



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA TISULAR EN DONADORES ALTRUISTAS DE SANGRE

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
ANA MARÍA GRACIELA ESPINAL LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ



MÉXICO, D. F. 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Alfonso Gulías Herrero.
Subdirector de Servicios Médicos y
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán".

Director de Tesis

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán".

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, GRACIAS, por la oportunidad de existir, por su sacrificio en algún tiempo incomprometido, por su ejemplo de superación incansable y por su amor incondicional.

A ti, Walther, por ser mi inspiración, te amo.

A Dios, por ser mi guía y por darme la fuerza necesaria para salir adelante y alcanzar mis metas.

A mi tutor, Dr. Uscanga, por su paciencia y dedicación.

A mis amigos, por permitirme ser parte de su vida.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	5
II.	MARCO TEÓRICO.....	5
	a. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
	b. FISIOPATOLOGÍA.....	8
	c. DIAGNÓSTICO.....	9
	d. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	10
	e. EXÁMENES DE LABORATORIO.....	14
	f. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	17
	g. TRATAMIENTO.....	18
	h. COMPLICACIONES.....	19
	i. PRONÓSTICO.....	19
III.	JUSTIFICACIÓN.....	20
IV.	HIPÓTESIS.....	20
V.	UTILIDAD.....	20
VI.	OBJETIVO.....	20
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
	a. TIPO DE ESTUDIO.....	21
	b. POBLACIÓN ESTUDIADA.....	21
	c. RECURSOS MATERIALES.....	21
	d. ENSAYO.....	21
	e. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
VIII.	RESULTADOS.....	22
IX.	DISCUSIÓN.....	24
X.	CONCLUSIONES.....	27
XI.	REFERENCIAS.....	28

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC), también conocida como esprue celiaco, es una enteropatía autoinmune compleja que afecta principalmente el intestino delgado de personas con predisposición genética. Fue descrita por el médico griego Aretaeus de Capadocia en el año 100 D.C. como un síndrome de absorción intestinal deficiente en adultos. Debido a los síntomas gastrointestinales que la caracterizan la denominó celiaca, que proviene de la palabra griega "abdominal". La primera descripción completa se publicó a finales del siglo XIX por Samuel Gee, y fue hasta 1940 que se estableció su relación con la ingestión de gluten¹. Dicke, un pediatra holandés, observó que la condición de niños con EC mejoraba durante la escasez de alimentos en la Segunda Guerra Mundial y presentaban recaídas después de que se reabastecieron las provisiones de cereal². La lesión característica se observa en la mucosa y consiste en la pérdida de las vellosidades (atrofia) e hiperplasia de las criptas. El daño lo produce la exposición de la mucosa al gluten y proteínas relacionadas que se encuentran en trigo, centeno y cebada^{1,3}. Se postula que es el resultado de una respuesta inmune inapropiada mediada por células T en contra de las proteínas ingeridas.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad se presenta en cualquier edad, pero es más frecuente durante la infancia (entre 4 y 24 meses) o en la tercera y cuarta década de la vida. En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos de Norte América se encontró un pico entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Aproximadamente 20% de los casos fueron diagnosticados después de los 60 años y 6% en la infancia. Predominó en mujeres (2.9:1 sobre los varones) y se observó que dicha relación se incrementó con la edad. Cabe mencionar que los síntomas precedieron al diagnóstico

aproximadamente 11 años. Los autores señalaron como factores promotores del retraso diagnóstico la falta de reconocimiento de síntomas (típicos o atípicos) de EC y el patrón denominado iceberg celiaco propuesto por Richard Logan en 1991, quien señaló que por cada caso clínicamente diagnosticado (punta del iceberg) hay muchos ocultos (debajo del nivel del agua). La ausencia de síntomas y las diferentes presentaciones clínicas han hecho creer que la EC es rara. Como consecuencia, la mayoría de los casos no se diagnostican y la prevalencia ha sido subestimada. Es interesante señalar que en Europa, la relación entre casos diagnosticados y no diagnosticados varía entre 5:1 a 13:1. La prevalencia verdadera parece ser mayor que la previamente identificada, con más casos de EC silente o atípica. El surgimiento de marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina, anticuerpos antiendomiso o anticuerpos antitransglutaminasa tisular) sensibles y específicos ha permitido conocer mejor la prevalencia que varía de acuerdo al método de escrutinio utilizado y la población incluida en los análisis (Tabla 1).

TABLA 1. Frecuencia de Enfermedad Celiaca por Método de Escrutinio y País^{1,3,5-11,17}

PAÍS	MÉTODO DE ESCRUTINIO	FRECUENCIA	POBLACIÓN
Inglaterra	Anticuerpos Antiendomiso Biopsia Intestinal	1: 300	Adultos
Irlanda	Serológicos	1:122	Adultos
Finlandia	Anticuerpos Antitransglutaminasa Tisular y Antiendomiso Biopsia Intestinal	1:99	Niños
Italia	Antigliadina Anticuerpos Antiendomiso	1:93	Niños
Hungría	Anticuerpos Antiendomiso	1:85	Adultos
Turquía	Serológicos	1.3%	Adultos
Irlanda	Serológicos	1:122	Población General
Israel	Serológicos	1:157	Población General
Estados Unidos	Serológicos	1:105 – 1:300	Adultos
Estados Unidos	Anticuerpos Antiendomiso	0.95%	Adultos
Brasil	Serológicos	1:681	Adultos
Brasil	Serológicos	1:273	Adultos
México	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular	1:37	Adultos
México	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular	0.72%	Adultos

En el Reino Unido, la frecuencia de EC diagnosticada clínicamente a finales de 1999 fue de 0.14%. En contraste, algunos estudios recientes sugieren que aproximadamente el 1% de la población general tiene marcadores serológicos para EC^{6,7}. En Francia la prevalencia de EC silente en adultos se ha estimado en un rango variable de 1:280 a 1:500³. En un estudio sueco se encontró una prevalencia de 0.5% en adultos⁷. La prevalencia estimada de EC en Australia y España es de 2.3-3.9/1000 y 2.6/1000, respectivamente¹⁰. Se reporta una prevalencia de EC de 6/1000 en Irán¹⁰. El estudio de niños Saharawi del suroeste de Algeria mostró la prevalencia más alta de EC (5.6%) a nivel mundial^{6,12,13}. La prevalencia de la EC clínicamente diagnosticada varía de 0.05 a 0.27%⁶. De manera global, la prevalencia de EC en la población general varía de 1:658 a 1:18 (0.17 a 5.6%) al determinarse por exámenes serológicos⁵. Diversos estudios han demostrado que el riesgo de EC es mayor entre familiares de primer grado (1:10) que de segundo grado (1:40) y en personas con ciertas enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 1 y enfermedades autoinmunes (1:60)^{1,4}. Se realizó un estudio en Estados Unidos de Norte América que concluyó que la enfermedad celiaca es más común de lo pensado en ese país y que los anticuerpos antitransglutaminasa tisular representan la herramienta diagnóstica más importante para su diagnóstico¹⁵. Se han reportado diferentes prevalencias a nivel mundial tanto en población seleccionada como en aquella sin riesgo de enfermedad celiaca. En Norteamérica, la prevalencia en población no seleccionada es de 152:100,000 ó 1:658 y en población de Europa occidental con 2,670:100,000 ó 1:37, esto mediante pruebas serológicas. En pacientes en riesgo de Norteamérica la prevalencia de enfermedad celiaca (EC) es de 1.5% en tanto que en niños, obtenida de centros de referencia Norteamericanos y Europeos, la prevalencia de EC fue de 4.6% a 17%¹⁶.

