

74. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult celiac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1032-1036.
75. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318:174-177.
76. Scoglio R, Sorleti D, Magazzù G, Cavallo R. Celiac disease case finding in children in primary care. *J Pediatr* 2002; 140:379-380.

El mapa mundial de la enfermedad celíaca

Carlo Catassi^{1,2}

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:46-55

Introducción

La epidemiología de la enfermedad celíaca (EC) ha sido completamente replanteada en las últimas décadas. Antiguamente, se consideraba a la EC como un trastorno extraño, que afectaba mayormente a individuos de origen europeo, caracterizado usualmente por su aparición durante los primeros años de vida. Por otro lado, una gran cantidad de estudios han demostrado recientemente que la EC es uno de los trastornos crónicos más comunes que afectan a los habitantes de todo el mundo (con algunas excepciones considerables). La EC es frecuente no sólo en los países desarrollados sino que su presencia está aumentando en zonas del mundo en desarrollo, como el norte de África e India. La EC puede contribuir sustancialmente a la morbilidad y mortalidad infantil en muchos países en desarrollo.¹

Los métodos para medir la cantidad de casos de EC han cambiado a través de los años. Las primeras investigaciones daban parte de la incidencia de EC, específicamente

la cantidad de nuevos diagnósticos en la población de estudio en un período determinado. Por entonces, el diagnóstico se basaba enteramente en la detección de síntomas gastroenterológicos típicos y en la confirmación a través de una biopsia de intestino delgado. La aparición de herramientas serológicas mucho más sensibles y específicas, primero los anticuerpos antigliadina (AGA), y luego los antiendomio (EMA) y los transglutaminasa (tTG) evidenciaron una frecuencia insospechada de formas clínicamente atípicas o aún silenciosas de EC. Surgió entonces que la epidemiología de la EC no se puede describir contando simplemente el número de casos diagnosticados, ya que la mayoría de los casos atípicos escapan al diagnóstico. La cantidad total de casos sólo se puede precisar examinando una población objetivo determinada usando un medio serológico sensible como testeo de primer nivel. De esta manera se calcula la cantidad de casos de la enfermedad, es decir la relación entre el número de afectados y la población testeada.

El conocimiento de la distribución geográfica de la EC puede ayudar a entender los factores genéticos y ambientales fundamentales de la enfermedad. El propósito de este informe es presentar un mapa actualizado de la epidemiología de la EC, continente por continente, resaltando los aspectos específicos de este trastorno tan complejo en cada zona.

Europa

Italia fue la cuna de la nueva 'era' de la epidemiología de la EC al principio de los noventa. De un total de 3453

1 Dipartimento de Pediatria, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

2 Centro para la Investigación Celíaca, Universidad de Maryland, Baltimore, MD, USA

Correspondencia: Prof Carlo Catassi
University Department of Pediatrics
Via F. Corridoni 11 - 60123 Ancona, Italy
E-mail: catassi@tin.it

estudiantes italianos sanos probamos que la EC es mucho más común de lo que se creía y que la mayoría de los casos atípicos no se diagnosticaban a menos que se investigaran activamente con estudios serológicos.²

Estos resultados se confirmaron a través de una extensa investigación en la zona central de Italia efectuada entre 1993 y 1995 en 17.201 estudiantes sanos de entre 6 a 15 años.³ En este estudio, el algoritmo de screening fue un procedimiento de 3 pasos. a) determinación de IgG e IgA-AGA como la prueba de screening, b) EMA de clase IgA y determinación total de IgA en AGA positivos; c) biopsia de intestino delgado en pacientes EMA positivos y en pacientes con IgA deficientes que manifiesten IgG-AGA positivos. La cantidad de casos de EC activa en los pacientes sometidos a investigación fue 4.77×1.000 (95% CI 3.79-5.91), 1 en 210. La cantidad total de casos de EC (incluyendo los casos informados de EC) fue de 5.44×1.000 (95% CI 4.57-6.44), 1 en 184. La relación entre los casos conocidos (previamente diagnosticados) y los no diagnosticados fue de 1 en 7. Estos resultados señalaron la existencia de un 'iceberg celíaco', con una minoría de casos que se diagnostican clínicamente y una mayoría que permanece sin diagnosticar (iceberg sumergido) a menos que se analicen activamente con screenings serológicos. Las principales razones de la falta de diagnóstico son el amplio espectro de la clínica médica y el magro conocimiento de la EC entre los médicos.

