

Capítulo 9

Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización

Adolfo Parra-Blanco,¹ Carlos Agüero,¹ Daniel Cimmino,² Nicolás González,³ Patricio Ibáñez,¹ Silvia Pedreira⁴

¹ Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

² Servicio de Endoscopia del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Gastroenterología (Prof. Henry Cohen), Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

⁴ Servicio de Gastroenterología del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

parrablanca@gmail.com, carlosagueroluengo@gmail.com,
danielcimmino@gmail.com, nicolasendoscopia@yahoo.es,
patricio.ibanezlazo@gmail.com, spedreira@intramed.net

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.177>

Referenciar este capítulo

Parra-Blanco A, Agüero C, Cimmino D, González N, Ibáñez P, Pedreira S. *Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 171-202.

Resumen

La endoscopia por diferentes razones representa una técnica importante en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. En primer lugar, es actualmente el método más ampliamente utilizado para la biopsia duodenal. Por otra parte, ciertos cambios en la mucosa duodenal deben advertir al endoscopista sobre una posible enfermedad celíaca. Esto sería relevante, ya que es bien sabido que la mayoría de las personas con esta enfermedad no se diagnostican.

Con el desarrollo de la endoscopia, diferentes marcadores pueden predecir la existencia de atrofia de las vellosidades, pero un alto índice de sospecha es necesario. La correcta aplicación de directrices a la hora de tomar biopsias para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, especialmente si se tiene un número suficiente de muestras, es importante para llegar a un diagnóstico. Además, debido a que el espectro de problemas de salud relacionados con la enfermedad celíaca es muy amplio, tener en cuenta su posible asociación y la toma de biopsias duodenales debe fomentarse. Los avances tecnológicos en la última década han facilitado en gran medida el estudio del intestino delgado por endoscopia. Si bien estas técnicas avanzadas generalmente no son necesarias en la mayoría de los casos, existen situaciones en las que especialmente la videocápsula y/o enteroscopia permite llegar a un diagnóstico, especialmente en casos de enfermedad celíaca refractaria. Otras técnicas de vanguardia, como cromoscopia digital, tomografía de coherencia óptica, endocitoscopia, y endomicroscopia confocal podrían ser útiles para predecir la existencia de atrofia de las vellosidades, y algunas de ellas incluso podría asistir al endoscopista para reconocer grados más leves de la enfermedad celíaca. La relevancia de estas técnicas en la práctica cotidiana todavía debe ser aclarada.

Abstract

Endoscopy for different reasons represents an important technique in the diagnosis of Celiac Disease. First, it is currently the most widely used method for duodenal biopsy. Moreover, certain changes in the duodenal mucosa should warn the endoscopist about a possible celiac disease. This would be relevant as it is well known that most people with this disease remain undiagnosed.

With the development of endoscopy, different markers may predict the existence of villous atrophy, but a high index of suspicion is required. The correct application of guidelines when taking biopsies for the diagnosis of celiac disease, especially taking enough number of samples, is important for reaching a diagnosis. Additionally, because the spectrum of medical conditions related to celiac disease is very wide, having in mind their possible association and taking duodenal biopsies should be encouraged. Technological advances in the last decade have facilitated greatly the study of the small bowel by endoscopy. While these advanced techniques are usually not necessary in most cases, there are situations in which especially the video capsule and/or enteroscopy allows reaching a diagnosis, especially in cases of refractory celiac disease. Other cutting edge techniques, such as digital chromoendoscopy, optical coherence tomography, endocitoscopia, and confocal endomicroscopy could be useful to predict the existence of villous atrophy, and some of them could even assist the endoscopist to recognize milder grades of celiac disease. The relevance of these techniques in everyday practice should still be clarified.

1. Hallazgos endoscópicos en la enfermedad celíaca (EC)

La endoscopia representa por diferentes motivos una técnica importante en el diagnóstico de la EC. En primer lugar, actualmente constituye el método más empleado para la toma de biopsias duodenales. Por otra parte, existen cambios en la mucosa duodenal que pueden hacer sospechar la existencia de EC, lo cual podría permitir el diagnóstico en casos en los que no se haya considerado esta patología. Esto sería relevante, ya que como es bien sabido la mayoría de personas con EC no son diagnosticadas.

Con el desarrollo de la endoscopia, se fueron describiendo diferentes marcadores que permiten predecir la presencia de atrofia vellositaria asociada a la EC. Para su detección, especialmente cuando la indicación del examen no es el estudio de una posible EC, es necesario un elevado índice de sospecha por parte del endoscopista.

Los avances tecnológicos en la última década han permitido que el intestino delgado deje de ser un territorio vetado a la endoscopia. Si bien estas técnicas avanzadas no suelen ser imprescindibles en la mayoría de los casos, sí existen situaciones en las que especialmente la videocápsula y/o la enteroscopia permiten llegar a un diagnóstico, especialmente en casos de EC refractaria.

Numerosos autores han descrito hallazgos endoscópicos en el duodeno, y los han relacionado con la existencia de atrofia vellositaria en las biopsias duodenales, y por lo tanto podrían teóricamente permitir predecir la existencia de EC. Los más citados son: la disminución de los pliegues en la segunda porción del duodeno, los pliegues festoneados, el patrón en mosaico de la mucosa, la nodularidad de la mucosa y la visualización de los vasos submucosos.

Las características y definiciones de cada una de estas alteraciones en la mucosa se detallan a continuación.

1.1. Disminución de pliegues duodenales (Figuras 1 y 2)

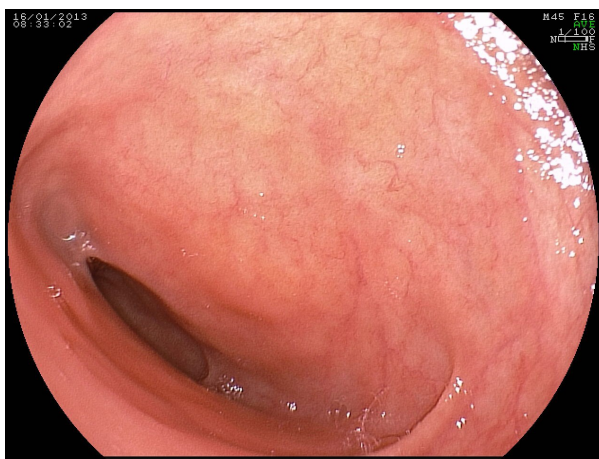


Figura 1. Mucosa duodenal con práctica desaparición de pliegues.

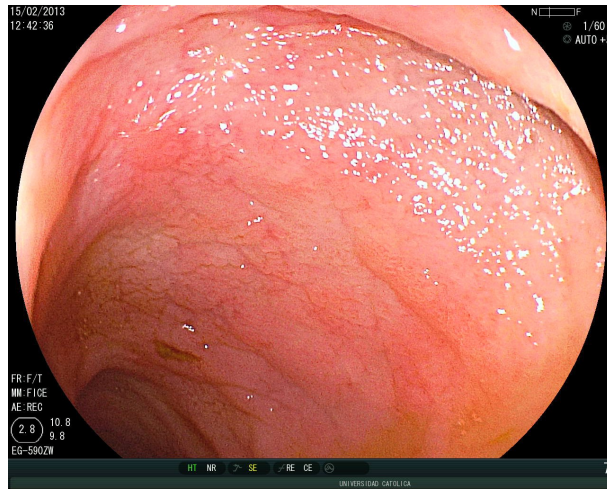


Figura 2. Mucosa duodenal con reducción de pliegues y granularidad (se observa una pequeña úlcera en relación con toma de biopsia reciente).

La pérdida de los pliegues duodenales fue descrita por primera vez en los años 70 por Nicollet y Tully en estudios radiológicos de intestino delgado con bario¹ siendo publicada por primera vez su descripción endoscópica el año 1988 por Brochi et al.² quienes describieron la pérdida de pliegues en el duodeno, definiéndolo como la visión de sólo tres pliegues en la segunda porción duodenal, con máxima insuflación. Evaluado en pacientes con enfermedad celíaca describieron sensibilidad de 88% y especificidad del 83 %.

Estudios posteriores que definieron este hallazgo de forma más subjetiva como una alteración evidente a la inspección, mostraron una sensibilidad del 73% y una especificidad del 97%.³

1.2. Patrón en mosaico y pliegues festoneados (Figuras 3 a 6)

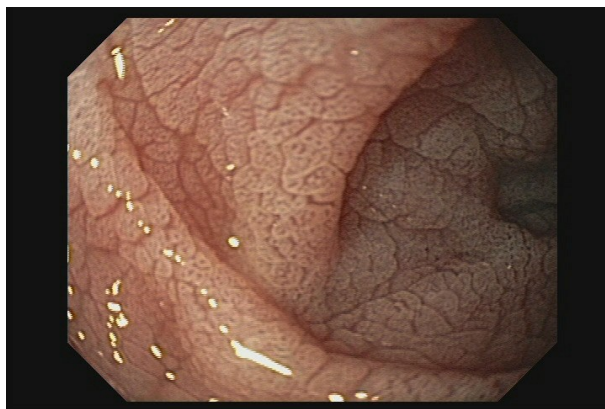


Figura 3. Mucosa duodenal con patrón en mosaico (patrón tenue).

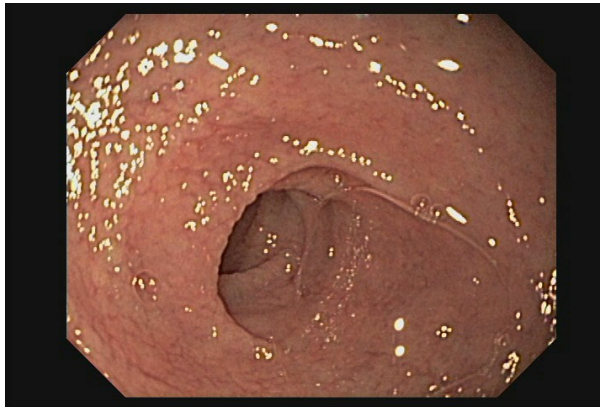


Figura 4. Mucosa duodenal con patrón en mosaico evidente.

