



Guía Clínica 2015

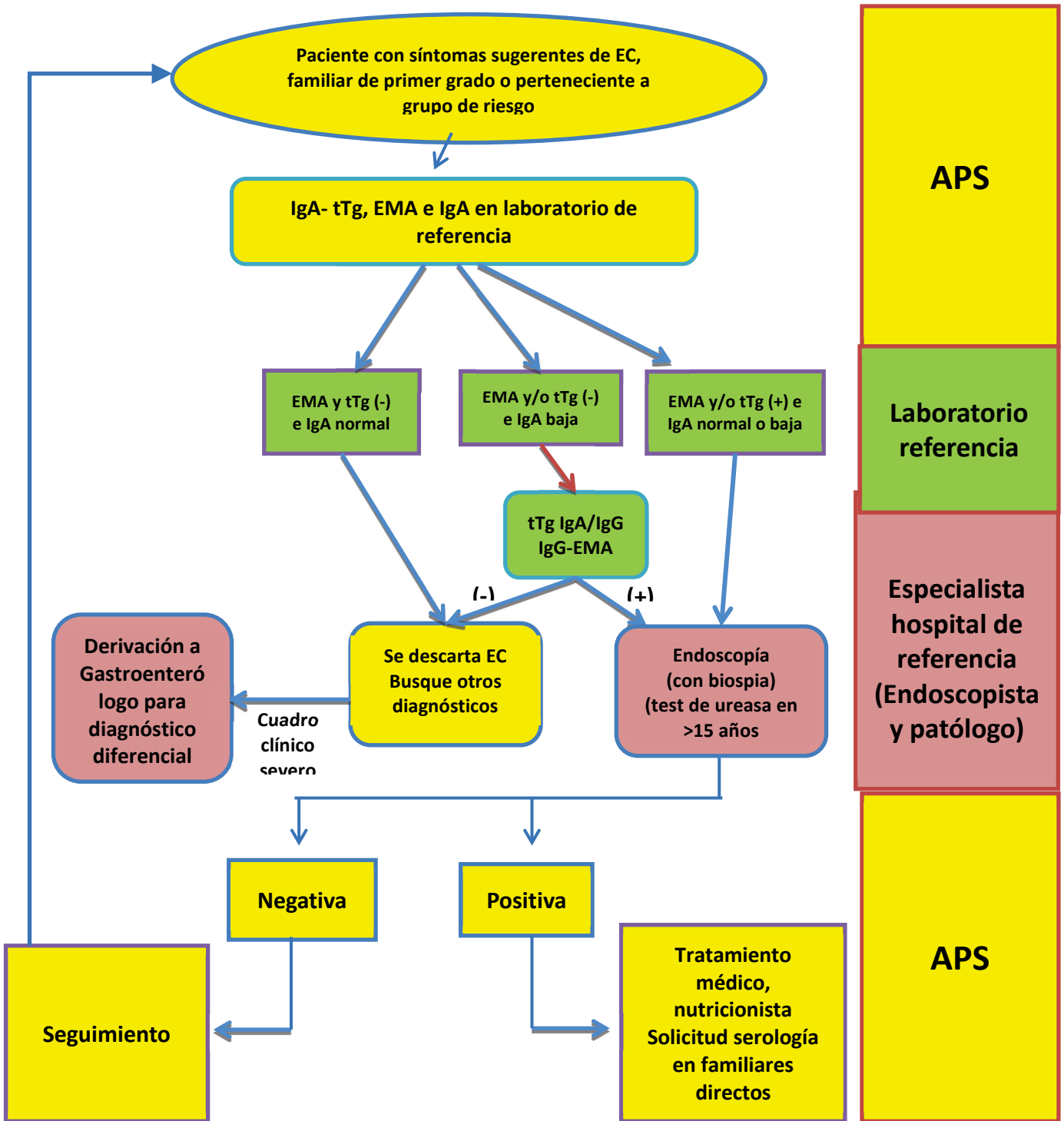
Búsqueda, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Celíaca

Subsecretaría de Salud Pública
División de prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Ciclo Vital

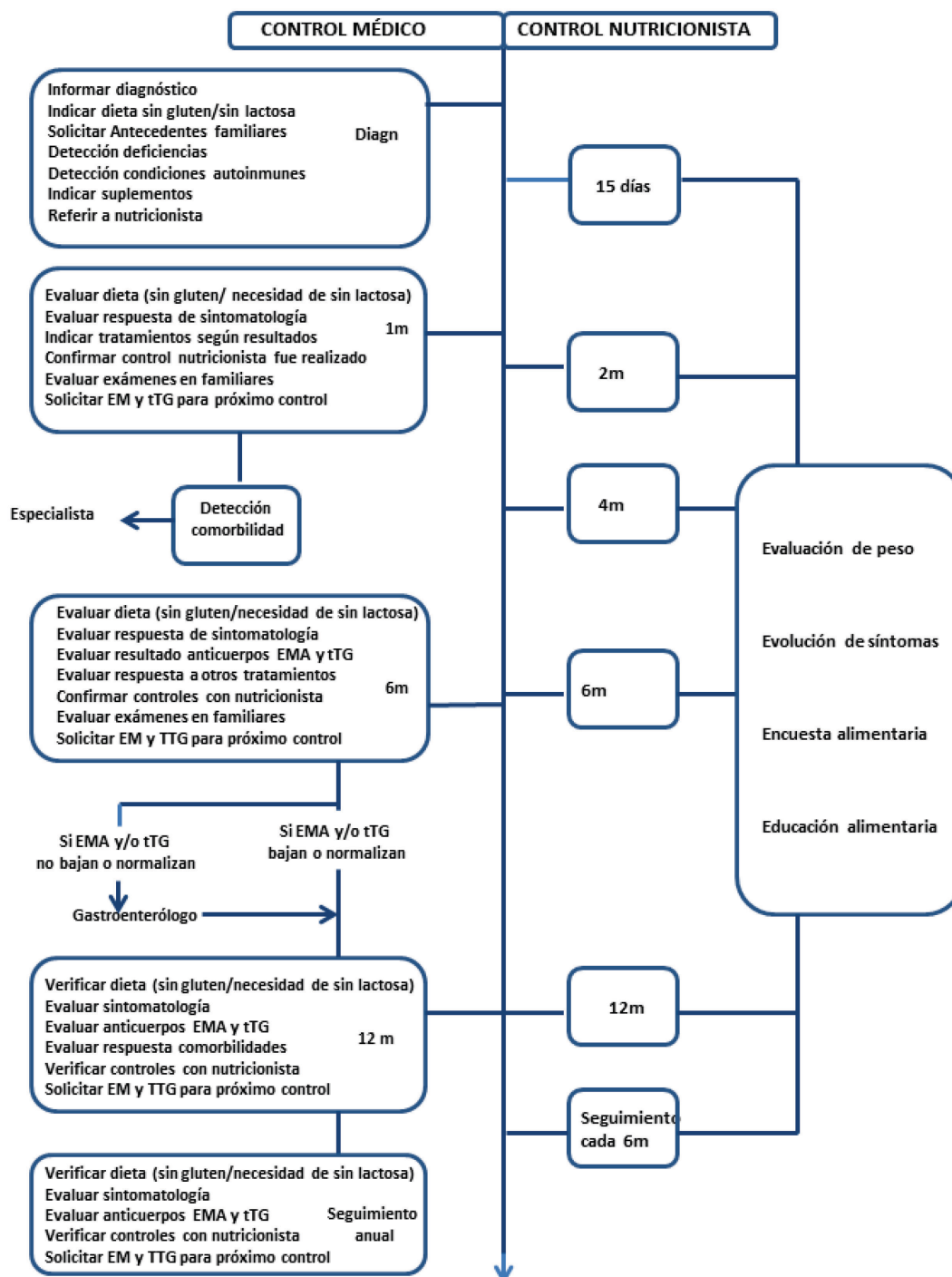
ÍNDICE

Flujograma 1. Enfrentamiento diagnóstico	4
Flujograma 2. Inicio tratamiento y seguimiento	5
RECOMENDACIONES CLAVE	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.2 Alcance de la guía	10
1.3 Declaración de intención	13
2. OBJETIVOS	14
3. RECOMENDACIONES	15
3.1 Preguntas Clínicas Abordadas En La Guía:	15
3.2 Prevención Primaria, Tamizaje Y Sospecha Diagnóstica	15
3.3. Confirmación Diagnóstica	21
4. TRATAMIENTO	23
5. ¿EN QUÉ CONSISTE EL SEGUIMIENTO Y CÓMO SE HACE?	29
5.1. Complicaciones	29
6. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	34
6.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones	34
6.2 Diseminación.....	37
6.3 Evaluación del cumplimiento de la guía	37
7. DESARROLLO DE LA GUÍA	39
7.1 Grupo de trabajo.....	39
7.2 Declaración de conflictos de interés.....	41
7.3 Revisión sistemática de la literatura	41
7.4 Formulación de las recomendaciones	42
7.5 Validación de la guía	43
REFERENCIAS	44

Flujograma 1. Enfrentamiento diagnóstico



Flujograma 2. Inicio tratamiento y seguimiento



RECOMENDACIONES CLAVE

1. Pesquisar la enfermedad celíaca mediante serología en sujetos con sintomatología digestiva o extra digestiva sugerente, sea ella de leve, moderada o gran intensidad.
2. Se sugiere hacer prevención tentativa indicando amamantamiento hasta los 6 meses de edad, introduciendo el gluten cuando el niño aún recibe leche materna.
3. Sospechar EC en: i) pacientes con sintomatología digestiva típica, ii) aquellos menos sintomáticos o atípicos, iii) en familiares de primer grado de celíacos ya diagnosticados y iv) en personas que pertenecen a los “grupos de riesgo”.
4. En todos ellos hacer la pesquisa solicitando medición de IgA sérica, anticuerpos IgA-TTG, e IgA-EMA.
5. En individuos con IgA baja solicitar los mismos anticuerpos en su versión IgG-EMA e IgG-TTG.
6. Confirmar el diagnóstico mediante biopsias duodenales, obtenidas por endoscopia digestiva alta.
7. Si hay dudas acerca del diagnóstico, derivar al especialista para estudio genético y diagnóstico diferencial.
8. Hacer el tratamiento indicando una dieta sin gluten, estricta y permanente.
9. Indicar interconsulta con nutricionista para que reafirme y eduque acerca de la dieta y verifique que se cumple.
10. Trabajar juntos médico y nutricionista; el/la nutricionista es responsable de enseñar la dieta y velar por su adherencia.
11. Hacer el seguimiento de la enfermedad mediante controles periódicos clínicos y serológicos, especialmente durante los primeros 6 meses después del diagnóstico, en que los controles deben ser más frecuente.
12. Educar al paciente acerca de su enfermedad, enseñar en qué consiste su tratamiento y la dieta sin gluten, para que tenga como metas mantenerse asintomático y con TTG y EMA negativo. Además, en el caso de los niños, se debe velar porque mantengan un crecimiento y desarrollo adecuado.
13. En caso de falta o mala respuesta al tratamiento (persistencia de síntomas y/o serología positiva), verificar con nutricionista que la dieta se cumple estrictamente. Si se descarta mala adherencia derivar al paciente al gastroenterólogo.

