

Anticuerpo anti-transglutaminasa tisular en adultos con enfermedad celíaca y su relación con la presencia y duración de la dieta libre de gluten

Anti-transglutaminase antibody in adults with celiac disease and their relation to the presence and duration of gluten-free diet

Silvia Ferreira¹, María Elena Chamorro², Jesús Ortíz³, María Mercedes Carpinelli¹, Vivian Giménez¹, Patricia Langjahr¹

¹ Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

² Fundación Paraguaya de Celíacos. Asunción, Paraguay.

³ Departamento de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

Recibido: 16/03/2018

Aprobado: 22/10/2018

RESUMEN

Introducción: El anticuerpo IgA anti-transglutaminasa tisular 2 (tTG2) es un marcador relevante de la enfermedad celíaca. La utilidad de la determinación de IgA anti-tTG2 está bien establecida para el diagnóstico de la patología, sin embargo su uso para el seguimiento de pacientes con dieta libre de gluten (DLG) no se encuentra del todo esclarecido. **Objetivo:** Determinar los niveles de IgA anti-tTG2 en pacientes adultos paraguayos con enfermedad celíaca y su relación con la presencia y duración de la DLG. **Materiales y métodos:** En este estudio observacional descriptivo con componente analítico, transversal, se incluyeron pacientes celíacos adultos, sin (n=23) o con (n=49) DLG. Se determinaron por ELISA los niveles séricos de IgA anti-tTG2. **Resultados:** Todos (100%) los pacientes celíacos sin DLG presentaron niveles séricos positivos de IgA anti-tTG2. Se observaron niveles séricos de IgA anti-tTG2 significativamente elevados en pacientes celíacos sin DLG en comparación con los niveles en pacientes con DLG. El 35% de los pacientes en tratamiento con DLG (promedio de duración de la dieta = 5,7 años) presentaron niveles positivos (29%) o indeterminados (6%) de IgA anti-tTG2. En relación con la duración de la DLG se observó que al aumentar el tiempo de DLG disminuyen los niveles del auto-anticuerpo ($r=-0,2963$; $p=0,0387$). Conclusiones: Los niveles de IgA anti-tTG2 se correlacionaron inversamente con la duración de la DLG. Sin embargo, niveles positivos del anticuerpo persistieron en algunos pacientes, incluso varios años después del inicio de la DLG.

Palabras clave: Enfermedad celíaca; Anticuerpos; Transglutaminasas (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

IgA anti-transglutaminase 2 (tTG2) antibody is a relevant marker in celiac disease. The utility of IgA anti-tTG2 determination is well established for the diagnosis, however their use in the follow-up of patients with gluten free diet (GFD) it is not fully established. **Objective:** To determine IgA anti-tTG2 antibody levels in adult Paraguayan celiac disease patients and its relation to the presence and duration of the GFD. **Materials and methods:** Adult celiac disease patients without (n=23) or with (n=49) GFD were included in this observational, descriptive, cross-sectional study with analytical component. IgA anti-tTG2 antibody serum levels were analyzed by ELISA. **Results:** All (100%) celiac disease patients without GFD had positive anti-tTG2 IgA. Serum levels of IgA anti-tTG2 were significantly elevated in celiac disease patients without GFD compared to levels in patients with GFD. 35% of patients treated with GFD (diet average duration = 5.7 years) had positive (29%) or indeterminate (6%) levels of IgA anti-tTG2. In terms of GFD duration we observed that while the GFD period increased, antibody levels decreased ($r=-0.2963$; $p=0.0387$). **Conclusion:** IgA anti-tTG2 antibody levels correlated inversely with the GFD duration. However, positive levels of these antibodies persisted in some patients, even several years after the onset of GFD.

Keywords: Celiac disease; Antibodies; Transglutaminases (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune del intestino delgado provocada por el consumo de gluten de la dieta en personas con susceptibilidad genética ⁽¹⁾. La prevalencia de la EC varía aproximadamente de 0,5% a 1% y es 1,5 a 2 veces más alta en mujeres que en hombres ⁽²⁻⁷⁾. La EC es considerada actualmente como una enfermedad sistémica que puede afectar a personas de cualquier edad, raza y grupo étnico ⁽⁸⁾.

