

## Celiaquía: Aprovechar el poder diagnóstico de los anticuerpos

Celiac disease: harnessing the diagnostic power of antibodies

Elena Kokuina<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [inmunología@hha.sld.cu](mailto:inmunología@hha.sld.cu)

### RESUMEN

La celiaquía es un trastorno mediado por la respuesta inmune al gluten ingerido en individuos genéticamente susceptibles. La enfermedad celíaca afecta al 1 % de la población mundial, y su incidencia se ha incrementado sustancialmente en las últimas décadas. Sin embargo, aún la enfermedad celíaca es pobremente reconocida por la comunidad médica y por la población, tanto a nivel internacional, como nacional, muchos casos permanecen subdiagnosticados. Para mejorar el diagnóstico y manejo del paciente celíaco se recomienda el uso oportuno de la serología específica de la enfermedad celíaca. De los distintos anticuerpos asociados con la enfermedad celíaca, los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-TGt IgA) representan la primera opción diagnóstica por su elevada sensibilidad y especificidad. La prueba de anti-TGt IgA no solo permite descartar de modo confiable la celiaquía, sino funciona como filtro para la selección de pacientes tributarios de biopsia intestinal para la confirmación diagnóstica. El desarrollo de la serología ha posibilitado la aplicación de nuevas estrategias diagnósticas que obvian la biopsia intestinal al menos en algunos grupos de pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad celíaca; antitransglutaminasa tisular; anti-TGt IgA; diagnóstico serológico; anticuerpos.

### ABSTRACT

Celiac disease is a disorder mediated by the immune response to ingested gluten in genetically susceptible individuals. Celiac disease affects 1% of the world population, and its incidence has increased substantially in recent decades. However, celiac disease is still poorly recognized by the medical community and by the population, both domestic and international, many cases remain underdiagnosed. Improving the diagnosis and management of the celiac patient, the timely use of specific serology for celiac disease is recommended. Different antibodies associated with celiac disease, however, anti-tissue transglutaminase antibodies (anti-TGt IgA) represent the first diagnostic option due to their high sensitivity and specificity. The anti-TGt IgA test not only constantly rules out celiac disease, but also functions as a filter for the selection of patients eligible for intestinal biopsy for diagnostic confirmation. The development of serology has enabled the use of new diagnostic strategies that avoid intestinal biopsy, at least in some groups of patients.

**Keywords:** celiac disease; tissue antitransglutaminase; anti-TGt IgA; serological diagnosis; antibodies.

Recibido: 22/06/2022

Aceptado: 08/11/2022

## Introducción

El incentivo de este artículo es la deficiente utilización de las pruebas de anticuerpos diagnósticos de la enfermedad celíaca en la red nacional de salud. Se intenta presentar una breve revisión narrativa sobre el valor clínico de la serología y el lugar que ocupa entre los otros criterios diagnósticos de la celiaquía como la biopsia duodenal y el tipaje HLA.

La prevalencia relativa de las diferentes enfermedades autoinmunes es uno de los factores que determinan de forma directa la demanda de las pruebas de anticuerpos específicos de cada una. A mayor prevalencia de una condición autoinmune, mayor debe ser la demanda de los auto-anticuerpos específicos. Según esta premisa, la enfermedad celíaca, considerada como uno de los trastornos autoinmunes más comunes, tiene “todas las de ganar” en justificar la sobrecarga del laboratorio de diagnóstico autoinmune, pero contrariamente, las solicitudes de los anticuerpos de celiaquía representan actualmente una proporción muy pequeña, alrededor del 4 % del total de solicitudes de autoanticuerpos en nuestra institución.