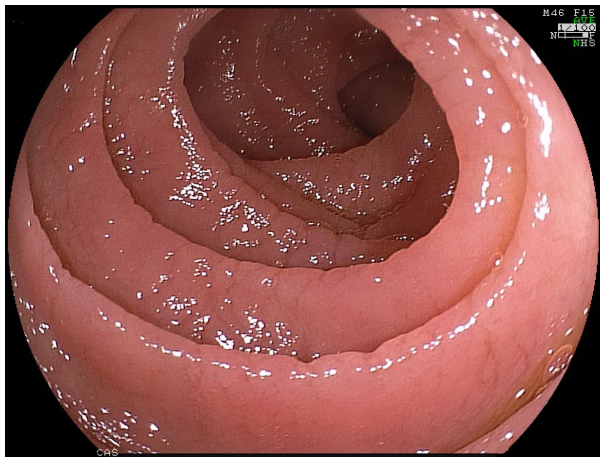


Figura 5. Aspecto festoneado de la mucosa duodenal.

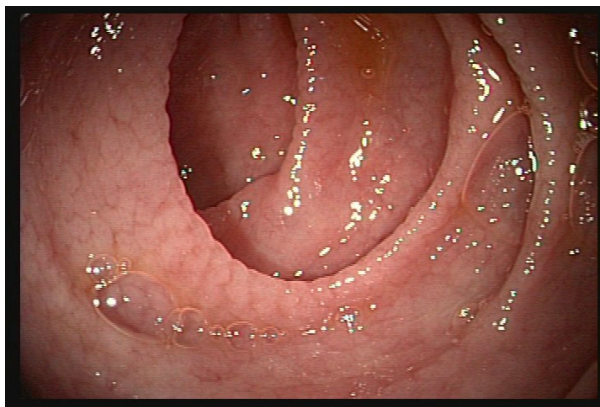


Figura 6. Aspecto festoneado de la mucosa duodenal.

En 1988 se describió por primera vez el aspecto festoneado de los pliegues (en inglés, *scalloping*), en los enfermos con enfermedad celíaca;⁴ la inspección correcta fue descrita como aquella que se realiza con insuflación máxima. En población pediátrica tuvo una sensibilidad de 88% y especificidad del 87% para el diagnóstico de atrofia vellositaria.⁵

Los surcos en la mucosa duodenal que aparentan un patrón en mosaico entre los pliegues también han sido asociados a esta enfermedad y son probablemente manifestaciones del mismo proceso, que provoca el festoneado de los pliegues cuando los surcos avanzan.

Los pliegues festoneados por sí solos no son específicos de enfermedad celíaca, y se pueden observar en pacientes con inmunodeficiencia, esprúe tropical, giardiasis y gastroenteritis eosinofílica.⁶

1.3. Nodularidad de la mucosa (Figuras 7 y 8)



Figura 7. Aspecto nodular de la mucosa del bulbo.

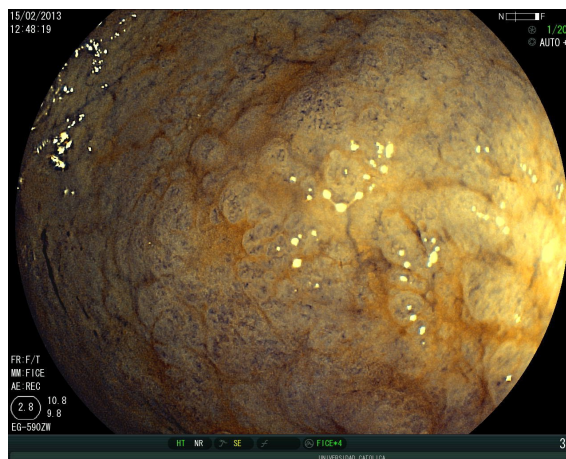


Figura 8. Misma imagen que 7, con cromoendoscopia virtual computerizada obtenida con tecnología de mejora de color de Fuji (FICE).

En la gran mayoría de los pacientes celíacos estudiados por vía endoscópica, los hallazgos característicos (mencionados previamente) han sido encontrados en el duodeno descendente. Sin embargo Brocchi et al.,⁷ describieron la nodularidad en el bulbo en un paciente de 14 años con enfermedad celíaca y sin alteraciones en la segunda porción del duodeno.

1.4. Visualización de vasos submucosos (Figuras 9 y 10)

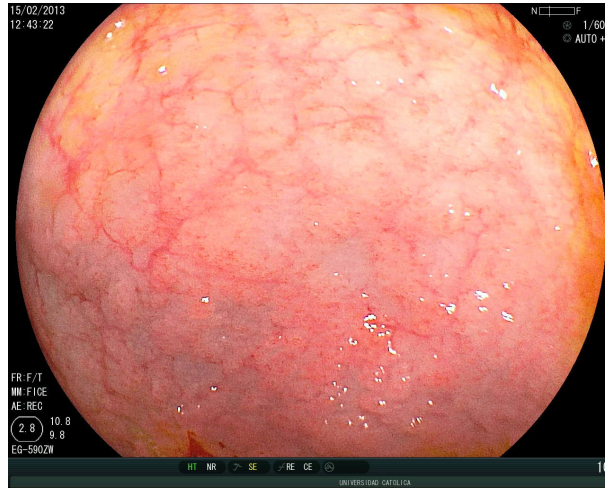


Figura 9. Vasos prominentes en el bulbo.

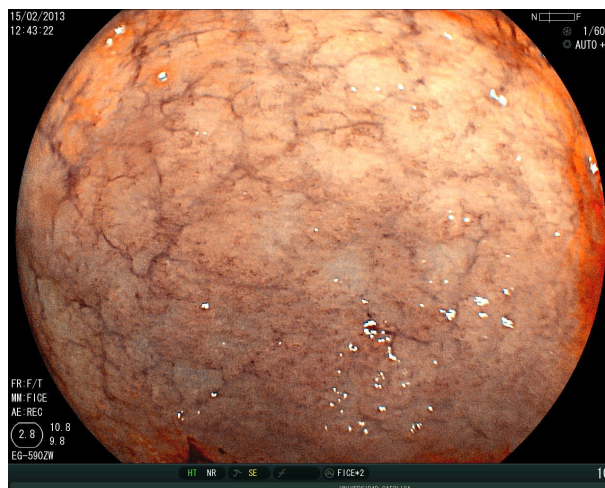


Figura 10. Misma imagen que 9, con cromoendoscopia virtual computarizada obtenida con tecnología de mejora de color de Fuji (FICE).

La primera descripción de este hallazgo corresponde a Stevens y McCarthy en el año 1976;⁸ posteriormente Jabbari⁴ describió la prominencia de los vasos submucosos duodenales en pacientes con enfermedad celíaca. Estudios posteriores encontraron para este hallazgo

endoscópico una sensibilidad de 2%, 5% y 14% respectivamente en pacientes que eran sometidos a biopsia de duodeno.⁹⁻¹¹ Por lo tanto, este signo parece el menos relevante y confiable de los revisados.

El primer estudio sistemático que evaluó globalmente las características endoscópicas en la enfermedad celíaca incluyó 100 pacientes referidos específicamente a endoscopia para obtener biopsia intestinal.⁹ Los hallazgos endoscópicos evaluados fueron patrón en mosaico, pliegues festoneados, pérdida de los pliegues y visualización de vasos sanguíneos. Del total de pacientes evaluados 36 tuvieron diagnóstico histopatológico de atrofia vellosa severa, de los que el 39% presentaron patrón mucoso atrófico, 75% pérdida de pliegues, 33% pliegues festoneados, y 14% visualización de los vasos. La presencia de al menos un hallazgo endoscópico tuvo una sensibilidad de 94% y una especificidad de 92 % para el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Posteriormente Niveloni et al. demostraron en un estudio prospectivo que la endoscopia permitía determinar correctamente aquellos pacientes con enfermedad celíaca en 94% de los casos, y que la cromoendoscopia con tinciones delineaba mejor el aspecto festoneado de los pliegues y el patrón en mosaico aunque sin haber impacto en el diagnóstico.¹⁰ La concordancia "interobservador" fue excelente para los hallazgos pliegues festoneados (kappa 0.83) y patrón en mosaico (kappa 0.76), y regular para la pérdida de pliegues (kappa 0.41)

En los pacientes que se sometieron a endoscopia para tomar biopsia de duodeno, el hallazgo de al menos un marcador en la endoscopia tiene una sensibilidad que varía entre 77 y 94 % siendo los pliegues festoneados y el patrón en mosaico los que se encuentran con mayor frecuencia en las diferentes series.^{10,11}

Como se revisa en otros capítulos de este libro, escenarios clínicos muy diversos nos enfrentan a pacientes con sospecha de celiaquía (Tabla 1).

| Escenarios Clínicos | Sensibilidad | Especificidad |
|---|--------------|---------------|
| Pacientes con sospecha de celiaquía ¹⁰ | 94% | 99% |
| Pacientes con dispepsia ¹² | 50% | 99% |
| Pacientes sin síntomas de celiaquía ¹¹ | 87% | 100% |
| Pacientes con anemia ferropénica ¹⁵ | 59 % | 92% |

Tabla 1. Rendimiento de los hallazgos endoscópicos para predecir atrofia vellositaria en diferentes escenarios clínicos de Enfermedad celíaca.

En el diagnóstico diferencial de anemia por déficit de hierro se debe evaluar la posibilidad de encontrarnos frente a la EC. Cerca del 5-12 % de los pacientes con anemia ferropénica tiene marcadores endoscópicos de enfermedad celíaca y cuando éstos están presentes, la sensibilidad se ha mostrado cercana al 60% con especificidad de 92%-100%. Los hallazgos más frecuentes varían según las publicaciones sin lograr demostrar la hegemonía de uno sobre otro.¹²⁻¹⁵ Cuando se realiza endoscopia digestiva alta en pacientes con anemia ferropénica, y no se han estudiado con anterioridad marcadores serológicos de celiaquía, se recomienda tomar biopsias del

duodeno.¹⁶ Cuando los marcadores son negativos, en general no se recomienda tomar biopsias excepto en pacientes muy sintomáticos.¹⁶ Sin embargo existe discrepancia sobre este punto.¹⁷

Un área de controversia es la necesidad de tomar biopsias duodenales en pacientes con dispepsia (especialmente de tipo dismotilidad), sin hallazgos en el estudio endoscópico. Existe marcada variabilidad en las series publicadas sobre la proporción de pacientes con estos síntomas en los que puede confirmarse la EC, con un rango entre 1-19%.^{18,19}

El hallazgo de un marcador endoscópico en forma inesperada en un paciente sin indicación a priori de biopsia duodenal también ha sido evaluado; los resultados en este escenario han mostrado concordancias dispares entre la identificación de los marcadores endoscópicos y su correlación anatomopatológica, con sensibilidad de 50 % y especificidad de 99.6%.^{12,20}

En resumen, diferentes estudios han mostrado un alto grado de correlación entre los hallazgos mencionados y la presencia de atrofia vellositaria por enfermedad celíaca. La elevada especificidad de estos signos endoscópicos justifican la toma de biopsias en su presencia, y por lo tanto el endoscopista debería buscarlos activamente en el curso de las exploraciones que realice, incluso en pacientes no referidos por sospecha de EC.