Hasta fechas recientes, la prevalencia en Latinoamérica era desconocida. Un estudio de Brasil realizado en 2000 con donadores de sangre encontró una prevalencia de 1:681¹⁸. Otro más reciente estimó la estimó en 1:183¹⁹ y uno realizado en Sao Paulo, Brasil en 3000 donadores de

sangre la encontró en 1:273 con predominio en mujeres²⁰. En Argentina, Gómez et al informan una prevalencia de 1:167²¹. Hasta ahora, la información sobre la prevalencia en México es limitada y se ha considerado como una enfermedad rara. Un ensayo, midiendo anticuerpos antitransglutaminasa tisular en 1009 donadores de sangre del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), encontró una prevalencia inesperadamente alta tanto en mujeres (1:33) como en hombres (1:40). En contraste, otro estudio en 533 sujetos sanos reportó una frecuencia de 0.72%. Las diferencias pueden explicarse por las poblaciones evaluadas⁵.

FISIOPATOLOGÍA

La EC es una condición fuertemente asociada a antígeno leucocitario humano (HLA), por lo que se limita a individuos que expresan haplotipos HLA DQ2 o HLA DQ8¹. La mayoría de los enfermos presenta el haplotipo HLA DQ2 (95%)^{1,2}, sin embargo, menos del 1% de todos los portadores DQ2 tienen EC.

El gluten es la fracción proteica del trigo, cebada y centeno y puede ser fraccionado en gliadinas (solubles en etanol) y gluteninas (insolubles en etanol). Los estudios iniciales se enfocaron a la toxicidad de las gliadinas, pero las gluteninas también pueden dañar la mucosa intestinal. Tanto las gliadinas como las gluteninas contienen altos porcentajes de residuos de prolina y glutamina (20% y 38%, respectivamente). De hecho, la gran cantidad de prolina hace a estas proteínas relativamente resistentes a la digestión proteolítica en la luz del intestino delgado³.

Los péptidos tóxicos derivados de gluten son transportados por células presentadoras de antígeno a linfocitos que expresan los antígenos de histocompatibilidad DQ2 o DQ8.

La transglutaminasa tisular (el blanco de los anticuerpos antiendomiso) juega un papel clave modificando estos péptidos mediante la conversión de residuos de glutamina en ácido glutámico, generando aminoácidos con carga negativa y alta afinidad para unirse con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad^{1,3,6,12}. Una vez unidos a los linfocitos, se producen citocinas que causan daño a la mucosa del intestino y estimulan a células plasmáticas que producen anticuerpos contra la propia gliadina y en contra del complejo gliadina-transglutaminasa tisular. Otras sustancias liberadas por linfocitos son el interferón γ , el factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucinas inflamatorias.

DIAGNÓSTICO

En 1954, Paulley describió las lesiones características de la EC en la mucosa del intestino delgado. La lesión suele ser más grave en las porciones proximales y disminuye gradualmente de intensidad hacia el íleon terminal. Los cambios típicos incluyen atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltración de la lámina propia con células inflamatorias. El incremento en los linfocitos intraepiteliales es el primer indicador y el más sensible de los efectos dañinos del gluten en la mucosa del intestino delgado. Los dos tercios superiores de la lámina propia contienen mayor cantidad de células linfoides, principalmente células plasmáticas, pero las células T también se encuentran aumentadas, incluyendo células T citotóxicas. Los neutrófilos, eosinófilos y mastocitos pueden acumularse en porcentajes mayores a los normales, aunque este hallazgo no es específico. Los enterocitos lucen pequeños y cuboidales en las etapas más avanzadas. La hiperplasia de criptas puede ser uno de los primeros cambios estructurales y es probablemente inducida por factores de crecimiento liberados por células del mesénquima y posiblemente por linfocitos intraepiteliales. La clasificación de Marsh-Oberhuber es la más utilizada y divide el grado de las alteraciones de acuerdo a la presencia de atrofia y al infiltrado inflamatorio (Tabla 2).

TABLA 2. Clasificación Histopatológica de Marsh¹

Tipo 0 (preinfiltrativa)	Mucosa normal.
Tipo 1 (infiltrativa)	Aumento en el número de linfocitos intraepiteliales.
Tipo 2 (hiperplásica)	Inflamación, elongación de las criptas.
Tipo 3 (Destructiva)	Inflamación severa, aplanamiento de las vellosidades, criptas hiperplásicas.
Modificación de Oberhuber	
Tipo 0	Mucosa normal, con una relación linfocitos intraepiteliales/células epiteliales menor de 40.
Tipo 1	Relación linfocitos intraepiteliales/células epiteliales aumentada, arquitectura vellosa normal y tamaño normal de las criptas.
Tipo 2	Arquitectura vellosa normal, linfocitos intraepiteliales aumentados, hiperplasia de criptas.
Tipo 3	Tipo destructivo con grados variables de atrofia vellosa, en todos los subtipos, hay incremento en el tamaño de las criptas y en la cantidad de las células inflamatorias.
Tipo 3a	Atrofia vellosa parcial.
Tipo 3b	Atrofia vellosa subparcial.
Tipo 3c	Atrofia vellosa total.
Tipo 4	Lesión hipoplásica atrófica, mucosa aplanada con criptas de tamaño normal y sin inflamación significativa con cifras normales de linfocitos intraepiteliales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la EC se divide en: clásica, atípica y asintomática¹. Los pacientes con EC clásica presentan manifestaciones de tubo digestivo como diarrea con o sin absorción intestinal deficiente, pérdida de peso, fatiga, náusea, vómito, dolor y distensión abdominal, constipación y anorexia. La diarrea se observa hasta 80% de los pacientes y aunque puede tener un curso agudo, es más común que sea crónica^{3,4,6}. Actualmente se menciona que la mayoría de los pacientes tienen EC silente (alteraciones histológicas con anticuerpos serológicos positivos) o atípica (atrofia de vellosidades con otras manifestaciones extraintestinales como osteoporosis, deficiencia de hierro, infertilidad). Aproximadamente la mitad de los adultos con EC no tienen síntomas gastrointestinales.

