Theoretical Model of Pathogenesis. The Journal of Pediatrics. marzo de 2013;162(3):501-4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.056

92. Namatovu F, Strandh M, Ivarsson A, Nilsson K. Effect of childhood coeliac disease on ninth grade school performance: evidence from a population-based study. Arch Dis Child. febrero de 2018;103(2):143-8. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312830

93. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Prospective Nationwide Cohort Study. American Journal of Gastroenterology. octubre de 2015;110(10):1475-84. DOI: 10.1038/ajg.2015.287

94. Oikarinen M, Puustinen L, Lehtonen J, Hakola L, Simell S, Toppari J, et al. Enterovirus Infections Are Associated With the Development of Celiac Disease in a Birth Cohort Study. Front Immunol [Internet]. 2 de febrero de 2021 [citado 24 de julio de 2025];11. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.604529/fullDOI: 10.3389/fimmu.2020.604529

95. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Mårild K, Rasmussen T, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. BMJ. 13 de febrero de 2019;l231. DOI: 10.1136/bmj.l231

96. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. Am J Gastroenterology. octubre de 2006;101(10):2333-40. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x

97. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. Science. 7 de abril de 2017;356(6333):44-50. DOI: 10.1126/science.aah5298

98. Tapia G, Chudá K, Kahrs CR, Stene LC, Kramna L, Mårild K, et al. Parechovirus Infection in Early Childhood and Association With Subsequent Celiac Disease. Am J Gastroenterol. abril de 2021;116(4):788-95. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001003

99. Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, et al. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. Clinical Gastroenterology and Hepatology. mayo de 2017;15(5):694-702.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.033

100. Hemming-Harlo M, Lähdeaho ML, Mäki M, Vesikari T. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal. mayo de 2019;38(5):539-41. DOI: 10.1097/inf.0000000000002281

101. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. Gut. marzo de 2015;64(3):406-17. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306931

102. Wernroth ML, Peura S, Hedman AM, Hetty S, Vicenzi S, Kennedy B, et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. Sci Rep. 31 de mayo de 2022;12(1):9080. DOI: 10.1038/s41598-022-13009-3

103. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. Advances in Nutrition. enero de 2020;11(1):160-74. DOI: 10.1093/advances/nmz080

104. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet. abril de 2010;42(4):295-302. DOI: 10.1038/ng.543

105. Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, et al. Influence of Environmental and Genetic Factors Linked to Celiac Disease Risk on Infant Gut Colonization by Bacteroides Species. Appl Environ Microbiol. agosto de 2011;77(15):5316-23. DOI: 10.1128/AEM.00365-11

106. Olivares M, Benítez-Páez A, De Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. Gut Microbes. 19 de abril de 2018;1-8. DOI: 10.1080/19490976.2018.1451276

107. De Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of Milk-Feeding Type and Genetic Risk of Developing Coeliac Disease on Intestinal Microbiota of Infants: The PROFICEL Study. Heimesaat MM, editor. PLoS ONE. 3 de febrero de 2012;7(2):e30791. DOI: 10.1371/journal.pone.0030791

108. Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benítez-Páez A, Palau F, Parkhill J, et al. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. Microbiome. diciembre de 2018;6(1):36. DOI: 10.1186/s40168-018-0415-6

109. Benítez-Páez A, Olivares M, Szajewska H, Pieścik-Lech M, Polanco I, Castillejo G, et al. Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac Disease Development in Children: A Pilot Study From the PreventCD Cohort. Front Microbiol. 23 de junio de 2020;11:1335. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01335

110. Leonard M, Camhi S, Huedo-Medina T, Fasano A. Celiac Disease Genomic, Environmental, Microbiome, and Metabolomic (CDGEMM) Study Design: Approach to the Future of Personalized Prevention of Celiac Disease. Nutrients. 11 de noviembre de 2015;7(11):9325-36. DOI: 10.3390/nu7115470

111. Leonard MM, Valitutti F, Karathia H, Pujolassos M, Kenyon V, Fanelli B, et al. Microbiome signatures of progression toward celiac disease onset in at-risk children in a longitudinal prospective cohort study. Proc Natl Acad Sci USA. 20 de julio de 2021;118(29):e2020322118. DOI: 10.1073/pnas.2020322118

112. Leonard MM, Kenyon V, Valitutti F, Pennacchio-Harrington R, Piemontese P, Francavilla R, et al. Cohort profile: Celiac disease genomic, environmental, microbiome and metabolome study; a prospective longitudinal birth cohort study of children at-risk for celiac disease. Wilson BA, editor. PLoS ONE. 8 de marzo de 2023;18(3):e0282739. DOI: 10.1371/journal.pone.0282739

113. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. Journal of Medical Microbiology. 1 de diciembre de 2007;56(12):1669-74. DOI: 10.1099/jmm.0.47410-0

114. Luz VCC, Pereira SG. Celiac disease gut microbiome studies in the third millennium: reviewing the findings and gaps of available literature. Front Med Technol. 16 de septiembre de 2024;6:1413637. DOI: 10.3389/fmedt.2024.1413637

115. Medrano LM, Dema B, López-Larios A, Maluenda C, Bodas A, López-Palacios N, et al. HLA and Celiac Disease Susceptibility: New Genetic Factors Bring Open Questions about the HLA Influence and Gene-Dosage Effects. PLOS ONE. 31 de octubre de 2012;7(10):e48403. DOI: 10.1371/journal.pone.0048403

116. Matera M, Guandalini S. How the Microbiota May Affect Celiac Disease and What We Can Do. Nutrients. 14 de junio de 2024;16(12):1882. DOI: 10.3390/nu16121882

117. Rossi RE, Dispinzieri G, Elvevi A, Massironi S. Interaction between Gut Microbiota and Celiac Disease: From Pathogenesis to Treatment. Cells. 7 de marzo de 2023;12(6):823. DOI: 10.3390/cells12060823

118. Longhini GS, Santos LRDOF, Bonini LC, Verdi LB, Lourenço MV, Munhoz TS, et al. Systematic review and meta-analysis of the action of gut microbiota and nutrology in celiac disease: state of the art. IJN [Internet]. 11 de febrero de 2022 [citado 29 de julio de 2025];15(1). Disponible en: https://ijn.zotarelli-filhoscientificworks.com/index.php/ijn/article/view/113DOI: 10.54448/ijn22107

119. Verdu EF, Schuppan D. Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment. Gastroenterology. noviembre de 2021;161(5):1395-1411.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.016

120. Akobeng AK, Singh P, Kumar M, Al Khodor S. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. Eur J Nutr. diciembre de 2020;59(8):3369-90. DOI: 10.1007/s00394-020-02324-y

121. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. WJG. 14 de noviembre de 2017;23(42):7505-18. DOI: 10.3748/wjg.v23.i42.7505

122. Di Biase AR, Marasco G, Ravaioli F, Dajti E, Colecchia L, Righi B, et al. Gut microbiota signatures and clinical manifestations in celiac disease children at onset: a pilot study. J of Gastro and Hepatol. febrero de 2021;36(2):446-54. DOI: 10.1111/jgh.15183

123. Tran T, Senger S, Baldassarre M, Brosnan RA, Cristofori F, Crocco M, et al. Novel Bacteroides Vulgatus strain protects against gluten-induced break of human celiac gut epithelial homeostasis: a pre-clinical proof-of-concept study. Pediatr Res. abril de 2024;95(5):1254-64. DOI: 10.1038/s41390-023-02960-0

124. Jenickova E, Andrén Aronsson C, Mascellani Bergo A, Cinek O, Havlik J, Agardh D. Effects of Lactiplantibacillus plantarum and Lacticaseibacillus paracasei supplementation on the faecal metabolome in children with coeliac disease autoimmunity: a randomised, double-blinded placebo-controlled clinical trial. Front Nutr. 6 de julio de 2023;10:1183963. DOI: 10.3389/fnut.2023.1183963

125. Dominguez Castro P, Harkin G, Hussey M, Christopher B, Kiat C, Liong Chin J, et al. Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. Clinical Gastroenterology and Hepatology. junio de 2017;15(6):864-871.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.018

126. Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, Schiepatti A, Malamut G, Canova C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. UEG Journal. 26 de septiembre de 2025;13(0):1855-86. DOI: 10.1002/ueg2.70119

127. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 23 de julio de 2019;17(1):142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z

128. Santolaria Piedrafita S, Fernández Bañares F. Enteropatía sensible al gluten y dispepsia funcional. Gastroenterol Hepatol. 1 de febrero de 2012;35(2):78-88. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.10.006

129. Irani MZ, Eslick GD, Burns GL, Potter M, Halland M, Keely S, et al. Coeliac disease is a strong risk factor for Gastro-oesophageal reflux disease while a gluten free diet is protective: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. mayo de 2024;71:102577. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102577

130. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 2017;112(1):65-76. DOI: 10.1038/ajg.2016.466

131. Saukkonen J, Kaukinen K, Koivisto AM, Mäki M, Laurila K, Sievänen H, et al. Clinical Characteristics and the Dietary Response in Celiac Disease Patients Presenting With or Without Anemia. J Clin Gastroenterol. 2017;51(5):412-6. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000556

132. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, et al. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. Nutrients. 23 de octubre de 2019;11(11):2557. DOI: 10.3390/nu11112557

133. Ransford RAJ, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. J Clin Gastroenterol. septiembre de 2002;35(3):228-33. DOI: 10.1097/00004836-200209000-00006

134. Ganji R, Moghbeli M, Sadeghi R, Bayat G, Ganji A. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: a systematic review. Nutr J. 7 de febrero de 2019;18(1):9. DOI: 10.1186/s12937-019-0434-6

135. Duerksen DR, Lix LM, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, et al. Fracture risk assessment in celiac disease: a registry-based cohort study. Osteoporos Int. enero de 2021;32(1):93-9. DOI: 10.1007/s00198-020-05579-7

136. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C, et al. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. Int J Mol Sci. 8 de diciembre de 2022;23(24):15564. DOI: 10.3390/ijms232415564

137. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, et al. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. Nutrients. 12 de febrero de 2019;11(2):380. DOI: 10.3390/nu11020380

138. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. Nutr Res Rev. junio de 2017;30(1):25-35. DOI: 10.1017/S0954422416000214

139. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Human reproduction update. julio de 2014;20(4):582-93. DOI: 10.1093/humupd/dmu007

140. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. Nutrients. 12 de mayo de 2018;10(5):602. DOI: 10.3390/nu10050602

141. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PHR. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. J Clin Gastroenterol. marzo de 2010;44(3):191-4. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181ac9942

142. Jena A, Kumar-M P, Kumar A, Birda CL, Choudhury A, Kumar N, et al. Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: A systematic review and meta-analysis. J of Gastro and Hepatol. enero de 2023;38(1):11-22. DOI: 10.1111/jgh.16039

143. Husby S, Choung RS, Crawley C, Lillevang ST, Murray JA. Laboratory Testing for Celiac Disease: Clinical and Methodological Considerations. Clinical chemistry. 2024;70(10):1208-19.