Más adelante, estudios adicionales investigaron la epidemiología de la EC en Italia, que incluyeron muestras de población adulta en general. Corazza y su equipo⁴ encontraron 4 individuos asintomáticos en 2237 adultos aparentemente sanos sometidos al test de EMA en el estudio de San Marino (centro de Italia), mientras que Volta y su equipo⁵ informaron una frecuencia de la EC de entre 4.9 y 5.7 (incluyendo los casos potenciales) $\times 1000$ en 3483 habitantes de Campogalliano (centro de Italia) analizados con la prueba de EMA clase IgA.

De una muestra de 4000 sueros de dadores de sangre sanos en Trieste (NE de Italia), 10 resultaron EMA positivos (1:400).⁶ Todos los pacientes positivos presentaron mucosa atrófica en la biopsia intestinal (para la interpretación de los casos de EC en dadores de sangre ver el próximo párrafo).

En comparación con otras regiones de Italia, se ha encontrado una frecuencia de EC definidamente superior en los sardos, un pueblo insular que manifiesta una gran predisposición genética para desarrollar enfermedades autoinmunes. Analizamos una muestra de 2 poblaciones en la zona de Alghero (oeste de Cerdeña),⁷ una de 2077 niños y la otra de 1354 adultos, con el test anti tTG. La frecuencia de casos positivos de EMA, anti tTG (considera-

da casi equivalente a la cantidad de casos de EC) fue de 1.2% en niños y de 1.5% en adultos. Curiosamente, la EC en Cerdeña se ha asociado con una variante del haplotipo HLA, conocida como 'haplotipo sardo' que incluye alelos A30, B18, DR3, DR52 y DQ28.

Continuando con la experiencia italiana, numerosos estudios investigaron la frecuencia de EC en muestras de sueros tanto de dadores de sangre como de público en general. El acceso a los bancos de sueros es muy sencillo en los centros de dadores de sangre. Sin embargo, no son la 'mejor oportunidad' para determinar la cantidad de casos de la EC en la población general ya que (1) representan el segmento 'más sano' de la población (es por eso que estos estudios tienden a subestimar la cantidad de casos de EC) (2) los hombres están sobre representados entre los dadores de sangre (otra razón por la que se los subestima, ya que la EC es más común entre las mujeres). No obstante, estos estudios revelaron una frecuencia insospechada de EC no diagnosticada entre la población europea de dadores de sangre aparentemente sana, que va del 2 al 8 por 1.000. El tema de la EC en dadores de sangre tiene implicancias prácticas que ameritan un comentario. Dado el riesgo de la disminución del hierro y la anemia asociada con la EC no tratada, parece lógico concluir que aquellos que desean donar sangre deberían previamente someterse a un análisis. Como esto no sucede en ningún lugar, es una ironía del destino que los individuos sanos con EC y bajo largos tratamientos con dietas sin gluten sean excluidos de la donación de sangre en Europa.

Los estudios serológicos realizados en muestras de la población en general confirmaron que la frecuencia de EC en Europa es muy alta (Tab 1) 9 – 24, en su mayoría va de 0.75 a 0.4% de la población en general, con tendencia a incrementarse (1% o más) entre grupos que han estado más aislados genéticamente, por ejemplo en Irlanda del Norte,¹³ Finlandia¹⁰ y Cerdeña.¹⁴

Los resultados preliminares del estudio de Europa central sobre la cantidad de casos de EC fueron presentados por Kirsi Mustalahti, de Tampere, Finlandia, en la 10ª Reunión Internacional de EC realizada en Belfast (RU) del 28 al 30 de Abril de 2004. Este estudio investigó una amplia muestra en 4 países distintos: Finlandia (n= 6403 adultos), Irlanda del Norte (n= 1975 niños + 4656 adultos), Alemania (n= 8806 adultos), e Italia (n= 4779 adultos + 2649 niños). La cantidad de positivos (casi equivalente a la cantidad de casos de EC) fue de 2.0% en Finlandia (95% CI 1.7-2.3), 1.2% en Italia (95% CI 0.8-1.6%), 0.9% en Irlanda del Norte (95% CI 0.5-1.3) y 0.3% (0.1-0.5%) en Alemania. Este estudio confirmó que muchos casos de EC permanecían sin diagnóstico si no se realizaba un screening serológico. El hecho de con-

firmar que la EC es un trastorno muy común en la Unión Europea, también reveló que existen variaciones aún sin explicación entre países (1 diferencia de 7 veces en los casos de EC entre Finlandia y Alemania).