TABLA 3. Manifestaciones Clínicas de Enfermedad Celiaca²

Frecuentes	Menos frecuentes	Condiciones Asociadas	Complicaciones
<p>Adultos</p> <p>Anemia por deficiencia de hierro</p> <p>Diarrea</p> <p>Niños</p> <p>Diarrea</p> <p>Retraso en el crecimiento</p> <p>Distensión Abdominal</p>	<p>Generales</p> <p>Estatura baja</p> <p>Retraso en la pubertad</p> <p>Gastrointestinales</p> <p>Estomatitis aftosa</p> <p>Dolor Abdominal</p> <p>Esteatorrea</p> <p>Extraintestinales</p> <p>Anemia por deficiencia de folatos</p> <p>Osteopenia/Osteoporosis</p> <p>Hipoplasia esmalte dental</p> <p>Deficiencia de vitamina K</p> <p>Hipertransaminasemia</p> <p>Trombocitosis</p> <p>Artralgia/Artropatía</p> <p>Polineuropatía</p> <p>Ataxia</p> <p>Epilepsia</p> <p>Infertilidad</p> <p>Abortos</p> <p>Ansiedad</p> <p>Depresión</p> <p>Queratosis Folicular</p> <p>Alopecia</p>	<p>Definitivas</p> <p>Dermatitis Herpetiforme</p> <p>Deficiencia de IgA</p> <p>Diabetes Mellitus tipo 1</p> <p>Enfermedad Tiroidea Autoinmune</p> <p>Síndrome de Sjögren</p> <p>Colitis Microscópica</p> <p>Artritis Reumatoide</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Nefropatía por IgA</p> <p>Posibles</p> <p>Cardiopatía Congénita</p> <p>Pericarditis Recurrente</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Fibrosis Quística</p> <p>Alveolitis Fibrosante</p> <p>Hemosiderosis Pulmonar</p> <p>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</p> <p>Cirrosis Biliar Primaria</p> <p>Enfermedad de Addison</p> <p>Lupus Eritematoso Generalizado</p> <p>Vasculitis</p> <p>Polimiositis</p> <p>Miastenia Gravis</p> <p>Esquizofrenia</p>	<p>Esprue Refractario</p> <p>Enteropatía asociada a linfoma de células T</p> <p>Carcinoma de orofaringe, esófago e intestino delgado</p> <p>Yeyunoileítis ulcerativa</p> <p>Esprue Colagenoso</p>

La prevalencia de anemia por deficiencia de hierro varía de 3 a 5%. Por otro lado, 3% de los pacientes con anemia por deficiencia de hierro en los Estados Unidos tienen EC. Se ha demostrado que la dieta libre de gluten reestablece los niveles de hierro y cura la anemia.

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis caracterizada por lesiones papulovesiculares muy pruriginosas que se presentan de manera simétrica sobre las superficies extensoras de extremidades superiores e inferiores, así como en glúteos, tronco, cuello y piel cabelluda. El diagnóstico requiere de estudios de inmunofluorescencia que demuestren depósitos granulares de IgA en un área de piel de apariencia normal². La DH es considerada como EC de la piel. Existe una fuerte asociación entre la DH con los tipos atípico y silente, ya que en casos de DH pueden encontrarse cambios inflamatorios en el intestino delgado en ausencia de datos clínicos. La DH es inducida por sensibilidad al gluten y comparte las mismas características genéticas,

etiológicas y patológicas con las otras variedades de EC. Pueden ocurrir remisiones espontáneas en 10 a 15% de los pacientes con dieta regular. La DH aumenta el riesgo de linfoma no Hodgkin, y éste persiste a pesar de una dieta sin gluten. Otras enfermedades dermatológicas que pueden asociarse con EC son dermatosis bulosa de IgA lineal, alopecia areata y psoriasis.

Las aftas constituyen el síntoma inicial en 10 a 40% de los pacientes con EC no tratada. La estomatitis aftosa afecta al 20% de la población general, pero la presencia de aftas recurrentes deben alertar al médico sobre la posibilidad de EC.¹

Las complicaciones neurológicas ocurren en 6 a 10% de los pacientes^{1,13}. Se ha encontrado una alta frecuencia de anticuerpos antigliadina (57%) en pacientes con alteraciones neurológicas de origen desconocido. Las alteraciones neurológicas pueden ser resultado de deficiencias de vitaminas (B12, E, D, folato, piridoxina) o de actividad autoinmune contra antígenos neurales¹.

Se ha encontrado EC hasta en 1.5% de enfermos con padecimientos crónicos del hígado. Elevaciones leves a moderadas de transaminasas se han descrito en 15 a 55% de pacientes con EC, y se han detectado en 10% de personas con transaminasemia inexplicable. El nivel de las transaminasas se ha normalizado con una dieta libre de gluten. La etiología de la transaminasemia es desconocida. Se ha encontrado EC en 3 a 7% de los pacientes con cirrosis biliar primaria, 4 a 5 % de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 y 7 a 10% de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2¹.

Se ha sugerido que los estrógenos endógenos protegen de la pérdida ósea asociada con EC, ya que los hombres se afectan de manera más grave que las mujeres. La etiopatogenia de la osteoporosis es multifactorial y no se ha comprendido por completo, se cree que la absorción deficiente de calcio y vitamina D, además de los niveles altos de citocinas inflamatorias son las principales causas¹. Se ha reportado hasta en 70% de los sujetos con EC no tratada y la frecuencia

de la osteopenia aumenta conforme la edad del diagnóstico. La osteopenia es menos común en pacientes con EC silente, y su prevalencia varía de 27 a 40%³.

La EC se encuentra en 2 a 5% de los pacientes con diabetes mellitus insulina dependiente o enfermedad tiroidea autoinmune. Mientras que la frecuencia de diabetes mellitus insulino dependiente en EC es 1 a 7%. Se asume que 4% de los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente tienen EC concomitante. Aproximadamente 5% de los pacientes con EC presentan hipertiroidismo o hipotiroidismo¹.