144. Castelijn DAR, Mulder AHL, van der Pol P, Hollander JC, Kuiper T, Bijnens C, et al. Multicenter study to compare the diagnostic performance of CLIA vs. FEIA transglutaminase IgA assays for the diagnosis of celiac disease. Clin Chem Lab Med. 26 de julio de 2023;61(8):1446-54. DOI: 10.1515/cclm-2022-1045

145. Lau MSY, Hopper AD, Sanders DS. Improving the detection of coeliac disease. The Practitioner. 2016;260(1795):13-7.

146. Vazquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. The American Journal of Gastroenterology. enero de 2000;95(1):183-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01682.x

147. Catassi GN, Pjetraj D, Gatti S, Lionetti E, Catassi C. Celiac Disease Detection Strategies: Poor Performance of the Case-Finding Policy. Am J Gastroenterol. 1 de septiembre de 2023;118(9):1702-3. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002278

148. Bosi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. Lancet Diabetes Endocrinol. enero de 2024;12(1):12-4. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00354-6

149. Castillejo G, Ochoa-Sangrador C, Pérez-Solís D, Cilleruelo ML, Donat E, García-Burriel JI, et al. Coeliac Disease Case–Control Study: Has the Time Come to Explore beyond Patients at Risk? Nutrients. 3 de marzo de 2023;15(5):1267. DOI: 10.3390/nu15051267

150. Polanco I, Koester Weber T, Martínez-Ojinaga E, Molina M, Sarria J. Efficacy of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for the detection of celiac disease in pediatric patients. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2017 [citado 27 de noviembre de 2025];109. Disponible en: https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=684769743236-414273193162DOI: 10.17235/reed.2017.5028/2017

151. Andersen IL, Lukina P, Dyrli OT, Klaasen RA, Warren DJ, Bolstad N, et al. Serological screening for coeliac disease in an adult general population: the HUNT study. Gut. junio de 2025;74(6):918-25. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333886

152. Sansotta N, Alessio MG, Norsa L, Previtali G, Ferrari A, Guerra G, et al. Trend of Antitissue Transglutaminase Antibody Normalization in Children With Celiac Disease Started on Gluten-free Diet: A Comparative Study Between Chemiluminescence and ELISA Serum Assays. J pediatr gastroenterol nutr. enero de 2020;70(1):37-41. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002519

153. Zingone F, Maimaris S, Auricchio R, Caio GPI, Carroccio A, Elli L, et al. Guidelines of the Italian societies of gastroenterology on the diagnosis and management of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. Digestive and Liver Disease. octubre de 2022;54(10):1304-19. DOI: 10.1016/j.dld.2022.06.023

154. Denholm J, Schreiber BA, Jaeckle F, Wicks MN, Benbow EW, Bracey TS, et al. CD, or not CD, that is the question: a digital interobserver agreement study in coeliac disease. BMJ Open Gastroenterol. 1 de febrero de 2024;11(1):e001252. DOI: 10.1136/bmjgast-2023-001252

155. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. The American Journal of Gastroenterology. abril de 1999;94(4):888-94. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.983_f.x

156. Rostami K, Kerckhaert J, von Blomberg B, Meijer J, Wahab P, Mulder C. SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality. Neth J Med. 1998;53:15-9.

157. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. World journal of gastroenterology. marzo de 2015;21(9):2593-604. DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2593

158. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. European journal of gastroenterology & hepatology. octubre de 1999;11(10):1185-94.

159. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. Some considerations on the histological diagnosis. Journal of clinical pathology. junio de 2005;58(6):573-4. DOI: 10.1136/jcp.2004.023978

160. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. Archives of pathology & laboratory medicine. junio de 2010;134(6):826-36. DOI: 10.1043/1543-2165-134.6.826

161. Vargas MM, Artigiani Neto R, Sdepanian VL. Quantitative histology as a diagnostic tool for celiac disease in children and adolescents. Annals of Diagnostic Pathology. diciembre de 2022;61:152031. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152031

162. Jaeckle F, Denholm J, Schreiber B, Evans SC, Wicks MN, Chan JYH, et al. Machine Learning Achieves Pathologist-Level Coeliac Disease Diagnosis. NEJM AI. 27 de marzo de 2025;2(4):aioa2400738. DOI: 10.1056/AIoa2400738

163. Gruver AM, Lu H, Zhao X, Fulford AD, Soper MD, Ballard D, et al. Pathologist-trained machine learning classifiers developed to quantitate celiac disease features differentiate endoscopic biopsies according to modified marsh score and dietary intervention response. Diagn Pathol. 11 de noviembre de 2023;18(1):122. DOI: 10.1186/s13000-023-01412-x

164. Ortiz G, Ursino F, Battiston F, Messere G, Busoni V, Neffa RS, et al. A multicenter study: New cut-off values of antitransglutaminase antibodies processed by chemiluminescence in children with suspected celiac disease. JPGN rep. mayo de 2025;6(2):107-12. DOI: 10.1002/jpr3.12169

165. Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. Int Rev Cell Mol Biol. 2021;358:47-83. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2020.09.009

166. Maimaris S, Schiepatti A, Scarcella C, Badulli C, Biagi F. HLA-DQ7.5 and coeliac disease. Int J Immunogenet. junio de 2024;51(3):192-3. DOI: 10.1111/iji.12671

167. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. Rev Esp Enferm Dig. julio de 2018;110(7):458-61. DOI: 10.17235/reed.2018.5269/2017

168. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. Am J Gastroenterol. octubre de 2019;114(10):1587-92. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000310

169. Wang H, Zhou G, Luo L, Crusius JBA, Yuan A, Kou J, et al. Serological Screening for Celiac Disease in Adult Chinese Patients With Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome. Medicine. octubre de 2015;94(42):e1779. DOI: 10.1097/MD.0000000000001779

170. 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. enero de 2012;54(1):136-60. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0

171. Tye-Din JA, Cameron DJS, Daveson AJ, Day AS, Dellsperger P, Hogan C, et al. Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective. Intern Med J. abril de 2015;45(4):441-50. DOI: 10.1111/imj.12716

172. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. Digestive diseases and sciences. septiembre de 2014;59(9):2199-206. DOI: 10.1007/s10620-014-3143-1

173. Donat E, Roca M, Torres R, Ribes-Koninckx C, en nombre del Grupo de Trabajo de Enfermedad Celíaca de la SEGHNP. Protocolo de despistaje de Enfermedad Celíaca en población pediátrica con familiar en primer grado afecto Documento de expertos de la SEGHNP Julio 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.seghnp.org/documentos/protocolo-de-despistaje-de-enfermedad-celíaca-en-poblacion-pediatrica-con-familiar-en

174. Binder E, Rohrer T, Denzer C, Marg W, Ohlenschläger U, Schenk-Huber H, et al. Screening for coeliac disease in 1624 mainly asymptomatic children with type 1 diabetes: is genotyping for coeliac-specific human leucocyte antigen the right approach? Archives of Disease in Childhood. abril de 2019;104(4):354-9. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315549

175. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 de septiembre de 2022;75(3):369-86. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003540

176. Lähdeaho ML, Mäki M, Laurila K, Huhtala H, Kaukinen K. Small- bowel mucosal changes and antibody responses after low- and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. BMC Gastroenterology. 24 de noviembre de 2011;11(1):129. DOI: 10.1186/1471-230X-11-129

177. Singh A, Kleinhenz J, Brill H, Fahey L, Silvester JA, Sparks B, et al. A Clinician's Guide to Gluten Challenge. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 de diciembre de 2023;77(6):698-702. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003923

178. Leonard MM, Silvester JA, Leffler D, Fasano A, Kelly CP, Lewis SK, et al. Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. Gastroenterology. febrero de 2021;160(3):720-733.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.040

179. Gómez-Aguililla S, Farrais S, López-Palacios N, Arau B, Senosiain C, Corzo M, et al. Diagnosis of celiac disease on a gluten-free diet: a multicenter prospective quasi-experimental clinical study. BMC Medicine [Internet]. 2025 [citado 30 de julio de 2025];23(1). Disponible en: https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/67fbe1d72308cf3c390f725fDOI: 10.1186/S12916-025-04008-Y

180. Núñez C, Gómez-Aguililla S, Farrais S, López-Palacios N, Senosiain C, Arau B, Corzo M, Tristán E, Bodas A, Martínez-Ojinaga E, Barderas R, Montero-Calle A, Sousa C. Advances in celiac disease diagnosis on a gluten-free diet: a comparative analysis of different approaches avoiding long-term gluten challenge. ESPGHAN 57th Annual Meeting Abstracts JPGN Reports. 2025;(6):S129.

181. Camarero C, De Andrés A, García-Hoz C, Roldán B, Muriel A, León F, et al. Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. Clin Transl Gastroenterol. 10 de noviembre de 2021;12(11):e00426. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000426

182. García-Hoz C, Crespo L, Pariente R, De Andrés A, Rodríguez-Ramos R, Roy G. Intraepithelial Lymphogram in the Diagnosis of Celiac Disease in Adult Patients: A Validation Cohort. Nutrients. 10 de abril de 2024;16(8):1117. DOI: 10.3390/nu16081117

183. Martín-Cardona A, Carrasco A, Arau B, Vidal J, Tristán E, Ferrer C, et al. γδ+ T-Cells Is a Useful Biomarker for the Differential Diagnosis between Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients under Gluten Free Diet. Nutrients. 17 de julio de 2024;16(14):2294. DOI: 10.3390/nu16142294

184. Moscatelli OG, Russell AK, Henneken LM, Fothergill L, Motyer A, Reid H, et al. Blood-Based T-Cell Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology. junio de 2025;S0016508525008327. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.05.022

185. Roy G, Fernández-Bañares F, Corzo M, Gómez-Aguililla S, García-Hoz C, Núñez C. Intestinal and blood lymphograms as new diagnostic tests for celiac disease. Front Immunol. 2022;13:1081955. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1081955

186. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. J Immunol Methods. 5 de enero de 2011;363(2):177-86. DOI: 10.1016/j.jim.2010.09.002

187. Camarero C, Eiras P, Asensio A, Leon F, Olivares F, Escobar H, et al. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3-/CD7+ and T cell receptor gammadelta subsets studied by flow cytometry. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). marzo de 2000;89(3):285-90.

188. Fernández-Bañares F, Carrasco A, Martín A, Esteve M. Systematic Review and Meta-Analysis: Accuracy of Both Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes and Coeliac Lymphogram Evaluated by Flow Cytometry for Coeliac Disease Diagnosis. Nutrients. 23 de agosto de 2019;11(9):1992. DOI: 10.3390/nu11091992

189. Basu K, Creasey H, Bruggemann N, Stevens J, Bloxham D, Woodward JM. Diagnosis of coeliac disease by flow cytometry of intraepithelial lymphocytes: a new «gold» standard? Frontline Gastroenterol. 2022;13(2):119-25. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101838

190. Nijeboer P, van Gils T, Reijm M, Ooijevaar R, Lissenberg-Witte BI, Bontkes HJ, et al. Gamma-Delta T Lymphocytes in the Diagnostic Approach of Coeliac Disease. J Clin Gastroenterol. 2019;53(5):e208-13. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001060

191. Fernández-Bañares F, Crespo L, Núñez C, López-Palacios N, Tristán E, Vivas S, et al. Gamma delta+ intraepithelial lymphocytes and coeliac lymphogram in a diagnostic approach to coeliac disease in patients with seronegative villous atrophy. Aliment Pharmacol Ther. abril de 2020;51(7):699-705. DOI: 10.1111/apt.15663

192. Ruiz-Ramírez P, Carreras G, Fajardo I, Tristán E, Carrasco A, Salvador I, et al. Intraepithelial Lymphocyte Cytometric Pattern Is a Useful Diagnostic Tool for Coeliac Disease Diagnosis Irrespective of Degree of Mucosal Damage and Age-A Validation Cohort. Nutrients. 15 de mayo de 2021;13(5):1684. DOI: 10.3390/nu13051684

193. Valle J, Morgado JMT, Ruiz-Martín J, Guardiola A, Lopes-Nogueras M, García-Vela A, et al. Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. United European gastroenterology journal. octubre de 2017;5(6):819-26. DOI: 10.1177/2050640616682181

194. García-Hoz C, Crespo L, Lopez N, De Andrés A, Ríos León R, Santón A, et al. The Intracellular Intensity of CD3 on Aberrant Intraepithelial Lymphocytes Is a Prognostic Factor of the Progression to Overt Lymphoma in Refractory Celiac Disease Type II (Pre-Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma). Dig Dis. 2020;38(6):490-9. DOI: 10.1159/000506305

195. Daveson AJM, Tye-Din JA, Goel G, Goldstein KE, Hand HL, Neff KM, et al. Masked bolus gluten challenge low in FODMAPs implicates nausea and vomiting as key symptoms associated with immune activation in treated coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. enero de 2020;51(2):244-52. DOI: 10.1111/apt.15551

196. Van Weyenberg SJB, Meijerink MR, Jacobs MAJM, Van der Peet DL, Van Kuijk C, Mulder CJJ, et al. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. Radiology. marzo de 2010;254(3):765-73. DOI: 10.1148/radiol.09090828

197. Branchi F, Locatelli M, Tomba C, Conte D, Ferretti F, Elli L. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: Time for a pragmatic roadmap. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. junio de 2016;48(6):578-86. DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.015

198. Roca M, Donat E, Masip E, Ballester V, Gómez I, SanFelix M, et al. Intestinal anti-tissue transglutaminase IgA deposits as a complementary method for the diagnostic evaluation of celiac disease in patients with low-grade histological lesions. Clin Exp Immunol. 18 de noviembre de 2021;207(3):279-86. DOI: 10.1093/cei/uxab010

199. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. Gut. diciembre de 2006;55(12):1746-53. DOI: 10.1136/gut.2005.071514

200. Abdallah H, Leffler D, Dennis M, Kelly CP. Refractory celiac disease. Current gastroenterology reports. octubre de 2007;9(5):401-5.

