

La enfermedad celiaca en los niños

(The celiac disease in children)

Norberto Sotelo-Cruz,* Ana María Calderón de la Barca**

RESUMEN

La enfermedad celiaca es un padecimiento autoinmune poco común, debido a la susceptibilidad de los niños a las proteínas del gluten de trigo y cereales afines como: cebada, centeno y avena. Se manifiesta con síntomas gastrointestinales que se inician al introducir estos cereales en la dieta de los niños, pues el gluten de éstos da lugar a diarrea crónica intermitente, episodios de deshidratación, dolor abdominal, distensión abdominal, hiporexia y, en algunos niños, un marcado apetito y retardo en el crecimiento, mala absorción intestinal, evacuaciones fétidas grasosas y disminución de la masa muscular, siendo ésta más notables en los glúteos. En los adolescentes y adultos, la enfermedad celiaca tiene formas atípicas y algunas veces sin enteropatía manifiesta. Mediante pruebas de diagnóstico serológico se identifican anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular. También en estudios genéticos se identifican los alelos que dan lugar a haplotipos particulares. El diagnóstico se confirma mediante biopsia del intestino delgado, que muestra atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas, como hallazgos característicos de esta enfermedad. Aquí se revisan otras particularidades clínicas con relación al manejo y tratamiento de estos enfermos, que consiste en la supresión de los cereales que contienen gluten.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, gluten, enteropatía, haplotipos, diagnóstico, niños.

SUMMARY

Celiac disease is it an autoimmune disease caused by a permanent sensibility at gluten of wheat proteins and others like proteins, contents in rye, barley and oats, is necessary a genetic susceptibility. The clinical manifestation occurs during gluten introduction in the diet and includes: chronic diarrhea, dehydration, recurrent abdominal, pain, abdominal distention, anorexia and in other patients, hyperorexia failure to thrive, intestinal malabsorption, stoll fetid, muscle wasting more evident in gluteus. In adolescents and adults the clinical manifestation are atypical, sometimes within enteropathy. The diagnostic test include; anti-gliadin antibody anti-endomysial antibody, anti-transglutaminase antibody. By genetics test there are identify alleles, which provides haplotypes through, intestinal biopsy is it possible identify different grade of histological lesions, by Marsh-Oberhuber classification until atrophy and hyperplasia of crypts. The treatment is the elimination of gluten in the diet, these provide improve of the health in the majority of patients.

Key words: Celiac disease, gluten, enteropathy, haplotypes, diagnostic, children.

La enfermedad celiaca (EC), del griego *koiliakos*, que significa intestino (o lo relativo a los intestinos), fue descrita por Areteo de Capadocia en el siglo II antes de Cristo; fue así que se conoció como connotación de un padecimiento intestinal y fue el patólogo inglés Samuel Gee quien, en 1888, describió esta enferme-

dad en los niños; sin embargo, fue en la década de los años 40 y 50, cuando Willem K. Dicke reconoció que esta enfermedad es generada por la ingesta de alimentos que contienen harina de trigo, dando lugar a malabsorción intestinal.¹ Fue así que, en México, Manuel Neimann dio a conocer la existencia de esta enfermedad en una reunión de la Sociedad Mexicana de Pediatría, en 1930, su trabajo fue publicado en la Revista Mexicana de Pediatría; en este documento, el autor hace una detallada descripción clínica y del manejo dietético de estos enfermos; este trabajo fue rescatado para los lectores en el volumen correspondiente al año 2010.²

En este país, donde el maíz es el principal cereal de consumo en la alimentación, tenemos escasas evidencias

* Maestro de Tiempo Completo, Titular A. Depto. Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Sonora.

** Coordinadora del Área de Nutrición del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Campus Hermosillo, Sonora.

que sugieran cierta predisposición para esta enfermedad, de la cual se ha considerado que la frecuencia en la población es similar a la de cualquier otra parte del mundo;³⁻⁵ hablando en términos de prevalencia, en la población se estima que esta enfermedad ocurre entre 0.5 a 1.0%.