El esprue refractario (ER), también conocido como esprue celiaco inclasificable o intratable es definido como una malabsorción grave o atrofia de vellosidades del intestino delgado similar a EC sin mejoría inicial o secundaria después de 6 meses de dieta libre de gluten³. La causa más común es la falta de apego a la dieta. La prevalencia de esta condición en la población con EC es de 7-8%. El ER se asocia a complicaciones poco comunes como úlceras intestinales y esprue colagenoso, además, se considera un estado prelinfomatoso. No existe un consenso sobre el tratamiento de estos pacientes. El uso de inmunosupresores puede ser beneficioso en algunos casos. El pronóstico es malo y la mortalidad asociada es muy alta, usualmente se relaciona con malabsorción grave y desnutrición¹.

La incidencia elevada de linfomas en EC, ha sido atribuida tradicionalmente a un tipo de linfoma de células T muy agresivo, denominado linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía. Sin embargo, estudios recientes sugieren que dicho linfoma es poco común, incluso en personas con EC¹. En un estudio italiano se sugiere que pacientes con EC tienen un riesgo de 3.1 veces sobre la población de padecer linfoma no Hodgkin. Un estudio europeo mostró que los linfomas intestinales de células T, especialmente el linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía, son muy característicos de EC, pero no específicos³. En un estudio sueco con

seguimiento de pacientes con EC o DH durante 10 años concluyó que una dieta libre de gluten durante 5 años reduce el riesgo de cáncer al de la población general.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Existen alteraciones hematológicas inespecíficas que permiten sospechar el diagnóstico de EC como anemia, trombocitopenia y leucopenia. Otra alteración puede ser una coagulopatía ocasionada por deficiencia de vitamina K. En los enfermos sin tratamiento, se observan frecuentemente niveles bajos de hierro, calcio, folatos y vitamina D. Se encuentran alteraciones en las enzimas hepáticas, particularmente aminotransferasas, hasta en 40% y se pueden observar datos sugerentes de hipoesplenismo (cuerpos de Howell-Jolly y trombocitosis) en pacientes de edad avanzada con EC no tratada².

Las nuevas técnicas de detección de anticuerpos y su aplicación como pruebas de tamizaje a la población general han cambiado radicalmente la epidemiología de EC al encontrarse una incidencia elevada de EC silente³. Los estudios serológicos más comúnmente utilizados en la práctica clínica detectan anticuerpos séricos en contra de determinados antígenos:

- Anticuerpos antigliadina IgA e IgG (AGA).
- Anticuerpos antiendomiso IgA e IgG (EMA).
- Anticuerpos antireticulina (ARA).
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA e IgG (tTGA).

La sensibilidad y especificidad de AGA IgA es 75-90% y 82-95%, respectivamente¹. Los AGA IgA son un marcador serológico útil en niños sintomáticos menores de 2 años². Mientras que la sensibilidad y especificidad de AGA IgG es 69-85% y 73-90%, respectivamente¹. Sin embargo, permiten la detección de pacientes con enfermedad celiaca y deficiencia de IgA. Los pacientes con deficiencia de IgA pueden tener AGA-IgA, EMA-IgA e tTGA-IgA negativos.

En los ochentas, Chorzelski et al describieron la producción de anticuerpos antiendomiso en pacientes con dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca⁶. Endomiso es una proteína de tejido conectivo encontrada en la matriz colágena de humanos y esófago de monos. Los anticuerpos antiendomiso pueden ser medidos en suero con el uso de inmunofluorescencia indirecta⁶. En 1997 Dieterich y colaboradores identificaron que el autoantígeno reconocido por EMA es la transglutaminasa tisular, aunque no es el único^{6,11,23,24}. El examen de EMA-IgA puede utilizar como substrato esófago de monos o cordón umbilical humano y se ha observado buena utilidad diagnóstica, con especificidad estimada de 99% y sensibilidad sobre 90%⁶. La sensibilidad y especificidad de EMA-IgG también son cercanas a 100%¹. Sin embargo, la determinación de EMA es laboriosa, poco práctica y cara, además de que requiere cierto tiempo para su realización y manos expertas^{1,5,6}. Los EMA son considerados el estándar de oro de estudios serológicos de EC. Los ARA no son usados comúnmente en la práctica clínica debido a su baja sensibilidad¹. Todo lo anterior ha llevado al desarrollo de estudios basados en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay) para la determinación de niveles de tTGA-IgA que tienen una sensibilidad y especificidad comparables a los EMA^{6,11}. Se puede utilizar transglutaminasa tisular de cobayos o recombinante humana por medio de ELISA^{2,11}. La determinación de los niveles de tTGA-IgA por ELISA es rápida, sencilla y objetiva, por lo cual, tiene claras ventajas sobre la determinación de EMA^{5,6}. Ambos exámenes han substituido el uso de anticuerpos anti gliadina, que a pesar de tener cierto uso, han demostrado menor precisión diagnóstica con una sensibilidad tan baja como 76%⁶. Actualmente, muchas instituciones están realizando determinaciones de tTGA-IgA como primer método de tamizaje^{12,24}. Después de la clonación y producción de transglutaminasa tisular humana se ha convertido en el antígeno preferido, y parece ser más sensible y específico¹¹. Sin embargo, falta una mejor estandarización

de los laboratorios sobre sus kits comerciales para la determinación cuantitativa de anticuerpos antitransglutaminasa tisular²⁵.

En un estudio realizado en Israel se concluyó que en laboratorios donde se almacenen muestras séricas negativas a EMA previamente encontradas positivas para al menos otros dos marcadores deberían ser reexaminadas para tTGA-IgA²⁶. Se realizó un estudio en Argentina que incluyó 1000 individuos sanos comparándose el tamizaje de tres niveles (anticuerpos antigliadina, anticuerpos antiendomiso y finalmente biopsia intestinal en los positivos) con tamizaje inicial con determinación de tTGA-IgA como primera línea, después anticuerpos antiendomiso en los positivos y finalmente la biopsia intestinal. Se concluyó que el segundo tamizaje es más barato y proporciona resultados más reales acerca de la prevalencia de la enfermedad celiaca que el clásico, que es el primero²⁷.

Los niveles de AGA-IgA, EMA-IgA y tTGA-IgA son indetectables en pacientes con apego estricto a una dieta libre de gluten. Las determinaciones de AGA-IgA son útiles para monitorizar el apego a la dieta debido a que son los anticuerpos más fáciles de cuantificar. Los niveles de AGA-IgA su vuelven gradualmente indetectables después de 3 a 6 meses de apego a la dieta².

No son necesarios estudios de imagen (estudio con bario, tomografía computarizada, etc.) del intestino delgado para el diagnóstico de EC, sin embargo, pueden ser útiles en evaluaciones posteriores para descartar complicaciones como linfoma o carcinoma de intestino delgado. Desde el punto de vista endoscópico, se han descrito varios marcadores sugerentes de atrofia de las vellosidades.