14. Busque periódicamente las potenciales complicaciones de la enfermedad y estudie y derive según corresponda.
15. Trate los cuadros intercurrentes con los medicamentos que sean necesarios, eligiendo aquellos certificados como libres de gluten cuando sea posible.
16. Se debe sugerir a todos los pacientes celíacos que se informen periódicamente acerca de la enfermedad, siguiendo los listados de productos y medicamentos certificados (www.coacel.cl, www.convivir.cl).
17. Ante cualquier duda acerca de la cuadro o evolución del paciente, derive al gastroenterólogo.

1. INTRODUCCIÓN

Nuestra manera de entender la Enfermedad celíaca (EC), ha cambiado sustancialmente en los últimos 10-15 años. Lejos de ser una enfermedad digestiva, relativamente poco frecuente que afecta sólo a los niños, hoy se la reconoce como una condición inflamatoria crónica, autoinmune, con un fuerte componente genético, de alta prevalencia (afecta a alrededor del 1% de la población general), que se desarrolla a cualquier edad, se manifiesta por sintomatología digestiva y/o extra digestiva, y se acompaña de significativa morbilidad, impacto en la calidad de vida y altos costos socioeconómicos para el paciente y su familia.

Dada la enorme variabilidad en sus presentaciones clínicas y sintomatología, la EC es manejada de acuerdo a los criterios y definiciones establecidas por consenso entre especialistas que se reúnen periódicamente (ESPGHAN, Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Sociedad Británica de gastroenterología y Nutrición, ACG o Colegio Americano de Gastroenterología). En las últimas décadas, la amplia aplicación de los anticuerpos anti endomisio (EMA) y anti transglutaminasa (TTG) han permitido diagnosticar muchos casos que anteriormente no se diagnosticaban, debido a que las personas en general son reticentes a realizarse biopsias y aceptan con mayor facilidad que el screening se les haga inicialmente mediante un estudio en sangre. Ésto es considerado uno de los factores más importantes que permitieron darse cuenta de lo frecuente que es la enfermedad, al mismo tiempo que se pudo reconocer formas atípicas de ella, que anteriormente quedaban no diagnosticadas. En la última revisión de las Guías ESPGHAN 2012, se define la condición como “un desorden sistémico mediado inmunológicamente, gatillado por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles, y caracterizada por la presencia de una “combinación variable de: 1) manifestaciones clínicas gluten-dependientes, 2) anticuerpos específicos de EC (IgA anti- TTG2 y anti-endomisio (EMA)), 3) perfil genético de riesgo (haplotipos HLA DQ2 y DQ8), y 4) enteropatía (diferentes grados de infiltrado linfoplasmocitario y aplanamiento vellositario en la biopsia duodenal-yeyunal)”. Todas las Guías concuerdan conceptualmente con esta definición.

La prevalencia de EC ha aumentado. Históricamente, la frecuencia se estimaba en base a pacientes que consultaban, habitualmente con síntomas gastrointestinales (hoy conocida como presentación clásica), y presentaban daño grave de la mucosa en la biopsia intestinal; en estas condiciones la prevalencia era de alrededor de 1 en 1.500-3.000 habitantes (en Chile, estudios del

INTA realizados en los años 90 calcularon 1:1800). Recientemente, al cambiar la estrategia diagnóstica hacia la llamada “búsqueda activa”, que realiza un tamizaje serológico en los individuos que pertenecen a grupos de riesgo, se ha demostrado que la frecuencia de esta condición es significativamente mayor. En países desarrollados se describen prevalencias de 1 en 50-300 habitantes. En Latino América, la prevalencia total parece ser similar, por ejemplo, 1:37 en México, 1:214 en Brasil y 1:167 en Argentina. La Segunda Encuesta Nacional de Salud hecha en Chile (2009-2010) en mayores de 15 años demostró alrededor de 1% de población es TIG positiva (“población susceptible”, que porta o puede desarrollar la enfermedad en el futuro); la prevalencia corregida en base a los casos biopsiados se estima en 0,6%. Al igual que en otros países, la EC está fuertemente subdiagnosticada en nuestro país; de los más de 100.000 celíacos que se estima que existen, no más de unos pocos miles están diagnosticados y en control. La prevalencia en grupos de riesgo (familiares de primer grado de un celíaco conocido, pacientes con otras condiciones autoinmunes y/o genéticas), alcanza hasta un 20%, según el lugar y metodología de estudio.

Dos características epidemiológicas destacan en las últimas décadas: un aumento significativo de la prevalencia de EC a nivel mundial y un aumento de la detección de casos de EC en adultos. Ésto se relaciona no sólo a mejores herramientas diagnósticas, y mayor conciencia en la población y en el equipo médico que busca la enfermedad. Comparando miles de sueros de una cohorte evaluada en 1974 con sueros de 1989, se observa que en 1974 la seroprevalencia era 1:501 individuos mientras que en 1989 fue 1:219, sugiriendo un aumento verdadero del número de casos. La evidencia también indica que la EC puede comenzar en la edad adulta, ya que 9 casos de adultos que eran negativos en 1974 se hicieron positivos en 1989. En Chile, un estudio realizado en 2000-2005 en la Región Metropolitana, mostró que 21% de casos manifestaron presentaciones atípicas y 11% se diagnosticaron gracias a la búsqueda activa realizada por tener un familiar directo celíaco. Estudios en desarrollo en el INTA, muestran hoy día entre 14 y 20% de positividad entre los familiares de primer grado.

Aunque no se conocen los mecanismos íntimos que llevan a la enfermedad, sí existe tratamiento altamente efectivo para la gran mayoría de los pacientes: la dieta sin gluten, estricta, permanente y de por vida. No existen medicamentos para tratar la EC. La EC activa deteriora la calidad de vida, aumentando los gastos por concepto de múltiples evaluaciones médicas/laboratorio, mayor mortalidad comparado con la población general (estudios en Estados Unidos y Europa), y aparición de complicaciones médicas (osteopenia, infertilidad, depresión, epilepsia, linfoma no-Hodgkin, etc.) y otras enfermedades autoinmunes asociadas (tiroiditis crónica, hepatitis autoinmune,

diabetes mellitus tipo 1, etc.), además del alto costo del tratamiento (productos “libres de gluten”). En un estudio económico poblacional que comparó casos de EC con controles no celíacos, se detectó un promedio mayor de gastos, de U\$3.964, sólo por gastos de asistencia médica. Después del diagnóstico e inicio de DLG estos gastos se redujeron considerablemente. Ésto es relevante en nuestro país, donde el tiempo para llegar al diagnóstico varía entre 1 y 4 años. Por otro lado, el mayor costo de los productos sin gluten hace que los gastos para el paciente aumenten después del diagnóstico. En Chile no existen acciones dirigidas a la EC; el mayor costo de los productos sin gluten, la baja disponibilidad de éstos y la falta de información acerca del contenido de gluten en los productos elaborados son los principales problemas que enfrentan los celíacos en la vida diaria. Existe un muy escaso número de empresas que producen alimentos sin gluten (sólo una dedicada exclusivamente a la producción de productos libres de gluten).

1.2 Alcance de la guía

A) Definición del problema. Dada su alta frecuencia, la EC ha pasado a constituir un problema de salud pública en muchos países. Pasa desapercibida en una proporción alta de pacientes, lo que lleva a que los pacientes tienen mala calidad de vida y altos costos de salud por consultas repetidas, que no llevan a diagnóstico, y tratamientos que no solucionan la sintomatología. A nivel mundial, la mayoría de los países han implementado o están implementando programas que buscan e identifican nuevos casos y establecen protocolos de seguimiento de los celíacos, de manera de evitar los altos costos de la enfermedad, tanto por la disminución de consultas y tratamientos, como al evitar la aparición de complicaciones, principalmente autoinmunes y cáncer. **El concepto más importante en estas iniciativas, y que se incluye en esta Guía, es implementar una red de acciones de salud que permita la búsqueda activa y eficiente de la enfermedad, su diagnóstico oportuno y el seguimiento a largo plazo, y así minimizar las complicaciones, que son de alto costo para el sistema de salud y para el paciente.** Dada la alta prevalencia de sobrepeso/obesidad existente en el país, hay que velar para que la dieta del celíaco del sin gluten y además propicie un estilo de vida saludable.

B) Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía. Esta guía aplica a 3 tipos de pacientes: 1) aquellos con cuadro clínico sugerente de EC (ya sea con síntomas digestivos y/o extradigestivos); 2) familiares de primer grado de pacientes celíacos ya diagnosticados; 3) personas portadores de alguna condición de riesgo de EC (ver más adelante).

C) Situaciones en las que no es aplicable la guía. Los cambios que han ocurrido referentes a nuestra capacidad de reconocer nuevas presentaciones clínicas de la EC, y de cómo se la busca y diagnostica, han hecho más compleja la discusión sobre los límites y alcances de la EC. Recientemente, la *sensibilidad al gluten no celíaca* y la *alergia al trigo* son dos cuadros que se han ido delineando claramente, diferentes a la EC, y no se incluyen en esta guía.

Sensibilidad al gluten no celíaca: término acuñado para referirse a las reacciones adversas frente a la ingesta de gluten, en las cuales no es posible demostrar un fenómeno alérgico ni autoinmune subyacente (diagnóstico por descarte). Estos pacientes pueden presentar un cuadro clínico digestivo similar a la EC o alergia al trigo, pero tienen marcadores serológicos negativos (excepto IgG antigliadina, que puede ser positivo), y biopsias de duodeno normales. Estudios de expresión de proteínas en biopsias duodenales de pacientes con sensibilidad al gluten han evidenciado una desregulación inmune en estos casos, con disminución de la actividad de linfocitos T reguladores y aumento de marcadores de inmunidad innata respecto a controles normales y pacientes celíacos. Sin duda los estudios actualmente en curso permitirán entender mejor este cuadro, que hoy representa los límites de la EC.