Esta enfermedad es considerada como una enteropatía autoinmune, generada por una permanente sensibilidad a proteínas del gluten de trigo y a algunas otras proteínas afines a este cereal, como la cebada, el centeno y la avena. Con respecto a la sensibilidad en los seres humanos, para que ésta ocurra, es necesario que haya cierta predisposición genética en aquellas personas que poseen marcadores del tipo HLA-DQ2 y HLA-DQ8. La inmunogenicidad se ha atribuido a la «contaminación cruzada» del gluten de trigo con otras proteínas de los cereales, durante los procesos de producción de productos alimenticios; estos cereales guardan relación entre sí, por sus prolaminas equivalentes.

Es pertinente mencionar que el gluten de trigo es lo permite las características de la migaja del pan, de carácter esponjoso y corteza crujiente; también interviene en la característica de las pastas elaboradas con este cereal. Tal vez, lo más importante en este caso es señalar que este cereal contiene gliadinas y gluteninas, la primera de ellas es abundante en glutamina y prolina: las que tienen propiedades inmunotóxicas, especialmente la alfa gliadina y un péptido de 33 aminoácidos que es resistente a las proteasas del intestino. Tal parece que, una vez que la gliadina se encuentra en el intestino de personas susceptibles, atraviesa el epitelio y es deaminada en la lamina propia, por la transglutaminasa tisular tipo 2 (TGt-2): convirtiéndose así en el autoantígeno responsable de la enfermedad celiaca, al generar una respuesta inflamatoria tipo Th1; es así como se generan las respuestas antigénicas que dan lugar a las particularidades tisulares de los tejidos intestinales y manifestaciones gastrointestinales que caracterizan la diarrea crónica intermitente y los episodios de deshidratación, dolor abdominal, distensión abdominal, hiporexia y, en algunos niños, un marcado apetito. De esta manera, estos niños se caracterizan por tener retardo en el crecimiento, mala absorción intestinal con evacuaciones fétidas grasosas y disminución de la masa muscular (más notable en glúteos).

También es conveniente mencionar que, en adolescentes y adultos, esta enfermedad se manifiesta de manera más atípica y algunas veces sin enteropatía, con anemia ferropénica, osteoporosis, artritis, infertilidad, disfunción hepática o manifestaciones neurológicas como ataxia, polineuropatía, alteraciones de la personalidad o depresión.

Con los procedimientos endoscópicos y la posibilidad de obtener biopsias de intestino delgado, fue posible reconocer la atrofia de las vellosidades intestinales y la hiperplasia de las criptas, como hallazgos característicos de la enfermedad celiaca, permitiendo aceptar la clasificación hecha por Marsh-Oberhuber, como criterio de diagnóstico.^{6,7} Las pruebas serológicas son otro estudio de diagnóstico que se ha desarrollado para IgA e IgG de anticuerpos antigliadina (Ac-ATG), con una sensibilidad de 61 a 96% y una especificidad entre 79 y 94%, así como anticuerpos antiendomio (Ac-AEM): que si bien, son los de más alta sensibilidad (83-100%) y especificidad (95-100%); sin embargo, este procedimiento tiene la desventaja de que requiere ser procesado por inmunofluorescencia directa.

Por otro lado, los anticuerpos anti transglutaminasa tisular (Ac-ATG), con sensibilidad de 74 a 100% y especificidad de 98 a 100%, se hacen por inmunoabsorción enzimática (ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) y son más accesibles y de menor costo. En cuanto a los anticuerpos contra péptidos de gliadina deaminada IgG (DGP dual), tienen una sensibilidad de 81 a 95% y especificidad de 86 a 88%; los niños requieren mayor número de estudios de diagnóstico.^{7,8} Por otro lado, hasta ahora, desde el punto de vista genético, se han identificado los alelos DQA1*0501, DQA1*0301, DQB1*0201, DQB1*0302/3, los cuales dan lugar a los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQB8, cuya prevalencia en México es desconocida; a este respecto, en un estudio a 153 niños recién nacidos en el estado de Sonora, se identificaron estos marcadores en 28% de los casos.^{3,4,9-12}

En cuanto al tratamiento de estos niños, hasta ahora consiste en la supresión de alimentos que contengan gluten, en la dieta: con lo cual, la enfermedad remite; sin embargo, hay casos refractarios, por lo que se ha buscado, como alternativa, el desarrollo de harinas modificadas en su estructura química, para depletar los epítopes del gluten inmunogénico, el bloqueo de receptores de células epiteliales que reduzcan la permeabilidad intestinal, harinas tratadas con enzimas bloqueadoras de actividad de TGt-2 y moduladores o inhibidores de proinflamatorias.¹³⁻¹⁷

MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS

Es conveniente mencionar que en quienes son susceptibles, al ingresar la gliadina al intestino, ésta atraviesa el epitelio para ser deaminada en la lamina propia, por la transglutaminasa tisular tipo 2 (TG t-2), de esta manera, esta molécula adquiere gran inmunogenicidad y es así como las células dendríticas del intestino expre-

san en su superficie moléculas de HLA-DQ2 o DQ8, en las que se deposita la gliadina cuando son presentadas a los linfocitos TCD4+ (que poseen un receptor para el antígeno gliadínico), cuando esto sucede, se generan otras formas de comunicación molecular entre ambas células, activando un ataque inmunológico contra la transglutaminasa tisular TGt-2 (isotipo de la enzima, con notable presencia en tejido conectivo, donde forma entrecruzamientos moleculares con polímeros proteicos); por otra parte, en las personas con predisposición genética, la respuesta linfocitaria con TCD4+ más la gliadina deaminada convierten a la TGt-2 en el autoantígeno responsable de la patogenia de la enfermedad celiaca.

Al generarse la repuesta inflamatoria en el intestino, intervienen las células T, secretoras del factor de necrosis tumoral gama y otras citosinas que dan lugar a la respuesta tipo Th1, la cual conduce a una expansión clonal de actividad de células T citotóxicas, que condicionan el daño epitelial con producción de anticuerpos antigliadina y anti transglutaminasa, con los consecuentes cambios patológicos, responsables de las manifestaciones clínicas digestivas y neurológicas en los adultos.^{5,8,15,18}

En cuanto a otros factores que se piensa están involucrados en la génesis de la enfermedad celiaca, está la microbiota intestinal (como cepas de *Bacteroides fragilis*) con actividad de metal proteasas, y otras infecciones del tracto gastrointestinal que pueden provocar aumento en la permeabilidad de la mucosa, motivado por los cereales, lo que aún no se ha probado.^{8,19}

Entre otras observaciones con relación al riesgo de padecer enfermedad celiaca, se ha considerado el que los niños menores de cuatro meses reciban alimentos para bebé que contienen gluten, así como el que la madre deje de lactar a su hijo en los primeros meses de vida.²⁰

Con relación a nuestra experiencia, a este respecto es conveniente mencionar que en Sonora, no obstante el alto consumo de trigo en la familia y el destete temprano, desde hace al menos 20 años no ha habido incremento alguno en niños con diagnóstico de enfermedad celiaca.^{21,22}

PATRÓN GENÉTICO

En cuanto a las particularidades genéticas de los niños, hay ahora un marcado interés por saber qué tanto intervienen los factores genéticos como parte del diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC), lo que ha dado lugar a investigar el porqué ciertos haplotipos de HLA (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*) predominan y han sido

identificados como integrantes del locus DQ clase II, de la región HLA; así, se han considerado como las moléculas más importantes en esta enfermedad las identificadas como DQ2 y DQ8, la primera de éstas es comúnmente hallada como subtipo DQ2.5 (alelos DQ1*0501 y DQB*0201) y DQ2.2 (DQA1*0201 y DQB1*0202); la DQ8, como subtipo DQ8.1 (DQA1*0301 y DQB1*0302). Los más frecuente en adultos y niños son DQ2 (95%) y DQ8 (5%); menos del 5% de los enfermos con EC son DQ2 y DQ8 negativos, porcentaje que puede variar en diferentes países del mundo.

Actualmente hay interés en llevar a cabo estudios para identificar las variantes causales y de los locus involucrados en la susceptibilidad de esta enfermedad, que eventualmente facilitará una mejor comprensión de los mecanismos inductores en la EC.^{8,23}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como ya se mencionó, en los niños, las manifestaciones clínicas de esta enfermedad empiezan a partir de la introducción de cereales en la dieta, estas manifestaciones son predominantemente del tracto digestivo: diarrea crónica, hiporexia, distensión abdominal, evacuaciones fétidas de aspecto graso, vómito, episodios de deshidratación, reflujo gastroesofágico y los niños de dos a cinco años pueden manifestar dolor abdominal recurrente o estreñimiento; además, se han descrito otros signos, como la pérdida de peso, talla baja, disminución de la masa muscular glútea, tetania, osteopenia, hipoplasia dental, estomatitis, dermatitis herpetiforme recurrente, retardo puberal, palidez de piel y mucosas; se han distinguido las siguientes variantes clínicas: la clásica, la atípica, la asintomática, la latente y la potencial;⁸ sin embargo, dado que cada vez hay más casos atípicos que clásicos, se ha propuesto clasificar la enfermedad celiaca (EC) por sus signos y síntomas: a) gastrointestinales y b) extraintestinales.