La patogénesis de la EC involucra factores ambientales (principalmente el consumo de gluten) y genéticos. En un contexto de permeabilidad de la mucosa intestinal aumentada, fragmentos de gliadina del gluten no digerido pueden alcanzar la lámina propia del intestino, donde son desaminados por la enzima transglutaminasa tisular 2 (tTG2). Estos péptidos son presentados a los linfocitos T CD4⁺ induciendo su activación y proliferación, los que a su vez promueven la diferenciación de los linfocitos B productores de anticuerpos anti-gliadina (AGA) y anti-tTG2 ⁽⁹⁾.

Citar como: Ferreira S, Chamorro ME, Ortíz J, Carpinelli MM, Giménez V, Langjahr P. Anticuerpo anti-transglutaminasa tisular en adultos con enfermedad celíaca y su relación con la presencia y duración de la dieta libre de gluten. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38(3):228-33.

El diagnóstico de la EC se realiza a través de la evaluación clínica, serológica e histológica en pacientes expuestos a una dieta conteniendo gluten. Las pruebas serológicas se utilizan como el primer paso para identificar a los pacientes con sospecha de EC y pueden incluir anticuerpos IgA e IgG anti-tTG2, anticuerpos IgA anti-endomisio y anticuerpos IgA e IgG anti-péptidos de gliadina desaminados (DGP)^(10,11). La determinación de IgA anti-tTG2 es la prueba inicial de elección, ya que es altamente sensible y específica para el diagnóstico de la EC. Sin embargo, el diagnóstico aún se basa principalmente en los hallazgos encontrados en la biopsia intestinal⁽¹²⁾.

El único tratamiento para la EC consiste en mantener una estricta dieta libre de gluten (DLG), la cual permite la resolución de los síntomas y la reparación del daño intestinal, en la mayoría de los pacientes⁽¹³⁾. Una vez iniciada la DLG es importante evaluar la adherencia a la misma y la recuperación de la mucosa intestinal, para prevenir las complicaciones asociadas con la inflamación persistente⁽¹⁴⁾. Realizar biopsia intestinal para este fin en forma periódica puede resultar dificultoso, por lo que son utilizadas estrategias indirectas, tal como entrevistas a los pacientes sobre los hábitos alimenticios y evolución de los síntomas. Además, es utilizada para el seguimiento de los pacientes, la determinación de anticuerpos IgA anti-tTG2 y/o anti-DGP en forma periódica^(15,16). Sin embargo, la utilidad de IgA anti-tTG2 para el seguimiento de los pacientes con DLG no se encuentra del todo establecida^(10,15,17). Se ha reportado la disminución de los niveles de IgA anti-tTG2 una vez que los pacientes con EC inician la DLG^(18,19). En un estudio en población europea, la proporción de pacientes con niveles negativos de anticuerpos IgA anti-tTG2 observada fue de 82% y 93%, a los 1 o 5 años de iniciada la DLG, respectivamente⁽²⁰⁾.

Son escasos los estudios de la relación entre los niveles de IgA anti-tTG2 y la duración de la DLG en población latinoamericana. Sugai et al. observaron en pacientes argentinos una disminución significativa en la media de los niveles séricos de IgA anti-tTG2 a los 3 meses del inicio de la DLG⁽²¹⁾. A su vez, Nachman et al. reportaron una disminución significativa de los niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 posterior a 1 año del inicio de la DLG⁽²²⁾.

En este trabajo se evaluó los niveles de IgA anti-tTG2 en pacientes adultos con EC de la población paraguaya y se relacionó con la presencia y duración de la DLG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El presente estudio corresponde a un diseño observacional descriptivo con componente analítico,