2. Técnicas avanzadas de diagnóstico: cromoendoscopia, magnificación, cromoendoscopia virtual computarizada obtenida con tecnología de mejora de color de Fuji (FICE=Computed virtual chromoendoscopy obtained with Fuji Intelligent Color Enhancement), Imagen de Banda Estrecha (NBI: *Narrow Band Imaging*), tomografía de coherencia óptica, endomicroscopía confocal y endocitoscopia

Con el objetivo de mejorar la detección endoscópica de atrofia vellositaria, se han implementado varios métodos diagnósticos, entre ellos la endoscopia de magnificación con o sin cromoendoscopia, cromoendoscopia virtual computarizada obtenida con tecnología de mejora de color de Fuji, la Imagen de Banda Estrecha (NBI: *Narrow Band Imaging*), la tomografía de coherencia óptica, y técnicas de ultra magnificación como la endocitoscopia y la endomicroscopía confocal.

Estas innovaciones tecnológicas serían potencialmente útiles para identificar sitios de atrofia con distribución parcheada, permitiendo por tanto, la toma de biopsias dirigidas de zonas sospechosas, mejorando así la rentabilidad diagnóstica en comparación con las biopsias aleatorias. Otra utilidad potencialmente relevante, con las técnicas endoscópico-microscópicas, sería su posible capacidad para discriminar los grados de lesión histológica más leves (Marsh 1 y 2).

2.1. Endoscopia de magnificación y cromoendoscopia (Tabla 2 y Figuras 11 a 14)

Badreldin et al. incluyeron pacientes con EC en tratamiento, y pretendieron evaluar esta técnica no en su capacidad de predecir la existencia atrofia vellositaria, sino para determinar su grado.²² La concordancia entre la clasificación endoscópica y la histológica en el grado de atrofia fue

regular-buena (κ 0.631), el valor predictivo positivo y negativo para predecir atrofia vellositaria fue de 83% y 77% respectivamente .

La endoscopia de magnificación ha sido considerada en el diagnóstico y evaluación del grado de atrofia vellositaria en la EC, existiendo algunas clasificaciones que intentan caracterizar los distintos patrones endoscópicos de las vellosidades (Tabla 2). Como se conoce, esta técnica permite aumentar el tamaño de la imagen, accionando un botón en los controles del endoscopio, siendo una ayuda para predecir el diagnóstico histológico. Sin embargo, en lo que respecta a la EC, el número de estudios es reducido, y los resultados obtenidos son contradictorios.

En un trabajo prospectivo descriptivo, Cammarota et al. estudiaron pacientes referidos para toma de biopsias duodenales, en los que se aplicó endoscopia de magnificación.²¹ La evaluación se realizó sin y con técnica de inmersión en agua. Los resultados fueron excelentes, con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para predecir atrofia vellositaria de 95%, 99%, 95%, y 99%, respectivamente, valores que no mejoraron en el examen con agua.

| | Técnica | Pacientes (n) | Sensibilidad | Especificidad |
|------------------------------|---------|---------------|--------------|---------------|
| Maurino 1993 ⁹ | EC | 100 | 94% | 92% |
| Dickey 2001 ¹¹ | EC | 129 | 77% | - |
| Cammarota 2004 ²¹ | EM | 191 | 95% | 99% |
| Badreldin 2005 ²² | EM | 53 | 77% | 63% |
| Iovino 2010 ²⁴ | EM + IC | 50 | 98% | 100% |
| Singh 2010 ²⁵ | EM+ NBI | 21 | 93% | 98% |

EC: Endoscopia convencional; EM: Endoscopia de Magnificación; IC: Índigo carmín; NBI (Narrow Band Imaging): imagen de banda estrecha.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de la endoscopia convencional y de la magnificación para el diagnóstico de atrofia duodenal.

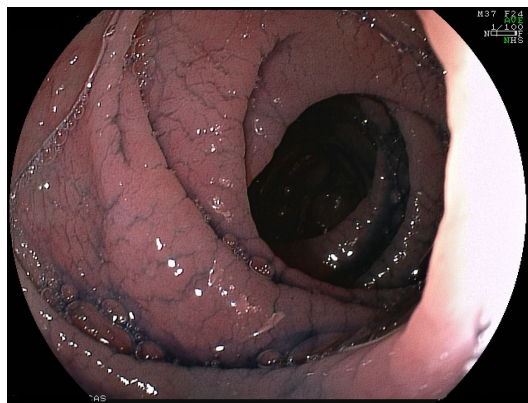


Figura 11. Patrón en mosaico, con indigo carmín.

Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

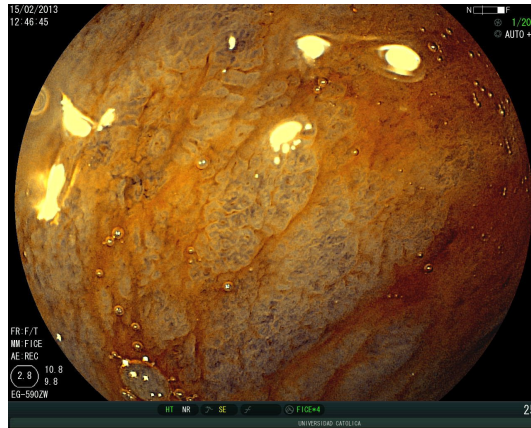


Figura 12. Patrón en mosaico en bulbo, observado con cromoendoscopia virtual computarizada obtenida con tecnología de mejora de color de Fuji (FICE).

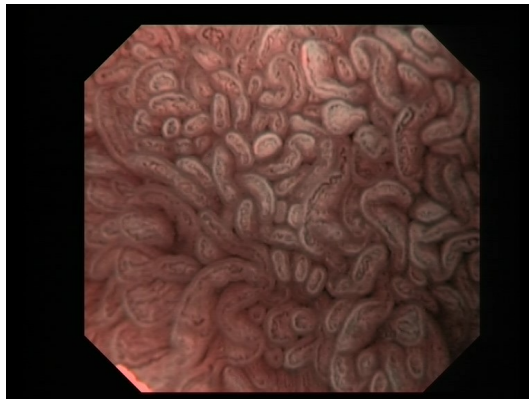


Figura 13. Imagen con imagen de banda estrecha y magnificación de mucosa duodenal normal.

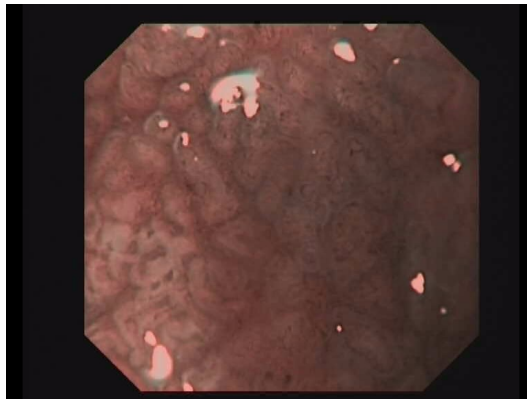


Figura 14. Imagen con imagen de banda estrecha y magnificación de mucosa duodenal con atrofia vellosa parcial a total.

En un estudio efectuado en 12 pacientes con EC, que comparó el uso de la magnificación asociada a ácido acético al 3% versus endoscopia convencional, la sensibilidad fue mayor para la técnica combinada comparado con la standard (100% versus 58%).²³ Además, la endoscopia de magnificación identificó zonas parcheadas de atrofia vellositaria en 5 pacientes, mientras que la endoscopia convencional no los identificó en ningún caso.

En otro estudio reciente se evaluó la utilidad de la endoscopia de magnificación (EG 490 ZW; Fujinon, Omiya, Japan) asociada a tinción con índigo carmín para reconocer alteraciones en el patrón de las vellosidades duodenales en pacientes con diagnóstico dificultoso de EC.²⁴ Esto se definió como la falta de concordancia entre pruebas diagnósticas, o inicio del estudio en una etapa en la que el gluten ya había sido retirado. En el grupo control 100% de los casos fueron diagnosticados con exactitud, y en aquellos con EC en 97%. Sin embargo, en el grupo de difícil diagnóstico, la sensibilidad fue sólo del 67%.

Se ha propuesto un sistema para clasificar la atrofia vellositaria mediante endoscopia de magnificación asociada a la imagen de banda estrecha.²⁵ Se incluyeron 21 pacientes (3 con EC y 18 controles), y se utilizó una clasificación simple: 1) patrón normal (vellosidades normales con proyecciones digitiformes), 2) patrón de atrofia (vellosidades con patrón cerebroide/acortadas o ausencia de vellosidades). La sensibilidad y especificidad para distinguir correctamente la presencia o ausencia de vellosidades fue de 93,3% y 97,8% respectivamente, siendo además la sensibilidad y especificidad para diferenciar atrofia parcial o total del 83,3% y 100% respectivamente .

A pesar de que la endoscopia de magnificación proporciona imágenes de alta calidad, y de que los resultados de estudios disponibles son prometedores, son necesarios estudios amplios y bien diseñados que confirmen que es más eficaz que el examen endoscópico convencional.

2.2. Tomografía de coherencia óptica (Tabla 3)

| Autor, año | TOC | EMC | Endocistoscopia | Pacientes (n) | Sensibilidad | Especificidad |
|-------------------------------------|-----|-----|-----------------|---------------|--------------|---------------|
| Leong, 2008 ³⁴ | - | Sí | - | 31 | 94% | 92% |
| Masci, 2009 ²⁸ | Sí | - | - | 134 | 82% | 100% |
| Venkatesh, 2010 ³² | - | Sí | - | 19 | 100% | 80% |
| Günther, 2010 ³³ | - | Sí | - | 60 | 74% | 100% |
| Matysiak-Budnik, 2010 ³⁷ | - | - | Sí | 23 | 83% | 100% |

TOC: Tomografía coherencia óptica, EMC: Endomicroscopia confocal.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de la tomografía de coherencia óptica, endomicroscopia confocal y endocistoscopia para el diagnóstico de atrofia duodenal.