Una aproximación se obtiene con la endoscopia convencional y magnificación de imágenes con banda angosta, en otros casos se ha empleado la cromoendoscopia. En todo caso, tanto la magnificación como la cromoendoscopia sirven para guiar la toma de una biopsia de mucosa que hasta ahora se sigue considerando el estándar ideal de diagnóstico^{2,11,12,28}.

TABLA 4. Diagnóstico de Enfermedad Celiaca¹

Estudio	Ensayo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentario
Serología				
Antigliadina IgA (AGA)	ELISA	75 – 90	82 – 95	Útil en niños y monitorizar dieta
Antigliadina IgG (AGA)	ELISA	69 – 85	73 – 90	Útil en deficiencia IgA
Anticuerpos antireticulina	IF	Baja	75 – 95	Obsoleto
Antiendomisio IgA (EMA)	IFI	90 – 98	~ 100	Estándar de oro
Antitransglutaminasa tisular IgA (tTGA)	ELISA	95 – 98	95 – 99	Más barato y más sencillo que EMA
Endoscopia				
Endoscopia convencional		60	100	Buena especificidad pero sensibilidad baja e inconsistente
Endoscopia magnificada		85 – 95	NA	Muy buena sensibilidad, especificidad no reportada
Endoscopia capsular		100	100	Excelente sensibilidad y especificidad, podría convertirse en el estándar de oro
Radiología		Baja	Baja	No necesario para el diagnóstico

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial radiográfico y endoscópico incluye esprue tropical, enteropatía por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), enteropatía por radiación y enfermedad de injerto contra el huésped. Algunas causas de diarrea crónica similar a EC son colitis microscópica, enfermedad de Whipple, giardiasis, enteritis viral, enfermedad de Crohn de intestino delgado, insuficiencia pancreática exócrina, intolerancia a lactosa o fructuosa y síndrome de intestino irritable^{1,4}.

TRATAMIENTO

El único tratamiento aceptado para EC es una dieta libre de gluten de por vida^{1,12}. Los pacientes deben omitir todos los cereales que contienen porcentajes altos de prolaminas como trigo, cebada y centeno. La recuperación histológica con una dieta libre de gluten es usualmente lenta y puede ser incompleta hasta en 10% de los pacientes. En un estudio longitudinal se detectó una recuperación histológica en 85% de los pacientes durante los primeros 5 años de seguimiento y en 88% después de 15 años de seguimiento. La respuesta era mucho más alta en niños, con una recuperación histológica en 95% a los 2 años y 100% con un seguimiento más prolongado¹. Un estudio de 215 pacientes realizado en Iowa confirmó los beneficios con una dieta libre de gluten, al disminuir todos los síntomas gastrointestinales en los pacientes después de seguir la dieta (lo más notorio fue la disminución de dolor abdominal de 79 a 3%)¹². La vigilancia de pacientes con EC con una dieta libre de gluten debe incluir valoración nutricionales y de apego¹. Todos los pacientes con EC de reciente diagnóstico con datos evidentes de malabsorción, deben recibir inicialmente un multivitamínico y suplementos apropiados para corregir deficiencia de hierro o folatos. Los pacientes con esteatorrea, hipocalcemia u osteopenia deberán recibir suplementos orales de calcio y vitamina D. Los sujetos con datos de hipoesplenismo deberían recibir antibióticos profilácticos antes de someterse a procedimientos invasivos y podrían beneficiarse con la inmunización contra neumococo². Los productos de avena pueden estar contaminados con pequeñas cantidades de trigo. Por consecuencia, la avena debe evitarse en todos los pacientes con EC. Después, pueden comer un máximo de 2 onzas diarias de avena proveniente de una fuente fidedigna y continuar si no presentan síntomas relacionados. Inicialmente deben evitarse los productos lácteos debido a que los pacientes sin tratamiento suelen presentar deficiencia de lactasa. El consumo se permite después de 6 meses de tratamiento, si es que no presenta síntomas asociados². Las guías de EC recomiendan monitorizar los tTGA IgA después de 6 meses de

una dieta libre de gluten como una evaluación del cumplimiento de dicha dieta. La determinación de AGA se recomienda en aquellos que permanecen sintomáticos. La administración de esteroides se debe considerar en las siguientes situaciones clínicas: 1) incapacidad de un paciente para tolerar una dieta libre de gluten mientras su enfermedad empeora, 2) EC complicada con yeyunoileítis ulcerada, 3) empeoramiento de la enfermedad a pesar de apego a dieta libre de gluten y leche, y 4) esprue refractario¹.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones usualmente se desarrollan después de muchos años de padecer la enfermedad y predominan en adultos. Las complicaciones más comunes son dermatitis herpetiforme, neuropatía periférica, enfermedad osteopénica, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus, infertilidad, esprue refractario, miocarditis autoinmune, linfoma y adenocarcinoma gastrointestinal¹.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la EC está estrechamente relacionado al diagnóstico oportuno; en aquellos pacientes con diagnóstico temprano, se puede anticipar un pronóstico favorable. En contraste, un retraso en la detección puede llevar a daño irreversible como neuropatías o enfermedad osteopénica. El mayor riesgo para ciertas neoplasias, especialmente linfomas, se ha asociado a una alta morbimortalidad y pronóstico pobre. Se han reportado remisiones espontáneas en adolescentes, pero la remisión consiste en síntomas más que en la propia enfermedad¹.

JUSTIFICACIÓN

Existe poca información acerca de la enfermedad celiaca en México. Hay descripciones de casos y grupos de enfermos pero la búsqueda intencional, tanto en población abierta como en la de riesgo alto no se ha realizado. Por otro lado, existe información contrastante en cuanto a la frecuencia de anticuerpos específicos en población general. En este trabajo nos planteamos como objetivo aclarar este aspecto analizando anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular en una muestra amplia de personas aparentemente sanas.

HIPÓTESIS

La prevalencia de tTGA-IgA es similar a la estimada en estudios previos en México.

UTILIDAD

Este estudio nos permitirá conocer la prevalencia de tTGA-IgA en donadores sanos del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, lo cual nos puede ayudar para saber si en México la EC podría ser tan frecuente como en otras partes del mundo.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular en donadores de sangre que acudieron a centros de atención de tercer nivel de la Ciudad de México y al Hospital General Regional de San Pedro Pochutla, Oaxaca, y analizar si la prevalencia varía de acuerdo al centro de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Transversal Descriptivo.