América

En el pasado existía una vaga creencia de que la EC era menos común en América del Norte que en Europa. Si el número de casos de EC era menor en el nuevo continente, se debería postular un factor ambiental de protección, ya que los americanos y los europeos comparten un mismo origen genético. Un importante estudio estadounidense con una muestra de 4126 sujetos ha podido responder recientemente este 'dilema' epidemiológico. De los sujetos analizados: el 94% era caucásico, el 3% afroamericano, el 1.5% hispanico, el 1% asiático y el 0.5% de otras razas. Se reclutaron utilizando las tres principales estrategias descritas en la literatura: dadores de sangre, niños escolares, y pacientes de consultorios externos en ocasión de realizarse chequeos de rutina. Dos mil muestras de sueros (edad promedio 39 y, entre 19 a 65 años) se obtuvieron dadores de sangre del Banco de Sangre de la Cruz Roja. 1119 muestras se obtuvieron de niños escolares (edad promedio 12.3 y de 6 a 18 años) en 4 condados de Virginia Occidental. Finalmente, 1007 adultos (edad promedio 39, y de 19 a 71 años) y niños (edad promedio 13.7 y de 2 a 18 años) se incorporaron durante consultas de rutina a proveedores de salud o durante reuniones de grupos de autoayuda de enfermos celíacos. El criterio serológico para el diagnóstico de la EC se encontró en 27 de 2845 adultos no en riesgo (1:105) y 4 de 1281 niños (1:320). De estos 31 sujetos EMA positivos, 7 (30%) se sometieron a biopsias de intestino delgado. Todas las biopsias revelaron una lesión consistente con la EC. La frecuencia total de la EC en esta muestra de la población de EE.UU. fue de 1:133, traspasando en realidad las cifras europeas. Los estimados expuestos anteriormente se han confirmado a través de un estudio sobre la incidencia de la EC infantil llevado a cabo en Denver, Colorado por Hoffenberg y col.²⁷ El riesgo ajustado estimado para la evidencia de EC por edad 5 años para la población general de Denver fue de 0.9 (0.4-2.0), o 1 en 104. Estos datos están igualados por una incidencia creciente de los casos diagnosticados en los EE.UU., especialmente de aquellos que muestran síntomas clínicos atenuados.²⁸ El porcentaje de pacientes celíacos que presenta diarrea ha disminuido, probablemente debido al uso más difundido de pruebas serológicas para la enfermedad celíaca.²⁹ El aumento de la información de la EC en la comunidad científica estadounidense llevó al Instituto Nacional de Salud a organizar una conferencia de Consenso sobre la EC,

que tuvo lugar en Bethesda, Washington DC, en junio 2004.

Se ha reportado la EC en Cuba.^{30,31} Recientemente Sorell y su equipo de La Habana (Cuba) desarrollaron una técnica inmunocromatográfica simple, de un paso, para la determinación de anticuerpos AGA y anti tTG. El ensayo no requiere un equipo sofisticado y se adecua a los laboratorios que funcionan en los países en desarrollo. Usando esta prueba, fue posible sospechar la existencia de EC en una proporción de pacientes cubanos que presentaban malestares intestinales, diabetes tipo I, hipertransaminasemia y síndrome de Down (Sorell L, comunicación personal).