La tomografía de coherencia óptica es una técnica de imagen, que permite el estudio histológico de los tejidos “*in vivo*” e “*in situ*”, utilizando una sonda que se introduce por el canal de trabajo del endoscopio, lo que ha llevado a utilizar el término de “Biopsia Óptica”.²⁶ La técnica fue demostrada por primera vez en 1991 con una resolución axial de ~30 µm. En cada generación

esta técnica ha evolucionado con mayor resolución, en 2001 la tomografía de coherencia óptica alcanzó una resolución submicrométrica debido a la introducción de fuentes de luz de banda amplia (fuentes que emiten longitudes de onda sobre un rango de ~100 nm), existiendo actualmente equipos de ultra-resolución. En el momento actual, la tomografía de coherencia óptica está ampliamente aceptada, ofreciendo una penetración 2-3 mm de profundidad con resolución axial y lateral de escala micrométrica (1 y 3 micras).

En el 2006, Masci et al , realizaron un reporte preliminar sobre la utilidad de la tomografía de coherencia óptica (Pentax; Lightlab Imaging, Westford, Massachusetts, USA) en la EC.²⁷ Incluyeron 18 pacientes con EC y 22 controles, se realizó tomografía de coherencia óptica en todos los casos y se tomaron biopsias en el mismo momento. Posteriormente se evaluaron a ciegas las imágenes y los hallazgos histológicos de manera independiente por un gastroenterólogo con experiencia en tomografía de coherencia óptica, que desconocía los datos clínicos y el aspecto endoscópico de la mucosa duodenal, y por un anatomopatólogo. Hubo 100% de concordancia entre la tomografía de coherencia óptica y la histología para determinar la morfología vellositaria en ambos grupos.

En otro estudio más reciente del mismo grupo, se incluyeron de manera prospectiva 134 pacientes pediátricos, 67 con una sospecha serológica de EC (grupo 1) y 67 con histología negativa para atrofia (grupo 2).²⁸ También se realizó en todos los casos tomografía de coherencia óptica de la segunda porción duodenal y se tomaron biopsias de la zona donde la tomografía de coherencia óptica se había hecho. Se consideraron 3 patrones de las vellosidades : el patrón 1 sin atrofia; patrón 2 atrofia leve, y patrón 3 atrofia marcada. La concordancia de la TCO con la histología fue de 100%, 94% y 92% respectivamente para los patrones 1,2 y 3. La sensibilidad y especificidad fueron del 82% y 100% respectivamente. En el grupo control, hubo un 100% de concordancia entre la tomografía de coherencia óptica y la histología.

De acuerdo a estos resultados, la tomografía de coherencia óptica parece ser un método prometedor para identificar correctamente atrofia de las vellosidades, pudiendo ayudar en la selección de pacientes para la toma de biopsias intestinales.

2.3. Endomicroscopía confocal (Tabla 3)

La endomicroscopía confocal es una nueva técnica de imagen que permite la observación de la morfología celular en el momento del examen endoscópico (histología in vivo). La microscopía confocal se refiere al uso de un rayo láser fino que escanea el espécimen. Actualmente, un microscopio confocal miniaturizado fue desarrollado para integrarse en la punta distal de un endoscopio convencional (empresa conjunta entre Pentax, Japón y Optiscan, Australia).²⁹ Esta tecnología permite realizar endoscopia con luz blanca convencional y microscopía confocal simultánea. Más importante aún, el canal de trabajo permite realizar biopsias guiadas por endomicroscopía y/o terapia endoscópica inmediata y específica.

Los endoscopios convencionales proporcionan una magnificación óptica de 50x, mientras que la endomicroscopía confocal permite una magnificación de 1000x.³⁰ Por lo tanto, para el uso de esta tecnología, es necesario que el endoscopista tenga conocimientos anatomopatológicos básicos de la mucosa para poder reconocer e interpretar los hallazgos. Con esta técnica, se

pueden obtener imágenes en profundidad hasta la lámina propia, 250 μm aproximadamente.³¹ La endomicroscopía confocal requiere del uso de un agente de contraste fluorescente que es excitable y tiene espectros de emisión en el rango de luz azul (longitud de onda de excitación de 488 nm). El agente de contraste más utilizado es la fluoresceína sódica, la cual se administra por vía intravenosa, no es tóxica y se distribuye a través de los tejidos en pocos segundos.³⁰

Los resultados de la endomicroscopía confocal en la EC fueron descritas en un ensayo pediátrico de 9 pacientes con sospecha de EC comparando los hallazgos con controles pareados.³² Endoscopistas y anatomopatólogos fueron cegados para el diagnóstico. Se obtuvieron 1384 imágenes de los pacientes, y 5 imágenes por paciente fueron seleccionadas y se compararon con una muestra de biopsia del mismo sitio. Según los datos aportados por este estudio, la sensibilidad de la endomicroscopía confocal fue del 100%, la especificidad del 80% y el valor predictivo positivo del 81%; la relativamente baja especificidad se relacionó con el score que se empleó para definir el diagnóstico de sospecha de EC según los hallazgos en la endomicroscopía confocal. Con criterios más estrictos, la especificidad hubiera sido del 100%.

En un ensayo clínico efectuado en 30 pacientes adultos con EC, incluyendo 6 con enfermedad refractaria a la dieta libre de gluten, la sensibilidad de la endomicroscopía confocal fue buena para la detección de aumento linfocitos intraepiteliales (81%), pero disminuyó a 74% para el diagnóstico de atrofia vellositaria (74%) y para la hiperplasia de las criptas (52%).³³ En este mismo estudio, 30 pacientes sin EC, a los que se les realizó endomicroscopía confocal y biopsias mostraron una arquitectura duodenal normal en la endomicroscopía confocal y en la histología en todos los casos, resultando en una especificidad del 100%. Hay que destacar que para la determinación (semicuantitativa) de linfocitos intraepiteliales, es necesario aplicar un segundo contrasert (acriflavina tópica).

En el estudio más amplio, se evaluaron 31 pacientes (17 con EC, 14 controles) y se compararon más de 7000 imágenes de endomicroscopía confocal con 326 pares de muestras de biopsia.³⁴ La sensibilidad para el diagnóstico de EC fue de 94% con una especificidad del 92% y con buena correlación con el sistema de puntuación Marsh. Este estudio concluye además, que por dirigir las biopsias a regiones microscópicamente anormales, la endomicroscopía confocal puede ser una modalidad prometedora para investigar pacientes con sospecha clínica de EC pero con resultado de biopsias negativo .

De acuerdo a los resultados aportados por los escasos estudios publicados, la endomicroscopía confocal parece ser una técnica con elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de atrofia vellositaria, pudiendo además valorar los linfocitos intraepiteliales y las características de las criptas, si bien el rendimiento diagnóstico para este último fin no es tan elevado.

2.4. Endocitoscopia (Tabla 3)

La endocitoscopia es una modalidad de ultra-alta magnificación, que permite la visualización de la arquitectura de la superficie epitelial a nivel celular y subcelular, pudiendo establecer anomalías celulares y otras características como la densidad celular, el tamaño y organización celular, forma de los núcleos, patrón de tinción, así como también, la relación núcleo citoplasma. Se trata de una técnica de microscopía, donde se requiere el contacto físico con la superficie de la mucosa para obtener las imágenes (Figuras 15 a 18).³⁵

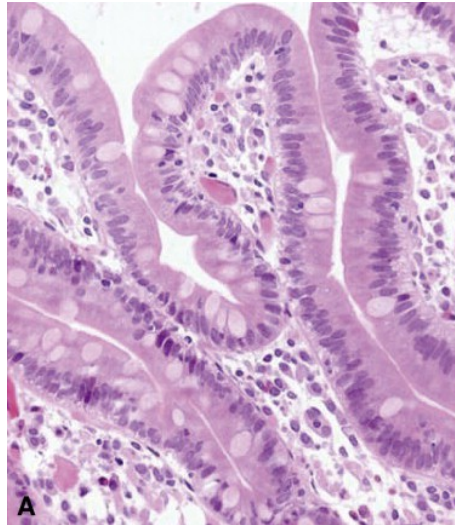


Figura 15. Imagen de microscopía de duodeno normal con tinción de Hematoxilina Eosina (reproducido con permiso de Elsevier, de referencia 38).

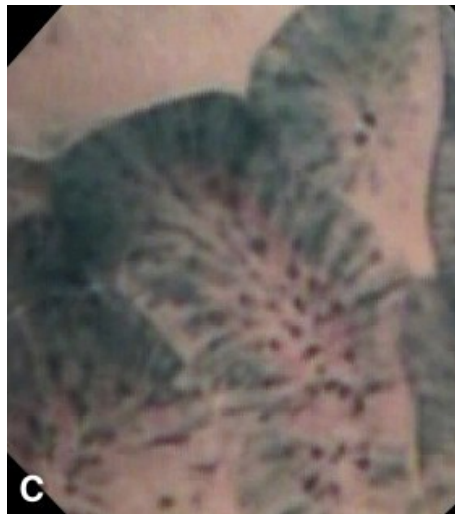


Figura 16. Imagen de endoscopia de duodeno normal (mismo caso que W)(x450). La capa mucosa muestra vellosidades largas, finas y epitelio con baja relación estroma/epitelio, y capilares vellositarios de aspecto normal (reproducido con permiso de Elsevier, de referencia 38)

Es necesario el uso de un agente de contraste para la visualización de las entidades subcelulares. Para un adecuado rendimiento de esta técnica, la mucosa debe de estar previamente tratada con un agente mucolítico, tal como N-acetilcisteína, y luego directamente se puede realizar tinción con azul de metileno al 0,5%-1% o 0,25% de azul de toluidina.³⁶

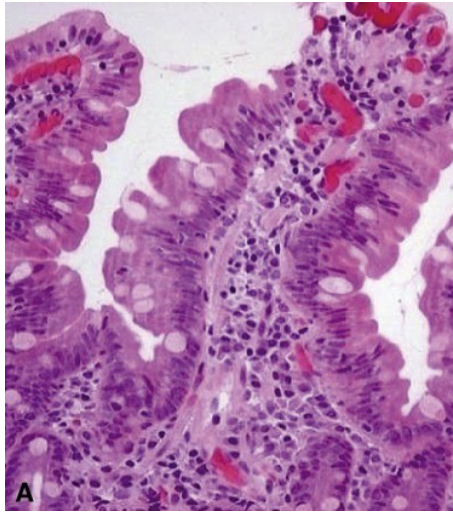


Figura 17. Mucosa duodenal con atrofia villositaria compatible con Marsh III (tinción de Hematoxilina-eosina) (reproducido con permiso de Elsevier, de referencia 38).



Figura 18. Imagen de endocitoscopia (x450). La mucosa muestra vellosidades atróficas, irregulares, ausencia de vellosidades amplias, epitelio irregular (flecha corta), con una alta relación estroma/epitelio (flecha larga), y ausencia de capilares vellositarios (reproducido con permiso de Elsevier, de referencia 38).

