

Cribado de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo

F. Fernández-Bañares, M. Esteve-Comas y M. Rosinach

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona. España.

RESUMEN

Diversos estudios epidemiológicos muestran que la enfermedad celíaca con manifestaciones extraintestinales es 15 veces más frecuente que la que se presenta con síntomas intestinales. Hace ya años que se propuso el «modelo del iceberg» para explicar la epidemiología de la enfermedad celíaca. Por un lado, hay un número cuantificable de pacientes que son correctamente diagnosticados porque presentan síntomas sugestivos y forman la parte visible del iceberg. Sin embargo, diversos estudios, que emplean técnicas de cribado mediante serología, demuestran que por cada paciente diagnosticado, hay una media de 5-10 casos que no lo estaban. Estos casos forman la parte sumergida del iceberg (enfermedad celíaca monosintomática o silenciosa). La estrategia más aceptada para investigar la porción sumergida del «iceberg celíaco» es el cribado de grupos de riesgo reconocidos, mediante un proceso de búsqueda sistemática de enfermedad celíaca.

SCREENING FOR CELIAC DISEASE IN HIGH RISK GROUPS

Several epidemiological studies show that celiac disease with extraintestinal manifestations is 15 times more frequent than celiac disease with intestinal symptoms. Fifteen years ago the iceberg model was proposed to explain the epidemiology of this disease. On the one hand, there are a quantifiable number of patients who are correctly diagnosed since they have symptoms suggestive of this disease and who form the visible part of the iceberg. However, several studies using screening serology demonstrate that for each patient diagnosed, there is a mean of 5-10 patients without a diagnosis. These patients form the submerged part of the iceberg (monosymptomatic or silent celiac disease). The most widely

accepted strategy to investigate the submerged part of the “celiac iceberg” is screening of known risk groups through a systematic search for celiac disease in these groups.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una de las afecciones genéticamente determinadas más prevalentes en la población occidental. Se caracteriza por la aparición de una reacción inmunológica contra el intestino delgado desencadenada por el gluten de la dieta. Diferentes estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de 1 caso por cada 130-400 individuos de la población general^{1,2}. El descubrimiento y la introducción en la práctica clínica de tests serológicos sensibles y específicos (anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa tisular) ha permitido incrementar el diagnóstico de casos monosintomáticos o asintomáticos en poblaciones de riesgo bien definidas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico de EC está basado en criterios bien establecidos y que han sido revisados recientemente (ESPGAN y AGA)^{3,4}. El principal requisito es el hallazgo de la lesión de intestino delgado característica en el examen anatomopatológico. El segundo requisito es la inducción de la remisión clínica con una dieta sin gluten. Por otro lado, la desaparición de los anticuerpos séricos (antiendomisio y antitransglutaminasa), si eran positivos en el momento del diagnóstico, paralelamente a la respuesta clínica a la dieta sin gluten, es un argumento definitivo para establecer el diagnóstico de EC. Sin embargo, cuando los anticuerpos son negativos al inicio, es necesario demostrar una mejoría clara de la morfología de la mucosa en una biopsia de intestino delgado tomada entre 6 y 12 meses después del inicio de la dieta sin gluten.

El tipo de lesión histopatológica se describe según los criterios de Marsh⁵, revisados recientemente por Rostami et al⁶: las lesiones «infiltrativas» con linfocitosis intraepite-

Correspondencia: Dr. F. Fernández-Bañares.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mútua Terrassa.
Pl. Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: digestiu@mutuaterrassa.es

Recibido el 9-12-2004; aceptado para su publicación el 10-12-2004.

lial se definen como Marsh tipo I, las lesiones «infiltrativo/hiperplásicas» son definidas como Marsh II, y la «atrofia vellositaria parcial (sub)total» como Marsh III. Se asume la presencia de una linfocitosis intraepitelial cuando hay más de 25-30 linfocitos intraepiteliales por 100 células epiteliales⁷.

Es necesario excluir otras posibles causas de atrofia vellositaria o enteritis linfocítica, como infección por *Giardia lamblia*, enfermedad de Whipple, enteropatía del sida, sobrecrecimiento bacteriano, enteritis eosinofílica, linfoma intestinal, esprúe tropical, agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, amiloidosis, linfangiectasia intestinal, enteritis por radiación, hipertiroidismo, gastroenteritis infecciosa, así como causas de infiltración inflamatoria del duodeno (p. ej., duodenitis péptica)⁸.