Alergia al trigo: reacción adversa mediada inmunológicamente y gatillada por las proteínas del trigo. El alérgeno puede entrar en contacto con el individuo por vía cutánea, digestiva o respiratoria. En esta condición no hay fenómenos de autoinmunidad y el mecanismo subyacente sería de tipo IgE. Puede manifestarse con síntomas cutáneos, gastrointestinales y respiratorios. Apoyan el diagnóstico, el cuadro clínico (reacción de tipo rápida frente al contacto con trigo) asociado a la positividad en las pruebas cutáneas (“prick test”) o IgE específica. Esta condición exige como tratamiento una dieta estricta de eliminación de alimentos que contengan trigo. En contraste, la sola demostración de IgE

contra antígenos del trigo, en ausencia de síntomas asociados directamente a la exposición (sensibilización), no justificaría terapia alguna.

Es importante tener en mente que en la edad infantil la alergia a determinados alimentos (como el trigo), frecuentemente es transitoria, mientras que la EC está presente durante toda la vida y requiere tratamiento permanente. Debe informarse claramente a los padres y/o pacientes de la diferencia entre ambas condiciones. También es relevante el que en la alergia cualquier cantidad del alérgeno puede despertar la respuesta, mientras que en la EC la dieta libre de gluten (DLG) puede contener pequeñas cantidades de gluten siempre y cuando se encuentren por debajo del nivel establecido como seguro para celíacos.

D) Usuarios a los que está dirigida la guía

Entre los profesionales de la salud chilenos actualmente existe un bajo grado de alerta acerca de qué pacientes deben ser estudiados para evaluar si tienen enfermedad celíaca y cómo se maneja la enfermedad. Por este motivo, aunque la enfermedad ha sido clásicamente manejada por especialistas y amerita ser tratada por gastroenterólogos, esta Guía se plantea como un primer esfuerzo por crear conciencia en el país de que la EC ha pasado a ser un problema de salud pública. Para que una acción de este tipo sea efectiva a nivel nacional, la sospecha y búsqueda debe quedar en manos del equipo de salud que enfrenta a diario la consulta de pacientes, y por eso la Guía propone montar una red capaz de sospecharla, buscarla, diagnosticarla, iniciar el tratamiento y hacer el seguimiento del paciente en el nivel APS. Ante cualquier duda acerca del cuadro o evolución de éste, el paciente debe ser derivado al especialista.

Esta guía está dirigida a **todo el equipo de salud que atiende pacientes en APS**, incluyendo a médicos, enfermeras, nutricionistas, y -cuando exista la posibilidad- la asistente social y dentista del consultorio. Para que esta Guía sea eficiente se debe implementar el concepto de “búsqueda activa” (ver más adelante).

Se distinguen dos niveles de acción, quienes aplicarán la Guía y quienes deben conocerla. Por ejemplo, la enfermera es una profesional que no aplicará la Guía, pero su contacto con un muy alto número de personas diariamente la hacen una excelente candidata para identificar personas que ameritan entrar al tamizaje:

Aplicar	Médicos de atención primaria que atienden niños. Médicos de atención primaria que atienden adultos. Nutricionistas de atención primaria que atienden niños. Nutricionistas de atención primaria que atienden adultos.
Conocer	Todo es equipo de salud, especialmente: Enfermeras de atención primaria. Enfermeras de hospitales de nivel 1, 2 y 3. Asistentes sociales de atención primaria. Asistentes sociales de hospitales de nivel 1, 2 y 3. Dentistas de atención primaria. Dentistas de hospitales de nivel 1, 2 y 3.

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con enfermedad celíaca.

Establece un protocolo de atención como referencia para la búsqueda, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, y los momentos de referencia al especialista de los pacientes con Enfermedad Celiaca. En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

General

- Definir un protocolo de búsqueda, diagnóstico, tratamiento y seguimiento para pacientes con enfermedad celiaca.

Específicos

- Informar los principales aspectos de la enfermedad celíaca al equipo de salud.
- Establecer en el equipo de salud una red de búsqueda activa para su diagnóstico, incluyendo un sistema de registro.
- Conocer los principales factores de riesgo y condiciones asociadas a la enfermedad.
- Instruir sobre la aplicación del algoritmo diagnóstico.
- Informar sobre los mecanismos de derivación a especialista y nutricionista.
- Uniformar los criterios diagnósticos que implican la decisión de tratamiento dietético.
- Aplicar una modalidad de tratamiento oportuno y eficiente.
- Optimizar los recursos asistenciales y humanos.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Preguntas Clínicas Abordadas En La Guía:

- a. ¿Qué es la EC?
- b. ¿Se puede prevenir?
- c. ¿En quiénes sospechar EC?
- d. ¿Cómo se hace el tamizaje?
- e. ¿Cuáles son los criterios para hacer el diagnóstico?
- f. ¿En qué consiste el tratamiento?
- g. ¿Cómo se hace el seguimiento?
- h. Complicaciones y manejo.

3.2 Prevención Primaria, Tamizaje Y Sospecha Diagnóstica

¿QUÉ ES LA EC Y CÓMO SE MANIFIESTA?

Es una condición crónica inflamatoria, autoinmune, con un fuerte componente genético, de alta prevalencia (afecta a ~1% de la población general), que se desarrolla a cualquier edad, tiene mayor frecuencia en el sexo femenino, se manifiesta por sintomatología digestiva y/o extra digestiva, y se acompaña de significativa morbilidad, impacto en la calidad de vida y altos costos socioeconómicos para el paciente y su familia y altos costos para los servicios de salud [1]. La evidencia indica que la frecuencia de la EC ha aumentado en las últimas décadas [2].

¿SE PUEDE HACER PREVENCIÓN PRIMARIA DE EC?

Los expertos están de acuerdo en recomendar la introducción del gluten a la dieta no antes del sexto mes, ojalá mientras el niño aún recibe lactancia materna. El proyecto PREVENTCD es un estudio europeo recientemente publicado [3], que evaluó una gran cohorte de niños de alto riesgo para EC, desde el nacimiento (n=832) hasta aproximadamente los 10 años (n=553). La conclusión al final del estudio es que ni el retraso de la introducción de gluten a la dieta ni la presencia de lactancia materna modificó el riesgo de presentar la enfermedad, sólo la presencia de haplotipos HLA DQ2/DQ8 influyó significativamente en los resultados, aumentando el riesgo de hacer la EC. El análisis comparando datos obtenidos a los 2 y a los 10 años de edad sugiere que los niños que introdujeron el gluten más tardíamente desarrollan la enfermedad más tardíamente, pero este

efecto desaparece a los 10 años, edad a la que sólo la genética del niño agrega riesgo de hacer la enfermedad [3]. En este momento, aún no hay datos que avalen una conclusión definitiva ni tampoco consensos de expertos que emitan una opinión acerca del momento más seguro para introducir el gluten a la dieta en niños de alto riesgo de EC. El grupo de expertos que redactó esta Guía fue de la opinión de no modificar la recomendación actual, de introducir el gluten alrededor de los 6 meses, idealmente mientras el niño aún toma pecho materno.

Síntesis de evidencia. Estudios suecos demostraron que niños menores de dos años que introdujeron el gluten a la alimentación mientras tomaban leche materna, redujeron su riesgo de desarrollar EC (=OR 0.59, CI 0.42-0.83)[4]. El efecto fue más pronunciado en los niños que continuaron amamantados después de la introducción del gluten (OR 0.36, CI 0.26-0.51)[4]. También, la ingestión de mayores cantidades de gluten al momento de su introducción en la dieta mostró mayor riesgo de EC (OR 1.5, CI 1.2-2.1)[4]. En otro estudio, el metanálisis de datos publicados entre 1966 y 2004 mostró que los niños amamantados al momento de introducir el gluten a la dieta redujeron su riesgo de EC en 52% en comparación a los no amamantados (OR 0.48, CI 0.40-0.59). Sin embargo, no todos los estudios son concordantes [3, 5, 6] y no está claro si el amamantamiento previene realmente la enfermedad o retrasa su aparición [7]. En el estudio de Norris y cols., el retrasar la introducción de gluten en la dieta no disminuyó el riesgo de EC, por el contrario, pareció aumentarlo [8]. Sin embargo, los datos más recientes del estudio europeo (PREVENTCD), indican que retrasar la introducción de gluten en la dieta no disminuyó el riesgo de EC, pero sí podría retardar la edad de aparición de la enfermedad [3].

Recomendación	Evidencia
Introducir el gluten a la dieta alrededor de los 6 meses de vida, asociado a lactancia cuando sea posible.	Moderado nivel de evidencia. Fuerte nivel de recomendación.

¿EN QUIÉNES SOSPECHAR ENFERMEDAD CELIACA?

Síntesis de evidencia. Desde poco después de su descripción inicial en 1950, los criterios para manejar la EC han estado en manos de grupos de expertos y sociedades científicas, que se reúnen y revisan el estado del arte cada cierto tiempo. Los criterios que definen en quienes buscar la EC han variado a lo largo del tiempo según ha mejorado el conocimiento que se tiene de ella. Ésto ha llevado a que actualmente, los principales estudios y los

grupos de investigadores y expertos clínicos en el mundo han revisado nuevamente y puesto al día las diversas Guías disponibles para manejar la EC, estableciendo los criterios para diagnosticarla y manejarla [1, 9-13]. Las recomendaciones de las distintas Guías son concordantes y las recomendaciones del grupo de expertos que desarrolló esta Guía son coincidentes con las de las Guías existentes, incluyendo la excepción establecida por ESPGHAN que se menciona más adelante en la sección de Diagnóstico.

Recomendación	Evidencia
Pacientes que consultan por manifestaciones digestivas y/o extra digestivas* que puedan deberse a EC, sean de leve, moderada o gran intensidad**	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
Pacientes –con o sin sintomatología- que presentan patologías definidas como “de grupos de riesgo”***	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
Personas que tienen un familiar de primer grado ya diagnosticado	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte

***MANIFESTACIONES DIGESTIVAS Y/O EXTRA DIGESTIVAS DE EC**

Grupo etario	Manifestación digestiva	Manifestación extra digestiva
Lactante- Pre escolar	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea crónica - Inapetencia - Vómitos - Dolor abdominal recurrente - Distensión abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Compromiso de estado general - Malnutrición - Hipotrofia muscular - Retraso pondoestatural - Irritabilidad - Hipoferremia / Anemia ferropriva - Apatía / Introversión / Tristeza
Escolar - Adolescente	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuentemente asintomático - Constipación / Diarrea crónica - Dolor abdominal - Hábito intestinal irregular - Distensión abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Talla baja - Retraso puberal / Retraso de menarquia - Irregularidades menstruales / Amenorrea - Aftas orales - Hipoplasia del esmalte - Debilidad / hipotrofia muscular - Queratosis folicular - Artralgias / Artritis / osteopenia - Cefalea - Anemia ferropriva
Adulto	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea crónica - Dispepsia - Dolor abdominal - Vómitos - Símil de intestino irritable - Constipación 	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de peso, desnutrición - Talla baja - Anemia ferropriva de curso no habitual - Osteopenia/osteoporosis temprana - Hipertransaminemia causa desconocida - Aftas bucales recurrentes - Amenorrea / irregularidades menstruales

** las manifestaciones de EC pueden ser inespecíficas. Ante esta situación, debe pensarse en EC cuando la evolución del síntoma o del cuadro no es la esperada o es no habitual

*** CONDICIONES DE RIESGO EN QUE DEBE BUSCARSE EC

- Dermatitis herpetiforme	- Síndrome de Down
- Hepatitis autoinmune	- Síndrome de Turner
- Tiroiditis autoinmune	- Síndrome de Williams
- Diabetes Mellitus tipo 1	
- Síndrome de Sjögren	- Infertilidad de causa no precisada
- Artritis crónica juvenil	- Epilepsia y calcificaciones occipitales
- Nefropatía por IgA	
- Déficit selectivo de IgA	

No autoinmune ni genética:

Familiar de primer grado de un caso celíaco conocido.