transversal. Se incluyeron a 72 pacientes adultos (con 18 años cumplidos o mayor), de ambos sexos, provenientes de distintos centros hospitalarios, previamente diagnosticados con EC mediante serología y confirmada por biopsia intestinal. Los pacientes fueron reclutados a través de la Fundación Paraguaya de Celíacos (FUPACEL), entidad que aglutina a pacientes celíacos, y de gastroenterólogos del Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay, durante el periodo 2015-2017. De ellos, 23 eran pacientes con diagnóstico reciente, sin DLG (no tratados o con EC activa) y 49 eran pacientes con DLG (con un mínimo de 6 meses de duración de la dieta), quienes manifestaron realizar la dieta en forma correcta y recibir asesoramiento nutricional de profesionales de la FUPACEL al inicio de la misma. Todos los pacientes con EC incluidos en el estudio presentaron IgA anti-tTG2 positivo y biopsia compatible con EC (linfocitosis intraepitelial y/o atrofia de vellosidades parcial o total) al momento del diagnóstico. A todos los participantes se les realizó un cuestionario a fin de recoger información sobre sus características clínicas y demográficas. Se excluyeron pacientes menores a 18 años, con deficiencia de IgA total, cáncer o embarazo (criterios de exclusión). Se obtuvieron muestras de suero de los pacientes y se conservaron a -20 °C hasta el momento del análisis.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité Científico y de Ética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay. Se procedió a la toma de muestra en aquellos pacientes que accedieron a participar de manera voluntaria, previa entrega de hoja informativa y explicación verbal del estudio, y firmaron un consentimiento informado escrito.

Determinación de niveles de IgA anti-tTG2 e IgA total

Los niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG2 se determinaron utilizando el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) (Aeskulisa, Wendelsheim, Alemania), según las instrucciones del fabricante. Las muestras fueron diluidas empleando el factor de dilución 1:101 recomendado por el fabricante. Aquellas muestras con absorbancias fuera del rango de la curva estándar fueron diluidas de 10 a 80 veces. Los niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG2 se clasificaron en positivos (> 18 U/mL), indeterminados (12-18 U/mL) y negativos (< 12 U/mL), de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Los niveles séricos de IgA total fueron medidos utilizando inmunodifusión radial cuantitativa (Diffu-Plate, Biocentífica, Buenos Aires, Argentina).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los sujetos de estudio.

	EC sin DLG	EC con DLG
Número de participantes	23	49
Sexo, n (%)		
F	16 (69,6)	39 (79,6)
M	7 (30,4)	10 (20,4)
Edad promedio, años \pm DE	35,6 \pm 12,0	35,7 \pm 12,9
Duración de DLG, n (%)		
0,5 - 1 año	-	10 (20,4)
> 1 año	-	39 (79,6)
Síntomas previos al diagnóstico, n (%)		
Gastrointestinales†	18 (78,3)	47 (95,9)
Extraintestinales‡	17 (73,9)	34 (69,4)

EC: enfermedad celiaca, DLG: dieta libre de gluten, DE: desviación estándar

Edad mínima/máxima de pacientes celiacos: sin DLG 19/65 años y de pacientes celiacos con DLG 19/67 años.

Promedio de duración de la DLG: 5,7 años.

†diarrea, heces blandas, constipación, pérdida de peso, distensión abdominal, dolor abdominal, vómitos, náuseas, dispepsia, acidez/reflujo/gastritis.

‡caída de cabello, uñas quebradizas, defectos en el esmalte dental, aftas bucales, anemia, dermatitis, manchas blancas en la piel, infertilidad, depresión, fatiga, cefalea, ansiedad, irritabilidad, enfermedad de tiroides, deshidratación.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico utilizando el programa GraphPad Prism v6.01 (GraphPad Software Inc, CA, USA). Para establecer la distribución de las variables se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los valores de variables continuas de anticuerpos IgA anti-tTG2 se expresaron como mediana y rangos intercuartílicos (IC_{25-75%}). Para establecer si hay diferencias de variables entre 2 grupos se aplicó la prueba U de Mann-Whitney de dos colas y para el cálculo de correlaciones entre pares de variables continuas se utilizó la prueba de Spearman. En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 72 pacientes adultos con EC activa (sin DLG) o tratados (con DLG). Las características demográficas y clínicas de los pacientes celiacos se detallan en la Tabla 1. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron niveles de IgA total dentro del rango normal.

El 100% (23/23) de los pacientes celiacos sin DLG presentó niveles séricos positivos de anticuerpos IgA anti-tTG2 y el 35% (17/49) de los pacientes celiacos con DLG (promedio de duración de la dieta de 5,7 años) presentó niveles positivos e indeterminados, como se muestra en la Tabla 2.