DEFINICIONES

Dentro del concepto de enteropatía sensible al gluten se identifican hoy día los siguientes tipos^{1,8}:

1. EC típica o clásica, definida como enteropatía con atrofia vellositaria sensible al gluten con síntomas clásicos de malabsorción.
2. EC atípica, definida como enteropatía con atrofia vellositaria sensible al gluten con manifestaciones atípicas, en general extraintestinales (estatura baja, anemia ferropénica, osteopenia, infertilidad, etc.).
3. EC silenciosa, definida como enteropatía con atrofia vellositaria sensible al gluten sin síntomas, detectada en un programa de cribado de grupos de riesgo (familiares de primer grado, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, déficit de IgA, etc.).
4. EC latente/potencial, definida como enteropatía sin atrofia vellositaria sensible al gluten, con o sin síntomas, que se presenta habitualmente en forma de enteritis linfocitaria.
5. EC refractaria, definida como la falta de respuesta a 6 meses de dieta sin gluten y que se manifiesta en forma de atrofia grave y que puede evolucionar a linfoma intestinal.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD CELÍACA

Los genes que predisponen a presentar EC son en parte conocidos. En las poblaciones europeas de origen caucásico, alrededor del 90% de los pacientes celíacos son portadores de los alelos HLA-DQA1*05-DQB1*02 que codifican el heterodímero HLA-DQ2, mientras que este gen se presenta en la población general en un 20-30% de los sujetos^{9,10}. El resto de pacientes celíacos presentan HLA-DQ8 (codificado por DQA1*03-DQB1*0302), y únicamente un porcentaje muy pequeño de pacientes (menos del 1-2%) pueden expresar otros genes o tan sólo un alelo de los dos que conforman el haplotipo HLA-DQ2^{9,10}. Por tanto, la ausencia de tanto HLA-DQ2 como HLA-DQ8 hace que la probabilidad de presentar EC sea prácticamente nula.

Los familiares de primer grado de pacientes con EC y HLA-DQ2 positivo presentan este gen de predisposición en un 60% de los casos y, de éstos, un 5% presentan EC con atrofia vellositaria¹¹. Otros grupos de riesgo no están tan bien estudiados, si bien se sabe que cerca del 6% de los pacientes con síndrome de Down presenta EC y que también alrededor del 7-8% de los casos con diabetes mellitus tipo I presenta esta enfermedad¹¹.

EL «ICEBERG CELÍACO»

Diversos estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo muestran que la EC con manifestaciones extraintestinales es 15 veces más frecuente que la EC con síntomas intestinales¹. Esto hace que el diagnóstico de la enfermedad sea siempre un reto para el médico, ya que las manifestaciones extraintestinales de la EC son múltiples. Hace ya años que se propuso el modelo del iceberg para explicar la epidemiología de la EC (fig. 1)¹². Por un lado, hay un número cuantificable de pacientes que son correctamente diagnosticados porque presentan síntomas sugestivos o por otras razones (p. ej., historia familiar de EC). Estos casos forman la parte visible del iceberg. Sin embargo, diversos estudios que usan técnicas de cribado mediante serología demuestran que por cada paciente diagnosticado de EC, hay una media de 5-10 que no lo estaban¹. Estos casos forman la parte sumergida del iceberg (EC monosintomática o silenciosa, pero con atrofia vellositaria). La dimensión de la parte sumergida varía también según la definición de la enfermedad, es decir, si los sujetos con EC latente/potencial o con enteropatía leve sensible al gluten se cuentan como individuos afectados. Este último aspecto se discutirá más adelante con detalle.

CRIBADO DE LA POBLACIÓN GENERAL

Aunque hay cierta controversia al respecto, un número importante de expertos está a favor de realizar el cribado de la población general, ya que la EC cumpliría los requisitos de los programas de cribado mundial¹: a) es una enfermedad común que causa una morbilidad considerable en la población general; b) la detección precoz es a menudo difícil desde un punto de vista clínico; c) si no se diagnostica, la enfermedad puede ocasionar complicaciones graves de manejo difícil (p. ej., infertilidad, osteoporosis, linfoma); d) hay un tratamiento efectivo, como la dieta sin gluten, y e) hay pruebas de cribado sensibles y sencillas, como los anticuerpos antitransglutaminasa. Sin embargo, el coste-efectividad del cribado de EC en la población general no ha sido demostrado. Por otro lado, hay una serie de aspectos controvertidos que necesitan clarificación. En primer lugar, el riesgo de desarrollar complicaciones se ha evaluado en pacientes diagnosticados clínicamente de EC («la punta del iceberg»), pero es desconocido en pacientes con enfermedad silenciosa, y menos en pacientes con lesiones tipo Marsh I. En ambos grupos de pacientes puede producirse un aumento de la