¿CÓMO SE HACE EL TAMIZAJE?

Síntesis de la evidencia. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti transglutaminasa (Ac TTG) está vastamente estudiada [14] y es sobre 90% para ambas [15], siendo consistente en los diversos estudios disponibles [16, 17]. Existen versiones IgA-TTG e IgG-TTG. La más utilizada es la IgA-TTG. La IgA-TTG es la medición más recomendable sobre los 2 años. En menores de 2 años se debería hacer IgA-TTG y DPG (o AGA deamidad); esta última está incipientemente montada en laboratorios chilenos, por lo que a esta edad se recomienda medir IgA-TTG e IgA-EMA, y basar el diagnóstico en el conjunto de datos obtenidos por historia, serología e histología. IgA-EMA puede tener el sesgo de la interpretación dado por el observador, pero aun así se le considera uno de los dos pilares del estudio de la EC [1]. Su especificidad es de 98-100% [18, 19]. La frecuencia de deficiencia de IgA es 1 en 400 a 1 en 800 en la población general, mientras que en los celíacos alcanza 2 – 3 %, lo que justifica su medición de manera habitual cuando se realiza el estudio diagnóstico inicial [20, 21]. Hoy día se recomienda **no** medir anticuerpos nativos contra gliadina (AGA)[9]. Las diferencias entre IgA-AGA e IgG-AGA aun no son concluyentes, por lo que no se les incluye en esta Guía.

Recomendación	Evidencia
Se sugiere solicitar IgA total sérica o plasmática en pacientes que se sospeche enfermedad celiaca.	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
Se sugiere solicitar Anticuerpos antiendomiso (IgA-EMA) en pacientes que se sospeche enfermedad celiaca.	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
Se sugiere solicitar también Anticuerpos antitransglutaminasa (IgA-TTGA) en pacientes que se sospeche enfermedad celiaca.	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
En individuos con IgA baja se deben solicitar los mismos anticuerpos en su versión IgG-EMA e IgG-TTG, o bien usar una técnica que mida IgA-TTG e IgG-TTG al mismo tiempo.	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
Todos estos exámenes se deben realizar mientras el paciente está consumiendo gluten. Si ya inició DLG, indique reintroducirlo y haga las mediciones ente 4 a 6 meses después.	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
La medición de anticuerpos nativos (AGA) contra gliadina no están indicados para documentar el diagnóstico de EC.	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte
Cuando la sospecha clínica es alta, se debe proseguir a realizar la biopsia intestinal aun si la serología es negativa[9].	Calidad de la evidencia alta Recomendación fuerte

Interpretación de los resultados del tamizaje

Resultado del estudio serológico	Resultado del Tamizaje	Conducta a seguir
Si: - IgA-TTG es (-) - IgA-EMA (-) - IgA total normal	El tamizaje es negativo. Se interpreta como que el paciente no tiene enfermedad celíaca actual. Debe buscarse otro diagnóstico para explicar sus síntomas.	Si el cuadro clínico es intenso, referir a gastroenterólogo para diagnóstico diferencial. Si tiene antecedentes familiares (+) y sintomatología leve pero sugerente, repetir serología en 1 año. Si tiene antecedentes familiares (+), sin sintomatología sugerente, repetir serología cada 3 años.
Si: - IgA-TTG (-) - IgA-EMA (-) - IgA baja	Se debe solicitar: - IgG-TTG o - IgA/IgG- EMA	Reevaluar el caso con los nuevos exámenes.
Si: - IgA-TTG (+) y/o - EMA (+) - IgA normal o baja =	El tamizaje es positivo. Se interpreta como que el paciente tiene EC.	El paciente debe derivarse a gastroenterólogo para confirmar el diagnóstico por endoscopia con biopsias de duodeno.

Los exámenes se realizan en el laboratorio de Referencia.

3.3. Confirmación Diagnóstica

Síntesis de evidencia

La EC presenta tal variabilidad en sus presentaciones clínicas que, desde que se le describió, se mantiene el criterio que la confirmación histológica por biopsia es fundamental para el diagnóstico [9, 22, 23]. Los pacientes diagnosticados con anterioridad a la aparición de los anticuerpos EMA, TTG y AGA deamidadas y sólo en base a biopsias intestinales, deben ser incorporados al algoritmo de manejo habitual. La aplicación generalizada de la serología en estudios de grandes grupos permitió reconocer nuevas variantes de la enfermedad, revelando que su frecuencia era mucho más alta que la clásicamente descrita [24]; la serología además, demostró tener una alta sensibilidad y especificidad para buscar el diagnóstico, sin embargo, hasta hoy día, la confirmación diagnóstica por biopsia se considera necesaria [1]. Sólo existe una excepción a esta regla, enunciada por las Guías ESPGHAN 2012: **“en niños y adolescentes con sintomatología sugerente, que tengan valores de TTG 10 veces el punto de corte, cuyo EMA confirma la serología positiva, (en una muestra de sangre tomada en un ocasión distinta la que originó el TTG), y cuyos padres estén de acuerdo en no hacer la biopsia, se puede hacer el diagnóstico e instalar el tratamiento. En estos casos se recomienda fuertemente hacer el estudio genético, que confirme que el paciente es DQ2/DQ8”**[1]. Las Guías del Colegio Americano de Gastroenterología (de adultos) no acepta este criterio de excepción [9].

Recomendación	Evidencia
Si uno de los anticuerpos (EMA o TTG) es positivo, solicite endoscopia digestiva alta con biopsia de duodeno.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Haga el diagnóstico basado en los hallazgos clínicos, examen físico, serología y endoscopia digestiva alta con biopsias múltiples de duodeno.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
La confirmación histológica es crítica para el diagnóstico.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Las biopsias intestinales deben ser múltiples, incluyendo idealmente dos del bulbo y al menos 4 del duodeno.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Lesiones graduadas como Marsh 2 ó más son diagnósticas de EC, se debe indicar tratamiento y referir a nutricionista y a grupo de apoyo.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Las mucosas con histología normal o graduadas como Marsh 1 no hacen diagnóstico de EC.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
La infiltración del epitelio por linfocitos, en ausencia de aplanamiento vellositario, es inespecífico y se deben considerar otras causas.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

Consideraciones. Si al uno de los anticuerpos es positivo y la histología es normal o Marsh 1, se diagnostica **EC potencial, no se indica dieta sin gluten y se mantiene al paciente en seguimiento con control de anticuerpos anuales.** En casos con síntomas severos, derivar a gastroenterólogo para diagnóstico diferencial con otras patologías. Si el informe de la biopsia le merece dudas, refiera al paciente al especialista.

4. TRATAMIENTO

Síntesis de la evidencia

Desde que se describió la EC, la DLG ha sido y continúa siendo el único tratamiento para la enfermedad celiaca [25-27]. Ayuda tanto a mejorar la carga de enfermedad que siente el paciente[28] como la sintomatología, el estado nutricional [29], la lesión de la mucosa intestinal, así como la calidad de vida de los pacientes[30, 31].

La falta o mala adherencia al tratamiento aumenta el riesgo de complicaciones autoinmunes y de cáncer intestinal, además de aumentar significativamente la carga que estos pacientes representan para el sistema de salud al tener consultas frecuentes, hospitalizaciones por descompensación y complicaciones, y tratamientos de alto costo (9, 28, 30). El mayor costo que representa la dieta libre de gluten es un problema que enfrenta la familia y sus redes de apoyo, y es considerablemente menor que los mayores costos que debe enfrentar el sistema de salud derivados de la mantención de la sintomatología que genera consulta, las hospitalizaciones y complicaciones (1, 9, 26).

Gluten, es el término comúnmente utilizado para denominar a las proteínas que provienen del trigo, cebada y centeno, que son dañinas para los pacientes con EC. Estas proteínas corresponden aproximadamente a la mitad de las proteínas del grano maduro, son de bajo valor biológico y son las que gatillan la enfermedad. El gluten se hace evidente cuando la harina de trigo se mezcla e hidrata al momento de amasar. Los estudios acerca de las proteínas de la avena son pocos y hay consenso en que no serían dañinas para el celíaco, pero dado que en nuestro país la avena comercial habitualmente está contaminada con gluten, se le debe retirar de la DLG [26, 32, 33].

La DLG consiste en eliminar de la alimentación al trigo, centeno, cebada, avena (y otras mezclas de cereales no consumidas en Chile, como el triticale, kamut y escanda), en cualquiera de sus formas. La DLG es frecuentemente pobre en fibra y algunas vitaminas y minerales [34, 35], por lo que se debe poner énfasis en que la alimentación del paciente sea variada y suficiente. Junto con mantener la alimentación sin gluten, se debe que evaluar la dieta del paciente para que sea saludable [36, 37], con cantidades moderadas de grasas saturadas, azúcares agregadas y sodio, al igual que se recomienda para el resto de la población (<http://www.sernac.cl/wp-content/uploads/2012/11/reglamento-sanitario-alimentos-2011.pdf>). Hoy se considera conveniente que los pacientes formen parte de los grupos de apoyo, que les ayudan a entender su

enfermedad y la necesidad de adherir a su dieta, y les comparten experiencias de cómo resolver los problemas de la vida diaria.