A este respecto, la EC silente se presenta con todas las características descritas, excepto que no manifiesta síntomas ni signos que hagan sospechar de esta enfermedad. La EC latente se reconoce por la presencia de HLA (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*) de predisposición, pero sin enteropatía; pueden o no presentar anticuerpos específicos. La EC potencial se define por la presencia de anticuerpos y haplotipos compatibles, pero sin anomalías en la mucosa duodenal y puede o no presentar síntomas o enteropatías¹⁵ por gluten no celiacas; ésta se caracteriza por síntomas clínicos (gastrointestinales) similares a los de la EC, ya que los enfermos presentan títulos positivos de anticuerpos antigliadinas y negativos a los de anticuerpos antitrans-

glutaminasa, sin atrofia de las vellosidades intestinales, pero con infiltración de eosinófilos en la mucosa duodenal y la del colon; además, no tienen alergias asociadas a la IgE. En muchos casos de hipersensibilidad, los enfermos se caracterizan por tener haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, en todos estos casos, su sintomatología desaparece con una dieta sin gluten.

Clínicamente, ya está caracterizada también la EC que no responde, por lo que se considera celiaquía refractaria, ya que se define por los síntomas de malabsorción persistente, o bien, recurrente y la atrofia de vellosidades intestinales: a pesar de la dieta estricta sin gluten durante 6-12 meses.²⁴

En estudios de laboratorio se ha encontrado, hasta en 32%, que los pacientes tienen alteración de las transaminasas y se ha descrito la asociación con otros padecimientos autoinmunes, como la diabetes tipo I, la tiroiditis autoinmune, la artritis juvenil, la hepatitis crónica activa autoinmune, también la asociación con síndromes genéticos tales como el síndrome de Down, el síndrome de Turner, el síndrome de Williams y la deficiencia selectiva de IgA; en niños, también se ha encontrado que en 1% de los casos tienen manifestaciones neurológicas tales como cefalea recurrente, trastornos de atención, hipotonía, epilepsia, retardo mental y autismo, sin que en este último se pueda evidenciar tal asociación; a diferencia de lo que acontece en los adultos, donde la ataxia, la neuropatía periférica, la miopatía, la gangliopatía sensitiva, el síndrome de piernas inquietas, la rigidez e hiperlordosis lumbar, la esclerosis múltiple, la enfermedad vascular, la migraña, la ansiedad y la depresión se identifican, hoy en día, unas como secundarias a toxicidad neurológica del gluten (neurogluten) y otras clínicamente asociadas.

Dentro de los estudios clínicos de la EC, se han descrito formas tardías que se instalan de manera progresiva, en ellas es más frecuente que se manifieste anorexia, dolores articulares, estreñimiento, deficiencia de hierro, osteopenia. La enfermedad silente cursa asintomática, pero en ella se encuentran marcadores serológicos positivos y cambios histológicos; esta forma clínica se inicia en la adolescencia y se asocia más frecuentemente, en etapas posteriores de la vida, a ataxia; hay también otra forma latente en los enfermos: no manifiestan síntomas o signos, en ellos sólo se encuentran positivos los marcadores serológicos, lo que comúnmente se advierte en estudios de prevalencia acerca de esta enfermedad.

También se ha descrito que el reflujo gastroesofágico puede ser una manifestación atípica en niños, o bien, forma parte de los síntomas del tracto digestivo hasta en 8% de los casos.^{8,15,25-30}

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las pruebas serológicas son estudios esenciales para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC). Estas pruebas han evolucionado en las dos últimas décadas; también se sabe que los anticuerpos anti gliadina IgA e IgG tienen menor sensibilidad y especificidad y que éstas pueden encontrarse alteradas en otras enfermedades gastrointestinales; no obstante, son parte de las pruebas serológicas persistentemente alteradas. Por otra parte, la prueba con mayor sensibilidad es la determinación de los anticuerpos antiendomisio IgA, la cual se obtiene por inmunofluorescencia directa y requiere de células esofágicas de mono o tejido de cordón umbilical de los humanos; esta prueba es laboriosa y de mayor costo, por lo que se recomienda solicitarla en circunstancias como: en niños con un cuadro clínico característico de EC, con títulos bajos para los otros marcadores, o bien, en casos atípicos.