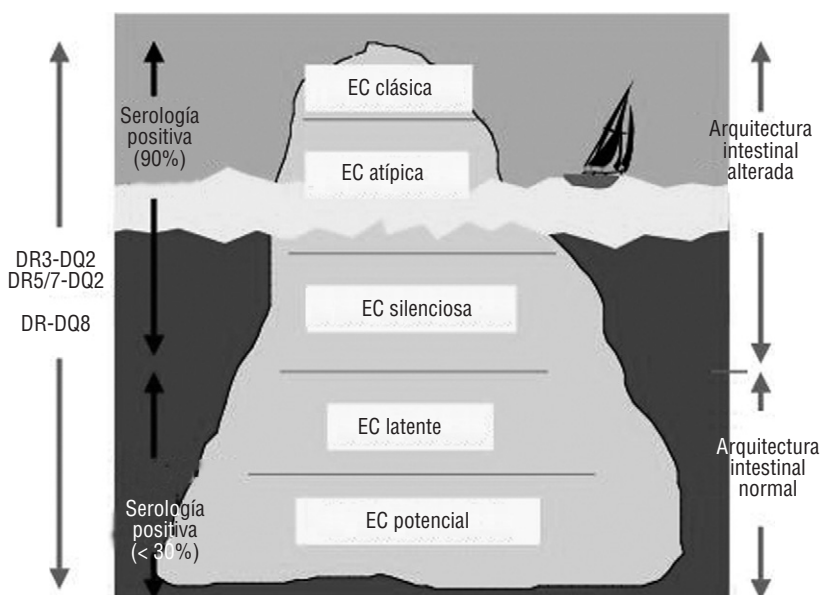


Fig. 1. Iceberg propuesto por Logan para explicar la epidemiología de la enfermedad celíaca (EC).

permeabilidad intestinal, y una estimulación persistente por algunas citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, que pueden aumentar el procesamiento de autoantígenos y aumentar el riesgo de presentar enfermedades autoinmunes. Sin embargo, estas hipótesis no han sido todavía demostradas, por lo que no se puede utilizar este argumento para decidir si el cribado de la población general es coste-efectivo.

A pesar de la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas, su valor predictivo disminuye cuando se utilizan en la población general en vez de en grupos de riesgo¹³. Por otro lado, la edad adecuada para realizar el primer cribado para la EC no está establecida y tampoco se conoce la periodicidad necesaria de repetición del cribado para descartar una EC de inicio en la edad adulta. Otra dificultad importante es motivar a las personas asintomáticas, detectadas mediante el cribado de la población, para realizar una dieta sin gluten estricta. Diversos estudios han mostrado que el cumplimiento de la dieta sin gluten es notablemente inferior cuando la EC se detecta en un programa de cribado que si ésta se diagnostica en el estudio de pacientes sintomáticos¹⁴. Por otro lado, la necesidad de realizar este tipo de dieta y las restricciones que ello comporta podría condicionar unos efectos psicológicos adversos e interferir en la calidad de vida de estos pacientes. Por todo ello, hoy día no se considera adecuado el cribado en la población general, y éste se limita a los grupos de riesgo de EC. Es necesario realizar estudios de cohortes con seguimiento a largo plazo para valorar la relación coste-efectividad del cribado en la población general y estudiar la historia natural de los sujetos asintomáticos, pero con atrofia vellositaria en la biopsia intestinal.

CRIBADO EN GRUPOS DE RIESGO DE CELIAQUÍA

La estrategia más aceptada para investigar la porción sumergida del «iceberg celíaco» es el cribado de grupos de riesgo reconocidos, mediante un proceso de búsqueda sistemática de EC. Estos grupos de riesgo están formados por los familiares de primer grado de pacientes con EC, por pacientes que presentan síntomas atípicos de la enfermedad y por los que presentan otras enfermedades asociadas con la EC (tabla I y II). Un estudio reciente realizado en una unidad de medicina primaria en el Reino Unido sugiere que esta estrategia es coste-efectiva. Mediante la investigación sistemática en todos los pacientes con anemia, fatiga, síntomas de intestino irritable, enfermedades tiroideas, diabetes mellitus tipo 1 o historia familiar de EC, se cuadruplicó el número de diagnósticos de EC durante un período de 1 año¹⁵.