Los conocimientos sobre la EC están profundamente arraigados en muchos países sudamericanos, especialmente en Argentina y Brasil donde los centros especializados y las grandes sociedades celíacas existen desde hace mucho tiempo. Ya en 1967 el gastroenterólogo argentino Tocalino describió una técnica original para realizar la biopsia de intestino delgado a través de una cápsula de Crosby, pero el procedimiento publicado en una revista especializada nacional escrita en español tuvo escasa difusión.³³ En estos últimos años Gandolfi, Pratesi y su equipo, de la Universidad de Brasilia, han analizado gran cantidad de muestras (de origen esencialmente europeo) tanto de población general como de grupos de riesgo. Al realizar el test de EMA de manera rutinaria, informaron la frecuencia de la EC sin diagnóstico en 1 de 681 entre 2045 dadores de sangre y de 3.6 por 1.000 en 4405 controles hospitalarios, respectivamente.^{34,35} Curiosamente, la frecuencia de la EC fue más alta en niños (0.54%) que en adultos (0.21%), hecho que nuevamente sugirió una relación inversa entre la frecuencia de la enfermedad y la edad. Recientemente se descubrió un alto número de casos de EC no reconocida (1.9%) en una muestra al azar de 1030 niños y adolescentes atendidos en una clínica en Recife, NE de Brasil.³⁶ En Argentina, Gómez y col. investigaron a 2000 adultos involucrados en un examen pre-nupcial. El estudio descubrió 12 sujetos con EC sin detectar (8 mujeres y 4 hombres, número de casos total: 1 en 167). De éstos, 8 se consideraron asintomáticos, 3 presentaban molestias atípicas y 1, molestias típicas. Sólo a 1 paciente se le había diagnosticado EC³⁷ anteriormente.

Lamentablemente no hay información sobre la existencia de la EC entre los nativos amerindios. Uno de los alelos HLA típicamente asociado con la EC, especialmente el DR3 en desequilibrio de enlace con el DQ2 en posición cis, está ausente entre los pueblos indios de Cayapa (Ecuador) y Kogi (F. Cucca, comunicación personal). Por otro lado, la EC se ha descrito en una muestra poblacional mixta hispano amerindia en Chile por Araya y col,

quien describió 62 casos confirmados a través de biopsia. El predominio de las combinaciones HLA-DR4-DQ8 en estos pacientes reflejó la herencia India hispano-mapuche de la población chilena.³⁸

África

El clásico libro de estudio de Anderson de Gastroenterología Pediátrica, publicado por primera vez en 1975, expresaba: '... el típico niño celíaco, usualmente de cabello claro, ojos azules ...' Los desarrollos subsiguientes de la epidemiología de la EC probaron que esta afirmación era completamente incorrecta. La mayoría de los casos de EC en el mundo se ha presentado en una población africana con ojos y cabello negro, que habitaba originariamente en el Sahara Occidental, de origen árabe-bereber. En una muestra de 990 niños Saharawi analizados con el test EMA y la biopsia intestinal, encontramos una incidencia de EC de 5.6%, que es casi 10 veces mayor que en la mayoría de los países europeos.⁴⁰ Las razones de esta frustrante incidencia de EC no están claras pero en principio se podrían relacionar con factores genéticos, dado el alto nivel de consanguinidad de esta población. Los principales haplotipos HLA DQ2 y DQ8 exhiben una de las mayores incidencias en el mundo en la población general de Saharawi.⁴¹ El consumo de gluten también es muy alto, ya que la harina de trigo es el alimento principal de los refugiados Saharawi. La EC en los niños de Saharawi puede ser una enfermedad grave, caracterizada por diarrea crónica, atrofia, anemia y mortalidad en aumento.

Actualmente estamos realizando un proyecto de screening en niños escolares en la ciudad de El Cairo, Egipto. Hasta ahora se obtuvieron muestras de sangre de 1531 niños que asisten a la escuela en la ciudad de El Cairo entre octubre 2001 y junio 2004. Se tomaban biopsias de intestino delgado si el análisis serológico arrojaba a) resultados positivos para anticuerpos anti tTG de clase IgA y EMA o b) resultados positivos para anti tTG IgG en chicos con deficiencia IgA. Los casos de EC en esta muestra de estudiantes egipcios es de 12 en 1531, es decir 0.78% (95% CI = 0.34-1.22), o 13 en 1531 incluyendo un niño con deficiencia IgA y alta tTG-IgG, 0.85% (9% CI = 0.39-1.31). Esta estimación puede ser baja, ya que muchos casos de EC se pudieron diagnosticar en el seguimiento, es decir en el grupo que actualmente manifiesta tTG-IgA positivo y EMA negativo.