Desde el descubrimiento del autoantígeno de la transglutaminasa tisular, los anticuerpos antitransglutaminasa IgA han superado en uso a los Ac-AEM-A, tanto en niños como en adultos, ya que la técnica que se usa es el ensayo enzimático tipo ELISA, o bien, el radioinmunoensayo, cuyo desarrollo es más rápido, accesible, barato y con buena sensibilidad; no obstante, al igual que los anticuerpos antiendomisio, este estudio aún tiene problemas de sensibilidad en los niños menores, especialmente en los lactantes con menos de 18 meses, donde, ante la presencia de infecciones, puede dar falsos positivos, aunque en estos casos, los anticuerpos suelen estar temporalmente altos. También ha habido interés por otros estudios, como anticuerpos contra péptidos de gliadina deaminada; sin embargo, estos anticuerpos parecen tener menos sensibilidad en los niños menores de dos años que los anticuerpos Ac-AEM-A y Ac-ATG.

Recientemente se ha propuesto tomar muestras de tejido mediante el procedimiento de biopsia duodenal, para la búsqueda de Ac-ATG por elución: estudio que tiene una mayor sensibilidad, aunque no deja de ser un estudio invasivo. A este respecto, en un estudio hecho a 27 niños con EC, ocho niños mostraron anticuerpos Ac-ATG, que resultaron ser menores a la unidad; sin embargo, de ellos, cuatro tuvieron HLA positivos y dos tuvieron biopsias positivas, dos fueron menores de tres años. Por otra parte, con el interés por identificar los marcadores para la intolerancia al gluten, se han desarrollado pruebas serológicas específicas para fracciones del trigo, como son los anticuerpos para subunidades de glutenina de alto peso molecular y muy específicos, para identificar la actividad de proteínas en la respuesta inmune al gluten; sin embargo, estos estudios no se recomiendan en laboratorio de diagnóstico.^{15,30-34}

Así, la biopsia intestinal se ha considerado por mucho tiempo el estándar de oro para el diagnóstico de EC. En las recomendaciones de expertos¹⁵ se ha sugerido que en aquellos niños y adolescentes con signos y síntomas altamente sugestivos de EC y con cifras altas, más de 10 veces el valor normal, de Ac-ATG o con valores marcadamente positivos de Ac-AEM-A, se puede omitir la biopsia y empezar a tratar al paciente como «celiaco»; por otro lado, se han propuesto procedimientos de enteroscopia en aquellos pacientes en los que no hay una correlación histológica con los marcadores y los estudios clínicos de la EC, así como videocápsulas intestinales para el estudio mediante imágenes, tratando de reducir a lo mínimo la necesidad de las biopsias, esto se encuentra aún en proceso.³⁵⁻³⁹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se plantea como posibilidad, de acuerdo con los hallazgos clínicos, y se complementa con la serología positiva, los haplotipos y la biopsia intestinal; ésta última es considerada como estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC); aunque, en los últimos años hay cierta tendencia a considerar el análisis serológico, para el diagnóstico definitivo —como ya se hizo mención—, dado que se fundamenta no sólo en la presencia de anticuerpos para el antígeno endógeno, sino que se basa en particularidades relacionadas con el mecanismo patogénico de esta enfermedad. También conviene mencionar que, como apoyo diagnóstico de la EC, también se considera la respuesta clínica de los enfermos sometidos a la supresión de gluten en la dieta, al igual que la mejoría clínica observada como respuesta ante la supresión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con enfermedad celiaca (EC) consiste en evitar que haya, en la alimentación de éstos, harinas que contengan gluten, particularmente harina de trigo. Afortunadamente, los avances tecnológicos han permitido la eliminación del gluten de la harina de este cereal, de tal manera que el tratamiento es fundamentalmente dietético; así, cobra especial importancia en el manejo de estos enfermos el balance correcto de la alimentación, para evitar deficiencias en la nutrición de los enfermos, todos ellos en su etapa de crecimiento corporal. También es importante en las instituciones hospitalarias cuenten con equipos multidisciplinarios, formados por pediatras, nutriólogos y dietistas, para guiar a la familia en el correcto manejo dietético y clínico de los niños en etapas de crecimiento rápido, como en los niños en etapa escolar y en la adolescencia, especialmente en aquellos pacientes con problemas de aceptación y adherencia a la dieta, so-

bre todo en los que persisten las manifestaciones clínicas y han estado sujetos, por al menos 12 meses, a una dieta «libre de gluten» o que han tenido recaídas.