La detección de EC asintomática o poco sintomática en los familiares de primer grado y en pacientes con alguna de las enfermedades que pueden asociarse con la EC (tabla II) obliga a valorar la necesidad de realizar una dieta sin gluten. Esta dieta podría beneficiar a estos individuos en los siguientes aspectos¹⁶: a) disminuir el riesgo de linfoma de células T asociado con la enteropatía; b) diagnóstico de deficiencias nutricionales no conocidas (sobre todo, osteopenia/osteoporosis por déficit de absorción de calcio); c) resolución de síntomas intestinales leves o ignorados; d) evitar otras enfermedades autoinmunes asociadas, y e) mejoría en el estado general. En este sentido, se considera indicado administrar una dieta sin gluten a los sujetos con atrofia vellositaria, aunque se hallen asintomáticos.

TABLA I. Síntomas típicos y atípicos de la enfermedad celíaca

<i>Síntomas típicos</i>
Diarrea crónica
Retraso de crecimiento
Anorexia
Distensión abdominal
Desnutrición
<i>Síntomas atípicos</i>
Secundarios a malabsorción:
Anemia ferropénica
Estatura baja
Osteopenia
Abortos de repetición
Esteatosis hepática
Dolor abdominal recurrente
Meteorismo
Cambios de conducta
Fatiga crónica
Intestino irritable
Independientes de malabsorción:
Dermatitis herpetiforme
Hipoplasia del esmalte dental
Ataxia
Alopecia
Hipertransaminemia aislada
Estomatitis aftosa recurrente
Pericarditis recurrente
Polineuropatía
Epilepsia (con o sin calcificaciones intracraneales)
Vasculitis
Infertilidad
Oligoartritis
Cáncer gastrointestinal

TABLA II. Enfermedades asociadas con la enfermedad celíaca

Posiblemente dependientes del gluten:
Diabetes mellitus tipo 1
Tiroiditis autoinmune
Hepatitis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Cirrosis biliar primaria
Miastenia gravis
Psoriasis
Enfermedad de Addison
Gastritis atrófica autoinmune
Anemia hemolítica autoinmune
Otras enfermedades autoinmunes
Independientes del gluten:
Síndrome de Down
Síndrome de Turner
Síndrome de Williams
Déficit de IgA
Enfermedades congénitas cardíacas

MÉTODOS DE CRIBADO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La introducción en la práctica clínica de tests serológicos sensibles y específicos (anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasa tisular IgA) ha facilitado el inicio de programas de evaluación sistemática que han permitido identificar un elevado porcentaje de pacientes celíacos «silenciosos». En nuestro país, en un estudio realizado en el Hospital de San Juan de Dios de Barcelona, que evaluaba la utilidad de los marcadores serológicos de EC durante un período de 15 años, se observó un aumento del porcentaje de detección de formas silenciosas de la enfermedad desde un 11% en el primer trienio a un 22% en el segundo trienio y a un 50% en los últimos 2 trienios, en

los cuales el porcentaje de detección se mantuvo estable, alcanzando una meseta¹¹. Estos resultados son coincidentes con otros similares publicados recientemente en la población adulta¹⁷, y permiten asumir que la estrategia de evaluación serológica ha identificado una parte importante de la EC real, pero que aún queda por identificar al menos el doble de pacientes diagnosticados. Por otro lado, estos estudios muestran que la EC no se halla limitada a la población pediátrica, ya que el inicio de la enfermedad puede aparecer en la edad adulta, después de años de enfermedad silenciosa.