Las medianas (IC_{25-75%}) de los niveles séricos de IgA anti-tTG2 en pacientes celiacos sin y con DLG fueron 4019 (376,6-7302) U/mL y 6,770 (3,01-19,31) U/mL,

respectivamente, observándose niveles aumentados en el grupo de pacientes con EC sin DLG en comparación al grupo de pacientes con DLG ($p < 0,0001$) (Figura 1).

Entre los pacientes que presentaban DLG de entre 0,5 a 1 año de duración, 50% (5/10) presentó niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 negativos, 10% (1/10) niveles indeterminados y 40% (4/10) niveles positivos. Los pacientes con DLG mayor a 1 año presentaron niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 negativos 69,2% (27/39), niveles indeterminados 5,1% (2/39) y niveles positivos 25,6% (10/39).

Se observaron niveles de IgA anti-tTG2 significativamente elevados en pacientes celiacos sin DLG en comparación con los niveles en pacientes celiacos con DLG, entre 0,5 y 1 año ($p < 0,0001$), así como mayor a 1 año de duración ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias en los niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 de pacientes con DLG entre 0,5 y 1 año en comparación con los que presentaban DLG mayor a 1 año de duración (Figura 2).

Tabla 2. Niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 en pacientes con enfermedad celiaca.

	EC sin DLG (n=23)	EC con DLG (n=49)
Anticuerpos IgA anti-tTG2 (U/mL), n (%)		
< 12 (Negativo)	0	32 (65)
12-18 (Indeterminado)	0	3 (6)
> 18 (Positivo)	23 (100)	14 (29)

tTG2: transglutaminasa tisular 2

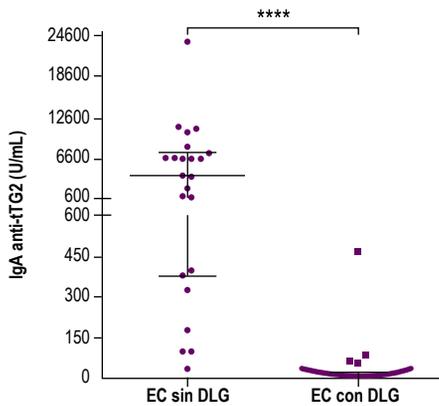


Figura 1. IgA anti-tTG2 en pacientes celíacos.

Niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG2 en pacientes celíacos sin DLG (n=23) y pacientes celíacos con DLG (n=49). Cada punto representa valores individuales. Las líneas horizontales representan la mediana y los rangos intercuartílicos (IC_{25-75%}). Prueba U de Mann-Whitney. ****p<0,0001. tTG2: transglutaminasa tisular 2. DLG: dieta libre de gluten.

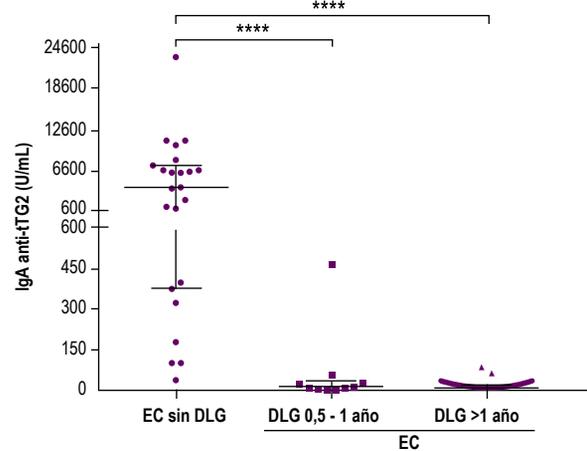


Figura 2. Niveles de IgA anti-tTG2 en pacientes celíacos según duración de la DLG.

Niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG2 en pacientes celíacos sin DLG (n=23), pacientes celíacos con DLG 0,5 - 1 año (n=10) y pacientes celíacos con DLG > 1 año (n=39). Cada punto representa valores individuales. Las líneas horizontales representan la mediana y los rangos intercuartílicos (IC_{25-75%}). Prueba U de Mann-Whitney. ****p<0,0001. tTG2: transglutaminasa tisular 2. DLG: dieta libre de gluten.