La enfermedad celíaca es una enteropatía mediada por la respuesta inmune y desencadenada por el gluten que afecta  $\approx 1$  % de la población mundial, la cual puede desarrollarse a lo largo de la vida.<sup>(1)</sup> En el pasado, la enfermedad celíaca fue considerada como una enfermedad pediátrica, pero ahora se reconoce que el 50 % de los diagnósticos ocurre en individuos de más de 50 años.<sup>(2)</sup> La incidencia de la enfermedad celíaca ha estado incrementándose con un ritmo rápido en las últimas cuatro décadas a nivel mundial.<sup>(3)</sup> Según estudios recientes, el diagnóstico de la enfermedad celíaca está asociado a mayor mortalidad global.<sup>(4)</sup>

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la enfermedad celíaca se han efectuado en poblaciones caucásicas; pocos han sido conducidos en América Latina. *Castañeda C*, menciona una prevalencia estimada de 0,5 % de enfermedad celíaca en Cuba, y una seroprevalencia de 1,8 % en la población infantil sana.<sup>(5)</sup>

La otra causa que determina la demanda de las pruebas de autoanticuerpos es su valor clínico. En este sentido, los anticuerpos de la enfermedad celíaca alcanzan la máxima categoría que un autoanticuerpo puede merecer, que es su inclusión en los criterios de clasificación/diagnóstico de una enfermedad autoinmune. Los anticuerpos específicos de la celiaquía son uno de los cuatro componentes que integran el diagnóstico de la enfermedad celíaca, además de los síntomas, la presencia de HLA-DQ2/DQ8, y la histología duodenal<sup>(6)</sup>.

Aunque la malabsorción es el resultado patológico principal del ataque autoinmune de la enfermedad celíaca, los síntomas intestinales son más frecuentes en niños; mientras que en los pacientes adultos predominan las manifestaciones extra-intestinales como pérdida de peso, anemia por déficit de hierro, anemia microcítica o megaloblástica y osteopenia.<sup>(1,7)</sup>

Cuáles son los anticuerpos diagnósticos de la EC?

La malabsorción asociada a la enfermedad celiaca es consecuencia del daño de la mucosa causada por la autoinmunidad humoral y celular. En individuos susceptibles, el gluten pasa de la mucosa del intestino delgado a la submucosa donde es modificado por la enzima intestinal transglutaminasa tisular 2 por las reacciones de transamidación y deamidación, produce péptidos de gluten tóxicos.<sup>(8)</sup> Ahí, los péptidos del gluten se unen a las moléculas HLA-DQ2,5/8 sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno intestinales y activan las células T CD4+.<sup>(9)</sup> La respuesta inmune celular y humoral es estimulada y las células plasmáticas comienzan a liberar anticuerpos IgA tanto frente a los componentes propios de la mucosa, como frente a los péptidos del gluten deamidados.<sup>(10)</sup> Estos anticuerpos pasan a la circulación y permiten su detección como anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TGt), anti-endomisio (EMA), y anti-péptidos de gliadina deamidada (DGP), de gran utilidad para el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

Las pruebas de anticuerpos por tanto, son importantes en el diagnóstico de la celiaquía, además pueden ser de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento. El diagnóstico serológico de primera línea se dirige a la detección de los anticuerpos anti-TGt, y menos frecuentemente a los anticuerpos anti-EMA, reactivos con la transglutaminasa-2 unida al tejido. Por su elevada sensibilidad y valor predictivo negativo, los anticuerpos anti-TGt es la primera indicación médica frente al paciente con sospecha clínica de celiaquía.<sup>(2,6)</sup> Los anti-TGt identifican a las personas con la enfermedad celiaca con un 95 % de sensibilidad y especificidad, es decir, detectan prácticamente todos los individuos con la enfermedad celiaca y tienen muy pocos falsos positivos, sobre todo a títulos altos.<sup>(11)</sup> A mayor título de anti-TGt, mayor es la probabilidad de un resultado verdadero positivo.<sup>(12)</sup>

Los anticuerpos anti-TGt han demostrado mayor sensibilidad que los anti-EMA para la enfermedad celiaca.<sup>(11,13)</sup> Cuando la prueba de anti-TGt es de títulos bajos, es solo débil positiva, su especificidad decae y entonces deben ser evaluados los anticuerpos anti-EMA, como una prueba de confirmación, por su alta especificidad, muy cercana al 100 %.<sup>(13,14)</sup> La combinación de títulos altos de anti-TGt con una prueba de anti-endomisio positiva coloca el valor predictivo positivo de la enfermedad celiaca virtualmente en 100 %.<sup>(6)</sup>