POBLACIÓN ESTUDIADA

Se obtuvieron 5,468 sueros de personas que acudieron de manera consecutiva al banco de sangre de diferentes instituciones y que fueron concentrados en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. Las instituciones participantes fueron el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Hospital Infantil de México (HIM), Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) y el Hospital General Regional de San Pedro Pochutla, Oaxaca (HGRSPP). Los criterios de inclusión son los propios del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.

RECURSOS MATERIALES

Kits comerciales para ELISA tTGA-IgA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany).

Kits comerciales para EMA IgA/IgG (The Binding Site, Birmingham, UK).

ENSAYO

La detección de anticuerpos antitransglutaminasa se hizo con un inmunoensayo enzimático cuantitativo tTGA, (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany). Esta prueba tiene una capacidad de detección de 1.0 U/mL y se considera positiva cuando es igual o mayor de 10.0 U/mL. Los sueros positivos fueron evaluados para anticuerpos antiendomiso IgA e IgG con un kit comercial (The Binding Site, Birmingham, UK) que emplea inmunofluorescencia indirecta usando tejido esofágico de mono como sustrato. Los sueros se diluyeron a 1:2.5 (dilución de tamizaje) en

PBS. Se reportó como positivo un patrón reticular en la muscular de la mucosa. Los sueros que mostraron fluorescencia en el estudio inicial se revisaron realizando diluciones seriadas. Las muestras se analizaron a 400 x (Axioscop II, Carl Zeiss). Todas fueron revisadas por 2 observadores independientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo mostrando frecuencias absolutas y relativas. Se calculó prevalencia total y por centro.

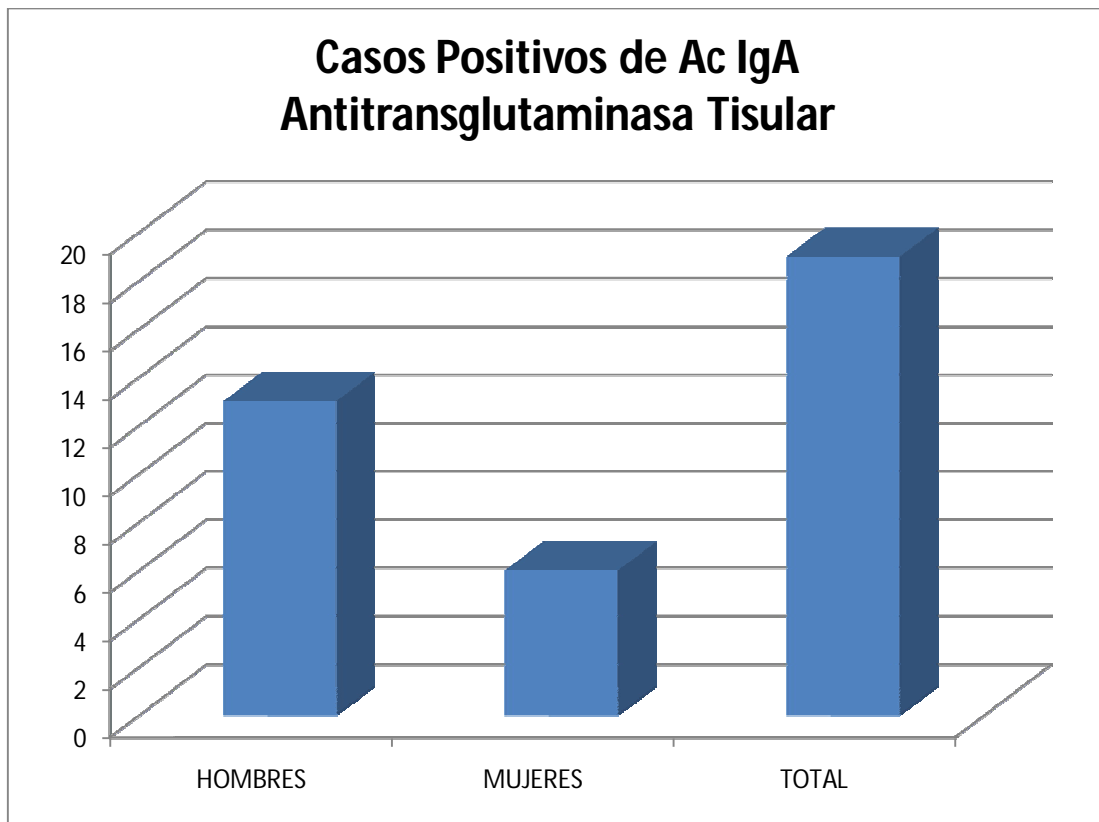
RESULTADOS

De los 5468 sueros obtenidos, 4009 fueron de hombres y 1459 de mujeres. Las características generales se muestran en la tabla 5. En 19 casos se encontraron anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA positivos. Trece fueron hombres y seis mujeres. Los títulos variaron de 10.4 a 304 U/mL, con una mediana de 23.7 U/mL y una media de 54.4. La prevalencia global fue de 0.34% y varió de acuerdo al centro, fue de 0.56% en el INER, 0.37% en el INR, 0.32% en el INCMNSZ y de 0.18% en el HIM.

TABLA 5. Características Generales de Sueros Obtenidos.

	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
PREVALENCIA	13/4009 (0.32%)	6/1459 (0.41%)	19/5468 (0.34%)

GRÁFICA 1. Prevalencia de Anticuerpos IgA Antitransglutaminasa Tisular Total y por Sexo