El “punto de corte”. El contenido de gluten en los alimentos está regulado por el Codex Alimentarius, que establece que los alimentos etiquetados como “sin gluten” deben ser alimentos o ingredientes naturalmente libres de gluten, o bien que la cantidad de gluten medida en un producto final elaborado sea menor a 20 mg/kg de producto (20 ppm) (<http://www.codexalimentarius.org/codex-home/es/>). Ésto se basa en estudios que dan resultados con cierta variabilidad [38, 39]. Uno de ellos, mostró que los hallazgos histológicos cuando la ingesta diaria es de 50 mg de gluten por kg de producto (ppm), por tres meses, no se diferenciaban de la ingesta de 10 ppm. Ésto es la base del por qué la dosis de 50 ppm es frecuentemente aceptada como límite máximo de consumo diario [40]. En muchos países la reglamentación local es más exigente, poniendo la normativa en puntos de corte en 10 ó 3 mg/kg de producto. Los productos elaborados que cumplen con las exigencias locales (según el país de origen), pueden usar un descriptor nutricional (“libre de gluten”), un logo (espiga tachada) o una frase (sin TACC u otra) que aluda a que han sido testeados y son seguros para celíacos. *En Chile*, la normativa que regula la presencia de gluten en los alimentos está contenida en el **Reglamento Sanitario de los Alimentos** chilenos; en relación a la EC, en el **Artículo 518** se define el punto de corte, que actualmente es 3 ppm.

Contaminación cruzada. Por efecto de contaminación cruzada un celíaco puede llegar a consumir 400 ó más miligramos de gluten, llegando a describirse contaminaciones de hasta 2.925 ppm [41, 42]. Ésto es lo que justifica que el contenido de gluten de los alimentos etiquetados “libres de gluten” deba ser medido, ya que no basta con que el fabricante declare que el gluten no se utilizó como ingrediente. La contaminación se produce en dos niveles: a) cuando productos procesados se contaminan en su línea de producción, por compartir equipos por donde han pasado otros productos con gluten, y b) cuando la preparación de alimentos en la casa permite la contaminación del plato libre de gluten. Para evitarlo se debe, por ejemplo, tener algunos utensilios propios para el celíaco, preferir utensilios de acero inoxidable, evitar el uso de utensilios de madera u otro material poroso, cubrir la preparación sin gluten al usar el microondas, guardar el pan y otros alimentos con gluten en un mueble o sector aparte del usado para los elementos libres de gluten, poner los alimentos libres de gluten en la parte alta del refrigerador, entre otros.

Gluten oculto. Este término alude al uso de gluten con fines tecnológicos durante la preparación de alimentos elaborados, como es el caso de “proteína vegetal hidrolizada”, “aditivo cereal”, conservantes, espesantes, estabilizantes, goma vegetal, fibras, colorante caramelo, etc. Su utilización industrial es amplia y justifica y obliga al uso de “listados” de productos “seguros” para celíacos, que significa que el contenido de gluten ha sido medido en el producto final. Es la posibilidad de la contaminación cruzada y del gluten oculto las que hacen necesaria la recomendación de educar al paciente acerca de la DLG y la necesidad de controles periódicos, y que esto sea hecho por un/a nutricionista experta en la enfermedad [27, 28, 43].

Al momento del diagnóstico alrededor de la mitad de los pacientes celíacos presentan estado nutricional con IMC normal [27, 29]. Una vez instaurada la DLG aquellas personas que presentaban déficit mejoran; un porcentaje llega a niveles de sobrepeso al año de tratamiento [29]. Dado que la DLG frecuentemente se torna poco variada, dentro de los controles periódicos se debe buscar carencias nutricionales específicas, principalmente de hierro, calcio, zinc, vitamina D. También se debe evaluar si la dieta es alta en grasas y/o en azúcares agregados [36, 37], que resultan en deterioro del estado nutricional. Aunque existen pocas publicaciones al respecto, hoy hay amplio consenso entre los especialistas en que la entrega de una pauta alimentaria, confeccionada y enseñada por una nutricionista especializada favorece la adherencia del paciente al tratamiento [44], y que el seguimiento permanente y una adecuada educación del paciente mejoran su calidad de vida [45], por lo que el seguimiento periódico con la nutricionista es un pilar fundamental de su tratamiento [13, 31, 46].

Etiquetado nutricional. El gluten es ampliamente usado en una variedad de productos, sin ser declarado como tal; tanto los celíacos como los profesionales del equipo de salud que lo tratan y siguen en el tiempo deben siempre leer el etiquetado, especialmente en casos como condimentos, salsas, salsa de soja, adobos, aderezos para ensaladas, sopas deshidratadas, caldos concentrados, aliños en polvo, carnes preparadas, cereales fríos a base de arroz maíz y caramelos. Se debe elegir sólo los productos y marcas que aparezcan en los listados mantenidos por los grupos de apoyo existentes en el país (como actualmente COACEL, CONVIVIR).

Las recomendaciones dadas a continuación se basan en los estudios disponibles, poniendo énfasis en los criterios revisados y puestos al día por las Guías NICE, ESPGHAN y ACG [1, 23]. Las recomendaciones se alcanzaron por consenso del grupo de expertos que desarrollaron la guía, sin

que se produjeran opiniones divididas. Todas son coincidentes con las propuestas por las Guías actualmente existentes.

A. Recomendaciones al tratamiento médico

Recomendación	Evidencia
Hecho el diagnóstico, explique al paciente qué es la EC, que el tratamiento consiste en hacer DLG, estricta y durante toda la vida. Indique la dieta libre de gluten (DLG), que eliminen el consumo de proteínas de trigo, cebada y centeno.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Indique el retiro de la avena de la dieta. Si el paciente desea consumirla, aclárale que debe ser “pura, no contaminada”, la cual no está disponible en Chile.	Recomendación de expertos.
Investigue deficiencias nutricionales (principalmente hierro, ácido fólico y si es posible vit D y vit B12) e indique suplementos de vitaminas y minerales y otros nutrientes según los diagnósticos realizados.	Recomendación de expertos.
Indique aumentar el consumo fibra y eduque acerca de cómo hacerlo, indicando legumbres, frutos secos, frutas y hortalizas.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
Refiera al paciente a la nutricionista, para que se la enseñe en detalle y lo eduque en lo relacionado a la dieta sin gluten.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
Explique al paciente la conveniencia de hacer el tamizaje en sus familiares directos. Aquellos con serología positiva deberán hacerse biopsia intestinal.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
Controle periódicamente a su paciente (ver flujograma). Identifique las comorbilidades y complicaciones y refiera al paciente según corresponda al nutricionista, el especialista o cítelo y móvelo para que asista al próximo control.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
Si la sintomatología persiste y/o la serología permanece alta, o baja muy lentamente, asegúrese que la dieta sin gluten está estrictamente hecha, mediante interconsulta a la nutricionista.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Si el paciente no responde o tiene una mala respuesta clínica al tratamiento estando en dieta estricta sin gluten, déVELO al gastroenterólogo.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

B. Recomendaciones al tratamiento por nutricionista

Recomendación	Nivel de evidencia
La nutricionista que reciba al paciente después del diagnóstico debe tener conocimiento y experiencia en EC, para que haga una evaluación nutricional integral y educación en la distribución general de alimentos.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.
Enseñe al paciente que las personas con enfermedad celiaca deben adherir estrictamente a la dieta libre de gluten siempre y por toda la vida.	Calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte.

Explique y enseñe que una dieta libre de gluten debe estar basada en alimentos naturales saludables y que se debe eliminar totalmente el trigo, cebada y centeno de las preparaciones consumidas.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
Explique y enseñe que una dieta libre de gluten puede incluir solamente alimentos elaborados que estén etiquetados como seguros para el consumo de celíacos.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
Explique la necesidad de cumplir los controles periódicos para evaluar síntomas y adherencia a la DLG. En niños, se debe vigilar que el incremento de peso y talla sea el esperado.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte
Evalúe si la dieta es estricta o no, estimando si hay consumo de gluten como ingrediente de preparaciones, gluten oculto y/o contaminación cruzada en la dieta.	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.
La vigilancia de la adherencia a la DLG debe ser en base a i), la entrevista en que se pregunte en detalle por la alimentación que mantiene el paciente, ii), la pesquisa de síntomas y iii), la positividad de anticuerpos (EMA o TTG).	Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.

Consideraciones prácticas al manejo por nutricionista. Las acciones en la atención del paciente celíaco deben incluir:

1. La anamnesis debe incluir la búsqueda de síntomas gastrointestinales, signos carenciales y considerar las comorbilidades que pueden impactar el estado nutricional.
2. La evaluación del estado nutricional debe hacerse utilizando el IMC en adultos y en pacientes pediátricos según la norma que establece el MINSAL.
3. La encuesta nutricional debe hacerse por encuesta de consumo recordatorio 24 horas y encuesta de tendencia de consumo abreviada para estimar la magnitud de la ingesta de gluten.
4. La evaluación idealmente debe incluir la valoración cuali-cuantitativa de la alimentación.
5. La estimación de requerimientos nutricionales debe hacerse respetando las recomendaciones FAO/OMS.
6. En base a los requerimientos estimados y demás datos clínico-nutricionales se debe entregar al paciente una pauta alimentaria libre de gluten.

7. La pauta alimentaria debe incluir alimentos recomendados para ser incluidos y excluidos de la dieta, un ejemplo de alimentación según horarios de comida y un ejemplo de día o semana tipo, ajustado a la realidad del paciente.
8. Se debe hacer educación reiterativamente a lo largo del seguimiento, respecto a la enfermedad celíaca, los alimentos libres de gluten, la contaminación cruzada y el consumo gluten oculto.
9. Se debe educar acerca de la necesidad de mantener y propiciar moderada a alta actividad física.

5. ¿EN QUÉ CONSISTE EL SEGUIMIENTO Y CÓMO SE HACE?

Durante el seguimiento en cada consulta, tanto el médico como el nutricionista deben:

Evaluar el peso y los síntomas gastrointestinales, readecuando la prescripción dietética según necesidad.

- Educar respecto a alimentos certificados libres de gluten y reforzar aspectos sobre contaminación cruzada y consumo involuntario de gluten.
- Sugerir que forme parte de algún grupo de apoyo local.
- Evaluar la evolución de tal manera de derivar tempranamente al paciente, según corresponda.
- Educar acerca de la necesidad de mantener moderada a alta actividad física.

5.1. Complicaciones

Síntesis de evidencia

Las complicaciones generalmente se presentan en pacientes con mala adherencia a la dieta libre de gluten [28], sea voluntaria o involuntaria [30] y en pacientes aun no diagnosticados [30, 47], pero también algunos casos persisten sintomáticos o reaparece la sintomatología a pesar de cumplir con buena adherencia la DLG (enfermedad celíaca refractaria) [48]. Una mención especial lo merece la crisis celíaca, que puede ser una forma de debut de la EC, o aparecer dentro de la evolución de la enfermedad, tras ingesta voluntaria o accidental de gluten [49, 50].