También debe considerarse que la prueba de anti-TGt, que generalmente se realiza por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), es sencilla, objetiva, rápida y sujeta a la automatización; mientras los anti-EMA dependen de la inmunofluorescencia sobre sustratos como esófago de mono o cordón umbilical humano, de escasa disponibilidad. La prueba de anti-EMA es más costosa, complicada y de interpretación subjetiva. Estas características combinadas con la alta especificidad colocan a los anti-EMA como una prueba ideal de segunda línea, de confirmación.<sup>(2,6,11)</sup>

Por tratarse de una producción de anticuerpos a nivel de pared intestinal, los anticuerpos de mayor valor diagnóstico son los de clase IgA, tanto para anti-TGt como para anti-EMA. Las pruebas dirigidas a la clase IgG son reservadas para los pacientes con déficit de IgA, los cuales no producen anticuerpos anti-TGt IgA, ni anti-EMA IgA, lo que da lugar a falsos negativos en las pruebas dirigidas a la detección de IgA. Un enfoque alternativo es incluir la detección de ambas clases de inmunoglobulina (IgG e IgA), lo que se ha aplicado en los ELISA a nivel nacional actualmente. Al respecto, es aconsejable cuantificar la IgA sérica

conjuntamente con la serología, pues el déficit de IgA es una condición frecuente en los pacientes con la enfermedad celíaca.<sup>(15)</sup>

La evidencia ha indicado que la detección de los anticuerpos anti-DGP permite reconocer algunos casos de la enfermedad celíaca que no son detectados por las pruebas establecidas, aunque los incrementos aislados en los títulos de anti-DGP (en el contexto de anti-TGt negativo) tienen un valor predictivo bajo para la celiacía.<sup>(16)</sup> Los anticuerpos anti-DGP no son muy útiles en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, excepto en dos circunstancias: en pacientes menores de 2 años de edad y en pacientes con déficit de IgA, en los cuales se recomienda la determinación de anti-DGP-IgG para identificar la enfermedad celíaca.<sup>(17)</sup> La determinación de anti-DGP pudiera considerarse en el seguimiento de la enfermedad celíaca, pues sus niveles varían muy rápido después del inicio de la dieta libre de gluten.<sup>(18)</sup>

Los anticuerpos anti-gliadina (AGA) fue el primer marcador serológico de la celiacía, usado para la detección precoz o cribado de individuos con riesgo para la enfermedad celíaca desde la década de 1980, también en Cuba.<sup>(19)</sup> Aunque los AGA se han utilizado por décadas, actualmente no se recomienda su uso debido a que su desempeño analítico es inferior al de otras pruebas disponibles. El papel de los AGA posiblemente se confine a la identificación de un subconjunto de casos con sensibilidad no celíaca al gluten/trigo.<sup>(20)</sup>

Aún con los avances más recientes en la serología de la enfermedad celíaca, hasta el 2 % de los pacientes con enfermedad celíaca no presentan en circulación marcadores de sensibilidad al gluten, definen la condición de enfermedad celíaca seronegativa.<sup>(21)</sup>

Los resultados de las pruebas de anticuerpos de la celiacía dependen de la ingestión del gluten. Los pacientes deben estar informados que la reducción o detención de la ingestión del gluten antes de la prueba pueden provocar resultados falsos negativos.<sup>(6)</sup> Después de 6-12 meses de adherencia a una dieta libre de gluten, los títulos de anticuerpos decaen y la mayoría de los pacientes muestran resultados negativos de las pruebas serológicas. La producción de anticuerpos depende de la ingestión del gluten, por lo que las pruebas serológicas pueden ser útiles para monitorear la adherencia a la dieta libre de gluten después del diagnóstico, como se discute más adelante.<sup>(22)</sup>

Se ha diseñado un ensayo en el cual los tetrámeros HLA-DQ-gluten pueden identificar células T específicas del gluten en las muestras de sangre de los pacientes, aún en los que están sobre dieta libre de gluten. La prueba de los tetrámeros HLA-DQ-gluten detecta a los pacientes con la enfermedad celiaca con el 97 % de sensibilidad y el 95 % de especificidad,<sup>(23)</sup> pero aún requiere de validación en una población más numerosa antes de la implementación en la práctica clínica.<sup>(22)</sup>