Además de la de Sahara Occidental y Egipto, no hay información sobre los casos de EC en la población general africana. Sin embargo, existe evidencia indirecta que sugiere que no es un trastorno raro en los países del Norte de Africa. Se han informado muchos casos de pacien-

tes con diagnóstico clínico en Algeria,⁴³ Túnez⁴⁴ y Libia.⁴⁵ La EC es uno de los trastornos más comunes diagnosticados en niños de inmigrantes de Africa del Norte, tanto en Francia como en Italia.^{46,47} Curiosamente, una alta incidencia de EC asociada se ha informado en 2 estudios diferentes en pacientes con diabetes mellitus tipo I, 1 en Libia (10.3%)⁴⁸ y el otro en Algeria (16.4-20%).⁴⁹ Por otro lado, sólo hay escasa documentación sobre la EC en países africanos subsaharianos. En 1981, se conocieron 20 adultos diagnosticados con EC en Johannesburgo (Sudáfrica). La mayoría de ellos eran de clase socio-económica media o alta, probablemente de origen caucásico.⁵⁰ El informe de Suliman describió 7 niños sudaneses afectados con formas típicas de EC, todos ellos pertenecientes a la franja socioeconómica alta de la sociedad en el norte de Sudán, una región que aún forma parte del desierto del Sahara.⁵¹ Estos estudios no aclaran si la EC existe en individuos subsaharianos puramente negros. Recientemente Cataldo et al. evaluaron la susceptibilidad de la intolerancia al gluten entre los Mussi, uno de los grupos étnicos en Burkina Faso (anteriormente Alto Volta). A pesar del consumo usual de cereales con contenido de gluten, ninguno de los 600 sujetos estudiados resultaron con anticuerpos anti tTG o EMA positivos.

Curiosamente, sólo 1 de 85 sujetos resultó HLA-DQ8 positivo, mientras que el haplotipo DQ2 nunca se detectó.⁵²

En conclusión, todavía se desconoce la incidencia de la EC en muchas partes de África, pero actualmente se puede afirmar que este trastorno está presente en este continente. Podría ser un problema de salud primario en algunos países del norte donde la EC sin tratamiento podría contribuir significativamente a la morbilidad y mortalidad infantil, empeorando el círculo vicioso de la diarrea y la desnutrición. Actualmente serias dificultades obstruyen el dominio de la EC en Africa, tal como el magro conocimiento de la enfermedad, y la falta de instalaciones para su diagnóstico y tratamiento.

Oriente Medio

Medio Oriente ocupa un lugar especial en la historia de la EC. La domesticación de algunos granos comenzó en los asentamientos del neolítico de los progenitores salvajes *Triticum monococcum bocoticum* y *T. monococcum uratru* en la región noreste de Turquía, Iran e Irak y *Triticum turgidum dicocoides* en la región sudoeste (Israel/Palestina, Siria y Líbano) de la llamada zona de la 'Medialuna Fértil'. Ésta se extiende desde la costa del Mediterráneo en su extremo occidental hasta la gran llanura Tigris-Eufrates en el oriente.⁵³ El cultivo de trigo y cebada explotado por primera vez y desarrollado intensamen-

te en el Levante y Zagros occidental (Iran) hace 10.000 a 12.000 años. La agricultura se extendió desde la mediana fértil y llegó al extremo occidental de Europa hace 6.000 años aproximadamente. Durante los '80s Simoons teorizó que este modelo de expansión de la agricultura podría explicar el aumento de casos de EC en algunos países occidentales, particularmente Irlanda. Al trazar un mapa de la incidencia del antígeno HLA-D8 (el primer antígeno HLA que se comprobó que estaba asociado con la EC) por Europa notó una tasa de crecimiento este-oeste, con un aumento consistente en la frecuencia del antígeno con disminución en el período de tiempo desde que se adoptó la agricultura. Simoons entonces planteó la hipótesis de que el antígeno HLA D8 puede (una vez) haber estado presente en toda Europa antes de la agricultura. De acuerdo a esta teoría, la expansión del consumo de trigo ejerció una presión selectiva negativa sobre los genes asociados a la EC, tales como HLA-D8. La mayor frecuencia de B8 en la zona noroeste de Europa y por consiguiente la mayor frecuencia de EC, se puede atribuir a la falta de exposición a los cereales hasta hace relativamente poco tiempo.⁵⁴ Esta teoría no sobrevivió a los desarrollos recientes tanto de la genética como de la epidemiología de la EC. Por un lado, quedó claramente establecido que la principal predisposición genética a la EC no está relacionada a HLA-D8 sino a algunos alelos DQ (DQ2 y DQ8) que tienen un inequívoco desequilibrio de enlace con B8. Tanto DQ2 como DQ8 no evidencian ningún gradiente definido de incidencia este-oeste. Por el otro lado, la incidencia total de EC no es menor en países del Medio Oriente que en Europa, como debería ser el caso si la larga historia de la agricultura tendiera a eliminar la columna vertebral genética que predispone a la EC.