201. Fine KD, Lee EL, Meyer RL. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis? Human pathology. diciembre de 1998;29(12):1433-40.

202. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. Alimentary pharmacology & therapeutics. febrero de 2012;35(3):380-90. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04938.x

203. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. Digestive and Liver Disease. 2011;43:S395-S395. DOI: 10.1016/S1590-8658(11)60594-X

204. Volta U, Rostami K, Auricchio R, Lundin KEA. Diagnosis of Seronegative and Ultrashort Celiac Disease. Gastroenterology. junio de 2024;167(1):104-15. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.029

205. Schiepatti A, Sanders DS, Baiardi P, Caio G, Ciacci C, Kaukinen K, et al. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus. Gut. noviembre de 2022;71(11):2218-25. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326645

206. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. Journal of clinical gastroenterology. agosto de 2010;44(7):483-8. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b64557

207. Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? Autoimmunity reviews. septiembre de 2010;9(11):744-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.06.003

208. Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, Rosinach M, González C, Alsina M, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. D'Auria S, editor. PloS one. julio de 2014;9(7):e101249-e101249. DOI: 10.1371/journal.pone.0101249

209. Porcelli B, Alessio M, Villalta D, Bizzaro N, Bagnasco M, Pesce G, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. Revisione 2015. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine. 2015;11(2):76-95. DOI: 10.1007/s13631-015-0086-2

210. Sánchez-Castañon M, Castro BG, Toca M, Santacruz C, Arias-Loste M, Iruzubieta P, et al. Intraepithelial lymphocytes subsets in different forms of celiac disease. Autoimmunity Highlights. diciembre de 2016;7(1):14-14. DOI: 10.1007/s13317-016-0085-y

211. Dore MP, Pes GM, Dettori I, Villanacci V, Manca A, Realdi G. Clinical and genetic profile of patients with seronegative coeliac disease: the natural history and response to gluten-free diet. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4(1):e000159. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000159

212. De Bortoli N, Ripellino C, Cataldo N, Marchi S. Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. Expert opinion on drug safety. noviembre de 2017;16(11):1221-5. DOI: 10.1080/14740338.2017.1376647

213. Lourenço LC, Carvalho E Branco J, Santos L, Martins A, Reis J. Sprue-Like Enteropathy Associated with Olmesartan: An Unrecognized Emerging Drug-Induced Enteropathy? GE Portuguese journal of gastroenterology. noviembre de 2016;23(6):335-6. DOI: 10.1016/j.jpge.2016.06.004

214. Sidhu M, van der Poorten D. The gut microbiome. Australian family physician. 2017;46(4):206-11.

215. Bennet SMP, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. Gut and liver. mayo de 2015;9(3):318-31. DOI: 10.5009/gnl14344

216. Thompson JR. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? World Journal of Gastroenterology. enero de 2016;22(4):1331-1331. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1331

217. Ghoshal UUCUUC, Shukla R, Ghoshal UUCUUC. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. Gut and liver. marzo de 2017;11(2):196-208. DOI: 10.5009/gnl16126

218. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, et al. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Therapeutic advances in gastroenterology. septiembre de 2017;10(9):689-99. DOI: 10.1177/1756283X17726087

219. Vivas S, Vaquero L, Rodríguez-Martín L, Caminero A. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. noviembre de 2015;6(4):207-12. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.207

220. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. Nutrients. octubre de 2015;7(10):8733-51. DOI: 10.3390/nu7105426

221. Fernández-Bañares F, Farrais S, Planella M, Melero J, López-Palacios N, Vivas S, et al. Coeliac Disease in Elderly Patients: Value of Coeliac Lymphogram for Diagnosis. Nutrients. 27 de agosto de 2021;13(9):2984. DOI: 10.3390/nu13092984

222. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013;62(1):43-52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346

223. Biesiekierski JR, Jonkers D, Ciacci C, Aziz I. Non-coeliac gluten sensitivity. The Lancet. noviembre de 2025;406(10518):2494-508. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01533-8

224. Luján-Sanchis M, Pérez-Cuadrado-Robles E, García-Lledó J, Juanmartiñena Fernández JF, Elli L, Jiménez-García VA, et al. Role of capsule endoscopy in suspected celiac disease: A European multi-centre study. World journal of gastroenterology. enero de 2017;23(4):703-11. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.703

225. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. Gastroenterology. noviembre de 1980;79(5 Pt 1):801-6.

226. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. Archives of disease in childhood. enero de 2012;97(1):12-6. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300248

227. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. The American Journal of Gastroenterology. octubre de 2012;107(10):1538-44. DOI: 10.1038/ajg.2012.219

228. Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KDK, Fell JW. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. International journal of sport nutrition and exercise metabolism. febrero de 2015;25(1):37-45. DOI: 10.1123/ijsnem.2013-0247

229. Golley S, Corsini N, Topping D, Morell M, Mohr P. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. Public health nutrition. febrero de 2015;18(3):490-9. DOI: 10.1017/S1368980014000652

230. Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY. Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012. Digestive Diseases and Sciences. junio de 2015;60(6):1738-42. DOI: 10.1007/s10620-014-3514-7

231. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine. diciembre de 2012;10(1):13-13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13

232. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. septiembre de 2013;5(10):3839-53. DOI: 10.3390/nu5103839

233. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients. junio de 2015;7(6):4966-77. DOI: 10.3390/nu7064966

234. Shiha MG, Manza F, Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N, Caio G, Jansson-Knodell CL, et al. Global prevalence of self-reported non-coeliac gluten and wheat sensitivity: a systematic review and meta-analysis. Gut. 28 de octubre de 2025;gutjnl-2025-336304. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-336304

235. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? The Journal of pediatrics. abril de 2015;166(4):805-11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.039

236. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. marzo de 2017;15(3):339-48. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.007

237. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Nutrients. junio de 2015;7(6):4542-54. DOI: 10.3390/nu7064542

238. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, Catassi G, Verma AK, Gatti S, et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in physiology. septiembre de 2017;8:621-621. DOI: 10.3389/fphys.2017.00621

239. De Graaf MC, Timmers E, Bonekamp B, Van Rooy G, Witteman BJ, Shewry PR, et al. Two randomized crossover multicenter studies investigating gastrointestinal symptoms after bread consumption in individuals with noncoeliac wheat sensitivity: do wheat species and fermentation type matter? The American Journal of Clinical Nutrition. abril de 2024;119(4):896-907. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2024.02.008

240. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. Gastroenterology. febrero de 2018;154(3):529-539.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.040

241. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. Journal of Experimental Medicine. diciembre de 2012;209(13):2395-408. DOI: 10.1084/jem.20102660

242. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. Nutrients. noviembre de 2017;9(11):1268-1268. DOI: 10.3390/nu9111268

243. Tilg H, Koch R, Moschen AR. Proinflammatory wheat attacks on the intestine: alpha-amylase trypsin inhibitors as new players. Gastroenterology. junio de 2013;144(7):1561-4. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.035

244. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. Gastroenterology. abril de 2017;152(5):1100-1113.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.006

245. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. Best practice & research Clinical gastroenterology. junio de 2015;29(3):469-76. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.04.002

246. Dalla Pellegrina C, Perbellini O, Scupoli MT, Tomelleri C, Zanetti C, Zoccatelli G, et al. Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. Toxicology and applied pharmacology. junio de 2009;237(2):146-53. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.012

247. Miyake K, Tanaka T, McNeil PL. Lectin-based food poisoning: a new mechanism of protein toxicity. Steinhardt R, editor. PloS one. agosto de 2007;2(8):e687-e687. DOI: 10.1371/journal.pone.0000687

248. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. The American journal of gastroenterology. enero de 2014;109(1):110-9. DOI: 10.1038/ajg.2013.386

249. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. enero de 2014;146(1):67-75.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.046

250. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. enero de 2014;11(4):256-66. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.259

251. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Place-

bo-Controlled Trial. The American Journal of Gastroenterology. marzo de 2011;106(3):508-14. DOI: 10.1038/ajg.2010.487

252. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosacharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association. abril de 2011;24(2):154-76. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2010.01139.x

253. Brottveit M, Beitnes ACR, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen FE, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. The American journal of gastroenterology. mayo de 2013;108(5):842-50. DOI: 10.1038/ajg.2013.91

254. Tavakkoli A, Lewis SK, Tennyson CA, Lebwohl B, Green PHR. Characteristics of Patients Who Avoid Wheat and/or Gluten in the Absence of Celiac Disease. Digestive Diseases and Sciences. junio de 2014;59(6):1255-61. DOI: 10.1007/s10620-013-2981-6

255. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. BMC medicine. marzo de 2011;9(1):23-23. DOI: 10.1186/1741-7015-9-23

256. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Cartenì M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. International archives of allergy and immunology. 2010;152(1):75-80. DOI: 10.1159/000260087

257. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance). Journal of Clinical Gastroenterology. septiembre de 2012;46(8):680-5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182372541

258. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. Gut. diciembre de 2016;65(12):1930-7. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311964

259. Natividad JM, Huang X, Slack E, Jury J, Sanz Y, David C, et al. Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. Zhou WL, editor. PloS one. julio de 2009;4(7):e6472-e6472. DOI: 10.1371/journal.pone.0006472

260. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, et al. Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease. Clinical and Developmental Immunology. 2012;2012:1-12. DOI: 10.1155/2012/654143

261. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. Journal of immunology research. 2015;2015:123653-123653. DOI: 10.1155/2015/123653

262. Sanz Y. Microbiome and Gluten. Annals of Nutrition and Metabolism. noviembre de 2015;67(2):28-41. DOI: 10.1159/000440991

263. Passos M do CF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in difestive diseases. Arquivos de Gastroenterologia. 2017;54(3):255-62. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-31

264. Giacomin P, Zakrzewski M, Jenkins TP, Su X, Al-Hallaf R, Croese J, et al. Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. Scientific reports. noviembre de 2016;6(1):36797-36797. DOI: 10.1038/srep36797

265. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). abril de 2015;34(2):189-94. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.012

266. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. Nutrients. diciembre de 2015;7(12):10417-26. DOI: 10.3390/nu7125541

267. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? Gut. enero de 2016;65(1):169-78. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309757

268. Daulatzai MA. Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. CNS & neurological disorders drug targets. 2015;14(1):110-31.

269. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. The American Journal of Gastroenterology. mayo de 2014;109(5):741-6. DOI: 10.1038/ajg.2014.41

270. Carroccio A, Soresi M, D'Alcamo A, Sciumè C, Iacono G, Geraci G, et al. Risk of low bone mineral density and low body mass index in patients with non-celiac wheat-sensitivity: a prospective observation study. BMC medicine. noviembre de 2014;12(1):230-230. DOI: 10.1186/s12916-014-0230-2

271. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, Serologic, and Histologic Features of Gluten Sensitivity in Children. The Journal of Pediatrics. marzo de 2014;164(3):463-467.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.007

272. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, et al. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. Gastroenterology. septiembre de 2015;149(3):596-603.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.040

273. Volta U, Caio G, De Giorgio R. Is Autoimmunity More Predominant in Nonceliac Wheat Sensitivity Than Celiac Disease? Gastroenterology. enero de 2016;150(1):282-282. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.058

274. Valerii MC, Ricci C, Spisni E, Di Silvestro R, De Fazio L, Cavazza E, et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. Food Chemistry. junio de 2015;176:167-74. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.12.061

275. Barbaro M, Cremon C, Caio G, Al. E. Increased zonulin serum levels and correlation with symptoms in non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea. United European J Gastroenterol. 2014;2(suppl 1):A555-A555.

276. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. The American journal of gastroenterology. mayo de 2012;107(5):657-66. DOI: 10.1038/ajg.2012.49

277. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. enero de 2017;11(1):9-18. DOI: 10.1080/17474124.2017.1260003

278. Løvik A, Skodje G, Bratlie J, Brottveit M, Lundin KEA. Diet adherence and gluten exposure in coeliac disease and self-reported non-coeliac gluten sensitivity. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). febrero de 2017;36(1):275-80. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.017

279. Ontiveros N, López-Gallardo JA, Vergara-Jiménez MJ, Cabrera-Chávez F. Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. Nutrients. julio de 2015;7(7):6000-15. DOI: 10.3390/nu7075267

280. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. Cellular and Molecular Immunology. marzo de 2011;8(2):96-102. DOI: 10.1038/cmi.2010.64

281. Ludvigsson JF, Lebwohl B, Kämpe O, Murray JA, Green PH, Ekbom A. Risk of thyroid cancer in a nationwide cohort of patients with biopsy-verified celiac disease. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. agosto de 2013;23(8):971-6. DOI: 10.1089/thy.2012.0306

282. Shiha MG, Schiepatti A, Maimaris S, Nandi Ni, Penny HA, Sanders DS. Clinical outcomes of potential coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. Gut. diciembre de 2024;73(12):1944-52. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333110

283. Trovato CM, Montuori M, Valitutti F, Leter B, Cucchiara S, Oliva S. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease. Gastroenterol Res Pract. 20 de octubre de 2019;2019:8974751. DOI: 10.1155/2019/8974751

284. Mandile R, Lerro F, Carpinelli M, D'Antonio L, Greco L, Troncone R, et al. Potential Celiac Disease in Children: Health Status on A Long-Term Gluten-Containing Diet. Nutrients. 30 de mayo de 2024;16(11):1708. DOI: 10.3390/nu16111708

285. Sakhuja S, Holtz LR. Progression of pediatric celiac disease from potential celiac disease to celiac disease: a retrospective cohort study. BMC Pediatr. diciembre de 2021;21(1):149. DOI: 10.1186/s12887-021-02625-z

286. Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M, et al. Progression of Celiac Disease in Children With Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. Gastroenterology. agosto de 2019;157(2):413-420.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.004

287. Auricchio R, Mandile R, Samsom J, Esposito C, de Cegli R, Greco L, et al. Proteomic Biomarkers in Serum Predict Villous Atrophy Development in Asymptomatic Potential Celiac Disease Children at Time of Diagnosis. Gastroenterology. enero de 2025;168(1):157-159.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.09.001

288. Mata-Romero P, Martín-Holgado D, Ferreira-Nossa HC, González-Cordero PL, Izquierdo-Martín A, Barros-García P, et al. Ultra-short celiac disease exhibits differential genetic and immunophenotypic features compared to conventional celiac disease. Gastroenterol Hepatol. noviembre de 2022;45(9):652-9. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.03.011

289. Raju SA, Greenaway EA, Schiepatti A, Arpa G, Vecchione N, Jian CL, et al. New entity of adult ultra-short coeliac disease: the first international cohort and case-control study. Gut. 6 de junio de 2024;73(7):1124-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330913

290. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PHR, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. Gastrointest Endosc. julio de 2011;74(1):103-9. DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1236

291. McCarty TR, O'Brien CR, Gremida A, Ling C, Rustagi T. Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. noviembre de 2018;6(11):E1369-78. DOI: 10.1055/a-0732-5060

292. Aziz I, Peerally MF, Barnes JH, Kandasamy V, Whiteley JC, Partridge D, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). Gut. septiembre de 2017;66(9):1563-72. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312271

293. Mandile R, Maglio M, Pellino N, Russo M, Miele E, Spagnuolo MI, et al. Seronegative Villous Atrophy in Children: Clinical and Immunohistochemical Features. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 de febrero de 2021;72(2):282-7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002917

294. Gustafsson I, Repo M, Popp A, Kaukinen K, Hiltunen P, Arvola T, et al. Prevalence and diagnostic outcomes of children with duodenal lesions and negative celiac serology. Dig Liver Dis. marzo de 2020;52(3):289-95. DOI: 10.1016/j.dld.2019.11.011

295. Jansson-Knodell CL, Murray JA, Rubio-Tapia A. Management of Small Bowel Villous Atrophy in Patients Seronegative for Celiac Disease. Am J Gastroenterol. abril de 2020;115(4):492-7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000575

296. Schiepatti A, Cincotta M, Biagi F, Sanders DS. Enteropathies with villous atrophy but negative coeliac serology in adults: current issues. BMJ Open Gastroenterol. noviembre de 2021;8(1):e000630. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000630

297. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. The American journal of gastroenterology. mayo de 2013;108(5):647-53. DOI: 10.1038/ajg.2013.45

298. Ribeiro CDS, Uenishi RH, Domingues ADS, Nakano EY, Botelho RBA, Raposo A, et al. Gluten-Free Diet Adherence Tools for Individuals with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Tools Compared to Laboratory Tests. Nutrients. 26 de julio de 2024;16(15):2428. DOI: 10.3390/nu16152428

299. Ruiz-Carnicer Á, Garzón-Benavides M, Fombuena B, Segura V, García-Fernández F, Sobrino-Rodríguez S, et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. Am J Clin Nutr. 11 de noviembre de 2020;112(5):1240-51. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa188

300. Ruiz-Carnicer Á, Segura V, Moreno M de L, Coronel-Rodríguez C, Sousa C, Comino I. Transfer of celiac disease-associated immunogenic gluten peptides in breast milk: variability in kinetics of secretion. Front Immunol [Internet]. 5 de julio de 2024 [citado 31 de julio de 2025];15. Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1405344/fullDOI: 10.3389/fimmu.2024.1405344

301. Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. World J Gastroenterol. 7 de octubre de 2021;27(37):6306-21. DOI: 10.3748/wjg.v27.i37.6306

302. Stefanolo JP, Temprano M de la P, Smecuol E, Puebla R, Portillo JD, Niveloni S, et al. Comparison of weekly gluten immunogenic peptide measurement and conventional tools to assess adherence to the gluten-free diet in celiac disease: An observational prospective study. Am J Clin Nutr. diciembre de 2023;118(6):1106-12. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.10.001

303. Guz-Mark A, Perets TT, Biran N, Jack Y, Zevit N, Silbermintz A, et al. Gluten Immunogenic Peptides Are Not Correlated With Reported Adherence to Gluten-Free Diet in Children With Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 de agosto de 2023;77(2):244-8. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003835

304. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Mendía I, Garzón-Benavides M, Pizarro ÁE, Comino I, et al. Evaluation of the Usefulness of an Automatable Immunoassay for Monitoring Celiac Disease by Quantification of Immunogenic Gluten Peptides in Urine. Nutrients. 31 de marzo de 2023;15(7):1730. DOI: 10.3390/nu15071730

305. Moreno M de L, González-Rovira M, Martínez-Pancorbo C, Martín-Cameán M, Nájar-Moyano AM, Romero M, et al. Foetal gluten immunogenic peptides during pregnancy: a new determinant on the coeliac exposome. BMC Med. 18 de julio de 2024;22(1):295. DOI: 10.1186/s12916-024-03495-9

306. Costa AF, Sugai E, Temprano M de la P, Niveloni SI, Vázquez H, Moreno ML, et al. Gluten immunogenic peptide excretion detects dietary transgressions in treated celiac disease patients. World J Gastroenterol. 21 de marzo de 2019;25(11):1409-20. DOI: 10.3748/wjg.v25.i11.1409

307. Volta U, Caio G, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, Boschetti E, et al. Features and Progression of Potential Celiac Disease in Adults. Clin Gastroenterol Hepatol. mayo de 2016;14(5):686-693.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.024

308. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Pouderoux P, Lacroute J, Skinazi F, et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. Aliment Pharmacol Ther. noviembre de 2014;40(9):1103-9. DOI: 10.1111/apt.12937

309. Schiepatti A, Savioli J, Vernero M, Borrelli de Andreis F, Perfetti L, Meriggi A, et al. Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders. Nutrients. 7 de junio de 2020;12(6):1711. DOI: 10.3390/nu12061711

310. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. Nutrients. 11 de abril de 2021;13(4):1254. DOI: 10.3390/nu13041254

311. Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. octubre de 2012;26(5):581-600. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.11.013

312. Batman PA, Kotler DP, Kapembwa MS, Booth D, Potten CS, Orenstein JM, et al. HIV enteropathy: crypt stem and transit cell hyperproliferation induces villous atrophy in HIV/Microsporidia-infected jejunal mucosa. AIDS. 19 de febrero de 2007;21(4):433-9. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3280142ee8

313. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lanneree S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. Journal of Clinical Investigation. 2010;120(6):2131-43. DOI: 10.1172/JCI41344

314. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. Gastrointestinal endoscopy. junio de 2000;51(6):717-20.

315. Alexander E, Stahl M, Weaver A, Devara J, Fahey LM, Singh A, et al. The Spectrum of Duodenal Histologic Findings in Patients With Trisomy 21: A Multicenter Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1 de agosto de 2023;77(2):184-90. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003825

316. De Andrés A, Camarero C, Roy G. Distal duodenum versus duodenal bulb: intraepithelial lymphocytes have something to say in celiac disease diagnosis. Dig Dis Sci. abril de 2015;60(4):1004-9. DOI: 10.1007/s10620-014-3414-x

317. Comino I, Moreno M de L, Sousa C. Role of oats in celiac disease. World Journal of Gastroenterology. noviembre de 2015;21(41):11825-31. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11825

318. Luque V, Crespo-Escobar P, Hård Af Segerstad EM, Koltai T, Norsa L, Roman E, et al. Gluten-free diet for pediatric patients with coeliac disease: A position paper from the ESPGHAN gastroenterology committee, special interest group in coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. abril de 2024;78(4):973-95. DOI: 10.1002/jpn3.12079

319. Europea U, Union Europea. Reglamento de Ejecución (UE) Nº 828/2014 de la Comisión de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos. Disponible en: https://www.boe.es/doue/2014/228/L00005-00008.pdf

320. Cubero-Leon E, Madsen CB, Scherf KA, Colgrave ML, Nørgaard JV, Anthoni M, et al. Barley based gluten free beer - A blessing or an uncontrollable risk? Food Chem Toxicol. noviembre de 2024;193:115019. DOI: 10.1016/j.fct.2024.115019

321. Scherf KA, Catassi C, Chirdo FG, Ciclitira PJ, Feighery CF, Gianfrani C, et al. Statement of the Prolamin

Working Group on the Determination of Gluten in Fermented Foods Containing Partially Hydrolyzed Gluten. Front Nutr [Internet]. 12 de enero de 2021 [citado 4 de agosto de 2025];7. Disponible en: https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2020.626712/fullDOI: 10.3389/fnut.2020.626712

322. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. United European Gastroenterology Journal. abril de 2015;3(2):121-35. DOI: 10.1177/2050640614559263

323. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. Clinical Nutrition. diciembre de 2016;35(6):1236-41. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.05.002

324. Polanco I (Dirección y coordinación). Libro blanco de la enfermedad celíaca. Madrid: ICM; 2008. DOI: 978-84-936109-4-4

325. AEMS. Circular 2/2008 "Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano". Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf

326. Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S, et al. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. Transfusion. noviembre de 2016;56(11):2720-6. DOI: 10.1111/trf.13794

327. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. Gut. diciembre de 2006;55(12):1739-45. DOI: 10.1136/gut.2006.095299

328. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). enero de 2014;30(1):16-24. DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.027

329. Mautalen C, González D, Mazure R, Vázquez H, Lorenzetti MP, Maurino E, et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. The American journal of gastroenterology. febrero de 1997;92(2):313-8.

330. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. Gut. marzo de 1996;38(3):322-7.

331. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. Aliment Pharmacol Ther. enero de 2000;14(1):35-43. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00671.x

332. Blazina Š, Bratanič N, Čampa AŠ, Blagus R, Orel R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. Bone. septiembre de 2010;47(3):598-603. DOI: 10.1016/j.bone.2010.06.008

333. Passananti V, Santonicola A, Bucci C, Andreozzi P, Ranaudo A, Di Giacomo DV, et al. Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. mayo de 2012;44(5):379-83. DOI: 10.1016/j.dld.2011.12.012

334. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association. junio de 2005;18(3):163-9. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2005.00607.x

335. Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. Scandinavian journal of gastroenterology. marzo de 2000;35(3):274-80.

336. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology. marzo de 2003;124(3):795-841. DOI: 10.1053/gast.2003.50106

337. Lacativa PGS, Farias MLF de. Osteoporosis and inflammation. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. marzo de 2010;54(2):123-32.

338. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. Gut. mayo de 2008;57(5):684-94. DOI: 10.1136/gut.2006.117382

339. Mulder CJ, Cardile AP, Dickert J. Celiac disease presenting as severe osteopenia. Hawaii medical journal. noviembre de 2011;70(11):242-4.

340. Mana DL, Zanchetta MB, Zanchetta JR. Retreatment with teriparatide: our experience in three patients with severe secondary osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. abril de 2017;28(4):1491-4. DOI: 10.1007/s00198-016-3869-z

341. Jones PE, Peters TJ. Oral zinc supplements in non-responsive coeliac syndrome: effect on jejunal morphology, enterocyte production, and brush border disaccharidase activities. Gut. marzo de 1981;22(3):194-8.

342. Discepolo V, Kelly CP, Koning F, Schuppan D. How Future Pharmacologic Therapies for Celiac Disease Will Complement the Gluten-Free Diet. Gastroenterology. junio de 2024;167(1):90-103. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.050

343. Freitag TL, Podojil JR, Pearson RM, Fokta FJ, Sahl C, Messing M, et al. Gliadin Nanoparticles Induce Immune Tolerance to Gliadin in Mouse Models of Celiac Disease. Gastroenterology. mayo de 2020;158(6):1667-1681.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.045

344. Goel G, Tye-Din JA, Qiao SW, Russell AK, Mayassi T, Ciszewski C, et al. Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease. Sci Adv. agosto de 2019;5(8):eaaw7756. DOI: 10.1126/sciadv.aaw7756

345. Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, et al. TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Gastroenterology. julio de 2021;161(1):66-80.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.014

346. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkarinen J, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Gastroenterol Hepatol. diciembre de 2019;4(12):948-59. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30264-X

347. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. Gastroenterology. junio de 2015;148(7):1311-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.008

348. Murray JA, Syage JA, Wu TT, Dickason MA, Ramos AG, Van Dyke C, et al. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. Gastroenterology. diciembre de 2022;163(6):1510-1521.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.07.071

349. Murray JA, Wassaf D, Dunn K, Arora S, Winkle P, Stacey H, et al. Safety and tolerability of KAN-101, a liver-targeted immune tolerance therapy, in patients with coeliac disease (ACeD): a phase 1 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. agosto de 2023;8(8):735-47. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00107-3

350. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. N Engl J Med. 1 de julio de 2021;385(1):35-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2032441

351. Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. Dig Dis Sci. septiembre de 2017;62(9):2428-32. DOI: 10.1007/s10620-017-4687-7

352. Tye-Din JA, Daveson AJM, Goel G, Goldstein KE, Hand HL, Neff KM, et al. Efficacy and safety of gluten peptide-based antigen-specific immunotherapy (Nexvax2) in adults with coeliac disease after bolus exposure to gluten (RESET CeD): an interim analysis of a terminated randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. mayo de 2023;8(5):446-57. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00428-9

353. Wei G, Helmerhorst EJ, Darwish G, Blumenkranz G, Schuppan D. Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. Nutrients. julio de 2020;12(7):2095. DOI: 10.3390/nu12072095

354. Román E, Barrio J, Cilleruelo ML, Torres R, Almazán V, Coronel C, et al. Aplicación racional de las recomendaciones ESPGHAN 2022 de seguimiento del paciente celíaco pediátrico: documento de consenso de sociedades científicas (SEGHNP, AEPap, SEPEAP, SEEC, AEG, SEPD, SEMFYC, SEMG y SEMERGEN). An Pediatr (Barc). 1 de octubre de 2024;101(4):267-77. DOI: 10.1016/j.anpedi.2024.09.001

355. Kivelä L, Jansson-Knodell C, Goldman D, Kurppa K, Rubio-Tapia A. Transition of Care in Celiac Disease: A Chance to Advance. Clin Gastroenterol Hepatol. mayo de 2025;23(6):908-911.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2025.01.006

356. Mulder CJJ, Elli L, Lebwohl B, Makharia GK, Rostami K, Rubio-Tapia A, et al. Follow-Up of Celiac Disease in Adults: "When, What, Who, and Where". Nutrients. 24 de abril de 2023;15(9):2048. DOI: 10.3390/nu15092048

357. Silvester JA, Rashid M. Long-term Follow-Up of Individuals with Celiac Disease: An Evaluation of Current Practice Guidelines. Canadian Journal of Gastroenterology. 2007;21(9):557-64. DOI: 10.1155/2007/342685

358. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based «CD-Watch» program. Dig Liver Dis. diciembre de 2010;42(12):865-70. DOI: 10.1016/j.dld.2010.05.009

359. Moreno M de LM de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. Gut. febrero de 2017;66(2):250-7. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310148

360. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. The American Journal of Gastroenterology. octubre de 2016;111(10):1456-65. DOI: 10.1038/ajg.2016.439

361. Lauret Braña M.E., Pérez Martínez I., Rodrigo Sáez L. Seguimiento del paciente celíaco adulto. En: Enfermedad celíaca: presente y futuro. 2ª Edición. Madrid: Isabel Polanco Allué. Ergon; 2017. p. 83-93.

362. Seetharaman K, Lal SB, Prasad KK, Kumar Y, Bhatia A, Malhotra S. Role of Serology, Dietary Assessment, and Fecal Gluten Immunogenic Peptides for Predicting Histologic Recovery in Children with Celiac Disease. Dig Dis Sci. febrero de 2023;68(2):529-40. DOI: 10.1007/s10620-022-07762-8

363. Martín-Masot R, Jiménez-Muñoz M, Herrador-López M, Flor-Alemany M, Navas-López VM, Nestares T. The Importance of an Early Evaluation after Establishing a Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. Nutrients. 4 de abril de 2023;15(7):1761. DOI: 10.3390/nu15071761

364. Ergün C, Urhan M, Ayer A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? Nutritional Neuroscience. abril de 2017;0-0. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1313569

365. Möller SP, Hayes B, Wilding H, Apputhurai P, Tye-Din JA, Knowles SR. Systematic review: Exploration of the impact of psychosocial factors on quality of life in adults living with coeliac disease. Journal of Psychosomatic Research. agosto de 2021;147:110537. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110537

366. Cossu G, Carta MG, Contu F, Mela Q, Demelia L, Elli L, et al. Coeliac disease and psychiatric comorbidity: epidemiology, pathophysiological mechanisms, quality-of-life, and gluten-free diet effects. International review of psychiatry (Abingdon, England). octubre de 2017;29(5):489-503. DOI: 10.1080/09540261.2017.1314952

367. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. Journal of clinical gastroenterology. febrero de 1990;12(1):37-9.

368. Rose C, Law GU, Howard RA. The psychosocial experiences of adults diagnosed with coeliac disease: a qualitative evidence synthesis. Qual Life Res. enero de 2024;33(1):1-16. DOI: 10.1007/s11136-023-03483-1

369. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Association Between Celiac Disease and Mortality Risk in a Swedish Population. JAMA. 7 de abril de 2020;323(13):1277-85. DOI: 10.1001/jama.2020.1943

370. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. Gut. septiembre de 1996;39(3):382-4.

371. Soni S, Badawy SZA. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. The Journal of reproductive medicine. 55(1-2):3-8.

372. Özgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. Scandinavian Journal of Gastroenterology. abril de 2010;45(4):395-402. DOI: 10.3109/00365520903508902

373. Kaur P, Agarwala A, Makharia G, Bhatnagar S, Tandon N. Effect of Gluten-FREE Diet on Metabolic Control and Anthropometric Parameters in Type 1 Diabetes with Subclinical Celiac Disease: A Randomized Controlled Trial. Endocr Pract. 2 de junio de 2020;26(6):660-7. DOI: 10.4158/EP-2019-0479

374. Santolaria-Piedrafita S, Montoro-Huguet M. Celiac disease, gluten-free diet and health-related quality of life. Rev Esp Enferm Dig. abril de 2015;107(4):193-5.

375. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. The Lancet. julio de 2000;356(9227):399-400. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02535-6

376. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. The American journal of gastroenterology. octubre de 2010;105(10):2254-61. DOI: 10.1038/ajg.2010.233

377. Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. Gastroenterology. diciembre de 2014;147(6):1267-4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.025

378. Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. Gut. febrero de 1983;24(2):127-35. DOI: 10.1136/gut.24.2.127

379. Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. septiembre de 2016;48(9):1018-22. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.024

380. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. Digestive diseases and sciences. abril de 2004;49(4):546-50.

381. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology. mayo de 2015;148(6):1175-86. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.044

382. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. Gut. 2003;52(11):1567-71. DOI: 10.1136/gut.52.11.1567

383. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén P, et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008;47(4):428-35. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31817d80f4

384. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. United European Gastroenterology Journal. 2015;3(2):106-20. DOI: 10.1177/2050640614561668

385. Nanah R, Jansson-Knodell C, Chatterjee A, Nanah R, Nanah MH, Almasri J, et al. Women's Health Disorders in a Coeliac Disease Population After Diagnosis—A Nationwide Cohort Analysis. Aliment Pharmacol Ther. mayo de 2025;61(10):1603-11. DOI: 10.1111/apt.70053

386. Efthymakis K, Milano A, Laterza F, Serio M, Neri M. Iron deficiency anemia despite effective gluten-free diet in celiac disease: Diagnostic role of small bowel capsule endoscopy. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. abril de 2017;49(4):412-6. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.007

387. Penny HA, Baggus EMR, Rej A, Snowden JA, Sanders DS. Non-Responsive Coeliac Disease: A Comprehensive Review from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease. Nutrients. 14 de enero de 2020;12(1):216. DOI: 10.3390/nu12010216

388. Pesce G, Pesce F, Fiorino N, Barabino A, Villaggio B, Canonica GW, et al. Intraepithelial gamma/delta-positive T lymphocytes and intestinal villous atrophy. International archives of allergy and immunology. julio de 1996;110(3):233-7.

389. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. Gastroenterology. julio de 1995;109(1):122-8.

390. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. British Journal of Nutrition. septiembre de 2009;102(06):882-882. DOI: 10.1017/S0007114509301579

391. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. agosto de 2009;30(4):315-30. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x

392. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that Influence Adherence to a Gluten-Free Diet in Adults with Celiac Disease. Digestive Diseases and Sciences. junio de 2008;53(6):1573-81. DOI: 10.1007/s10620-007-0055-3

393. Paganizza S, Zanotti R, D'Odorico A, Scapolo P, Canova C. Is Adherence to a Gluten-Free Diet by Adult Patients With Celiac Disease Influenced by Their Knowledge of the Gluten Content of Foods? Gastroenterol Nurs. 2019;42(1):55-64. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000368

394. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. Proc Nutr Soc. agosto de 2019;78(3):418-25. DOI: 10.1017/S002966511800277X

395. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. The American journal of clinical nutrition. marzo de 2012;95(3):670-7. DOI: 10.3945/ajcn.111.026708

396. Moreno M, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. Nutrients. 2017;9(1):46-46. DOI: 10.3390/nu9010046

397. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet (London, England). noviembre de 1998;352(9140):1582-5.

398. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia. Digestive Diseases. abril de 2015;33(2):264-8. DOI: 10.1159/000369509

399. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. Am J Gastroenterology. abril de 2003;98(4):839-43. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x

400. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. Journal of clinical gastroenterology. febrero de 2009;43(2):157-61. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181557e67

401. Lebwohl B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. BMJ. 2 de mayo de 2017;357:j1892. DOI: 10.1136/bmj.j1892

402. Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. enero de 2018;84:368-75. DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2017.08.009

403. Aggarwal N, Bhatia U, Dwarakanathan V, Singh AD, Singh P, Ahuja V, et al. Prevalence and etiologies of non-responsive celiac disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. enero de 2025;40(1):101-7. DOI: 10.1111/jgh.16808

404. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. Brain Dev. abril de 2005;27(3):189-200. DOI: 10.1016/j.braindev.2004.05.003

405. Oberhuber G, Stolte M. Giardiasis: analysis of histological changes in biopsy specimens of 80 patients. Journal of clinical pathology. agosto de 1990;43(8):641-3.

406. Arévalo F, Aragón V, Morales L D, Morales Caramutti D, Arandia J, Alcocer G. [Duodenal villous atrophy, an unexpectedly common finding in giardia lamblia infestation]. Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru. 30(4):272-6.

407. Umetsu SE, Brown I, Langner C, Lauwers GY. Autoimmune enteropathies. Virchows Archiv. 11 de octubre de 2017;[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00428-017-2243-7

408. Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal Biopsy Findings of Autoimmune Enteropathy. The American Journal of Surgical Pathology. octubre de 2014;38(10):1319-29. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000317

409. Lail G, Tasneem AA, Butt MO, Luck NH, Laeq SM, Abbas Z, et al. Coexistence of Celiac and Crohn's Disease in a Patient Presenting with Chronic Diarrhea. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP. junio de 2016;26(6):536-8. DOI: 2359

410. Karoui S, Boubaker J, Hamzaoui S, Ben Yaghlene L, Filali A. [Association of asymptomatic celiac disease and Crohn's disease]. Annales de medecine interne. septiembre de 2000;151(5):411-2.

411. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. Clinical endocrinology. diciembre de 1983;19(6):661-71.

412. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment With a Gluten-Free Diet. The American Journal of Gastroenterology. junio de 2010;105(6):1412-20. DOI: 10.1038/ajg.2010.10

413. Hære P, Høie O, Schulz T, Schönhardt I, Raki M, Lundin KEA. Long-term mucosal recovery and healing in celiac disease is the rule - not the exception. Scand J Gastroenterol. diciembre de 2016;51(12):1439-46. DOI: 10.1080/00365521.2016.1218540

414. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. Aliment Pharmacol Ther. 15 de junio de 2009;29(12):1299-308. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x

415. van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 8 de septiembre de 2015;12(10):572-9. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.155

416. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, Huhtala H, Sievänen H, Laurila K, et al. Predictors and Significance of Incomplete Mucosal Recovery in Celiac Disease After 1 Year on a Gluten-Free Diet. American Journal of Gastroenterology. julio de 2015;110(7):1078-85. DOI: 10.1038/ajg.2015.155

417. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. Gastroenterology. julio de 2000;119(1):243-51. DOI: 10.1053/gast.2000.8530

418. Verdelho Machado M. Refractory Celiac Disease: What the Gastroenterologist Should Know. IJMS. 26 de septiembre de 2024;25(19):10383. DOI: 10.3390/ijms251910383

419. Biagi F, Schiepatti A, Maiorano G, Fraternale G, Agazzi S, Zingone F, et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. Dig Liver Dis. junio de 2018;50(6):549-52. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.001

420. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. marzo de 2006;4(3):315-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.011

421. Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. Blood. 1 de julio de 1999;94(1):260-4.

422. Daum S, Foss HD, Schuppan D, Riecken EO, Zeitz M, Ullrich R. Synthesis of collagen I in collagenous sprue. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. octubre de 2006;4(10):1232-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.07.003

423. Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease – current and emerging treatment strategies. CEG. agosto de 2016;Volume 9:225-36. DOI: 10.2147/CEG.S87200

424. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. Expert Review of Clinical Immunology. 2016;12(4):449-63. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1130625

425. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu TT, Jabri B, Murray JA. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. The American journal of gastroenterology. junio de 2017;112(6):959-67. DOI: 10.1038/ajg.2017.71

426. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, de Almeida FC, Selleski N, et al. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. Autoimmune diseases. 2016;2016:5409653-5409653. DOI: 10.1155/2016/5409653

427. Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1*0201. Tissue antigens. abril de 1993;41(4):173-7.

428. Nandi N, Croci GA, Rossi FG, Cro L, Vecchi M, Elli L. Normalization of duodenal mucosa after treatment with Janus kinase (JAK) inhibitor in refractory celiac disease type 2. Clin Res Hepatol Gastroenterol. octubre de 2022;46(8):101960. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101960

429. Levescot A, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. Gut. 25 de julio de 2022;71(11):2337-49. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326257

430. Malamut G, Soderquist CR, Bhagat G, Cerf-Bensussan N. Advances in Nonresponsive and Refractory Celiac Disease. Gastroenterology. junio de 2024;167(1):132-47. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.048

431. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Lancet Gastroenterol Hepatol. diciembre de 2019;4(12):960-70. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30265-1

432. Dieckman T, Schumann M, Beaumont H, Bontkes HJ, Koning F, Bouma G, et al. Enduring Clinical Remission in Refractory Celiac Disease Type II With Tofacitinib: An Open-Label Clinical Study. Clin Gastroenterol Hepatol. noviembre de 2024;22(11):2334-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.05.022

433. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. febrero de 2000;18(4):795-803. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.4.795

434. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 19 de enero de 2019;393(10168):229-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2

435. Al Somali Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja M, Sureda A, El Fakih R, Aljurf M. Enteropathy-Associated T cell Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. abril de 2021;16(2):140-7. DOI: 10.1007/s11899-021-00634-4

436. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M, et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. BMC gastroenterology. marzo de 2007;7(1):8-8. DOI: 10.1186/1471-230X-7-8

437. Lebwohl B, Green PHR, Emilsson L, Mårild K, Söderling J, Roelstraete B, et al. Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. febrero de 2022;20(2):e111-31. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.034

438. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. Cancer. marzo de 2011;117(6):1163-71. DOI: 10.1002/cncr.25524

439. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. junio de 2006;38(6):374-80. DOI: 10.1016/j.dld.2006.03.002

440. Emilsson L, Magnus MC, Størdal K. Perinatal risk factors for development of celiac disease in children, based on the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2015;13(5):921-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.012

441. Volta U, Vincentini O, Silano M, Collaborating Centers of the Italian Registry of Celiac Disease. Papillary Cancer of Thyroid in Celiac Disease. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(5):e44-6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181ea11cb

442. Volta U, Vincentini O, Quintarelli F, Felli C, Silano M, Collaborating Centres of the Italian Registry of the Complications of Celiac Disease. Low risk of colon cancer in patients with celiac disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. mayo de 2014;49(5):564-8. DOI: 10.3109/00365521.2014.893012

443. Gromny I, Neubauer K. Pancreatic Cancer in Celiac Disease Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 14 de enero de 2023;20(2):1565. DOI: 10.3390/ijerph20021565

444. Ludvigsson JF, West J, Hubbard R, Card T. Neutral risk of lung cancer in adults with celiac disease--nationwide cohort study. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). diciembre de 2012;78(3):179-84. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.09.003

445. Ludvigsson JF, Fall K, Montgomery S. Risk of prostate cancer in a population-based cohort of men with coeliac disease. British journal of cancer. enero de 2012;106(1):217-21. DOI: 10.1038/bjc.2011.536

446. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. Medicine. septiembre de 2015;94(38):e1612-e1612. DOI: 10.1097/MD.0000000000001612

447. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekbom A, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. Journal of the National Cancer Institute. marzo de 2011;103(5):436-436. DOI: 10.1093/jnci/djq564

448. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. European journal of gastroenterology & hepatology. febrero de 2006;18(2):187-94.

449. Caio G, Volta U, Ursini F, Manfredini R, De Giorgio R. Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features. BMC Gastroenterol. 27 de marzo de 2019;19(1):45. DOI: 10.1186/s12876-019-0964-6

450. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. BMJ. septiembre de 2004;329(7468):716-9. DOI: 10.1136/bmj.38169.486701.7C

451. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Pukkala E, Collin P. Incidence of Malignancies in Diagnosed Celiac Patients: A Population-based Estimate. The American Journal of Gastroenterology. septiembre de 2014;109(9):1471-7. DOI: 10.1038/ajg.2014.194

452. Elli L, Casazza G, Locatelli M, Branchi F, Ferretti F, Conte D, et al. Use of enteroscopy for the detection of malignant and premalignant lesions of the small bowel in complicated celiac disease: a meta-analysis. Gastrointestinal endoscopy. agosto de 2017;86(2):264-73. DOI: 10.1016/j.gie.2017.04.006

453. Casellas F, Rodrigo L, Molina-Infante J, Vivas S, Lucendo AJ, Rosinach M, et al. Transcultural adaptation and validation of the Celiac Disease Quality of Life (CD-QOL) survey, a specific questionnaire to measure quality of life in patients with celiac disease. Rev esp enferm dig. diciembre de 2013;105(10):585-93. DOI: 10.4321/S1130-01082013001000003

ANEXOS

ANEXO 1. DECLARACIÓN DE INTERESES

Cada una de las personas que participó en la actualización y revisión de este documento realizó una declaración de intereses que fue posteriormente evaluada. A continuación, se presenta un resumen de estas declaraciones. Las declaraciones de intereses completas están disponibles para consulta, previa solicitud, en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

Las siguientes personas han declarado ausencia de intereses para la elaboración de este documento:

Alejandra Abrantes Luis, Mª Vega Almazán Fernández de Bobadilla, Federico Argüelles Arias, Ricardo Carrillo Muñoz, Daniel Sebastián Ceballos Santos, Cristina De Abreu Rodrigues, Ana María De Pascual y Medina, Carlos Díaz González, Ester Donat Aliaga, Blanca Esteban Luna, María Jesús Fernández Aceñero, Irene Gadea Cazalilla, José M. García Ruiz de Morales, Carlos González Rodríguez, Estefanía Herrera Ramos, Diego Infante Ventura, Noemi López Rey, Luis Alberto Menchén Viso, Albert Martín Cardona, Mar Noguerol Álvarez, María Concepción Núñez Pardo de Vera, Cristóbal Pérez Sixto, Isabel Polanco Allué, Vanesa Ramos García, Carmen Ribes Koninckx, Ana Isabel Rico Iglesias, Esther Roger Alcoba, Garbiñe Roy Ariño, Santos Santolaria Piedrafita, Juan Ignacio Serrano Vela, Concepción Vellido González, Santiago Vivas Alegre.