Se realizó un análisis de correlación entre los niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG2 en pacientes celíacos y la duración de la DLG. Se observó que al aumentar el tiempo de duración de la DLG disminuyeron los niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 ($r=-0,2963$; $p=0,0387$) (Figura 3).

DISCUSIÓN

La EC es una enteropatía autoinmune diagnosticada a través de criterios clínicos, histológicos y serológicos. Entre los marcadores serológicos utilizados en la EC se destaca el anticuerpo IgA anti-tTG2. La proporción mayoritaria de pacientes con EC incluidos en este trabajo fue del sexo femenino. Esto podría deberse a que más mujeres que hombres padecen esta enfermedad, como en otros trastornos autoinmunes,

siendo la prevalencia de la EC 1,5 a 2 veces más alta en mujeres que en hombres⁽⁸⁾. Respecto a la edad de los pacientes incluidos, cabe resaltar que 17,4% de los pacientes recién diagnosticados tenía edades comprendidas entre 50 y 65 años. En la actualidad se considera que esta enfermedad puede diagnosticarse a cualquier edad⁽²³⁾ y en medida casi igual en niños y adultos⁽²⁴⁾.

El único tratamiento para la EC consiste en mantener una estricta DLG, siendo importante el seguimiento de los pacientes en tratamiento a través de diversas estrategias, entre ellas se utiliza la determinación de IgA anti-tTG2. En este estudio, los pacientes con EC sin DLG (EC activa) presentaron mayores niveles de IgA anti-tTG2 que aquellos que realizaban una DLG, en concordancia con estudios realizados en otras poblaciones⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Al evaluar los pacientes con DLG (promedio de duración de 5,7 años), se observó un porcentaje de IgA anti-tTG2 positivo e indeterminado del 35%, mayor a lo observado en otros estudios^(17,27). Esta diferencia podría deberse a que estos estudios incluyeron pacientes pediátricos y adultos, a diferencia de este trabajo que sólo incluyó pacientes adultos. A su vez podría ser a causa de que se analizó una población diferente o al tamaño de la muestra. Cabe resaltar, que en este estudio todos los pacientes con EC incluidos presentaron niveles de IgA total normales, por lo tanto niveles negativos del auto-anticuerpo en los pacientes no se deben al déficit de IgA total.

Al analizar los pacientes según la duración de la DLG, ya se observaron niveles de IgA anti-tTG2 significativamente menores en pacientes con 0,5 a 1 año de DLG en comparación a pacientes sin DLG (EC

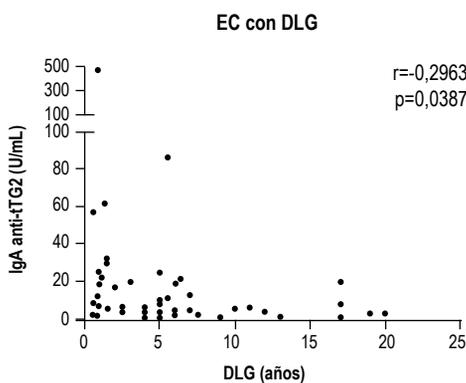


Figura 3. Correlación de IgA anti-tTG2 y duración de la DLG en pacientes celíacos.

Correlación entre los niveles séricos de anticuerpos IgA anti-tTG2 y la duración de la DLG en pacientes celíacos (n=49). Cada punto representa valores individuales. Prueba de correlación de Spearman. $r=-0,2963$; $p=0,0387$. tTG2: transglutaminasa tisular 2. DLG: dieta libre de gluten.

activa), similar a lo observado por Nachman *et al.* ⁽²²⁾. El porcentaje de pacientes con IgA anti-tTG2 positivo e indeterminado en este grupo de pacientes (0,5 a 1 año de DLG) fue del 50%, similar a lo reportado por Llorente *et al.* en pacientes adultos ⁽²⁹⁾.