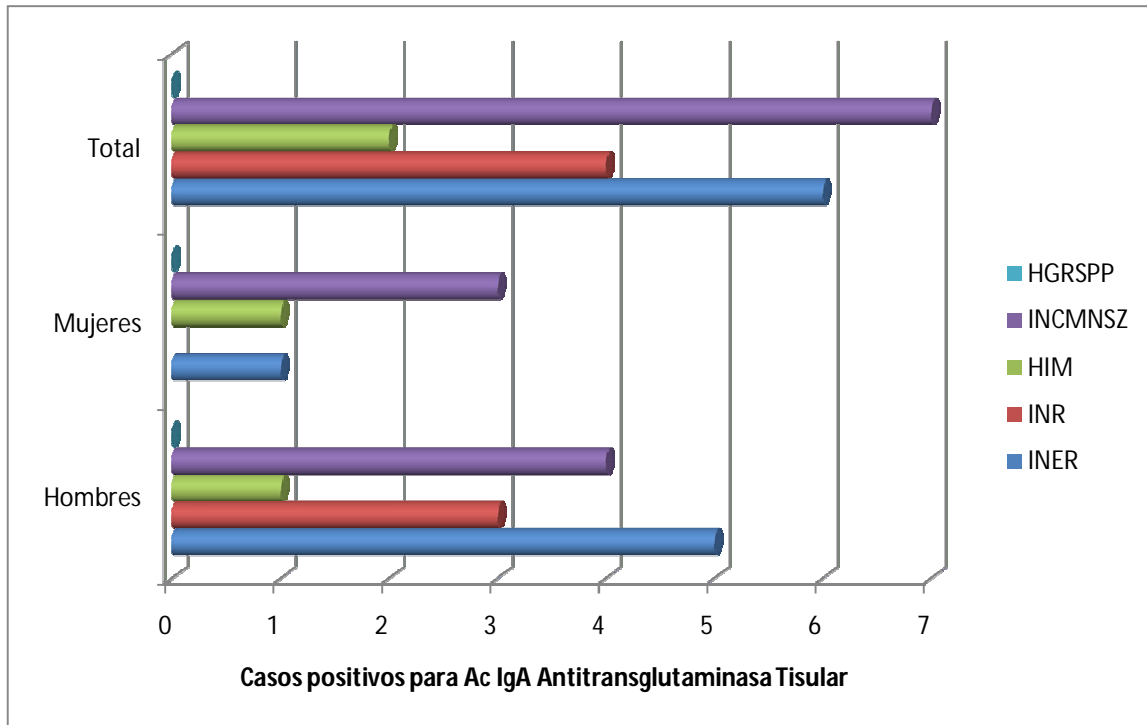


En la tabla 6 se muestran las prevalencias por sitio de origen y por sexo.

TABLA 6. Prevalencia por Sitio de Origen y Sexo.

SEDE	MASCULINO N (%)	FEMENINO N (%)	TOTAL
INER	5/824 (0.60%)	1/229 (0.43%)	6/1053 (0.56%)
INR	3/776 (0.38%)	1/277 (0.36%)	4/1053 (0.37%)
HIM	1/780 (0.12%)	1/273 (0.36%)	2/1053 (0.18%)
INCMNSZ	4/1537 (0.26%)	3/649 (0.46%)	7/2186 (0.32%)
HGRSPP	0/92	0/31	0/123

GRÁFICA 2. Prevalencia de Anticuerpos IgA Antitransglutaminasa Tisular Total, por Sitio de Origen y Sexo



Observamos una tendencia ligeramente superior en la población de mujeres para casi todas las sedes. Los anticuerpos antiendomiso IgA/IgG fueron positivos en sólo 2 casos, ambas mujeres, una del INER y otra del INCMNSZ. La prevalencia de anticuerpos antiendomiso IgA/IgG en los sueros con anticuerpos antitransglutaminasa tisular fue de 10.52%, mientras que fue de 0.03% en la población total.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, encontramos una prevalencia menor a la reportada en otros países y en otros estudios mexicanos. Las diferencias pueden ser explicadas por las distintas poblaciones evaluadas. Además, se sabe que los donadores de sangre son un grupo de adultos y no pueden ser considerados como muestra representativa de la población general. A diferencia de otros estudios

(realizados también en donadores de sangre), observamos mayor proporción de casos en mujeres. Esto se puede explicar porque la enfermedad celiaca es ligeramente más frecuente en mujeres. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad celiaca detectada por tamizaje de varios estudios ha sido reportada similar en hombres y mujeres²⁹.

La expansión del uso de métodos de tamizaje podría potencialmente ayudar a reducir el efecto "iceberg" de la enfermedad celiaca³⁰. La prevalencia en población general no seleccionada varía de 0.17 a 5.6% (1:658 a 1:18), cuando se determina por estudios serológicos⁵. Sin embargo, la determinación de anticuerpos antiendomiso es cara, no es apropiada como el primer paso de tamizaje y está limitada porque el resultado es subjetivo^{5, 30, 31}. La realización de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) para la detección de anticuerpos antitransglutaminasa tisular es un método más barato, objetivo y sencillo de conseguir, por lo cual, se considera mejor que la determinación de anticuerpos antiendomiso para programas de tamizaje^{5, 30}.

La enfermedad celiaca satisface los 5 criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para justificar el tamizaje de la población general. Primero, la detección clínica temprana puede ser difícil. Segundo, tiene una prevalencia global cercana a 1%, por lo cual, es una enfermedad común, que causa morbilidad importante en la población general. Tercero, los métodos de tamizaje son sensibles y específicos, como se ha demostrado en varios reportes de la literatura. Cuarto, se encuentra disponible el tratamiento (dieta libre de gluten). Finalmente, si no se diagnostica, puede incrementar el riesgo de complicaciones que ponen en peligro la vida³².

Dado que los síntomas son diversos o puede ser asintomática, sin estudios serológicos muchos casos permanecerían sin diagnóstico. Es muy importante mencionar que la enfermedad celiaca no tratada predispone a los pacientes a múltiples complicaciones. Síntomas abdominales, anemia, osteopenia y absorción deficiente pueden ser prevenidos con un diagnóstico temprano y con tratamiento muy efectivo (libre de gluten)³⁰. El riesgo de linfoma intestinal está aumentado

(50 a 100 veces mayor que la población general) en enfermedad celiaca y el tratamiento con dieta libre de gluten ha mostrado prevenir su desarrollo^{30,33}. De igual manera, la mortalidad en la enfermedad no tratada es mayor que la de la población general, lo cual no parece ser el caso en pacientes adecuadamente manejados^{29,30,33}. Una razón para la alta mortalidad es la aparición de linfoma intestinal. Este aspecto es controversial, pues algunos estudios aseguran que el riesgo global de malignidad es menor de lo que se pensaba³⁰. Otros han mostrado mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes y carencias nutricionales en sujetos con enfermedad no diagnosticada y algunos han encontrado una mayor letalidad debida a neoplasias. Aunque está bien establecido que las complicaciones pueden presentarse en ausencia de tratamiento, la historia natural de la enfermedad no diagnosticada permanece confusa.

Una limitante de nuestro estudio es que no realizamos biopsia duodenal para confirmar que los pacientes con serología positiva tuvieran diagnóstico histológico de enfermedad celiaca. Además, la positividad de los anticuerpos antiendomiso no fue idéntica con la de los anticuerpos tTGA-IgA, lo cual, puede estar en relación con el tipo de kit utilizado para cada prueba o por el tiempo de almacenamiento de los sueros.

El impacto a largo plazo de la dieta en la calidad de vida en pacientes aparentemente asintomáticos debe ser objeto de más estudios^{9,30,32}. Una preocupación adicional es el pobre apego a largo plazo, incluso en pacientes sintomáticos. El pobre apego en sujetos identificados por tamizaje puede poner en peligro las ventajas del tamizaje a la población general³⁴.