A continuación, se presentan las personas que han declarado algún tipo de interés en relación con el contenido de este informe:

Eduardo Arranz Sanz			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Ponencia	Hospital Universitario Costa del Sol	20/04/2024
	Ponencia	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	20/01/2023

Josefa Barrio Torres			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Foro de nutrición de la SEGHNP anual (2022-2025) participación en calidad de organizador. Symposium Lactalis congreso SEGHNP 2023-2025 como coordinador-moderador. Symposium Mead Johnson Congreso SEGHNP 2023 Ponente curso Gastroenterología Pediátrica organizado por Mead Johnson . H. Gregorio Marañon.25 sept. 2024	Organizado por la SEGHNP Patrocinado por laboratorio Nutricia	4/03/2022 2/03/2024 7-8/03/2025

Gemma Castillejo de Villasante			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Congreso SEGHNP	NUTRICIA	Mayo 2023-24-25
	Congreso ESPGHAN	NUTRICIA-FERRER	Mayo 2023-24-25

Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Sesiones sobre ttnos funcionales.	CASEN	2025.
	Sesiones formación microbiota	NUTRIBIOTICA	2025.
Otros posibles conflictos de interés no señalados en los apartados anteriores (especificar)	Comité Científico de DR. SCHÄR (no remunerado)		

María Esteve Comas			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	*Congreso ECCO*	*Takeda Johnson &Johnson* *Ferring*	Febrero 2026 Febrero 2025 Marzo 2023
	Reunión AEG		2024 Marzo2025 Marzo 2026

Sergio Farrais Villalba			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Enfermedad celíaca: visión actual y multidisciplinar.	Dr. Schär Institute	08/10/2025
	Webinar-Formas de presentación poco frecuentes de la enfermedad celíaca	SEPD/Dr Schär Institute	06/11/2025

Noelia Fontanillas Garmilla			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Inscripción Asistencia a Congreso Nacional SEMERGEN.	SERVIER	Octubre 2023 Octubre 2024
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	PONENCIA	SCHWABE	Junio 2025

Aurora Jurado Roger			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Asistencia a congreso nacional y europeo de la especialidad		2023, 2024 y 2025
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Diversas ponencias	ThermoFisher Scientific	2023 y 2024

Financiación por participar en una investigación	*"Recommendations for the use of anti-dsDNA autoantibodies in the diagnosis and follow-up of systemic lupus erythematosus - A proposal from an expert panel"*	ThermoFisher Scientific	2023

Miguel Montoro Huguet			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Reuniones Nacionales de la AEG desde 2008-2024	Almirall –Janssen-Cilag-MSD-Spain-Abbvie-Spain-Takeda	2008-2024
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Ponencia sobre el valor de la Nutrición en las enfermedades digestivas. Reunión Nacional de la AEG	Fresenius-Kaby	2023
Financiación por participar en una investigación	Estudio PROactive	Provention-Bio	2024
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías	Adviser-LINACLOTIDA	Almiral-Prodesfarma	2015
Dotación significativa de material a la unidad o servicios	Bioimpedanciómetría	ABBVIE	2015
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad	Curso Nacional de Emergencias en Gastroenterología y Hepatología	Almirall – Astra-Zéneca-Janssen-Cilag-MSD-Spain-Abbvie-Casen-Vifor Farma -Norgine-Ferring-Olimpus - Boston Scientific	2007-2023
	Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca-Madrid-2022	Provention-BIO Vifor -Farma	2022

Nuria Pérez Martín			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	65 Congreso SEEN	SANOFI	Octubre 2024
	Congresos ESPEN	Fresenius-Kabi	Sept. 2023 y 2024
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	III Jornadas Actualización Nutrición Clínica	Fresenius-Kabi	Marzo 2024

Ana Rodríguez Sampedro			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Ponente Webinar	Colegio oficial de Farmacéuticos de Ourense	Junio 2021
	Ponente curso	Colegio oficial de farmacéuticos de A Coruña	15/10/2024

Enriqueta Román Riechmann			
Intereses personales	**Actividad**	**Institución**	**Fecha**
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Congreso SEGHNP y ESPGHAN	NUTRICIA	Mayo 2023 y 2024 Junio 2025
	Congreso LASPGHAN	Abbott	Octubre 2023 Diciembre 2024

Una vez evaluadas las declaraciones de intereses de cada uno de los miembros del equipo, se determinó que no existían conflictos de intereses en relación con el contenido del presente documento en ningún caso.

ANEXO 2. PROCEDIMIENTO OPTIMIZADO PARA LA RECOGIDA, TRANSPORTE E INTERPRETACIÓN DE LA BIOPSIA DUODENAL

Recogida de las muestras	
Utillaje	• Pinzas de biopsia modelo Radial Jaw 4.
nº y localización de las muestras	• Al menos 2 de bulbo y 4 de 2ª porción duodenal. • Las biopsias se toman sobre un pliegue circular para evitar el aplastamiento del espécimen y artefactar la muestra. • La muestra de bulbo debería remitirse de forma separada en un frasco con formol, para que el patólogo interprete de forma adecuada los hallazgos en un segmento anatómico que es diferente (presencia de glándulas de Brunner, menor altura de las vellosidades, mucosa gástrica heterotópica o recuentos más bajos de LIE). • Biopsias de antro para test rápido o ultrarrápido de ureasa si no existe test del aliento previo. • Biopsias de cuerpo y antro si se desea obtener información acerca de la presencia y tipo de gastritis (p. ej. gastritis crónica atrófica autoinmune o gastritis linfocítica).
Manipulación y transporte	
Forma en que se deposita el espécimen en el frasco	• Tomar las muestras de una en una. • Depositarlas en solución de formol con cuidado y sin sacudidas.
Transporte a los laboratorios responsables	• Imprescindible que las muestras se envíen en medio de cultivo si se desea realizar linfograma intraepitelial.
Congelación inmediata	• Imprescindible congelación inmediata en nitrógeno líquido, usando tubo Eppendorf con medio OCT, y almacenamiento a -80ºC para evaluar depósitos mucosos de TG2-IgA.
Aspirado de jugo duodenal	
	• Valorar si se desea obtener información fiable sobre infestación por *Giardia Lambia*. • Obligado si se desea 2ª biopsia ante la falta de respuesta sintomática a la DSG.
Evaluación de la arquitectura vellositaria	
	• Una evaluación adecuada de la biopsia requiere una orientación correcta de tres a cuatro vellosidades consecutivas. • En ausencia de vellosidades, la orientación puede realizarse mediante la identificación de criptas paralelas desde la muscularis mucosa hasta la superficie luminal. • La atrofia (vellosidades ensanchadas, acortadas y aplanadas) es una característica principal en la enfermedad celíaca establecida, pero la relación vellosidad: cripta normal es muy variable según la zona biopsiada. • La hiperplasia compensatoria de las criptas suele preceder a la atrofia y con frecuencia es un hallazgo transitorio.

Linfocitos intraepiteliales	
	• Actualmente existe acuerdo en que para biopsias duodenales un recuento de LIEs se considera normal por debajo de 25/100 células epiteliales • Para simplificar el método y hacerlo eficiente basta el contaje de LIEs en 20 enterocitos de la punta de cinco vellosidades o de 50 enterocitos en dos vellosidades y su suma posterior. Ambos procedimientos son eficientes y fiables. • El signo del "decrescendo" caracterizado por un incremento en la densidad de linfocitos intraepiteliales en la base de las vellosidades a costa de un descenso en su parte más alta o apical debería hacer considerar una entidad distinta a la EC. • El empleo de inmunohistoquímica para el recuento de LIEs no se realiza de rutina, pero se considera recomendable en casos dudosos. • En biopsias con arquitectura normal, la distribución de linfocitos CD3 + con un patrón de localización predominante en la zona apical es sugestivo de EC; el uso de CD8 como marcador es menos útil, mostrando un patrón de predominio apical en todos los casos de EC, pero también en el 56% de los que no tienen la enfermedad.
Elementos clave en el informe histopatológico	
	• El informe de una biopsia duodenal debe contener al menos una descripción de la arquitectura vellositaria, recuento de LIEs (normal o si> 25, número real), inflamación activa (neutrófilos) si está presente, patógenos y, si está disponible, una valoración comparativa con una biopsia previa. • Sigue siendo objeto de debate entre clínicos y patólogos si resulta preferible una buena descripción de los hallazgos histopatológicos informados por un patólogo experto o concretar los hallazgos en un informe breve basado en una de las clasificaciones conocidas (Marsh, Marsh-Oberhuber, Corazza, Ensari). • A la hora de clasificar el grado de lesión, se debe considerar que "cuanto mayor es el número de categorías diagnósticas de un método, menor es el acuerdo inter-observador e intraobservador, con la consiguiente reducción de su reproducibilidad diagnóstica". • La correlación clínico-patológica es muy importante. Si el patólogo informa "los hallazgos descritos son compatibles o característicos con una EC", debe añadir una advertencia en el sentido de que otras patologías pueden cursar con hallazgos similares.

DSG: dieta sin gluten; EC: enfermedad celíaca; LIE: linfocitos intraepiteliales; TG2-IgA: antitransglutaminasa tisular

Fuente: Protocolo asistencial sobre el "Manejo del paciente con sospecha de Enfermedad celíaca y atrofia vellositaria seronegativa (PRODIGGEST-PROASI 4)". Miguel Montoro et al. (Asociación Española de Gastroenterología). Acceso libre a través de www.spadiv.net (web oficial de la Escuela de Patología Digestiva virtual de la AEG). Copyright, 2018.

ANEXO 3. RECURSOS DE APOYO PARA LA EDUCACIÓN TERAPÉUTICA EN LA INFANCIA

Para facilitar el proceso de aprendizaje y adaptación, se recomiendan los siguientes materiales validados por asociaciones de pacientes:

Cuentos

"Don gluten el travieso"" (Asociación de celiacos y Sensibles al Gluten ACSG)

https://site.educa.madrid.org/cp.lazarzuela.torrejondeardoz/wp-content/uploads/cp.lazarzuela.torrejondeardoz/2023/05/CUENTO-DON-GLUTEN-EL-TRAVIESO-2023-VD.pdf

"¿Sabes quién soy? Pablo un niño celiaco" (Asociación de Celíacos de Castilla-La Mancha ACCLM)

https://celiacosmancha.org/wp-content/uploads/publicaciones/pablo-un-nino-celiaco.pdf

"El regalo de Lola". Antonio de Benito y Manuel Romero (Asociación Celíaca Aragonesa)

https://www.aragon.es/documents/20127/674325/el_regalo_de_lola.pdf/18bcdc7b-044e-8720-18ff-2116c9466bbc

"La isla del capitán glutamato - Los viajes de Iván y Guagua" Antonio Hernández Espinal y Fernanda Núñez Núñez. (Asociación Provincial de Celiacos de Sevilla)

https://www.empsanapsicologia.com/wp-content/uploads/La_Isla_del_Capitan_Glutamato-Los_viajes_de_Ivan_y_Guagua.pdf

"Caperucita Celíaca" Mª del Carmen Ocero Dominguez (Asociación de Celíacos de Cádiz ACECA y Federación de Asociaciones de Celíacos de Andalucía FACA)

https://celiacos.org/wp-content/uploads/2022/09/CAPERUCITA-CELIACA.pdf

"El horno de la abuela". Elena Aguayo Pedraza (Ayuntamiento de Málaga y Asociación Celíaca de Málaga ACEMA)

https://es.scribd.com/document/845723762/Libro-El-Horno-de-La-Abuela-1

Vídeos

Videos de Pico y Pica - Tengo un amigo celiaco (Asociación Provincial de Celíacos Sevilla ASPROCESE):

Capítulo 1. Pico Y Pica son celiacos

https://youtu.be/ZrmJ_SO2-ks?si=QLjuRDdxLdQlWclo

Capítulo 2. Contacto cruzado

https://youtu.be/B-tX-g0YJDk?si=6PPG462jrd1nWZzy

Capítulo 3. Pica come en casa de un amigo

https://youtu.be/_iz-UkDOMzI?si=B6cCdORI8bKdJQKl

Capítulo 4. Comer fuera de casa

https://youtu.be/Ng-itP7JHOc?si=GeW5N2s68kvxtcss

Capítulo 5. No queremos que pase más

https://youtu.be/lYQfrX33hGI?si=kQbGmV-a6AAnd8M9

Proyecto Celiaquía CEIP San Isidoro Deifontes (Asociación de Celíacos de Granada)

https://youtu.be/-299n6MWZRQ?si=t-3HqP0K3SrvEy9w

Caperucita Celíaca (Mª del Carmen Ocero Dominguez para la Asociación de Celíacos de Cádiz ACECA y Federación de Asociaciones de Celíacos de Andalucía FACA)

https://youtu.be/SYB08Q-PgSY?si=Axtq1gSt6mGwoJzz

ANEXO 4. MARCOS DE VALORACIÓN INTEGRAL DE ENFERMERÍA PEDIÁTRICA

Este anexo presenta los marcos de referencia recomendados para la valoración de enfermería en el niño con enfermedad celíaca. La elección de uno u otro dependerá de la práctica estandarizada en cada centro de salud o servicio hospitalario.