La endocitoscopia está limitada por su capacidad de imagen sólo para la capa superficial de la mucosa y por tanto no es una técnica adecuada para el análisis de la profundidad de las lesiones.

Existen dos tipos de instrumentos de endocitoscopia, si bien actualmente no se encuentran comercialmente disponibles: uno basado en sondas (Olympus. Tokyo, Japan; modelos XEC-300 y

XEC-120) y otro basado en el endoscopio (Olympus models XGIF-Q260EC1 y XCF-Q260EC1). Los dos modelos basados en sondas son capaces de proporcionar magnificación de 450 x, lo que representa un campo de visión de 300 µm × 300 µm. Los modelos basados en el endoscopio, tienen un endocitoscopio integrado al endoscopio y proveen magnificación de 580 x.

Para su aplicación en la EC, la endocitoscopia ha demostrado la presencia de tres patrones histopatológicos “in vivo” distintos : patrón normal, patrón de atrofia vellositaria subtotal, y patrón de atrofia duodenal total.³⁷

En un ensayo clínico de 40 pacientes, (32 con EC conocida, y con 8 sospecha de esta enfermedad) 166 grabaciones de endocitoscopia fueron prospectivamente obtenidas y se compararon con la histopatología (clasificación de Marsh).³⁸ Se utilizó un endocitoscopio con un aumento de 450x, la predicción fue precisa para la atrofia moderada a severa (Marsh III), sin embargo, no fue fiable en la detección de atrofia en las etapas iniciales (Marsh I). El uso del endocitoscopio con magnificación 1100 x no proporcionó ningún valor adicional para el diagnóstico.

En otro reciente trabajo , en el que se utilizó un endocitoscopio con aumento de 450x, se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de EC y 7 controles.³⁹ En este trabajo se identificaron también los 3 patrones mencionados anteriormente. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de atrofia vellositaria, calculada por pacientes fue de 88% y 100% respectivamente. sin embargo, no fue posible determinar la presencia de los linfocitos intraepiteliales.

Por lo tanto, según los resultados de los trabajos existentes, la endocitoscopia permite la visualización en tiempo real de la mucosa duodenal y la caracterización de la arquitectura de las vellosidades, pudiendo considerarse un método promisorio en la evaluación in vivo de la mucosa duodenal para el diagnóstico de atrofia vellositaria. Sin embargo tiene limitaciones para la visualización de los linfocitos intraepiteliales y la hiperplasia de las criptas, en consecuencia, el diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad celíaca mediante endocitoscopia actualmente no es posible.

| Técnicas | Linfocitos intraepiteliales | Hiperplasia críptica | Atrofia vellositaria |
|----------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Magnificación | - | - | +++ |
| EMC | ++ | + | +++ |
| TOC | Sin datos | Sin datos | +++ |
| Endocitoscopia | - | - | ++ |

EMC: Endomicroscopia confocal; TOC: Tomografía coherencia óptica; (-) Mala; (+) Regular; (++) Buena; (+++) Muy buena.

Tabla 4. Utilidad diagnóstica de las diferentes técnicas para la visualización de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria.

En resumen, las nuevas técnicas apoyadas en la endoscopia permiten predecir con elevada exactitud la existencia de atrofia vellositaria, aunque son menos precisas para determinar el grado histológico de lesión (Tabla 4). Aunque en casos de diagnóstico difícil o sin confirmación histológica serían potencialmente útiles para dirigir la toma de biopsias, son necesarios estudios que avalen su utilidad y coste eficacia en el diagnóstico general y manejo de la EC.

3. La toma de biopsias: ¿cómo, dónde y a quién biopsiar?

Para confirmar el diagnóstico de EC se deben tomar biopsias del duodeno mientras el paciente ingiere una dieta que contiene gluten. Se estableció que deben tomarse 4 a 6 biopsias para hacer el diagnóstico, incluyendo muestras del bulbo duodenal.⁴⁰

Históricamente las biopsias se obtenían mediante técnicas de succión peroral (cápsula de Watson, de Crosby y tubo multipropósito). Varios estudios demostraron que la biopsia endoscópica del duodeno era comparable a la de la cápsula para detectar atrofia vellositaria.⁴¹⁻⁴⁵ El lugar recomendado para la biopsia era la segunda porción del duodeno, distal al bulbo, dada la presencia de glándulas de Brunner o duodenitis, que pueden interferir con el reconocimiento de atrofia vellositaria.⁴⁶

Investigaciones posteriores demostraron que pueden ocurrir cambios atribuidos a la enfermedad celíaca en el bulbo duodenal⁷ e incluso éste ser el único sitio de atrofia.^{47,48}

Se sugiere una estrategia de múltiples biopsias para disminuir el riesgo de falsos negativos, dado que la afectación de la mucosa puede ser salteada, lo que se conoce como “atrofia vellositaria en parches”. Es por ello que, como se dijo, la recomendación es tomar entre 4 a 6 biopsias, una o dos del bulbo y el resto de la segunda porción duodenal para obtener los mejores resultados (Tabla 5).⁴⁹⁻⁵³

Estudios posteriores demostraron que utilizando técnicas de inmersión y endoscopia de magnificación es posible tomar biopsias dirigidas,^{54,55} en este sentido los avances tecnológicos mencionados antes (imagen de banda estrecha, Cromoendoscopia virtual computarizada obtenida con tecnología de mejora de color de Fuji (FICE), endomicroscopía confocal) nos guían en la toma de muestras endoscópicas, mejorando el rendimiento diagnóstico. Estudios futuros deberán confirmar la utilidad práctica de dichas técnicas frente a la toma aleatoria.^{56,57}

La orientación de la biopsia duodenal es fundamental para un adecuado estudio histopatológico. La colocación de la superficie luminal de la biopsia hacia arriba y la superficie cruenta sobre un papel de filtro, facilita la orientación correcta del espécimen evitando el corte tangencial de las vellosidades y permitiendo el diagnóstico certero de atrofia vellositaria.⁵⁸

Con respecto a quién biopsiar, el concepto fue cambiando en el tiempo. Hace más de dos décadas, la biopsia solo se efectuaba en pacientes con síntomas floridos (diarrea, pérdida de peso o distensión abdominal) o con alteraciones de laboratorio significativas (déficit de minerales, proteínas o lípidos), o con anticuerpos positivos. En los últimos años, con la aparición de nuevos anticuerpos más sensibles, y la difusión de la enfermedad en otras especialidades, la indicación de la biopsia duodenal fue aumentando. La biopsia intestinal debe realizarse siempre que se sospeche la enfermedad celíaca y antes de retirar el gluten de la dieta.^{59,60} Aunque se menciona en otros capítulos, recordaremos las situaciones en que deberíamos considerar la toma de biopsias para descartar EC: diarrea crónica (síntoma más común), pérdida de peso, anemia, distensión abdominal. En presencia de síntomas/alteraciones no gastrointestinales: dermatitis herpetiformis, neuropatía periférica, densidad ósea reducida e infertilidad no explicada. Deficiencia de ácido fólico, hierro, vitamina B12, reducción de la albuminemia, hipertransaminasemia sin causa hepática. En pacientes con riesgo aumentado: familiares de

primer y segundo grado (5-15%), portadores de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (10-30 %), síndrome de Down (12%), enfermedad tiroidea autoinmune (5%), hepatitis crónica activa , diabetes mellitus tipo 1 (5-6%), colitis linfocítica (15-27%), síndrome de fatiga crónica (2%) y síndrome de intestino irritable. También es indispensable la biopsia, cuando como hallazgo casual el endoscopista detecta signos de sospecha descritos previamente.

En conclusión son muchas las situaciones que nos llevan a la biopsia duodenal en busca de la celiaquía, y a pesar de ser ésta el “patrón oro” en el diagnóstico, no debemos de olvidarnos de la existencia de la enfermedad en parches, por lo que debemos efectuar el muestreo múltiple del duodeno distal y la obtención de muestras del bulbo duodenal, ya que de esta forma evitaremos el subdiagnóstico (Tabla 5).

| Autor | Pacientes (n) | Anticuerpos | HLA | Biopsias | Atrofia Vellositaria parcheada | Atrofia sólo en Bulbo | Sensibilidad |
|------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|---|--------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Bonámico, 2004 ⁴⁸ | 95 | EMA + tTGA + | DQ 2+ DQ 8 + | Bulbo (1) Duodeno distal (4) | 13/95 (13.7%) | 4/95 (4.2%) | – |
| Ravelli, 2005 ⁴⁹ | 112 | EMA + tTGA + | 110 DQ 2+ DQ8 + | Bulbo (1) Duodeno (3) proximal - intermedio - distal) | 8/110 (7.2%) | – | – |
| Hopper, 2007 ⁵¹ | 56 | EMA + tTGA + | – | Bulbo (1) Duodeno proximal (4) Duodeno distal (4) | 10/53 (18.8%) | 1/53 (1.8%) | 100% (3 biopsias) |
| Gonzalez, 2010 ⁵³ | 40 | – | – | Bulbo (2) Duodeno proximal (4) | 5/40 (12.5%) | 5/40 (12.5%) | 72% |

EMA (anticuerpos antiendomiso), tTGA (anticuerpos antitransglutaminasa), DQ 2 (gen HLA-DQ 2), DQ 8 (gen HLA-8).

Tabla 5. Rendimiento de la toma de biopsias con diferentes protocolos.

4. Papel de la cápsula endoscópica en la enfermedad celíaca

La Cápsula Endoscópica ha permitido la exploración del intestino delgado, que por sus características anatómicas y de localización, previamente ha sido limitada y menos accesible a los estudios endoscópicos tradicionales, constituyéndose la cápsula endoscópica en una útil herramienta diagnóstica para las patologías que afectan este segmento del tubo digestivo.⁶¹⁻⁶³ Numerosas publicaciones muestran que la capacidad de la cápsula endoscópica es superior a las técnicas de imagen tradicionalmente empleadas para detectar lesiones en el intestino delgado.⁶⁴⁻

⁶⁶ La cápsula endoscópica fue utilizada por primera vez en seres humanos en 1999 y en el 2001 fue aprobada para su uso clínico por la FDA (Federal Drug Administration).⁶⁷ La cápsula endoscópica permite la obtención de 2 fotos por segundo y cuenta con un lente de magnificación de 8 veces y un domo óptico en contacto estrecho con la mucosa, lo que permite una muy buena evaluación del patrón vellositario. La principal indicación para el estudio por es la hemorragia digestiva de origen oscuro, sin embargo hay numerosos estudios que buscan conocer el valor de la en otras patologías del intestino delgado.⁶⁸

Los marcadores serológicos para la EC, como los anticuerpos Antiendomio y Anti-Transglutaminasa, han mostrado un muy buen rendimiento, con valores predictivos positivo y negativo cercanos al 96%. Sin embargo, la objetivación de la atrofia vellositaria identificada por medio del estudio histopatológico en las muestras de duodeno constituyen el estándar para el diagnóstico.^{50,69}

La cápsula endoscópica en el contexto de la EC ha tenido un creciente interés por ser investigada, existiendo varios escenarios de posible utilización, por lo que analizaremos cada uno de ellos a continuación.