En la década pasada se desarrollaron modalidades de ensayos inmunocromatográficos que detectan anticuerpos de la celiacía con rapidez de minutos. Estos ensayos se han utilizado sobre todo para propósitos de cribado y mostraron resultados comparables a los de las pruebas convencionales. En Cuba fue extendido el uso de *HebertFast Line* anti-transglutaminasa, producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB, Habana), sobre todo en hospitales pediátricos.<sup>(24)</sup> Hoy día, pocos de estos ensayos perduran en la práctica clínica, fundamentalmente por las dificultades con el control de calidad en manos de personal sin experiencia y porque la ventaja de la rapidez de los resultados no es decisiva en el diagnóstico de la enfermedad celíaca.<sup>(6)</sup>

## Relación de la serología con la biopsia duodenal

La combinación de la serología y la biopsia duodenal es el requisito para el diagnóstico de la enfermedad celíaca en adultos. Por la elevada sensibilidad y valor predictivo negativo de los anticuerpos anti-TGt, la serología precede a la biopsia y funciona como criterio de selección para la indicación de la endoscopia digestiva alta.<sup>(11)</sup> Los hallazgos histológicos de la biopsia duodenal permiten la confirmación diagnóstica de la enfermedad celíaca antes de indicar la adherencia a la dieta sin gluten de por vida. Además, la biopsia representa la referencia basal para evaluar la respuesta histológica a la dieta sin gluten.<sup>(25)</sup>

Aunque la recomendación de todas las guías diagnósticas<sup>(26)</sup> es el diagnóstico secuencial que se inicia con la serología y continúa con la endoscopia con biopsia en pacientes con resultados serológicos positivos, la endoscopia aún se practica como primera opción diagnóstica en pacientes sintomáticos antes de la serología. Esta práctica también se aplica en nuestro país.<sup>(27)</sup> En un estudio reciente de *García Menéndez*, en una muestra de 46 niños diagnosticados como celíacos por criterios histopatológicos, el 45,7 % resultaron negativos de anticuerpos anti-TGt o HLA-DQ2/DQ8, lo que pone en duda el diagnóstico de enfermedad celíaca.<sup>(27)</sup>

Las características histopatológicas de la mucosa intestinal como la inflamación y varios grados de atrofia de las vellosidades no son patognomónicos de la enfermedad celíaca<sup>(2)</sup> y se presentan en otras enteropatías de causa inflamatoria, iatrogénica, e infecciosa.<sup>(28)</sup> La serología entonces, debe aplicarse como prueba confirmatoria en aquellos pacientes diagnosticados de celiaquía por biopsia intestinal, antes de iniciar la dieta libre de gluten.<sup>(6)</sup>

El diagnóstico de celiaquía sin biopsia fue aprobado por primera vez para niños por la guía de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en 2012 (ESPGHAN2012, del inglés: *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) bajo una serología estricta consistente de anticuerpos anti-TGt IgA con títulos 10 veces mayores que el límite superior normal; positividad de anti-EMA IgA y la presencia de HLA permisivo.<sup>(29)</sup>

En la actualidad persisten controversias respecto a la necesidad de la endoscopia con biopsia como confirmación diagnóstica para todos los pacientes. Varios estudios se han dedicado a evaluar si al menos algunos pacientes adultos podrían evitar la endoscopia para confirmar el diagnóstico. En un estudio reciente se encontró que el 33 % de los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca hubieran podido evitar la biopsia sobre la base de 3 criterios: títulos de anti-TGt 10 veces mayores que el límite superior normal; positividad de anti-EMA y una genética apropiada, sin la consideración de los síntomas.<sup>(30)</sup> Una actualización reciente de la Asociación de Gastroenterología Americana (AGA) ha reconocido que los títulos de anti-TGt IgA 10 veces mayores que el límite superior normal y un resultado positivo de anti-EMA tiene un valor predictivo positivo cercano al 100 %.<sup>(6)</sup> Los valores de corte de los ensayos de los anticuerpos anti-TGt que comúnmente se realizan en los laboratorios diagnósticos no están estandarizados. Se requieren más estudios que permitan recomendar este enfoque, y por ahora las guías norteamericanas recomiendan la biopsia confirmatoria.<sup>(31)</sup>