En realidad, la EC es un trastorno frecuente en el Medio Oriente y en los países de la 'ruta de la seda'. Una de las concentraciones más altas de EC en dadores de sangre se ha reportado sin duda en Irán (1 en 167).⁵⁵ En ese país, el 12% de los casos diagnosticados con síndrome de intestino irritable durante muchos años han resultado en realidad EC. En estudios de Irán, Irak, Arabia Saudita y Kuwait, la EC representó el 20% y el 18.5% de los casos con diarrea crónica en adultos y niños respectivamente. En un estudio de Jordania, el alto número de casos de EC estaba relacionado al alto consumo de trigo de la población (135kg/cabeza/año).⁶⁰ Al-Ashwal y su equipo encontraron un 8.1% de casos de EC asociada en 123 pacientes árabes afectados con diabetes tipo I.⁶¹

En Israel, se consideraba a la EC relativamente común entre la población judía, pero más rara entre los árabes. En realidad, los estudios recientes de screening indican

que la EC es probablemente tan frecuente en la población judía como árabe, estando bajo diagnóstico en los árabes responsables de la diferencia previamente informada de la incidencia de la enfermedad.⁶² En una muestra de 1571 dadores de sangre israelíes se descubrió una incidencia de EC de 1 en 157.⁶³

Asia y Australia

Con la disponibilidad de herramientas de diagnóstico mejoradas y más accesibles, es cada vez más frecuente reconocer la EC en la India, tanto en niños como en adultos.⁶⁴⁻⁶⁷ Se desconoce la incidencia total de la EC en la India, pero es probable que varíe dentro del país, en las diversas comunidades étnicas y de acuerdo a los diferentes hábitos alimentarios. El estudio de Sher y col sobre los inmigrantes indios residentes en el RU reveló que la incidencia de la EC en Punjabis (Sikhs, Hindúes y Musulmanes) era 8 veces mayor que en Gujaratis (Hindúes y Musulmanes).⁶⁸ La EC en niños indios está predominantemente asociada al alelo DQ2, a menudo un desequilibrio de conexión con los alelos A26-B8-DR3 (el llamado haplotipo indio, una variante del ancestral haplotipo Caucásico A1-B8-DR3-DQ2).⁶⁹ Las series clínicas de la India usualmente describen casos típicos o 'híper típicos', que incluyen diarrea crónica, anemia y atrofia entre los síntomas más típicos en niños, una situación similar a la que se describe en otros países en desarrollo.

Existen sólo informes anecdóticos de la EC en países del lejano oriente. Dada la baja incidencia de genes HLA DQ2/DQ8 y el bajo/nulo consumo de gluten, se debería esperar un número reducido de casos en estas poblaciones. Mientras que no se han podido encontrar informes de EC en Japón, 2 estudios japoneses describen casos de enteropatía asociada al linfoma de célula T (EATL), un tumor asociado usualmente a la enteropatía celíaca.^{70,71} En los 13 casos japoneses de EATL estudiados por Katoh et al.⁷⁰ se encontraron 7 pacientes con enteropatía aunque ninguno tenía historia de EC. Estos estudios no responden la pregunta sobre la existencia de la EC en Japón. Freeman documentó recientemente la EC definida por biopsia en 14 asiáticos diagnosticados entre 1988 y 2002 en un solo hospital escuela en Vancouver (Canadá), la ciudad que alberga la mayor comunidad asiática en América del Norte.⁷¹ De estos, 2 eran hijos de nativos japoneses y 1, de chinos. El posible rol de pasar de una dieta libre de gluten a una rica en gluten en esos casos no se ha dilucidado.