4.1. Diagnóstico de EC (Tabla 6)

| Publicación | n | Sensibilidad % | Especificidad % | VPN % | VPP % |
|--------------------------------|-----|----------------|-----------------|-------|-------|
| Petroniene, 2005 ⁷⁴ | 10 | 70 | 100 | 77 | 100 |
| Hopper, 2007 ⁷⁵ | 21 | 85 | 100 | 89 | 100 |
| Rondonotti, 2007 ⁷⁶ | 32 | 87 | 90 | 71 | 96 |
| Biagi, 2006 ⁷⁷ | 26 | 90 | 63 | 77 | 100 |
| Maiden, 2009 ⁷⁸ | 19 | 67 | 100 | 60 | 100 |
| Lidums, 2011 ⁷⁹ | 22 | 93 | 100 | 89 | 100 |
| Total | 130 | 82 | 92.1 | 77.1 | 99 |

Tabla 6. Resumen de estudios de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de cápsula endoscópica para la enfermedad celíaca.

Como se mencionó con anterioridad, la determinación de la presencia de atrofia de las vellosidades es un hecho central para el diagnóstico de EC. Los métodos endoscópicos han avanzado en la calidad de la imagen, pudiendo distinguirse alteraciones que sugieren EC y que permiten al endoscopista decidir la toma de biopsias frente a ciertos hallazgos. La cápsula endoscópica al contar con una magnificación de 8 veces y un domo óptico que entrega una visión directa de la mucosa, permite distinguir alteraciones que tienen una alta correlación con el diagnóstico de EC, referidas previamente en este capítulo.⁷⁰

Los hallazgos de la cápsula endoscópica, muestran una buena correlación con el diagnóstico serológico e histológico, sin embargo existen variaciones inter-observador que pueden ser una limitante del método en términos de su fiabilidad y reproducibilidad. Un estudio de cohorte de pacientes con EC evaluó la utilidad de la cápsula endoscópica realizada en pacientes con diagnóstico equivocado de EC (definido como la presencia de atrofia vellositaria con anticuerpos negativos o bien con alteraciones histológicas no concluyentes (Marsh 1 o 2), comparado con el rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica en una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de EC pero con persistencia de síntomas. Los autores encontraron en el primer grupo de pacientes una utilidad diagnóstica de un 28% (9/32) en el subgrupo de atrofia y marcadores negativos, y de un 7% (2/30) en el subgrupo de pacientes con hallazgos histológicos leves.^{71,72}

En una serie retrospectiva de 8 pacientes evaluados con cápsula endoscópica por sospecha de EC, pero con biopsia no diagnóstica o bien con imposibilidad de realizar estudio endoscópico, los hallazgos característicos de la cápsula endoscópica fueron seguidos del inicio de una dieta sin gluten, demostrándose mejoría clínica y/o de los marcadores serológicos en 7 de los 8 pacientes.⁷³

En general los estudios publicados en este sentido cuentan con un número limitado de pacientes y tienen un alto grado de sospecha diagnóstica, muestran en promedio una sensibilidad de 82% especificidad de 92%, y valores predictivos positivo 99% y negativo de 77% (Tabla 6).⁷⁴⁻⁷⁹

4.2. Evaluación de la extensión de la afectación de la EC



Figura 19. Imagen de cápsula (GIVEN): patrón en mosaico.

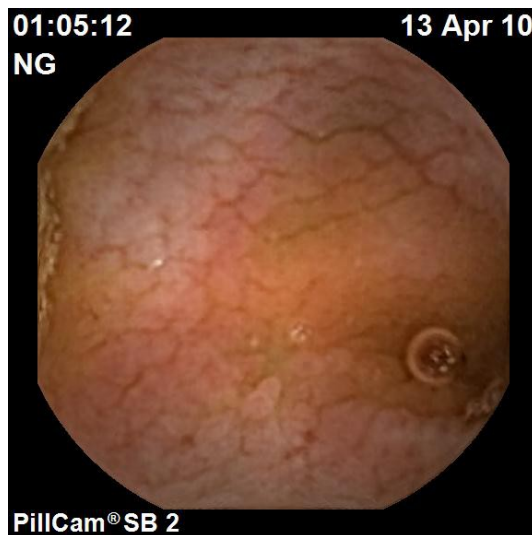


Figura 20. Imagen de cápsula (GIVEN): mucosa festoneada.

La cápsula endoscópica al permitir una evaluación completa del intestino delgado, puede distinguir si la extensión de la afectación de la mucosa está limitada al duodeno, alcanza el yeyuno o involucra todo el intestino delgado, y puede además identificar áreas o parches de afectación con atrofia que puedan explicar o sostener el diagnóstico. Las implicaciones clínicas de la extensión aún no están bien definidas, existiendo controversia entre diferentes estudios, algunos indicarían que existe una correlación entre la severidad o intensidad de los síntomas de EC y la extensión en la mucosa, mientras que la publicación de Murray no apoya ese hecho.⁸⁰ En el trabajo publicado por Barret et al., encontraron una positiva correlación entre la extensión de la EC y los niveles de albúmina (Figuras 19 y 20).^{73,80-82}

4.3. Evaluación en pacientes con una EC refractaria o con pobre respuesta a la dieta libre de Glúten (Tabla 7)

| Autor | País | n | Hallazgo tumores |
|---------------------------|-------------|-----------------------------|------------------|
| Maiden 2009 ⁸⁵ | Reino Unido | 19 | No |
| Kurien 2013 ⁸⁶ | Reino Unido | 69 | 2 |
| Daum 2007 ⁸⁴ | Alemania | 14 (7 tipo I, 7 tipo II) | 1 Linfoma T |
| Barret 2012 ⁷³ | Francia | 37 (11 tipo I y 26 tipo II) | 2 Linfoma T |

Tabla 7. Utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes con EC refractaria o sin respuesta a dieta sin gluten.

En este escenario clínico la principal sospecha es la aparición de complicaciones de la EC como son la presencia de adenocarcinoma de intestino delgado, el desarrollo de linfomas de células T y la yeyunitis ulcerativa. Un estudio retrospectivo en 14 pacientes con EC refractaria (en particular 7 con EC refractaria tipo 2) la cápsula endoscópica identificó 2 pacientes con linfomas de células T (Figura 21).

En un estudio donde se evaluaron 47 pacientes con alta sospecha de una complicación de la EC, basada en síntomas como baja de peso o dolor abdominal, se encontró hasta en un 50% pacientes lesiones por medio de la cápsula endoscópica.⁸³ En una publicación reciente en 37 pacientes con EC refractaria, la cápsula endoscópica tuvo una mayor correlación con la histología en comparación con los estudios endoscópicos convencionales (Tabla 7).⁸⁴⁻⁸⁶

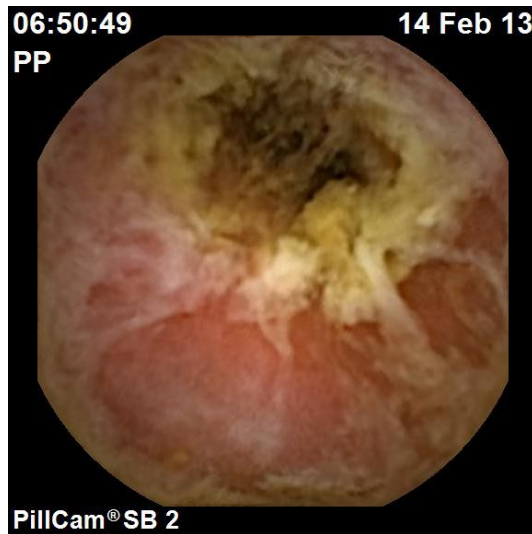


Figura 21. Imagen de cápsula (GIVEN): yeyunitis ulcerativa (con linfoma T) en paciente con enfermedad celíaca refractaria.

4.4. Vigilancia del desarrollo de neoplasias en pacientes con EC establecida

No está claro en qué pacientes con EC y en qué momento deben hacerse exámenes de vigilancia del desarrollo de neoplasias. Es posible pensar que pacientes con EC de larga evolución o con un control irregular podrían beneficiarse de la detección de neoplasias en estadios tempranos.

4.5. Limitaciones de los estudios por cápsula endoscópica en pacientes con EC

Las limitaciones de la cápsula endoscópica en el contexto de pacientes con EC están dadas en primer lugar por las variaciones o discrepancias inter observadores que hacen del examen un examen operador dependiente, si quienes realizan la evaluación de la cápsula endoscópica no están familiarizados con las alteraciones que se pueden encontrar en la EC. Otra de las limitaciones es la incapacidad de evaluar la totalidad del intestino delgado.⁸⁴

Los estudios publicados muestran que hay una buena correlación con el diagnóstico de enfermedad celíaca. Sin embargo, éstos en su mayoría han sido realizados en pacientes con una probabilidad pre test alta, como lo son pacientes con síntomas sugerentes y/o marcadores serológicos positivos o contrastado con pacientes con EC con estadios histológicos avanzados (Marsh III). Es en etapas de alteración vellositaria leve (Marsh I o II) donde la dificultad diagnóstica puede ser mayor. En este sentido se está investigando la posible utilidad de sistemas de evaluación computarizada, que buscan diferencias en los patrones de brillo de la superficie mucosa de los pacientes con EC respecto de normales, o bien del análisis espectral de las imágenes obtenidas por cápsula endoscópica.^{73,87}

Finalmente podemos señalar que la cápsula endoscópica es por ahora, un examen complementario que puede utilizarse en la evaluación de pacientes con EC en los escenarios comentados previamente.