### El tipaje HLA-DQ2 y -DQ8

La celiaquía está influenciada fuertemente por factores genéticos, de los cuales los más ligados son los genes HLA-DQ2 y -DQ8.<sup>(32)</sup> Más del 90 % de celíacos son HLA-DQ2



positivos y la mayoría de los restantes son HLA-DQ8 positivos. Pero la expresión común de los alelos HLA-DQ2 y -DQ8 en la población general indica que son factores necesarios, pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad celíaca, contribuye solo en un  $\approx 40\%$  al riesgo genético de la enfermedad celíaca.<sup>(25)</sup>

La ausencia de los alelos HLA-DQ2/DQ8 posee un alto valor predictivo negativo, mayor del 99 %, por lo que la mayor utilidad del tipaje HLA-DQ2/DQ8 es para excluir la enfermedad celíaca.<sup>(33)</sup> Los estudios recientes han demostrado que la determinación del tipaje HLA-DQ2/DQ8 carece de valor diagnóstico adicional en presencia de títulos séricos elevados de anti-TGt.<sup>(34)</sup>

El tipaje HLA-DQ2/DQ8 es reservado como prueba de segunda línea para pacientes con diagnóstico dudoso, debido por ejemplo, a una serología o histología no concluyente, y en pacientes con previa dieta libre de gluten.<sup>(6)</sup>

### **Anticuerpos en el manejo del paciente celíaco**

Como se ha indicado en diferentes guías, el seguimiento del paciente celíaco es necesario, tanto para confirmar el diagnóstico por la vía de una respuesta objetiva a la dieta libre de gluten, como para evaluar la adherencia a la dieta.<sup>(11,26)</sup> La serología forma parte de las evaluaciones de seguimiento, además de la respuesta clínica y de laboratorio.<sup>(2)</sup> Los anticuerpos anti-TGt elevados inicialmente, regresan a los valores normales en 6-12 meses después de la adherencia a la dieta libre de gluten en el 80 % de los pacientes y en 90 % a los 5 años. Los niveles muy altos demoran más en regresar a la normalidad que los más bajos.<sup>(2,13,22)</sup>

Un asunto clave en el seguimiento del paciente celíaco ha sido establecer la utilidad de la serología para predecir la recuperación de las vellosidades intestinales, sobre la base de que la declinación de los niveles de anticuerpos fuera suficiente para evaluar el estado histológico de las lesiones intestinales.

El nivel de los anticuerpos anti-TGt informa sobre la obediencia a la dieta libre de gluten,<sup>(35)</sup> pero su normalización no es una garantía de resolución de las lesiones de la mucosa intestinal.<sup>(2,6,13)</sup> Las lesiones de mucosa pueden persistir con serología negativa y en ausencia de síntomas.<sup>(36)</sup> Por otra parte, la persistencia de una serología positiva generalmente indica lesión no resuelta de la mucosa intestinal y exposición al gluten.<sup>(6)</sup>

Se concluye que las investigaciones y la toma de conciencia sobre la enfermedad celíaca se han incrementado notablemente en los países de Norteamérica y Europa, asociadas a una mayor prevalencia de la celiacía en las últimas décadas. La presencia de anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca en los pacientes ha ganado importancia como un criterio esencial en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. La serología representó un paso decisivo en el desarrollo del diagnóstico no invasivo, sin biopsia de la enfermedad celíaca, al menos en pacientes pediátricos. Otras modificaciones que conduzcan al diagnóstico no invasivo en adultos y relativas al seguimiento clínico se esperan en el futuro.