En el grupo de pacientes con DLG de duración de 1 año o más, 30,7% presentó IgA anti-tTG2 positivo e indeterminado. Algunos estudios sugieren que la persistencia de serología positiva un año después del inicio de la DLG se considera indicativa de contaminación con gluten en la dieta ⁽³⁰⁾. Sin embargo, no hay un consenso claro sobre la relación entre los niveles de IgA anti-tTG2 y la adherencia a la DLG. Algunos estudios muestran que los niveles de este auto-anticuerpo se correlacionan con el grado de cumplimiento dietario y funcionan bien para evaluar adherencia a la DLG ^(26,31). Por el contrario, otros muestran que la serología falla en detectar transgresiones dietarias ^(32,33); además la normalización de la serología relacionada con la EC no puede asegurar la recuperación de la mucosa intestinal ^(14,17).

Se estudió además la correlación entre los niveles de anticuerpos IgA anti-tTG2 y la duración de la DLG, observándose que los niveles de anticuerpos disminuyen significativamente a medida que aumentan los años de duración de la dieta. Este resultado concuerda con lo reportado por Bürgin-Wolff *et al.* ⁽¹⁹⁾.

En conclusión, en este estudio se observó que los niveles de IgA anti-tTG2 se correlacionaron inversamente con la duración de la DLG. Sin embargo, algunos pacientes con DLG presentaron niveles positivos del auto-anticuerpo, incluso varios años después del inicio de la dieta. Por lo tanto, es relevante realizar durante el seguimiento a estos pacientes, además de la evaluación por serología, estrategias adicionales a fin de detectar pacientes con transgresiones dietarias o inflamación intestinal persistente.

AGRADECIMIENTOS

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) 14-INV-171.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaramos no presentar conflictos de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
- West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, *et al.* Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003;52(7):960-5.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, *et al.* Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92.
- Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF, *et al.* High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust*. 2001;175(5):247-50.
- Sood A, Midha V, Sood N, Malhotra V. Adult celiac disease in northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22(4):124-6.
- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Motta G, De Barrio S, *et al.* Prevalence of celiac disease in Argentina: Screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2700-4.
- Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, *et al.* High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):43-9.
- Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):19-27.
- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-43.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, *et al.* Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
- Giersiepen K, Lelegemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, *et al.* Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):229-41.
- Green PHR, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1099-106.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-77.
- Kaukinen K, Peräaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, *et al.* Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1237-45.
- Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1278-91.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):121-6.
- Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, *et al.* Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(12):1299-308.
- Martín-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao JR, de Nanclares GP, Estevez EP, Castaño L, *et al.* Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: Comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity*. 2007;40(2):117-21.
- Bürgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):685-91.
- Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, *et al.* Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based "CD-Watch" program. *Dig Liver Dis*. 2010;42(12):865-70.
- Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, *et al.* Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis*. 2010;42(5):352-8.
- Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, *et al.* Serological tests for celiac disease as

- indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(6):473-80.
23. Rashtak S, Murray JA. Celiac Disease in the Elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(3):433-46.
24. Reilly NR, Green PHR. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(4):473-8.
25. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative Usefulness of Deamidated Gliadin Antibodies in the Diagnosis of Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(4):426-32.
26. Bazzigaluppi E, Roggero P, Parma B, Brambillasca MF, Meroni F, Mora S, et al. Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: Diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet. *Dig Liver Dis.* 2006;38(2):98-102.
27. Midhagen G, Åberg AK, Olcén P, Järnerot G, Valdimarsson T, Dahlbom I, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: A rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med.* 2004;256(6):519-24.
28. Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, Shepherd SJ, Hosking P, Gibson PR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):160-70.
29. Llorente MJ, Fernández MJ, Sebastián M, Villanueva S, Criado L, Aguirregoicoa E. Efectividad de anticuerpos antitransglutaminasa IgA en la evaluación de la dieta sin gluten en pacientes celiacos. Evolución de la hipertransaminasemia y ferropenia. *Rev Lab Clin.* 2008;1(3):94-9.
30. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2016-21.
31. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, Lamb CA, McLean-Tooke APC, Ward R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):236-44.
32. Kaukinen K, Sulkanen S, Mäki M, Collin P. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(3):311-5.
33. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1079-87.

Correspondencia:

Patricia Elena Langjahr Penayo
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción.
Campus Universitario, Dr. Cecilio Báez c/ Dr. Gaspar Villamayor, San Lorenzo, Paraguay. Código postal 2169.
E-mail: plangjahr@gmail.com