Sospeche una complicación pesquisando sus síntomas característicos, asociados a persistencia de los síntomas gastrointestinales o alteraciones en exámenes de laboratorio y/o imágenes (ver listado de complicaciones más abajo). Ante la persistencia o reaparición de síntomas es fundamental descartar la mala adherencia a la dieta consultando a una nutricionista especializada, ya que se estima que sobre el 90% de los casos resultan estar asociados a ingesta de gluten, sea voluntaria o inadvertida [30]; si la dieta es adecuadamente cumplida se debe sospechar una complicación [48] y se deben hacer los estudios necesarios para diagnosticarla y derivar el paciente al especialista. Se analizarán los siguientes grupos:

1. Sospecha de evolución refractaria. Se describen dos formas de presentación [48-50]: Tipo 1, en que los linfocitos inter epiteliales son normales y tiene buen pronóstico, y la Tipo 2 en que existen linfocitos monoclonales aberrantes en el epitelio y se asocia con alta frecuencia al desarrollo de linfoma. En pacientes que no responden, responden parcialmente, o reaparece sintomatología después de haber tenido buena respuesta a la DLG, se debe hacer una evaluación nutricional por nutricionista especializada y medir los anticuerpos EMA y TTG. Si el paciente cumple correctamente la DLG y se mantiene la falta de respuesta y la sintomatología es intensa, con compromiso del estado general y nutricional, hay que sospechar un curso refractario y enviar al especialista [2], quien estudiará la posibilidad de que exista un linfoma de células T o adenocarcinomas de intestino delgado y hospitalizará al paciente según corresponda.

2. Sospecha de malabsorción subclínica. Las manifestaciones también pueden deberse a persistencia de la malabsorción de nutrientes, que se manifiestan de diversas maneras. Puede persistir o reaparecer anemia ferropiva [2, 35, 51], que debe tratarse suplementando con hierro en dosis habituales y si el paciente no responde de la manera esperada debe ser derivado al hematólogo. También puede presentarse osteopenia/osteoporosis [52, 53], que debe ser estudiada mediante densitometría ósea, tratada con calcio y vitamina D, y si la evolución no es la esperada, se debe derivar al especialista. Los defectos del esmalte dental [54, 55] deben ser derivados al odontólogo para su tratamiento y controles posteriores. En pacientes pediátricos puede detectarse talla baja [56, 57]; estos cuadros deben ser manejados por el endocrinólogo, previo estudio de la dieta, que debe ser sin gluten y nutricionalmente adecuada.

3. Sospecha de aparición de patología autoinmune. La aparición de condiciones autoinmunes en el curso de la enfermedad celíaca es más frecuente que en la población general.

- *Tiroiditis autoinmune* [58, 59]: se debe pesquisar las manifestaciones propias de este cuadro, como baja de peso sin malabsorción de nutrientes que la explique, sudoración o un nódulo palpable. Para documentarla se recomienda medir la función tiroidea, incluyendo T4 libre, Ac antitiroglobulina (anti-TG) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y, derivar al endocrinólogo según sea necesario.
- *Diabetes tipo 1* [60, 61]: aunque hay un alto grado de asociación entre ambas entidades, actualmente se recomienda que la búsqueda activa de DM se realice en los pacientes que desarrollen síntomas sugerentes de diabetes, tales como baja de peso no explicada, polifagia, poliuria.

- *Hepatitis autoinmune* [62, 63]: el paciente celiaco puede presentar elevación de las transaminasas antes de iniciar la dieta sin gluten. La presencia de transaminasas elevadas, en un paciente que cumple la dieta sin gluten debe hacer pensar en hepatopatía asociada y se debe documentar la presencia de hepatitis autoinmune, ya que esta condición es más frecuente entre los celíacos que en la población general.
- *Infertilidad* [64, 65]: se pesquisa más frecuentemente en mujeres cuya EC aún no ha sido diagnosticada, pero puede ocurrir también en pacientes que no siguen la dieta sin gluten. En todos esos casos se debe revisar el correcto seguimiento de la dieta sin gluten mediante la evaluación por una nutricionista especializada y medición de anticuerpos EMA y TTG, y luego se debe referir la paciente al ginecólogo.

4. Cuadros agudos intercurrente y medicamentos permitidos. Los medicamentos que se administren a los celíacos debieran contar con una medición que verifique que su contenido de gluten es seguro para consumo de los celíacos, o sea, está por debajo del punto de corte. Sin embargo, hay una gran variedad de medicamentos que no cuentan con esta medición. Aunque no hay literatura en este tema, el consenso de especialistas es que los cuadros intercurrentes agudos deben tratarse con las drogas que representan la mejor opción de tratamiento, aunque su contenido de gluten no esté medido. Si se trata de una patología crónica y el uso del medicamento debe ser de largo plazo, se debe referir al paciente al especialista.

Recomendación	Nivel de evidencia
<p>Ante la sospecha de curso refractario se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - evaluar la DLG por nutricionista especializada. - medir los anticuerpos EMA y TTG. - si la dieta DLG es correctamente llevada se debe referir al paciente al especialista. 	Recomendación de expertos Recomendación fuerte.
<p>Ante la sospecha de malabsorción subclínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en presencia de anemia ferropriva documentada por hemograma y ferritina sérica, suplemente con hierro en dosis habituales. Si en tres meses no hay la respuesta esperada, derive al paciente al hematólogo. - en presencia de osteopenia/ osteoporosis documentada por densitometría ósea, suplemente con calcio asociado y vitamina D en dosis habituales. Si la evolución no es la esperada, derive al especialista. - Si pesquia defectos del esmalte dental, derive al paciente al odontólogo. - Si pesquia talla baja en pacientes pediátricos, refiera a la nutricionista especializada para evaluación de la dieta, y si la dieta sin gluten es rigurosa derive al endocrinólogo. 	<p>Alto nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p> <p>Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p> <p>Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p> <p>Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p>
<p>Ante sospecha de aparición de patología autoinmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiroiditis autoinmune: se recomienda medir T4 libre, Ac antitiroglobulina (anti-TG) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y derivar al endocrinólogo según sea necesario. - Diabetes tipo 1: ante aparición de síntomas de debut de diabetes tipo 1 (polifagia, poliuria y baja de peso), se recomienda medir glicemia, cuerpos cetónicos, electrolitos y gases, y hospitalizar si están alterados. - Hepatitis autoinmune: ante aparición de síntomas de hepatitis o pesquia de pruebas hepáticas alteradas en la evaluación de rutina busque la hepatitis autoinmune mediante anticuerpos antinucleares, anti músculo liso y LKM, IgG total. Si están alterados derive al especialista. - Infertilidad. Revise el correcto seguimiento de la dieta con la nutricionista especializada y mida anticuerpos EMA y TTG. Si la DLG es estricta derive al ginecólogo. 	<p>Alto nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p> <p>Alto nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p> <p>Alto nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p> <p>Moderado nivel de evidencia. Recomendación fuerte.</p>
<p>Cuadros agudos intercurrente y medicamentos permitidos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda diagnosticar los cuadros intercurrentes aplicando los criterios y las herramientas de la medicina general. - Cuando sea posible, prescriba los medicamentos en que 	<p>Recomendación de expertos (no hay evidencia). Recomendación fuerte.</p> <p>Recomendación de expertos (no hay</p>

<p>su contenido de gluten está medido y por debajo del punto de corte.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda tratar los cuadros agudos con las drogas que representan la mejor opción de tratamiento, aunque su contenido de gluten no esté medido. - Si diagnostica una patología crónica y el uso del medicamento debe ser de largo plazo y no es posible medir el contenido de gluten del producto, refiera al paciente al especialista. 	<p>evidencia). Recomendación fuerte.</p> <p>Recomendación de expertos (no hay evidencia). Recomendación fuerte.</p> <p>Recomendación de expertos (no hay evidencia). Recomendación fuerte.</p>
--	--

6. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

6.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones

La situación actual se caracteriza por la ausencia de un sistema de búsqueda, diagnóstico y tratamiento/seguimiento a nivel país. Consultan las personas ya enfermas, con diversa sintomatología, en general a los especialistas, lo que maximiza la demora en hacer el diagnóstico e impide hacer el diagnóstico precoz que disminuye los costos del sistema que provee los servicios de salud. De acuerdo a la Segunda Encuesta Nacional de Salud (2009) se estima que existen sobre 100.000 individuos celíacos en Chile, de los cuales, en opinión de las asociaciones de gastroenterólogos de niños y de adultos, no más de unos pocos miles están diagnosticados y en tratamiento. La situación es insatisfactoria en la Región Metropolitana, y aún peor en las regiones, en las que a menudo el equipos de salud no incluye nutricionista, no hay profesionales (médicos, nutricionistas, enfermeras) entrenados en buscar y seleccionar a los en que se debe buscar la enfermedad, no hay laboratorios con las técnicas necesarias implementadas para documentar el diagnóstico, no hay donde hacer una endoscopia alta con biopsia, y los patólogos no cuentan criterios homologados para informar las biopsias. En estas condiciones, sólo unos pocos pacientes consiguen llegar a Santiago o a alguna ciudad principal, y logran el diagnóstico en tiempos innecesariamente largos, maximizando los costos de los sistemas de salud.

Esta Guía busca incorporar a la acción de salud del país lo que es una práctica habitual en muchos otros, creando las bases para una red de pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento a nivel nacional, que permita lograr una mejoría clínica, serológica e histológica del paciente, que se traducirá en mejor calidad de vida y menor morbimortalidad derivada del diagnóstico tardío o el tratamiento inadecuado, lo que a su vez, resultará en una menor carga de enfermedad y menores costos para los servicios de salud.

Requerimientos de la Guía.

Esta Guía exige que:

- i) El equipo de salud esté capacitado para aplicarla. Que el médico, de todos los niveles, conozca la enfermedad, sepa en quien sospecharla, cómo documentarla, diagnosticarla y prescribir el tratamiento. La nutricionista debe conocer los aspectos antes mencionados, y debe estar capacitada para enseñar la dieta libre

de gluten al paciente, controlar su adherencia a ella y mantener un buen estado nutricional. Los demás miembros del equipo de salud deben conocer los contenidos de esta Guía para que participen eficientemente en la sospecha y búsqueda de la EC y favorezcan su cumplimiento; especial mención merece la enfermera, quien es el profesional del equipo que tiene mayor interacción con las personas que acuden a los centros de salud por cualquier motivo. Aunque no aplicará la Guía, debe conocerla y estar capacitada para identificar a aquellas personas en que se debe sospechar la enfermedad, para derivarla y que el médico inicie la etapa de sospecha/tamizaje.