En algunos de estos niños con EC es importante considerar la posibilidad de que tengan problemas gastrointestinales que no obedecen a la dieta libre de gluten, por lo que hay que pensar que pueden tener alguna otra enfermedad gastrointestinal; también es pertinente mencionar la posibilidad de que la enfermedad esté relacionada con problemas autoinmunes, que dificultan el seguimiento de los patrones dietéticos, como en algunos casos de diabetes tipo I.

Es necesario hacer notar que hay alternativas de tratamiento para aquellos enfermos que no responden a la supresión del gluten o aquellos francamente refractarios; en éstos queda como alternativa el consumo de trigos genéticamente modificados, o bien, harinas pretratadas con lactobacilos, así como el que pueda lograrse la transamidación de la gliadina y enzimas peptídicas de gliadina; también existe la posibilidad de neutralizar los anticuerpos del gluten o que puedan haber inhibidores de la permeabilidad intestinal de transglutaminasa, inhibidores de HLA-DQ2, inmunomodulación a través de la administración intranasal de péptidos de gliadina, terapias de blanco a células inmunes, antagonistas de integrinas alfa B 47, antagonistas de interleucina 15, trasplante de médula ósea y la infusión de células mesenquimatosas.^{16,40}

Al lado de estas alternativas, es pertinente mencionar otras posibilidades terapéuticas en estudio, como son: el desarrollo de polímeros sintéticos (sulfonato hidroxietilmetilmetracrilato estireno), inmunoterapia pasiva con anticuerpos antigliadina en yema de huevo (IgY); otros investigadores estudian la posibilidad de lograr una vacuna a partir de *Lactococcus lactis*, secretores de DQ8; gliadina por restricción de los péptidos de la gliadina o la gliadina alfa recombinante por vía bucal o intranasal.

Finalmente, cabe destacar que en la enfermedad celiaca en niños y adolescentes predominan las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque puede haber ciertas similitudes con las manifestaciones celiacas en el adulto. Es de especial interés promover la lactancia materna, ya que ésta actúa como protectora, en tanto que el niño recibe como alimento la leche de su madre, de esta manera, se reduce la posibilidad de que el niño esté en contacto con el gluten.

Referencias

1. Parada A, Araya M. El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celiaca. *Rev Med Chile* 2010; 138(10): 1319-25.
2. Neimann M. La enfermedad celiaca, casos observados en México en 1930. Trabajo presentado en la reunión mensual de la Sociedad Mexicana de Pediatría. La Pediatría hace 80 años. *Rev Mex Pediatr* 2010; 77(2): 78-88.