5. La enteroscopia en el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Hace poco más de una década, el método endoscópico más empleado para el estudio del intestino delgado era la enteroscopia de pulsión (longitud 2000 mm, diámetro 9.8 mm). Sin embargo el procedimiento era frecuentemente frustrante, incluso a pesar de usar sobretubos, por la incapacidad para progresar suficientemente en el intestino delgado. Con el nuevo milenio se desarrollaron la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón (2001).⁸⁸

La enteroscopia de doble balón emplea enteroscopios de 2000 mm y 8.5 mm (diagnóstico) o 9.3 mm (terapéutico), y un sobretubo de 12.2-13.2 mm de diámetro, y permite progresar más profundamente que la enteroscopia de pulsión.⁸⁹ La enteroscopia de un solo balón consigue resultados similares; sin embargo la enteroscopia espiral, que emplea un sobretubo con esa forma, no consigue progresar con tanta profundidad.⁹⁰

Existen pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de la enteroscopia en el estudio de la enfermedad celíaca, y se trata de series no extensas. Una revisión sistemática reciente mostró que de las publicaciones sobre enteroscopia de doble balón existentes hasta 2010, sólo en 51 (0.4%) de más de 12.000 exploraciones la indicación había sido enfermedad celíaca.⁹¹

La utilidad de la enteroscopia en la EC residiría por una parte en la posibilidad de tomar biopsias intestinales múltiples de porciones distales a la segunda porción duodenal, en pacientes con sospecha clínica pero con resultado negativo de las biopsias. En un estudio (publicado en forma de resumen) se realizó enteroscopia de pulsión a 20 pacientes pediátricos con sospecha serológica de enfermedad celíaca, con toma de biopsias de bulbo, segunda y cuarta porción de duodeno, y yeyuno proximal (30 cm desde el ángulo de Treitz) y distal (60 cm desde el ángulo de Treitz).⁹² El objetivo era mapear la lesión histológica evaluando así la distribución parcheada. Hubo lesión histológica de celiaquía en 90%, 90%, 95%, 90% y 90% respectivamente en las diferentes localizaciones. La afectación en bulbo nunca fue la localización exclusiva. En un paciente (5%) el diagnóstico sólo pudo ser confirmado con biopsias del yeyuno proximal.

Otro estudio evaluó la utilidad de la enteroscopia de pulsión para conseguir un diagnóstico confirmatorio de EC en pacientes con serología positiva, pero resultado negativo de biopsias.⁹³ De 31 pacientes incluidos, 23 tenían positividad para anticuerpos antigliadina y la enteroscopia con nuevas biopsias de duodeno y yeyuno no aportaron diagnóstico histológico de EC. Sin embargo en 5/8 con antiendomiso hubo diagnóstico de EC en las nuevas biopsias, y en 3/5 sólo hubo positividad en las muestras yeyunales.

Otra utilidad potencial de la enteroscopia, y probablemente la más importante, sería en el estudio de la enfermedad celíaca refractaria. La enteroscopia de pulsión fue útil en pacientes con EC refractaria en un estudio; de los 8 pacientes incluidos, la enteroscopia mostró yeyunitis ulcerativa en cinco, en 7/8 había atrofia vellositaria severa en el duodeno, y en todos en el yeyuno.⁹⁴

En otro estudio se realizó enteroscopia de doble balón y toma de biopsias a 21 pacientes con la indicación de enfermedad celíaca refractaria.⁹⁵ En 5 pacientes (24%) se detectaron ulceraciones yeyunales cuyo estudio histológico reveló linfoma T, en uno de ellos con estenosis asociada. En 3/5 casos la mucosa próxima mostró lesión grado Marsh III. En otros 2 pacientes (9%) hubo

úlceras sin linfoma, siendo diagnosticadas como yeyunitis ulcerativa. En los 14 (66%) pacientes restantes, se objetivaron cambios mucosos compatibles con enfermedad celíaca, y fueron diagnosticados como enfermedad refractaria; en todos ellos las biopsias duodenales revelaron lesión Marsh III, pero sólo en 8/14 había lesión histológica en tramos más distales. En dos de los pacientes con linfoma se hicieron enteroscopia de doble balón de seguimiento. En base a estos estudios, la enteroscopia debe considerarse una técnica de primera línea en el estudio de la enfermedad celíaca refractaria por aunar posibilidad de imagen y biopsia.

Por otra parte, la enteroscopia de doble balón se ha empleado en pacientes con malabsorción de causa no aclarada, y el procedimiento con toma de biopsias permitió un nuevo diagnóstico en 33% de los casos (enfermedad de Crohn, amiloidosis, y linfangiectasia intestinal primaria).⁹⁶

Agradecimientos

Los autores desean agradecer por aportar sus excelentes imágenes al Profesor Asociado Rajvinder Singh (Universidad de Adelaida, Australia), al Profesor Kenshi Yao (Universidad de Fukuoka, Japón) y al Dr. Krish Ragunath (Universidad de Nottingham, Reino Unido) (Figuras 13 y 14). Al Profesor Daniel Baumgardt (Departamento de Gastroenterología, Charité Medical Center - Virchow Hospital, Berlin, Alemania)(Figuras 15 a 18, de la ref 38; reproducidas con permiso de Elsevier). A la Profesora Agregada Carolina Olano Gossweiler, Departamento de Gastroenterología ("Prof. Henry Cohen"), Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay (Figuras 19 a 21).

Referencias

1. Nicolette CC, Tully TE. *The duodenum in celiac sprue*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1971; 113: 248-54. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.113.2.248>
2. Brocchi E, Corazza G, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini U. *Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease*. N Engl J Med. 1988; 319: 741-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198809223191202>
3. McIntyre AS, Ng DP, Smith JA, Amoah J, Long RG. *The endoscopic appearance of duodenal folds is predictive of untreated adult celiac disease*. Gastrointest Endosc. 1992; 38: 148-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(92\)70380-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(92)70380-0)
4. Jabbari M, Wild G, Goresky CA et al. *Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue*. Gastroenterology. 1988; 95: 1518-22.
5. Corazza GR, Caletti GC, Lazzari R, Collina A, Brocchi E, Di Sario A, et al. *Scalloped duodenal folds in childhood celiac disease*. Gastrointest Endosc. 1993; 29: 543-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(93\)70167-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(93)70167-4)
6. Hazar M, Brandt LJ, Tanaka KE, Berkowitz D, Cardillo M, Weidenheim K. *Congo-red negative amyloid with scalloping of the valvulae conniventes*. Gastrointestinal Endosc. 2001; 53: 653-5. <http://dx.doi.org/10.1067/mge.2001.113581>
7. Brocchi E, Corazza GR, Brusco G, Mangia L, Gasbarrini G. *Unsuspected celiac disease diagnosed by endoscopic visualization of duodenal bulb micronodules*. Gastrointest Endosc. 1996; 44: 610-1. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(96\)70020-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(96)70020-2)
8. Stevens FM, McCarthy CF. *The endoscopic demonstration of coeliac disease*. Endoscopy. 1976; 8: 177-80. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1098406>
9. Maurino E, Capizzano H, Niveloni S, Kogan Z, Valero J, Boerr L et al. *Value of endoscopic markers in celiac disease*. Dig Dis Sci. 1993; 38: 2028-33. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01297080>
10. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuo E, Vazquez H et al. *Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement*. Gastrointest Endosc. 1998; 47: 223-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(98\)70317-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(98)70317-7)
11. Dickey W, Hughes D. *Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 2126-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03947.x>
12. Dickey W, Hughes D. *Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy*. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 2182-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01348.x>
13. Dickey W. *Diagnosis of coeliac disease at open-access endoscopy*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 612-5. <http://dx.doi.org/10.1080/00365529850171882>
14. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F, Quatrini M, Bianchi PA, Conte D. *Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease*. Gastrointest Endosc. 2000; 51: 714-6. <http://dx.doi.org/10.1067/mge.2000.104653>
15. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. *The Insensitivity of Endoscopic Markers in Celiac Disease*. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 933-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05612.x>
16. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. *Guidelines for the management of iron deficiency anemia*. Gut. 2011; 60: 1309-16. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.228874>

17. Ishaq S, Mahmood R, Vilannacci V, Bassotti G, Rostami K. *Avoiding biopsy in iron deficiency anemia is not a cost-effective approach*. Rev Esp Enferm Dig. 2012; 104: 334-5. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082012000600013>
18. Santolaria S, Alcedo J, Cuartero B et al. *Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in patients with dysmotility-like dyspepsia*. Gastroenterol Hepatol. 2013; 36: 11-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.07.011>
19. Santolaria-Piedrafita S, Fernández-Bañares F. *Enteropatía sensible al gluten y dispepsia funcional*. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35: 78-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.10.006>
20. Radaelli F, Minoli G, Bardella MT, Conte D. *Celiac Disease Among Patients Referred for Routine Upper Gastrointestinal Endoscopy: Prevalence and Diagnostic Accuracy of Duodenal Endoscopic Markers*. Am J Gastroenterol. 2000; 95: 1089-90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01948.x>
21. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, Cianci R, et al. *Direct visualisation of intestinal villi by high resolution magnifying upper endoscopy: a validation study*. Gastrointest Endosc. 2004; 60: 732-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)02170-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(04)02170-4)
22. Badreldin R, Barrett P, Woolf DA, Mansfield J, Yiannakou Y. *How good is zoom endoscopy for assessment of villous atrophy in coeliac disease?* Endoscopy. 2005; 37: 994-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-870245>
23. Lo A, Guelrud M, Essenfled H, Bonis P. *Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue*. Gastrointest Endosc. 2007; 66: 377-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2007.02.041>
24. Iovino P, Pascariello P, Russo I, Galloro G, Pellegrini L, Ciacci C. *Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy*. Gastrointestinal Endoscopy. 2013; 77: 233-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.036>
25. Singh R, Nind G, Tucker G, Nguyen N, Holloway R, Bate J, et al. *Narrow-band imaging in the evaluation of villous morphology: a feasibility study assessing a simplified classification and observer agreement*. Endoscopy. 2010; 42: 889-94. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255708>
26. Zysk AM, Nguyen FT, Oldenburg AL, Marks DL, Boppart SA. *Optical coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside*. J Biomedical Optics. 2007; 12: 051403. <http://dx.doi.org/10.1117/1.2793736>
27. Masci E, Mangiavillano B, Albarello L, Mariani A, Doglioni C, Testoni PA. *Optical coherence tomography in the diagnosis of coeliac disease: a preliminary report*. Gut. 2006; 55: 579-92. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.081364>
28. Masci E, Mangiavillano B, Barera G, Parma B, Albarello L, Mariani A et al. *Optical coherence tomography in pediatric patients: a feasible technique for diagnosing celiac disease in children with villous atrophy*. Dig Liver Dis. 2009; 4: 639-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2009.02.002>
29. Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al. *Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo*. Gastroenterology. 2004; 127: 706-13. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.050>
30. Wallace MB, Kiesslich R. *Advances in endoscopic imaging of colorectal neoplasia*. Gastroenterology. 2010; 138: 2140-50. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.067>