CONCLUSIONES

Antes de establecer tamizaje para enfermedad celiaca fuera de ensayos clínicos, es necesario realizar estudios que avalen el costo-beneficio. Además, se deben evaluar el apego a la dieta y la calidad de vida antes y después de una dieta libre de gluten. En conclusión, la justificación para realizar tamizaje de la población general para detección de enfermedad celiaca dependerá de resultados de estudios costo-beneficio.

Dado que la enfermedad es poco diagnosticada, los médicos deben estar conscientes del cuadro clínico, tener un alto índice de sospecha y un bajo umbral para solicitar estudios serológicos. La determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular ofrece un medio objetivo para detectar enfermedad celiaca de manera temprana, cuando es clínicamente silenciosa.

REFERENCIAS

- ¹ Chand N y Mihas AA. Celiac Disease: Current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:3-14.
- ² Farrell RJ y Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med*, 2002;346:180-188.
- ³ Cerf-Bensussan N, et al. Coeliac Disease: An update on facts and questions based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003;37:412-421.
- ⁴ Holtmeier W y Caspany WF. Celiac Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:3.
- ⁵ Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac Disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:697-700.
- ⁶ Van Heel DA y West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037-1046.
- ⁷ Shamir R, et al. The Use of a Single Serological Marker Underestimates the Prevalence of Celiac Disease in Israel: A study of Blood Donors. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97:2589-2594.
- ⁸ Collin P, et al. Diagnosis of Celiac Disease in Clinical Practice: Physician's Alertness to the Condition Essential. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2007; 41(2):152-156.
- ⁹ Mäki M, et al. Prevalence of Celiac Disease Among Children in Finland. *N Engl J Med*, 2003;348:2517-2524.
- ¹⁰ Tatar G, et al. Screening of Tissue Transglutaminase Antibody in Healthy Blood Donors for Celiac Disease Screening in the Turkish Population. *Dig Dis Sci*, 2004;48:1479-1484.
- ¹¹ Horvath K y Hill ID. Anti-Tissue Transglutaminase Antibody as the first line screening for Celiac Disease: Good-Bye Antigliadin Tests?. *American Journal of Gastroenterology*, 2002;97(11):2702-2704.
- ¹² Robins G y Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:152-161.
- ¹³ Jennings J y Howdle PD. New developments in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:118-129.
- ¹⁴ American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac Sprue. *Gastroenterology*, 2001;120:1522-1525.
- ¹⁵ Berti I, et al. Prevalence of Celiac Disease Among Risk Groups and the General Population in USA. *Gastroenterology*, 2000; 118(4):3817.
- ¹⁶ Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The Prevalence of Celiac Disease in Average-Risk and At-Risk Western European Populations: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67.

- ¹⁷ Fasano A, Berti I, Geraduzzi T, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292.
- ¹⁸ Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689.
- ¹⁹ Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:747–750.
- ²⁰ Melo SBC, et al. Prevalence and Demographic Characteristics of Celiac Disease among Blood Donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Digestive Diseases and Science*, 2006;51(5):1020-1025.
- ²¹ Gomez JC, Selvaggio G, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: Screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700.
- ²² Valcarce-Leon JA et al. Seroprevalence of IgA Antibodies to Tissue Transglutaminase in a University-Based Population Study in Mexico City. *Am J Gastroenterol*, 2005;100(Suppl 7):S96.
- ²³ Dieterich, et al. Autoantibodies to Tissue Transglutaminase as Predictors of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 1998;115:1317-1321.
- ²⁴ Sblattero D, et al. Human Recombinant Tissue Transglutaminase ELISA: An Innovative Diagnostic Assay for Celiac Disease. *Am J Gastroenterology*, 2000;95:1253-1257.
- ²⁵ Sugai E, et al. Tissue Transglutaminase Antibodies in Celiac Disease: Assessment of a Commercial Kit. *Am J Gastroenterol*, 2000;95:2318-2322.
- ²⁶ Wengrover D, et al. Should stored serum of patients previously tested for celiac disease serology be retested for transglutaminase antibodies?. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2006;40(9):806-808.
- ²⁷ Gomez JC, et al. Value of a Screening Algorithm for Celiac Disease Using Tissue Transglutaminase Antibodies as First Level in Population Based Study. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:2785-2790.
- ²⁸ Jones R, Robins G y Howdle P. Advances in Celiac Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2006;22(2):117-123.
- ²⁹ Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology*, 2009.
- ³⁰ Collin P. Should Adults Be Screened for Celiac Disease? What Are the Benefits and Harms of Screening?. *Gastroenterology* 2005;128:S104–S108.
- ³¹ Tesei N, Sugai E, Smecuol E, et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1415–1423.

- ³² Fasano A. Celiac Disease — How to Handle a Clinical Chameleon. *N Engl J Med* 2003;348;25:2568-2569.
- ³³ Rashtak S y Murray JA. Celiac Disease in the Elderly. *Gastroenterol Clin N Am* 38 (2009) 433–446.
- ³⁴ Meensel BV. Diagnostic Accuracy of Ten Second-Generation (Human) Tissue Transglutaminase Antibody Assays in Celiac Disease. *Clinical Chemistry* 2004;50,11:2125–2135.
- ³⁵ Dieterich, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*, 1997;3:797-801.
- ³⁶ Biagi F, et al. Tissue Transglutaminase Antibodies in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*, 1994;94:2187-2192.
- ³⁷ Katnoff MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977.
- ³⁸ Sher KS, Frase RC, Wicks AC, et al. High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological Study in the South Asian and European populations of Leicestershire. *Digestion* 1993;54:178.
- ³⁹ Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1454.
- ⁴⁰ Greco L y Percopo S. The coeliac disease task force “Free from Gluten”; “Improved knowledge to cure coeliac disease”. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:25.
- ⁴¹ Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, et al. Preliminary results from follow-up of a large scale population survey of antibodies to gliadin, reticulin and endomysium. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:61.
- ⁴² Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29.
- ⁴³ Godzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:36.
- ⁴⁴ Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89:512–515.
- ⁴⁵ Not T, Horvath K, Hill ID, et al. Celiac disease risk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494.
- ⁴⁶ Green P y Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
- ⁴⁷ McManus R y Kelleher D. Celiac Disease – The Villain Unmasked?. *N Engl J Med* 2003;348:2573-74.

⁴⁸ Baudon JJ, et al. Diagnosing Celiac Disease. A Comparison of Human Tissue Transglutaminase Antibodies With Antigliadin and Antiendomysium Antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:584-588.

⁴⁹ Vivas S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009 October 14; 15(38): 4775-4780.

⁵⁰ Vilppula A, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: A population-based study. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:49.

⁵¹ Lewis NR y Scott BB. 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: 47–54.

⁵² Reeves G, Squance ML, Duggan AE, et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:493-501.