3. Chavez-Barrera JA. Enfermedad celiaca en México. *Rev Gastroenterol Mex*; 75(Supl. 2): 238-40.
4. Ruiz-Dick KM, Sotelo-Cruz N, Calderón de la Barca AM. Tipificación de haplotipos que predisponen a enfermedad celiaca en sangre de cordón de niños sonorenses. VII Congreso y III Nacional de Ciencias Alimentarias y Biotecnología. Universidad de Sonora; Hermosillo, Sonora, México. 8-13 de Noviembre de 2010 (datos no publicados).
5. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41(3): 639-50.
6. Marsh MN. Gluten. Major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102(1): 330-54.
7. Oberhuber G, Grandisth G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10): 1185-94.
8. Newton KP, Singer SA. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol* 2012; 34(4): 479-96.
9. Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celiaca. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35(1): 46-55.
10. Aggarwal S, Lebwohl B, Green PHR. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5(1): 37-47.
11. Tomassini A, Not T, Ventura A. Ages of celiac disease: from changing environment to improve diagnostics. *World J Gastroenterol* 2011; 17(32): 335-3671.
12. Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34(4): 473-8.
13. Araya M. Mejorar el manejo de la enfermedad celiaca, un desafío urgente. *Rev Med Chile* 2006; 134(3): 361-4.
14. Calderón de la Barca AM. Enfermedad celiaca: posibilidades de prevención y tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75(Supl. 2): 185-6.
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012; 54(1): 136-59.
16. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterol* 2009; 137(6): 1912-93.
17. Stoven S, Murray JA, Marietta A. Celiac disease: advances in treatment via gluten modification. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(8): 859-62.
18. Hernández-Lahoz C, Mauri-Cpadevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L. Neurogluten: patología neurológica por intolerancia al gluten. *Rev Neurol*; 53(5): 287-300.
19. Sánchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of bacteroides fragilis in celiac disease pathogenesis. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(18): 6507-15.
20. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L et al. Epidemic of coeliac disease in swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89(2): 165-71.
21. Sotelo-Cruz N, Barragán-Ortega LF. Patrones de lactancia y ablactación en el primer año de la vida. *Rev Mex Pediatr* 1994; 61(2): 83-7.
22. Hurtado-Valenzuela JG, Sotelo-Cruz N, Williams-Lara C, García-Bojórquez MJ. Lactancia materna exclusiva. Encuesta a 400 madres en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2006; 23(1): 15-9.
23. Kumar V, Wijmenga C, Witthoff S. From genome-Wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* 2012; 34(4): 567-80.
24. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory celiac disease. *Gut* 2010; 59(4): 547-57.
25. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010. doi: 10.1155/2010/161285.
26. Khandwala H, Chibbar R, Bedi A. Celiac disease occurring in a patient with hypoparathyroidism and autoimmune thyroid disease. *South Med J* 2006; 99(3): 290-2.
27. Reza-Sali M, Rostami-Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complication in celiac disease. 2011; 11(5): 333-41.
28. Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK, Almedia RC, Almeida LM, Campos JD et al. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70(1): 28-33.
29. Farhamand F, Mir-Nasseri MM, Shahraki T, Yourdkhani F, Ghotb S, Modaresi V et al. Prevalence occult celiac disease in healthy iranian school age children. *Arch Iran Med* 2012; 15(6): 342-5.
30. Sánchez-Pérez MP, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E, García-Campos M, Mata-Rivera N, Zárate-Mondragón F. Actualidades en enfermedad celiaca(EC). *Rev Enf Infec Pediatr* 2007; 79(1): 66-73.
31. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S. Celiac disease evaluation of the diagnosis an dietary compliance in canadian children. *Pediatrics* 2005; 116(6): e754-9.
32. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Gaspardone A, Lecca PG, Di Cesare L et al. Prevalence of celiac disease and symptoms in relatives of patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(6): 567-72.
33. Kurppa K, Rasanen T, Collin P, Iltaanen S, Huhatla H, Ashorn M et al. Endomysial antibodies predict celiac disease irrespective of the titers or clinical presentation. *WJG* 2012; 18(20): 2511-6.
34. Ellis HJ, Lozano-Sánchez P, Bermudo-Redondo C, Suligoi T, Biagi F, Bianchi PI et al. Antibodies to wheat high-molecular-weight glutenin subunit in patients with celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159(4): 428-34.
35. Ratshman S, Tysk C, Eriksson S, Hultgren O, Aberg AK, Olcen P. Elution of antitransglutaminase antibodies from duodenal biopsies: a novel approach in the diagnosis of celiac disease. *APMIS* 2012; 120(8): 666-74.
36. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FHJ, Ten Kate FJW, Houwen RHJ. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac: a prospective study. *WJG* 2012; 18(32): 4399-403.
37. Kav T, Sivri B. Is enteroscopy necessary for diagnosis of celiac disease? *WJG* 2012; 18(31): 4095-101.
38. Ciaccio EJ, Tennyson C, Bhagat G, Suzanne KL. Transformation of videocapsules images to detect small bowel mucosal differences in celiac versus contro patients. *CMPB* 2012; 108(1): 28-37.
39. Bonamico M, Tahanasi E, Marianian P, Nenna R, Lara Luparia PR, Barbera C et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(5): 618-22.
40. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. *J Pediatr* 2012; 161(3): 471-5.

Correspondencia:

Dr. Norberto Sotelo Cruz

Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud,
Universidad de Sonora.

Av. Colosio y Reforma s/n, 83000,
Hermosillo, Sonora.

E-mail: nsotelo@guaymas.uson.mx;
norbertosotelo5@hotmail.com