El uso rutinario de los anticuerpos antiendomiso se halla limitado por la necesidad de utilizar esófago de una especie en peligro de extinción (como el mono) o cordón umbilical humano como sustratos para el análisis de inmunofluorescencia, la necesidad de personal experto y de protocolos de laboratorio prolongados, poca sensibilidad en niños menores de 2 años y en sujetos con déficit de IgA (ya que se detectan anticuerpos IgA), y la interpretación subjetiva de los resultados con una variabilidad inaceptable entre laboratorios (aunque la sensibilidad y la especificidad en los laboratorios especializados es superior al 95%)¹⁸. Por todo ello, se ha hecho un esfuerzo importante para desarrollar un ELISA con el fin de detectar anticuerpos antitransglutaminasa, mediante el uso de la transglutaminasa de cobaya o la recombinante humana. Estudios recientes han demostrado que los tests que usan antígeno recombinante humano tienen menos falsos positivos y falsos negativos que los que utilizan el antígeno de cobaya, con una elevada sensibilidad y especificidad, similares a las observadas con los anticuerpos antiendomiso. Sin embargo, hay diferencias entre los diferentes *kits* comerciales que utilizan el antígeno humano con respecto a la especificidad (85-100%)¹⁹. Debido a la facilidad de su uso, el potencial de automatización, la objetividad de interpretación y los requisitos de aprendizaje reducidos, hay una tendencia a utilizar el test de ELISA IgA-antitransglutaminasa humana como alternativa al test de inmunofluorescencia indirecta IgA-antiendomiso. No obstante, los tests serológicos parecen tener limitaciones para detectar a los pacientes con EC leve. Se ha sugerido que la sensibilidad de la serología depende de la gravedad de la lesión duodenal, que es del 90-100% cuando hay una atrofia vellositaria total/subtotal (Marsh IIIc y b), del 60-70% cuando la atrofia es parcial (Marsh IIIa) y del 30% cuando no hay atrofia (Marsh I y II)²⁰⁻²². En este sentido, es necesario poner en marcha otras estrategias diagnósticas que permitan profundizar en el «iceberg celíaco».

Recientemente, se ha sugerido utilizar la tipificación de los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8 para identificar a los individuos de los grupos de riesgo susceptibles de tener la enfermedad. Como ya se ha mencionado con anterioridad, la ausencia tanto del HLA-DQ2 como del HLA-DQ8 hace que la probabilidad de presentar EC sea prácticamente nula. La toma de biopsias en los individuos DQ2/DQ8 positivos permite identificar los pacientes con EC seronegativa y, por tanto, profundizar en el «iceberg celíaco». En este sentido, se detecta todo el espectro de

EC desde las lesiones tipo Marsh I hasta las Marsh III, sea o no positiva la serología de EC. La utilidad de esta estrategia debe ser demostrada en estudios de coste-efectividad en comparación con la serología en los diferentes grupos de riesgo. El coste de esta estrategia es superior a la de la serología, ya que obliga a la realización de un mayor número de biopsias intestinales, pero detecta más casos; de hecho, como ya hemos mencionado, permite detectar la práctica totalidad del espectro de EC. En cambio, la serología puede ser negativa en un número elevado de pacientes con lesiones tipo Marsh I, II y IIIa. Hasta que se hagan estos estudios comparativos, es necesario tener en cuenta estos aspectos en cada paciente con sospecha elevada de celiaquía y valorar individualmente la necesidad de realizar una biopsia intestinal.

ENFERMEDAD CELÍACA CON LESIÓN TIPO MARSH I

Algunos estudios recientes han permitido identificar a numerosos pacientes con enfermedad celíaca tipo Marsh I, es decir, que presentan enteritis linfocitaria sin atrofia vellositaria (denominada en la bibliografía EC latente/potencial o enteropatía leve sensible al gluten)²³⁻²⁷. Estos estudios están propiciando el cambio de concepto actual de enteropatía sensible al gluten tributaria de tratamiento. Esto es así porque hasta hoy día sólo se considera tributarios de tratamiento con dieta sin gluten a los pacientes con atrofia vellositaria^{3,4}. De hecho, hasta hace poco se consideraba que la enteropatía tipo Marsh I era asintomática, y que sólo era tributaria de seguimiento por el riesgo de desarrollar una atrofia vellositaria²⁸. Sin embargo, hay datos en la bibliografía en series cortas de pacientes que muestran que éstos pueden cursar con sintomatología clínica similar a la de la EC²³⁻²⁷. En un estudio reciente²⁷, que comparó la forma de presentación y las manifestaciones clínicas de la EC tipo Marsh I (enteritis linfocitaria) con la Marsh III (atrofia vellositaria), se mostró que el 80% de los pacientes con EC tipo Marsh I presentaba manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad (síntomas intestinales que podrían indicar un síndrome de intestino irritable o diarrea funcional, anemia ferropénica, osteoporosis/osteopenia, hipertransaminemia no filiada, etc.), de forma similar a los pacientes con atrofia intestinal. Cabe destacar que la clínica de los pacientes con enteritis linfocitaria mejoró con una dieta sin gluten. La serología de EC fue positiva en el 90% de los pacientes con lesión tipo Marsh III, pero sólo en el 30% de los que tenían una lesión tipo Marsh I²⁷.