- ii) Se cree un Sistema de Registro a nivel de APS, centros de mayor complejidad, y a nivel de los Servicios de Patología que informan biopsias intestinales, que permita evaluar la aplicación de la Guía.

Los servicios de salud chilenos y los profesionales existentes a lo largo del país gestionan programas de igual o mayor complejidad que el que se requiere para la enfermedad celíaca, por lo que se considera que la propuesta es factible desde el punto de vista técnico. Lo mismo sucede con la red de laboratorios clínicos que deben hacerse cargo de montar las técnicas requeridas para hacer el tamizaje en sangre (EMA, TTG, IgA total) (probablemente bajo la supervisión y guía del ISP), y los subespecialistas que deben efectuar las biopsias intestinales.

Organización.

- i) La Guía constituye la línea de ruta a seguir y entregar las pautas necesarias que permitirán la aplicación de la Guía.
- ii) La Guía basa el manejo del paciente celíaco en la APS, siempre que sea posible. Cuando se requieren la participación de centros de mayor complejidad, se identifica ese punto y se indica la conducta a seguir, habitualmente, referir al paciente al especialista en el centro secundario o terciario.

Los sistemas de salud APS y de atención, secundaria y terciaria (tanto a nivel de profesionales como de laboratorios y especialidades médicas) deben generar una red de interacción eficiente que permita la movilidad de los pacientes en tiempo razonables

- iii) Es necesario identificar las capacidades reales que hay a lo largo del país. Una opción razonable para la organización es el definir un cierto número de centros de referencia a lo largo del país y generar las capacidades en esos puntos de referencia, de manera que eventualmente la enf. celiaca se maneje a través de un programa nacional.

Barreras a la implementación. Se identifican 3 tipos de barreras:

- *Recursos humanos.* Dado el cambio drástico que ha sufrido en la última década el conocimiento y manejo acerca de la EC, en la actualidad es esperable que el equipo de salud en su totalidad está insuficientemente capacitado para abordar las recomendaciones de la Guía EC y aplicarlas.
- *Laboratorios y disponibilidad de exámenes.* A) La medición de IgA total, EMA y tTG están disponible en sólo en algunas regiones del país. La aplicación de la Guía aumentará la demanda hacia los servicios existentes, ya cercanos al límite de sus capacidades, los que deberán absorber nuevas tareas. B) Para hacer el diagnóstico se requiere realizar endoscopías digestivas altas con biopsia en todos los pacientes en que se necesite confirmar el diagnóstico, y se sabe que el número de endoscopistas es insuficiente para cubrir las necesidades actuales del sistema público de salud. C) Las biopsias intestinales deben ser informadas por un patólogo, haciendo necesario que los criterios utilizados para emitir los informes sean homogéneos a lo largo del país.
- *Costos.* Los costos asociados a la implementación de la Guía están relacionados con: i) la capacitación que se debe hacer a los profesionales involucrados, ii) el incremento potencial de consultas por parte de los usuarios, iii) la incorporación de los exámenes requeridos para hacer el tamizaje (IgA total, EMA y tTG) y el diagnóstico (endoscopia alta con biopsia e informe patológico de ella) en los laboratorios y iv) las acciones de educación que se realicen hacia los pacientes y la comunidad.

6.2 Diseminación

No existe una versión anterior u en otro formato de Guía para EC. El grupo de trabajo que elaboró la Guía considera necesarias las siguientes acciones:

- *Información general:* videoconferencias organizadas por el Minsal para difundir la Guía, a nivel de los servicios de salud y sus profesionales.
- *Capacitación de profesionales* de la salud a lo largo del país. Incluye:
 - a) Capacitación en la modalidad de videoconferencia para los representantes de salud en las regiones, mediante invitaciones personalizadas, de manera que estén informados y conozcan las propuestas de la Guía, que deberán luego promover en su aplicación.
 - b) Capacitación nutricionistas, que tendrán la mayor carga de responsabilidad en la aplicación del tratamiento y seguimiento de la Guía.
 - c) Capacitación de todos los profesionales que conforman el equipo de salud del sistema público, incluyendo al equipo del APS y, necesariamente, al gastroenterólogo y nutricionista del hospital base que constituirá punto de referencia. Sería conveniente que esta capacitación se extienda a la enfermera y la asistente social cuando sea posible.
- Acciones educativas: material educativo (cartillas) para difundir la Guía, a nivel de los servicios de salud y hacia la comunidad.

6.3 Evaluación del cumplimiento de la guía

Indicadores.

Indicadores de proceso

- 1) % de los pacientes que se les solicitó el estudio serológico.
- 2) % de los pacientes que se les solicitó el estudio serológico y lo tuvieron positivo.
- 3) De los pacientes positivos, % que se llegan a hacer endoscopia.

- 4) De los que se hacen la endoscopia, % que se la realizan dentro de un lapso de 3 meses.
- 5) De los que tuvieron endoscopia y biopsia, % que fue evaluado por gastroenterólogo y diagnosticado en el plazo de 3 meses (ó 6 meses desde el inicio de su estudio).
- 6) % de pacientes con Ac positivo en que se confirma el diagnóstico con biopsia.
- 7) % de pacientes diagnosticados que al año de tratamiento están en seguimiento.
- 8) % de pacientes diagnosticados que al año de tratamiento tienen la serología negativa.
- 9) % de familiares estudiados por serología.
- 10) % de familiares positivos por serología.
- 11) % de familiares diagnosticados por serología.

Indicadores de resultado

- 1) Número de casos diagnosticados por año.
- 2) % de pacientes que a los 6 meses de diagnosticado declara estar en tratamiento con dieta libre de gluten*.
- 3) % de pacientes diagnosticados que al año de tratamiento están en seguimiento.
- 4) % de pacientes diagnosticados que al año de tratamiento tienen la serología negativa.
- 5) % de familiares estudiados por serología.

* evaluar el tratamiento de EC requiere de mediciones periódicas de EMA y TTG más una entrevista en profundidad por nutricionista especializada. Esto conlleva un programa específico diseñado con este objetivo

7. DESARROLLO DE LA GUÍA

Esta es la primera Guía Clínica en Enfermedad celíaca en nuestro país.

Respondiendo a una invitación del Ministerio de Salud de Chile, en Mayo 2013 se constituyó un grupo de especialistas, con amplia experiencia en enfermedad celíaca, con el fin de establecer una Guía Clínica, basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de niños y adultos con enfermedad celíaca.

El grupo que desarrolló la guía incluyó individuos de todos los grupos profesionales relevantes en el tema, incluyendo gastroenterólogos pediátricos y de adultos expertos en el tema, nutricionistas expertas en el tema, miembros de corporaciones y fundaciones que brindan apoyo a pacientes celíacos y los representan [Corporación de Apoyo al Celíaco (Coacel) y de la Fundación de Intolerancia al gluten (Convivir)], y profesionales del Ministerio de salud.

7.1 Grupo de trabajo

<p>Magdalena Araya Q Médico, gastroenterólogo pediatra, PhD Universidad de Chile Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), U de Chile. Presidente, Coacel (Corporación de Apoyo al celíaco)</p>
<p>Carlos Becerra Médico Pediatra, Especialista en Salud Pública Ministerio de Salud Departamento Ciclo Vital/División de Prevención y Control de Enfermedades Encargado Programa Nacional de Salud de la Infancia</p>
<p>Xenia Benavides Nutricionista Unidad de Alimentos y Nutrición en Redes Departamento de Coordinación de Programas APS DIVAP/Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud</p>
<p>Cristian Cofre Nutricionista Asesor Técnico Departamento de Alimentos y Nutrición/División de Políticas Públicas Saludables y Promoción Ministerio de Salud</p>

<p>Germán Errazuriz Fernández Médico, gastroenterólogo pediatra Rama de Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría Clínica Las Condes</p>
<p>Yilda Herrera Nutricionista Departamento de Nutrición y Alimentos Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud</p>
<p>Yalda Lucero Médico, gastroenterólogo Pediatra, PhD Departamento de Pediatría Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna Universidad de Chile</p>
<p>Navarro Alex Médico, gastroenterólogo de adultos Servicio de Gastroenterología y Endoscopía, Clínica Alemana Santiago Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo</p>
<p>Alejandra Parada Nutricionista Pontificia Universidad Católica de Chile Facultad de Medicina Departamento de Nutrición Carrera de Nutrición y Dietética</p>
<p>Claudia Sánchez Nutricionista Directora Escuela de Nutrición Facultad de Medicina Universidad Finnis Terra</p>
<p>Helga Santibáñez Ingeniero de Alimentos Helga Santibáñez W. Coordinadora Fundación Convivir</p>
<p>Claudia Arellano Moraga Médico familiar Asesora Programa nacional de salud de la infancia MINSAL</p>

Asesores. El desarrollo metodológico de la Guía fue asesorada por el Dr. Ignacio Pineda, la Dra. María Francisca Rodríguez, la Mat. Pamela Burdiles de la Secretaria AUGE y Coordinación. Evidencial y Metodológica, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.

Evaluadores externos. Se consultó a los siguientes expertos: Sra. Yanett Perez, Sra. Jimena Ayala, Dra. Julia Díaz Hidalgo, Dr. F Moraga, Dra. Heather Strain.

7.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía no ha contado con financiamiento especial. El tiempo de los participantes ha sido aportado por sus respectivos empleadores.

7.3 Revisión sistemática de la literatura

El grupo de trabajo aplicó una aproximación basada en la evidencia contenida en la literatura científica, inspirándose en guías similares disponibles en la literatura [10, 18, 23, 66-69], incluyendo las de la Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ) [18](G).

Las preguntas que se hicieron fueron: ¿qué características presentan los pacientes celíacos? ¿Cómo se les sospecha, diagnóstica, trata, sigue? ¿Cómo se comparan las intervenciones realizadas en Chile y en otros países?

Se hizo una primera búsqueda hasta el Diciembre 2013, en PubMed, Cochrane Database of Systematic y Scielo, a partir de las palabras claves “enfermedad celíaca” (“celiac disease”, “coeliac disease”), en idiomas español e inglés (n= 18.799), y los subtítulos que aparecen con estas palabras claves, incluyendo potenciales causas y etiopatogenia, epidemiología, búsqueda, sospecha, presentaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, alimentos sin gluten, grupos de ayuda, regulación de productos sin gluten.