En Oceanía, la incidencia de EC es similar a otros países cuya población tiene mayormente origen europeo. En Australia, una muestra de 3011 adultos seleccionados al azar de una comunidad rural (de origen predominantemente

mente anglo-celta) se analizó con el test de anticuerpos clase A EMA. Al incluir a todos los pacientes EMA positivos y a los diagnosticados anteriormente, la incidencia total de EC resultó de 1 en 251.⁷² En una muestra más pequeña de 1064 adultos seleccionados al azar de las listas electorales de la Iglesia de Cristo (Nueva Zelanda),



Figura 1. Casos de EC en la población Saharawi que presentan atrofia severa en un niño de 5 años (a) y desnutrición en un joven de 21 (b).

Cook y su equipo⁷³ encontraron 13 pacientes celíacos, 1 ya en tratamiento y 12 por screening serológico con el test EMA (1.2% de casos).

El iceberg celíaco

La epidemiología de la EC está eficazmente representada por el modelo del iceberg, el que conserva la validez en diferentes poblaciones del mundo.¹ La incidencia de la EC se puede expresar como el tamaño total del iceberg, que no está sólo influenciado por la frecuencia de haplotipos de predisposición en la población, sino también por el modelo de consumo de gluten. En muchos países la incidencia de EC está apenas en el rango de 0.5-1% de la población general. Una porción mensurable de estos casos se diagnostica correctamente como consecuencia de molestias sugestivas (por ej. diarrea crónica, deficiencia inexplicable de hierro) u otras razones (por ej. historia familiar de EC). Estos casos conforman la parte visible del iceberg celíaco, expresados en términos cuantitativos por la incidencia de la enfermedad. En los países desarrollados, por cada caso diagnosticado de EC, hay un promedio de 5-10 casos que no se diagnostican (la parte sumergida del iceberg); usualmente debido a molestias atípicas, mínimas o a veces inexistentes.

Estos casos sin diagnóstico no reciben tratamiento y por consiguiente están expuestos al riesgo de complicaciones a largo plazo. La 'línea del agua', es decir la rela-

Tabla 1. Incidencia de EC en muestras de población general en Europa.

País	Población pesquisada	Prevalencia (%)
Estonia 9	805 niños (4 meses – 14 años)	1.1
	1461 sujetos sanos (15 – 95 años)	0
Finlandia 10	3654 estudiantes (7 – 16 años)	1
Alemania (Región de Dresden) 11	3004 niños (5 – 12 años)	0.2
Hungría 12	427 sujetos niños (3 – 6 años)	1.2
Irlanda del Norte 13	1823 adultos (25 – 64 años)	0.8
Italia 3	17201 estudiantes (6 – 15 años)	0.5
Italia 4	2237 adultos	0.2
Italia 5	3483 sujetos (12 – 65 años)	0.6
Italia (Cerdeña) 14	1607 niños (6 – 14 años)	1.1
Holanda 15	6127 niños (2 – 4 años)	0.5
Portugal 16	536 adolescentes (edad promedio 14 años)	0.7
Rumania 17	2436 sujetos (> 16 años)	2.2
España del norte 18	1170 adultos	0.2
Spaña (Madrid) 19	3378 estudiantes	0.3 – 0.45
Suecia 20	690 niños sanos (2.5 – años)	0.5
Suecia del norte 21	1894 adultos	0.5
Suiza 22	1450 estudiantes (12 – 18 años)	0.7
Reino Unido 23	1200 voluntarios adultos	0.1
Reino Unido 24	7550 adultos (45 – 70 años)	1

ción entre los casos que se diagnostican y los que no, depende mayormente de la tendencia del médico a solicitar marcadores serológicos de la EC en casos de baja sospecha clínica, por ej.: dominio de polimorfismo clínico de la EC.

Es importante resaltar que una parte de los casos que no se diagnostican en un determinado momento (por ej.: los casos asintomáticos) pueden aparecer después, como consecuencia del deterioro clínico. Este aspecto 'dinámico' del iceberg celíaco se ha clarificado gracias a un reciente estudio finlandés investigado por Mäki y col, realizado en un grupo de 3654 niños escolares. Al momento de la toma de la muestra de sangre (1994) no se había identificado ningún caso de EC en el grupo de estudio. Cuando se realizaron las pruebas de EMA y anti tTG en esos sueros 7 años después (2001) 56 arrojaron un resultado positivo y en 27 de ellos se diagnosticó EC a través de biopsia. Curiosamente, 10 de los 50 casos anti tTG positiva, se habían diagnosticado entre 1994 y 2001 debido al desarrollo de molestias abdominales.