Por otro lado, algunos estudios recientes han mostrado que un subgrupo de pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea o con diarrea funcional presentan celiaquía tipo Marsh I^{26,29}. En estos 2 estudios se valoraron una serie de marcadores de EC (número de linfocitos intraepiteliales, genes de predisposición de EC [HLA-DQ2], anticuerpos asociados a celiaquía en el jugo intestinal o en el sobrenadante del cultivo de biopsia duodenal). En ambos estudios alrededor de un 35% de los pacientes fue HLA-DQ2 positivo, y entre un 13%²⁹ y un

23% (el 12,7% de los DQ2⁺)²⁶ de ellos presentaron un aumento de los linfocitos intraepiteliales compatible con una lesión tipo Marsh I. Podemos destacar que en ambos estudios ningún paciente presentó una serología de celiaquía positiva, mientras que en un estudio un 30% presentó anticuerpos en el aspirado duodenal²⁶, y en el otro 2 de los 3 pacientes con lesión tipo Marsh I tenía anticuerpos positivos en el sobrenadante del cultivo de la mucosa duodenal²⁹. En ambos estudios se observó una notable mejoría clínica tras iniciar una dieta sin gluten con negativización de los anticuerpos intestinales.

La EC tipo Marsh I es, por tanto, una enteropatía sensible al gluten leve pero con frecuencia sintomática, que es de difícil diagnóstico, dada la frecuente negatividad de la serología de EC en estos casos y el hecho de que la analítica rutinaria en sangre es, a menudo, normal. La identificación de este tipo de pacientes debería radicar en la valoración de la expresión del genotipo HLA-DQ2, la histología de la mucosa duodenal, el aumento de anticuerpos asociados con la celiaquía en el aspirado duodenal o el sobrenadante del cultivo de biopsia duodenal, y en la respuesta clínica, serológica e histológica a la dieta sin gluten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120:636-51.
2. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398-402.
3. American Gastroenterological Association medical position statement: celiac sprue. *Gastroenterology*. 2001;120:1522-5.
4. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
5. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
6. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. The relationship between antiendomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:439-42.
7. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol*. 2002;55:393-5.
8. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94.
9. Polvi A, Arranz E, Fernández-Arquero M, et al. HLA-DQ2 negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998;59:169-75.
10. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European genetics cluster on celiac disease. *Human Immunol*. 2003;64:469-77.
11. Farré C. Malaltia celíaca: marcadors serològics i de predisposició genètica, aspectes clínics i poblacions de risc [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2002.
12. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res*. 1992;2:14-24.

13. Colletti RB. The effect of prevalence on the value of serological tests for celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31 Suppl 3:11.
14. Fabiani E, Taccari LM, Rättsch IM, Di Giuseppe S, Coppa CV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr.* 2000;136:841-3.
15. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ.* 1999;318:164-7.
16. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1817-41.
17. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent disease in adults. An analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:462-4.
18. Murray JA, Herlein J, Mitros F, Goeken J. Serologic testing for celiac disease in the United States: results of a multilaboratory comparison study. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7:584-7.
19. Wong RCW, Wilson RJ, Steele RH, et al. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. *J Clin Pathol.* 2002;55:488-94.
20. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:888-94.
21. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, et al. Low prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1507-10.
22. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol.* 2000;95: 712-4.
23. Wahab PJ, Meijer JWR, Goerres MS, et al. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. *Scand J Gastroenterol.* 2002;236 Suppl 37:60-5.
24. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:13-7.
25. Picarelli A, Maiuri L, Mazzilli C, et al. Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. *Gastroenterology.* 1996;111:608-16.
26. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001;121:1329-38.
27. Esteve M, Fernández-Bañares F, Rosinach M, et al. Celiac disease: should be patients with Marsh I (lymphocytic enteritis) be treated with a gluten-free diet? *Gastroenterology.* 2004;126: 246A.
28. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology.* 2001;20:1526-40.
29. Fernández-Bañares F, Esteve M, Alsina M, Casals J, Farré C, Buzeda M, et al. Systematic assessment of the causes of watery chronic diarrhea with clinical characteristics suggesting functional disease. *Gastroenterology.* 2004;126 Suppl 2:251A.