Luego la búsqueda se amplió hasta Octubre 2014 (n= 1982). Se revisaron todos los resúmenes y aquellos artículos en que el tema era atinente a esta Guía se leyó el texto completo. A lo largo del trabajo se usaron además otras bases de datos bibliográficas disponibles, páginas web de instituciones y revisión manual de artículos publicados de acuerdo al conocimiento de los expertos participantes, especialmente aquellos referidos a descripción de opiniones de parte de los pacientes y agrupaciones de celíacos y de ayuda a los celíacos. Se incluyeron i) estudios originales acerca de las características reportadas y sus variaciones a lo largo del tiempo en todo tipo de poblaciones; ii) estudios originales acerca de las características reportadas de la enfermedad y sus variaciones a lo largo del tiempo al interior de países; iii) estudios de series de pacientes ambulatorios, hospitalizados y poblacionales; iv) estudios caso-controles y de cohorte en pacientes adultos y pediátricos provenientes de países desarrollados y en desarrollo; v) revisiones sistemáticas y metanálisis; vi) artículos originales y de revisión que describieran potenciales asociaciones entre variaciones epidemiológicas observadas y variaciones factores de riesgo ambientales. Se seleccionaron los artículos por su abstract y se leyeron aproximadamente 5000 publicaciones in extenso, usando como criterios de inclusión/exclusión los puntos enumerados de i) a v). En las referencias se aportan aquellas más representativas. Los grados de evidencia se definieron siguiendo las recomendaciones de conceptualización de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system as a simplified version [69], siempre que fue posible.

7.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por el grupo de trabajo, basados en el grado de evidencia de los documentos analizados y su experiencia como expertos. Cuando la evidencia disponible no permitía esta evaluación, la recomendación se basó exclusivamente en el consenso de los expertos participantes, hecho que ocurrió con baja frecuencia. No hubo temas en que hubiera opiniones divididas al interior del grupo de trabajo. Las recomendaciones alcanzadas por el Grupo de trabajo fueron coincidentes con las encontradas tanto en la literatura general como otras Guías. En las dos oportunidades en que había algún grado de incertidumbre acerca de la evidencia disponible, se reconoció el hecho explícitamente. Se tomó en cuenta la visión de los pacientes celíacos,

especialmente a través de los representantes de Coacel y de Convivir, quienes trabajan con varios miles de los pacientes celíacos ya diagnosticados en el país.

La fuerza de la recomendación se graduó en “fuerte” o “moderada” siguiendo la propuesta de Schünemann y cols [70].

7.5 Validación de la guía

La evaluación inicial de la Guía fue realizada por una pediatra, becada de primer año del programa de formación de subespecialista en Gastroenterología y Nutrición, de la Escuela de Post Grado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, quien analizó la claridad del texto y si la secuencia de párrafos era adecuada.

Una segunda evaluación la realizaron profesionales expertos del área médica y social, con larga experiencia, que aportaron con comentarios y sugerencias, las que fueron principalmente de forma, y se acogieron en su totalidad. No hubo cambios relevantes en los contenidos de la guía producto de esta etapa.

REFERENCIAS

1. Husby, S., et al., *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. **54**(1): p. 136-60.
2. Volta U, C.G., Stanghellini V, De Giorgio R., *The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center*. . BMC Gastroenterol., 2014. **14**: p. 194-201.
3. Lionetti, E., et al., *Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children*. N Engl J Med, 2014. **371**(14): p. 1295-303.
4. Ivarsson, A., et al., *Breast-feeding protects against celiac disease*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(5): p. 914-21.
5. Akobeng, A.K., et al., *Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Arch Dis Child, 2006. **91**(1): p. 39-43.
6. Peters, U., et al., *A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease*. Ann Nutr Metab, 2001. **45**(4): p. 135-42.
7. Szajewska, H., et al., *Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(7): p. 607-18.
8. Norris, J.M., et al., *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease*. JAMA, 2005. **293**(19): p. 2343-51.
9. Rubio-Tapia, A., et al., *ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 656-76; quiz 677.
10. *in Coeliac Disease: Recognition and Assessment of Coeliac Disease*. 2009: London.
11. Murch, S., et al., *Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children*. Arch Dis Child, 2013. **98**(10): p. 806-11.
12. *NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. National Institutes of Health 2004*.
13. Ludvigsson, J.F., et al., *Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology*. Gut, 2014. **63**(8): p. 1210-28.
14. van der Windt, D.A., et al., *Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review*. JAMA, 2010. **303**(17): p. 1738-46.
15. Lewis, N.R. and B.B. Scott, *Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(1): p. 73-81.
16. Li, M., et al., *A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(1): p. 154-63.
17. Klapp, G., et al., *Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(3): p. 251-6.
18. Rostom, A., et al., *Celiac disease*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 2004(104): p. 1-6.

19. Lewis, N.R. and B.B. Scott, *Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests)*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. **24**(1): p. 47-54.
20. Dieterich, W., et al., *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease*. *Nat Med*, 1997. **3**(7): p. 797-801.
21. Conrad, K., et al., *A new dot immunoassay for simultaneous detection of celiac specific antibodies and IgA-deficiency*. *Clin Chem Lab Med*, 2012. **50**(2): p. 337-43.
22. *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*. *Arch Dis Child*, 1990. **65**(8): p. 909-11.
23. Husby, S., et al., *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. **54**(1): p. 136-60.
24. Fasano, A., et al., *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study*. *Arch Intern Med*, 2003. **163**(3): p. 286-92.
25. Fasano, A. and C. Catassi, *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum*. *Gastroenterology*, 2001. **120**(3): p. 636-51.
26. Kupper, C., *Dietary guidelines and implementation for celiac disease*. *Gastroenterology*, 2005. **128**(4 Suppl 1): p. S121-7.
27. Nasr, I., D.A. Leffler, and P.J. Ciclitira, *Management of celiac disease*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2012. **22**(4): p. 695-704.
28. Leffler, D.A., et al., *Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease*. *Dig Dis Sci*, 2008. **53**(6): p. 1573-81.
29. Cheng, J., et al., *Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet*. *J Clin Gastroenterol*, 2010. **44**(4): p. 267-71.
30. Hallert, C., et al., *Living with coeliac disease: controlled study of the burden of illness*. *Scand J Gastroenterol*, 2002. **37**(1): p. 39-42.
31. Samasca, G., et al., *Gluten-free diet and quality of life in celiac disease*. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2014. **7**(3): p. 139-43.
32. Thies, F., et al., *Oats and bowel disease: a systematic literature review*. *Br J Nutr*, 2014. **112 Suppl 2**: p. S31-43.
33. Lundin, K.E., et al., *Oats induced villous atrophy in coeliac disease*. *Gut*, 2003. **52**(11): p. 1649-52.
34. Wierdsma, N.J., et al., *Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients*. *Nutrients*, 2013. **5**(10): p. 3975-92.
35. Botero-Lopez, J.E., et al., *Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. **53**(3): p. 265-70.
36. Hopman, E.G., et al., *Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006. **43**(1): p. 102-8.

37. Kinsey, L., S.T. Burden, and E. Bannerman, *A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population*. Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(11): p. 1333-42.
38. Collin, P., et al., *The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease?* Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(12): p. 1277-83.
39. Safety, O.o.F., C.o.F.S.a.A. Nutrition, and F.a.D. Administration, *Health Hazard Assessment for Gluten Exposure in Individuals with Celiac Disease: Determination of Tolerable Daily Intake Levels and Levels of Concern for Gluten* May 2011.
40. Catassi, C., et al., *A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(1): p. 160-6.
41. Hollon, J.R., et al., *Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients*. BMC Gastroenterol, 2013. **13**: p. 40.
42. Thompson T, L.A., Grace T : *Gluten contamination of grains, seeds, and flours in the United States: a pilot study*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(6): p. 937-940.
43. Ciacci, C., et al., *Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage*. Digestion, 2002. **66**(3): p. 178-85.
44. Butterworth, J.R., et al., *Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients*. Clin Nutr, 2004. **23**(5): p. 1127-34.
45. van de Water, J.M. and C.J. Mulder, *Celiac disease: Assessment of quality of life*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009. **6**(4): p. 204-5.
46. Ludvigsson, J.F., et al., *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. Gut, 2013. **62**(1): p. 43-52.
47. Hallert, C., et al., *Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years*. Aliment Pharmacol Ther, 2002. **16**(7): p. 1333-9.
48. Malamut, G. and C. Cellier, *Refractory celiac disease*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. **8**(3): p. 323-8.
49. Babar, M.I., et al., *Celiac disease and celiac crisis in children*. J Coll Physicians Surg Pak, 2011. **21**(8): p. 487-90.
50. Parry, J. and C. Acharya, *Celiac crisis in an older man*. J Am Geriatr Soc, 2010. **58**(9): p. 1818-9.
51. Annibale, B., et al., *Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(1): p. 132-7.
52. Valdimarsson, T., et al., *Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease*. Gut, 1996. **38**(3): p. 322-7.
53. Pantaleoni, S., et al., *Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 173082.

54. Maloney, W.J., et al., *Oral and dental manifestations of celiac disease*. N Y State Dent J, 2014. **80**(4): p. 45-8.
55. Cheng, J., et al., *The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort*. J Clin Gastroenterol, 2010. **44**(3): p. 191-4.
56. Nemet, D., et al., *Short stature, celiac disease and growth hormone deficiency*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2009. **22**(10): p. 979-83.
57. Salardi, S., et al., *Growth and adult height in atypical coeliac patients, with or without growth hormone deficiency*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005. **18**(8): p. 769-75.
58. Sattar, N., et al., *Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease*. J Pediatr, 2011. **158**(2): p. 272-5 e1.
59. Duntas, L.H., *Does celiac disease trigger autoimmune thyroiditis?* Nat Rev Endocrinol, 2009. **5**(4): p. 190-1.
60. Barera, G., et al., *Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study*. Pediatrics, 2002. **109**(5): p. 833-8.
61. Hogg-Kollars, S., et al., *Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders*. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2014. **7**(4): p. 189-97.
62. Villalta, D., et al., *High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies*. J Clin Lab Anal, 2005. **19**(1): p. 6-10.
63. Zali, M.R., et al., *Liver complications in celiac disease*. Hepat Mon, 2011. **11**(5): p. 333-41.
64. Tersigni, C., et al., *Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(4): p. 582-93.
65. Choi, J.M., et al., *Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States*. J Reprod Med, 2011. **56**(5-6): p. 199-203.
66. Hill, I.D., et al., *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **40**(1): p. 1-19.
67. Rubio-Tapia, A., et al., *Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease*. Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 88-93.
68. Hill, P., et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of coeliac disease*. Gut, 2014.
69. Ebell, M.H., L.L. White, and T. Casault, *A systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza*. J Am Board Fam Pract, 2004. **17**(1): p. 1-5.
70. Schunemann, H.J., et al., *Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations*. Canadian Medical Association Journal, 2003. **169**(7): p. 677-680.