31. Leong RW, Chang D, Merrett ND, Biankin AV. *Taking optical biopsies with confocal endomicroscopy*. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 1701-3.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06011.x>
32. Venkatesh K, Abou-Taleb A, Cohen M et al. *Role of confocal endomicroscopy in the diagnosis of celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51: 274-9.
33. Günther U, Daum S, Heller F et al. *Diagnostic value of confocal endomicroscopy in celiac disease*. Endoscopy. 2010; 42: 197-202. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243937>
34. Leong RW, Nguyen NQ, Meredith CG et al. *In vivo confocal endomicroscopy in the diagnosis and evaluation of celiac disease*. Gastroenterology. 2008; 135: 1870-6.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.054>
35. Dekker E, Fockens P. *Advances in colonic imaging: new endoscopic imaging methods*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 803-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200508000-00004>
36. Kwon RS, Wong Kee Song LM, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA et al. *Endocytoscopy*. Gastrointest Endosc. 2009; 70: 610-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2009.06.030>
37. Matysiak-Budnik T, Coron E, Mosnier JF, Le Rhun M, Inoue H, Galmiche JP. *In vivo real-time imaging of human duodenal mucosal structures in celiac disease using endocytoscopy*. Endoscopy. 2010; 42: 191-6.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243838>
38. Pohl H, Rösch T, Tanczos BT, Rudolph B, Schlüns K, Baumgart DC. *Endocytoscopy for the detection of microstructural features in adult patients with celiac sprue: a prospective, blinded endocytoscopy-conventional histology correlation study*. Gastrointest Endosc. 2009; 70: 933-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2009.04.043>
39. Matysiak-Budnik T, Coron E, Mosnier JF, Le Rhun M, Inoue H, Galmiche JP. *In vivo real-time imaging of human duodenal mucosal structures in celiac disease using endocytoscopy*. Endoscopy. 2010; 42: 191-6.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243838>
40. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. Gut. 2013; 62: 43-52. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
41. Achkar E, Carey WD, Petras R et al. *Comparison of suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa*. Gastrointest Endosc. 1986; 32: 278-81.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(86\)71846-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(86)71846-4)
42. Gillberg R, Ahren C. *Coeliac disease diagnosed by means of duodenoscopy and endoscopic duodenal biopsy*. Scand J Gastroenterol. 1977; 12: 911-6.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365527709181349>
43. Mee AS, Burke M, Vallon AG et al. *Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens*. BMJ. 1985; 291: 769-72. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.291.6498.769>
44. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. *Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? Virchows Arch*. 2003; 442: 124-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00428-002-0709-7>
45. Thijs WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. *Duodenal versus jejunal biopsies in suspected celiac disease*. Endoscopy. 2004; 36: 993-6.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-825954>
46. Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR et al. *Pitfalls in diagnosing coeliac disease*. J Clin Pathol. 1994; 47: 693-4. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.47.8.693>

47. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. *Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease*. Endoscopy. 2001; 33: 336-40. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-13702>
48. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E et al. *Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38: 204-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200402000-00019>
49. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. *Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in glutensensitive enteropathy*. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 177-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40669.x>
50. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. *American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease*. Gastroenterology. 2006; 131: 1981-2002. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.004>
51. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. *Patchy villous atrophy in adult patients with suspected glutensensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate?* Endoscopy. 2008; 40: 219-24. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-995361>
52. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM et al. *How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease?* Gastrointest Endosc. 2008; 67: 1082-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2007.10.015>
53. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J et al. *Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease*. Gastrointest Endosc. 2010; 72: 758-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2010.06.026>
54. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA et al. *Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study*. Gastrointest Endosc. 2004; 60: 732-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)02170-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(04)02170-4)
55. Gasbarrini A, Ojetti V, Cuoco L et al. *Lack of endoscopic visualization of intestinal villi with the "immersion technique" in overt atrophic celiac disease*. Gastrointest Endosc. 2003; 57: 348-51. <http://dx.doi.org/10.1067/mge.2003.116>
56. Singh R, Nind G, Tucker G et al. *Narrow-band imaging in the evaluation of villous morphology: a feasibility study assessing a simplified classification and observer agreement*. Endoscopy. 2010; 42: 889-94. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255708>
57. Cammarota G, Cesaro P, Cazzato A et al. *Optimal band imaging system: a new tool for enhancing the duodenal villous pattern in celiac disease*. Gastrointest Endosc. 2008; 68: 352-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.02.054>
58. Serra S, Jani PA. *An approach to duodenal biopsies*. J Clin Pathol. 2006; 59: 1133-50. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2005.031260>
59. Bai JC, Fried M, Corazza GR et al. *World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease*. J Clin Gastroenterol. 2013; 47(2). <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827a6f83>
60. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136-60. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
61. Krevsky B. *Enteroscopy: exploring the final frontier*. Gastroenterology. 1991; 100: 838-9.
62. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A et al. *A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions*. Gastroenterology. 2000; 119: 1431-8. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.20844>

63. Marmo R., Rotondano G, Rondonotti E, de Franchis R, D Inca R, Vettorato M et al. *Capsule enteroscopy vs. other diagnostic procedures in diagnosing obscure gastrointestinal bleeding: a cost-effectiveness study.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19: 535-42. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e32812144dd>
64. Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, Beinhözl J, Lochs H. *Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis.* Endoscopy. 2003; 35: 1009-14. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-44583>
65. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME et al. *A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease.* Gastroenterology. 2002; 123: 999-1005. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.35988>
66. Eliakim R, Fischer D, Suissa A et al. *Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 363-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200304000-00005>
67. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P et al. *Wireless capsule endoscopy.* Nature. 2000; 405: 417. <http://dx.doi.org/10.1038/35013140>
68. Sanhueza Bravo E, Ibáñez P, Araya R et al. *Experience with capsule endoscopy diagnostic tool for the small intestine.* Rev Med Chil. 2010; 138: 303-8.
69. Green PH, Cellier C. *Celiac disease.* N Engl J Med. 2007; 357: 1731-43. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071600>
70. Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Guney G. *Capsule Endoscopy Findings in Celiac Disease.* Dig Dis Sci. 2009; 54: 825-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0402-z>
71. Kurien M, Evans KE, Aziz I et al. *Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease?* Gastrointest Endosc. 2013; 77: 221-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.031>
72. Chang M, Rubin M, Lewis SK et al. *Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series.* BMC Gastroenterology. 2012, 12: 90. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-12-90>
73. Barret M, Malamut G, Rahmi G et al. *Diagnostic Yield of Capsule Endoscopy in Refractory Celiac Disease.* Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1546-55. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.199>
74. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP et al. *Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement.* Am J Gastroenterol. 2005; 100: 685-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41069.x>
75. Hopper AD, Sidhu R, Hurlstone DP, McAlindon ME, Sanders DS. *Capsule endoscopy: an alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in coeliac disease?* Dig Liver Dis. 2007; 39: 140-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.07.017>
76. Rondonotti E, Spada C, Cave D et al. *Video capsule enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: a multicenter study.* Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1624-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01238.x>
77. Biagi F, Rondonotti E, Campanella J et al. *Video capsule endoscopy and histology for small-bowel mucosa evaluation: a comparison performed by blinded observers.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 998-1003. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.04.004>

78. Maiden L, Elliott T, McLaughlin SD, Ciclitira P. *A blinded pilot comparison of capsule endoscopy and small bowel histology in unresponsive celiac disease.* Dig Dis Sci. 2009; 54: 1280-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0486-5>
79. Lidums I, Cummins AG, Teo E. *The role of capsule endoscopy in suspected celiac disease patients with positive celiac serology.* Dig Dis Sci. 2011; 56: 499-505. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-010-1290-6>
80. Murray JA, Rubio-Tapia A, van Dyke CT et al. *Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 186-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.012>
81. Petroniene P, Dubcenco E, Baker JP et al. *Given capsule endoscopy in celiac disease.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 2004; 14: 115-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2003.10.005>
82. Lidums I, Teo E, Field J, Cummins AG. *Capsule Endoscopy: A Valuable Tool in the Follow-Up of People With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet.* Clin and Transl Gastroenterol. 2011; 2: e4. <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2011.3>
83. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. *The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease.* Gastrointest Endosc. 2005; 62: 55-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(05\)01566-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(05)01566-X)
84. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, et al. *Capsule endoscopy in refractory celiac disease.* Endoscopy. 2007; 39: 455-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-966239>
85. Maiden L, Elliott T, McLaughlin SD et al. *A blinded pilot comparison of capsule endoscopy and small bowel histology in unresponsive celiac disease.* Dig Dis Sci. 2009; 54: 1280-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0486-5>
86. Kurien M, Evans K, Aziz I, Sidhu R et al. *Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease?* Gastrointest Endosc. 2013; 77: 227-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.031>
87. Ciaccio XX et al. *Classification of videocapsule endoscopy image patterns: comparative analysis between patients with celiac disease and normal individuals.* BioMedical Engineering On Line. 2010; 9: 44. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-925X-9-44>
88. Tennyson CA, Lewis BS. *Enteroscopy: an overview.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 2009; 19: 315-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2009.04.005>
89. Matsumoto T, Moriyama T, Esaki M, Nakamura S, Iida M. *Performance of antegrade double-balloon enteroscopy: comparison with push enteroscopy.* Gastrointest Endosc. 2005; 62: 392-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2005.04.052>
90. Messer I, May A, Manner H, Ell C. *Prospective, randomized, single-center trial comparing double-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel disorders.* Gastrointest Endosc. 2013; 77: 241-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.08.020>
91. Xin L, Liao Z, Jiang YP, Li ZS. *Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use.* Gastrointest Endosc. 2011; 74: 563-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.03.1239>
92. Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F et al. *Usefulness of single balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease.* Gastroenterology. 2011; 140: S-197.

93. Höroldt BS, McAlindon ME, Stephenson TJ, Hadjivassiliou M, Sanders DS. *Making the diagnosis of coeliac disease: is there a role for push enteroscopy?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16: 1143-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200411000-00010>
94. Cellier C, Cuillerier E, Patey-Mariaud de Serre N. *Push enteroscopy in celiac sprue and refractory sprue.* Gastrointest Endosc. 1999; 50: 613-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(99\)80007-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(99)80007-8)
95. Hadithi M, Al-toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder C, Jacobs M. *The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease.* Am J Gastroenterol. 2007; 102: 987-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01122.x>
96. Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Mönkemüller K. *Utility of double-balloon enteroscopy for the evaluation of malabsorption.* Dig Dis. 2008; 26: 134-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000116771>