4.1. Valoración de Necesidades Básicas de Virginia Henderson

NECESIDADES	QUÉ VALORA
RESPIRACIÓN	Sin alteraciones en general. Valorar exposición al humo del tabaco en el entorno familiar.
ALIMENTACIÓN / HIDRATACIÓN	Dieta previa al diagnóstico (presencia de gluten). Inicio de dieta sin gluten y grado de adherencia. Apetito (puede estar disminuido). Síntomas digestivos: diarrea, distensión abdominal, vómitos. Posibles déficits nutricionales (hierro, vitaminas). Valorar peso, talla y percentiles (posible desnutrición y/o retraso ponderoestatural).
ELIMINACIÓN	Alteraciones intestinales frecuentes: Diarrea crónica Heces voluminosas o malolientes Posible estreñimiento en algunos casos
MOVILIZACIÓN	Puede existir cansancio o baja energía por malnutrición. Valorar actividad física y desarrollo psicomotor. Fuerza, estabilidad, energía para las actividades de la vida diaria y uso de dispositivos.
REPOSO / SUEÑO	Alteraciones del sueño relacionadas con malestar abdominal o irritabilidad. Toma de medicación.
VESTIRSE DESVESTIRSE	Valorar el grado de autonomía para vestirse. Uso de calzado seguro.
TERMORREGULACIÓN	Mantener la temperatura corporal dentro de los límites normales, adecuando la ropa y modificando el ambiente.
HIGIENE / PIEL	Valorar el grado de autonomía para la higiene corporal y si esta es correcta. Estado de la piel y mucosas. Higiene bucal. Posible presencia de dermatitis (poco frecuente, pero asociada en algunos casos).

SEGURIDAD	Valorar el grado de autonomía para prevenir peligros. Nivel de conciencia. Capacidad para prevenir caídas, aspiraciones, quemaduras, dolor e infecciones. Peligros ambientales, alergias, déficits visuales o auditivos, tóxicos, violencia. Riesgo de ingesta accidental de gluten. Capacidad de la familia para identificar alimentos seguros. Lectura de etiquetas. Manejo correcto de la dieta sin gluten en casa, colegio y entorno social.
COMUNICACIÓN Comunicarse con los demás, expresando emociones, necesidades, temores u opiniones.	Valorar dificultad en la comunicación verbal, en las relaciones sociales, familiares y sexuales. Situación de aislamiento social. Existencia y adecuación de una persona cuidadora.
CREENCIAS Y VALORES Vivir de acuerdo con sus propios valores y creencias.	Valorar el grado de conocimiento y aceptación de su estado de salud, cambios vitales y de rol. Prácticas religiosas. Valores relacionados con la salud. Dificultad para tomar decisiones y afrontar situaciones difíciles. Impacto del diagnóstico en la familia. Aceptación de la enfermedad crónica. Testamento vital.
TRABAJAR/REALIZARSE Ocuparse en algo de tal forma que su labor tenga un sentido de realización personal.	Valorar la influencia de la salud en su situación laboral, social y familiar. Situación socio-económica. Escolarización normal. Posibles dificultades en comedor escolar (control de dieta). Integración con otros niños.
OCIO Participar en actividades recreativas.	Valorar las actividades de ocio habituales e influencia de la salud en su realización.
APRENDER Descubrir o satisfacer la curiosidad que conduce a un desarrollo normal y a utilizar los recursos disponibles.	Valorar el nivel de estudios, grado de información sobre su salud, alteraciones de la memoria, cognición, atención o percepción. Autoestima, imagen corporal. Nivel de conocimiento de la familia sobre la enfermedad. Educación sanitaria sobre: dieta sin gluten, adherencia al tratamiento y reconocimiento de síntomas.

4.2. Valoración por Patrones Funcionales de Marjory Gordon

PATRONES	QUÉ VALORA
Percepción manejo de salud	Valorar hábitos higiénicos (personales, vivienda, vestido) Estado vacunal y alergias. Percepción de salud por parte de la familia. Conductas saludables y nivel de conocimiento sobre la enfermedad. Antecedentes de salud, ingresos hospitalarios. Presencia de hábitos tóxicos en el entorno familiar. Conocimiento y manejo de la dieta sin gluten.
Nutricional - metabólico	Valorar ingesta de alimentos y líquidos según necesidades. Hábitos alimentarios, horarios, preferencias. Problemas en la ingesta (vómitos, intolerancias). Peso, talla y percentiles. Estado de piel y mucosas. Adherencia a dieta sin gluten, síntomas digestivos y posibles déficits nutricionales.
Eliminación	Valorar patrón intestinal y urinario. Características de las heces (frecuencia, consistencia, dolor, sangre). Presencia de diarrea o estreñimiento. Características de la orina. Diarrea crónica o alteraciones intestinales.
Actividad	Valorar nivel de actividad física y juego. Capacidad funcional según edad. Nivel de energía. En pediatría: desarrollo psicomotor y participación en actividades.
Sueño - descanso	Describe la capacidad de la persona para conseguir dormir, descansar o relajarse a lo largo de las 24 horas del día. La percepción de cantidad y calidad del sueño – descanso. La percepción del nivel de energía. Las ayudas para dormir (medicamentos, rutinas, etc.).
Cognitivo - perceptivo	Patrones sensorio- perceptuales y cognitivos. Nivel de conciencia. Conciencia de la realidad. Adecuación de los órganos de los sentidos Compensación o prótesis. Percepción del dolor y tratamiento. Lenguaje. Ayudas para la comunicación. Memoria, comprensión de ideas. Toma de decisiones.
Autopercepción - autoconcepto	Autoconcepto y percepciones de uno mismo. Actitudes a cerca de uno mismo. Percepción de las capacidades cognitivas, afectivas o físicas. Imagen corporal, social. Identidad. Sentido general de valía. Patrón emocional. Patrón de postura corporal y movimiento Contacto visual.

Rol – relaciones	El patrón de compromisos de rol y relaciones (las relaciones de las personas con los demás). La percepción de los roles más importantes (el papel que ocupan en la familia, sociedad...). Responsabilidades en su situación actual. Satisfacción o alteraciones en: familia, relaciones sociales. Impacto en la vida social (comedor, cumpleaños).
Sexualidad y reproducción	En pediatría: generalmente no relevante según edad. Valorar desarrollo puberal, si procede.
Adaptación tolerancia al estrés	Estrategias de afrontamiento del niño y familia. Capacidad de adaptación al diagnóstico. Apoyo familiar y social. La percepción de habilidades para controlar o dirigir situaciones estresantes.
Valores – creencias	Creencias familiares sobre salud y enfermedad. Actitudes ante el tratamiento. Prácticas culturales o religiosas que influyan en la alimentación. Las decisiones a cerca de: tratamientos, prioridades de salud, vida o muerte. Las prácticas religiosas.

ANEXO 5. PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA DEL PACIENTE CON EC.

Etiquetas Diagnostica de Enfermería

00126 CONOCIMIENTOS DEFICIENTES (CELIAQUÍA)

00276 AUTOGESTIÓN INEFICAZ DE LA SALUD

NOC

3203 CONOCIMIENTO: MANEJO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Definición: Grado de conocimiento transmitido sobre la enfermedad celiaca, tratamiento, prevención de la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

Indicadores:

320301	Causas y factores etiológicos.
320302	Evolución normal de la enfermedad.
320303	Beneficios del manejo de la enfermedad.
320304	Signos y síntomas de la intolerancia al gluten.
320305	Relación entre la dieta, los signos y los síntomas.
320306	Consecuencias a largo plazo de la celiaquía no tratada.
320307	Importancia de la estricta adherencia s dieta sin gluten.
320308	Importancia de los suplementos de vitaminas.
320309	Venta de alimentos sin gluten.
320310	Interpretación de la información en las etiquetas de los alimentos.
320311	Coherencia alimentaria con las creencias culturales.
320312	Posible amenaza de la contaminación cruzada.
320313	Fuentes no alimentarias de gluten.
320314	Pautas para comer fuera de casa.
320315	Pautas para eventos sociales.
320316	Consecuencias en el estilo de vida.
320317	Importancia de la participación en el programa educativo.
320318	Importancia de acudir a las citas de seguimiento.
320319	Importancia de la gestión coordinada con otros profesionales de la salud.
320320	Disponibilidad de grupo de apoyo.
320321	Recursos económicos para la asistencia necesaria. 320322 Fuentes fiables de información.
320323	Cuándo solicitar asistencia sanitaria.

Escala Likert

1. Ningún conocimiento
2. Conocimiento escaso
3. Conocimiento moderado
4. Conocimiento sustancial.
5. Conocimiento extenso.

NOC

3115 AUTOCONTROL ENFERMEDAD CELIACA (CELIAQUÍA)

Definición: Acciones personales para controlar la enfermedad celíaca, su tratamiento y para prevenir o limitar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

Indicadores:

311501	Controla los signos y síntomas de intolerancia al gluten.
311502	Informa sobre las posibles consecuencias a largo plazo de no tratar la enfermedad celiaca.
311503	Participa en el programa educativo.
311504	Identifica el gluten en los productos alimentarios.
311505	Identifica el gluten en los productos no alimentarios.
311506	Cumple con una dieta sin gluten.
311507	Elige alimentos sin gluten coherentes con sus creencias culturales.
311508	Identifica establecimientos de alimentos sin gluten.
311509	Interpreta la información en las etiquetas de los alimentos correctamente.
311510	Reconoce una posible contaminación cruzada.
311511	Toma suplementos vitamínicos como se recomienda.
311512	Planifica las comidas fuera de casa.
311513	Planifica las situaciones sociales.
311514	Realiza ajustes en su rutina de vida para una salud óptima.
311515	Obtiene información acreditada sobre la enfermedad celiaca.
311516	Obtiene recursos económicos para su asistencia.
311517	Asiste a grupos de apoyo
311518	Realiza visitas a un profesional sanitario de enfermedad celiaca.
311519	Cumple con las citas con el profesional sanitario por la comorbilidad de las Enfermedades.
311520	Utiliza recursos comunitarios disponibles.

Escala Likert

1. Nunca demostrado.
2. Raramente demostrado
3. A veces demostrado
4. Frecuentemente demostrado.
5. Siempre demostrado.

NIC

5602	Enseñanza proceso de enfermedad.
5614	Enseñanza. Dieta prescrita.
4360	Modificación de la conducta.
5230	Aumentar el afrontamiento.

ANEXO 6. GLOSARIO DE TÉRMINOS

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