## Referencias bibliográficas

1. 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. 2018;(16):823-36.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
2. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. Ann Intern Med 2020; 172:ITC1-ITC16. DOI: <https://doi.org/10.7326/AITC202001070>.
3. 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. 2020;115:507-25. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523>
4. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Association between celiac disease and mortality risk in a Swedish population. JAMA. 2020;323:1277-85. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1943>.
5. Castañeda C. Enfermedad celíaca en Cuba y sus cuarenta años de experiencias y realidades para su diagnóstico. Rev. Cuban Pediatr. 2016;88:483-97. ISSN digital: 1561-3119
6. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease: changing utility of serology and histologic measures: expert review. Gastroenterol. 2019;156:885-89. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010>.
7. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac disease: Clinical features and diagnosis. Gastroenterol Clin North Am. 2019;48:19-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.001>.
8. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. Rev. Autoimmun. 2012;11:746-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.007>.
9. Jabri B, Sollid LM. T cells in celiac disease. J. Immunol. 2017;198:3005-14. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601693>.
10. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, Stammaes 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. 2012;18:441-45. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2656>.
11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108:656-76. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>.
12. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, *et al.* Autoantibody Workshop for Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2009;104:154-63. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.8>.
13. Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Arena M, Rendina M, Luigiano C, *et al.* Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? World. J. Gastroenterol. 2021;27:7233-39. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7233>
14. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, for the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group, British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63:1210-28. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>

15. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109:412-21. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>.
16. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, *et al.* Diagnostic yield of isolated deamidated gliadin peptide antibody elevation for celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1272-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4474-5>.
17. Recognition, management, and assessment of coeliac disease. (Clinical Guideline NG 20): National Institute for Health and Care Excellence, 2015. [acceso: 30/01/2017]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/chapter/Recommendations>
18. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:689-701. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.015>.
19. Arencibia I, Castañeda C, Fragoso T, de Armas A, Blanco E. Ensayo inmunoenzimático para determinar anticuerpos anti-gliadina en pacientes celíacos. *Rev. Cuban Pediatr*. 1992;64:38-42. ISSN digital: 1561-3119.
20. Caio G, Riegler G, Patturelli M, Facchiano A, Magistris LDE, Sapone A. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63:16-21. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.16.02346-1>.
21. Leonard MM, Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Biagi F. AGA Clinical practice update on the evaluation and management of seronegative enteropathies: expert review. *Gastroenterol*. 2021;160:437-44. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.061>.
22. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterol*. 2021;160:63-75. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>.
23. Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L, Qiao S-W, Sollid LM, Christophersen A. HLA-DQ gluten tetramer blood test accurately identifies patients with and without celiac disease in absence of gluten consumption. *Gastroenterol*. 2018;154:886-96.e6. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.006>.
24. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. One-step immune- chromatographic assay for screening of coeliac disease. *Lancet* 2002;359:945-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08046-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08046-7).
25. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391:70-81. [https://doi.org/doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8).
26. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2022;28:154-75. DOI: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i1.154>
27. García Menéndez G, Andrade Ruiseco M, Valbuena Rodríguez M, Alfonso González B, Hernández Acea B, Kokuina E, *et al.* Insuficiencias metodológicas lastran el diagnóstico de



- la enfermedad celíaca. Rev Cuban Pediatr. 2019 [acceso: 30/01/2020](91):898:1-13. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
28. Goldstein NS. Non-gluten sensitivity-related small bowel villous flattening with increased intraepithelial lymphocytes: not all that flattens is celiac sprue. Am J Clin Pathol. 2004;121:546-50. DOI: <https://doi.org/10.1309/10FC-NCTC-56NM-N0YE>.
29. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54:136-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
30. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Laurila K, Mäki M, Collin P, *et al.* Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:277-84. DOI: <https://doi.org/doi:10.1111/apt.15109>.
31. Robert ME, Crowe SE, Burgart L, Yantiss RK, Lebwohl B, Greenson JK, *et al.* Statement on best practices in the use of pathology as a diagnostic tool for celiac disease: a guide for clinicians and pathologists. Am J Surg. Pathol. 2018;42:e44-e58. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001107>.
32. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. J Exp Med. 1989;169:345-50. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.169.1.345>
33. Lau MS, Sanders DS. Optimizing the diagnosis of celiac disease. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33:173-80. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000343>
34. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, *et al.* Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. Gastroenterology 2017;153:924-35. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.002>.
35. Van Wanrooij RL, Bouma G, Bontkes HJ, Neefjes-Borst A, Van Grieken NC, Von Blomberg BM, *et al.* Outcome of referrals for non-responsive celiac disease in a tertiary center: low incidence of refractory celiac disease in the Netherlands. Clin Transl Gastroenterol 2017;8:e218. DOI: <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.70>.
36. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA, *et al.* Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Am J Gastroenterol. 2010;105:1412-20. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.10>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.