Cómo abordar el iceberg celíaco es actualmente un tema de debate dentro de la comunidad científica. A primera vista habría buenos argumentos a favor de screenings masivos: 1) la EC es un trastorno común que causa importante morbilidad en la población en general; 2) la detección temprana es a veces difícil para los clínicos; 3) si no se la reconoce, la enfermedad se puede manifestar con serias complicaciones difíciles de tratar (por ej.: infertilidad, osteoporosis, linfoma); 4) existe un tratamiento efectivo, la dieta libre de gluten; 5) hay tests de screening sensibles y simples al alcance de la mano, por ej.: el test anti tTG. Sin embargo, la relación costo/efectividad de los screenings de la EC necesita mayores explicaciones. Si bien se ha dejado establecido que la EC sin tratamiento puede acarrear complicaciones, la historia natural de la EC sin diagnóstico/sin tratamiento, particularmente la llamada forma 'silente', todavía presenta partes oscuras. Esto significa una importante limitación ya que el tratamiento con la dieta libre de gluten es probable que interfiera en gran medida con la calidad de vida, especialmente en los adultos. A pesar de la alta sensibilidad de los marcadores serológicos de la EC, el valor predictivo positivo de estas investigaciones disminuye cuando se aplica en la población general. Además, todavía es necesario dilucidar la edad apropiada para los screenings de la EC. Por todas estas razones, la mejor manera de abordar el iceberg de la EC sin diagnóstico parece ser un proceso sistémico para el descubrimiento de los casos, poniendo foco en los grupos de riesgo, un procedimiento que minimiza los costos y resulta éticamente apropiado. Existen datos recientes que confirman que el aumento del

dominio del polimorfismo clínico de la EC, junto con un bajo umbral para las pruebas serológicas, pueden descubrir eficazmente una gran parte del iceberg sumergido de la EC, siendo de primario cuidado el establecimiento natural de este screening selectivo^{75,76} por ej., como consecuencia del aumento del conocimiento sobre la EC entre los médicos y el uso más 'liberal' de los marcadores serológicos, el índice de diagnóstico ha aumentado enormemente, sin alcanzar sin embargo, la incidencia esperada de la enfermedad, en nuestra área de captación (región de Marche, centro de Italia).

Conclusiones

La EC es uno de los trastornos crónicos más comunes en la mayoría de los países, tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en desarrollo. Son necesarios estudios adicionales para investigar la existencia de la condición celíaca en nichos geográficos como África Sub-sahariana y Japón. Es probable que el impacto de los factores etiológicos de la EC aumente en un futuro cercano, dada la creciente mezcla genética causada por la inmigración y la tendencia difusa a adoptar el modelo occidental de una dieta rica en gluten. Por estas razones se observó en todo el mundo un modelo creciente de casos de EC, como la mayoría de los casos en la actualidad escapan al diagnóstico, se deberían hacer esfuerzos para aumentar el conocimiento del polimorfismo de la EC. Una política tendiente a descubrir casos, efectiva a nivel de costos, podría reducir significativamente la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad no tratada.

Referencias

1. Fassano A, Catassi C. Enfoques actuales del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca: un espectro que evoluciona. *Gastroenterología* 2001;120:636-651.
2. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. La enfermedad celíaca en el año 2000: explorando el iceberg. *Lancet* 1999;343:200-203.
3. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. El iceberg celíaco en Italia. Un screening de anticuerpos antigliadina para la enfermedad celíaca en sujetos escolares. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
4. Corazza GR, Andreani MI, Biagi F, Corrao G, Pretolani S, Giulianielli G, et al. El tamaño más pequeño del "iceberg celíaco" en adultos. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917-919.
5. Volta U, Bellentani S, Bianco Bianchi F, Brandi G, De

- Franceschi L, Miglioli L, et al. Alta incidencia de la enfermedad celíaca en la población general italiana. *Dig Dis Sci* 2001;46:1500-1505.
6. Trevisiol C, Not T, Berti I, BurtTGi E, Citta A, Neri E, et al. Screening para la enfermedad celíaca en dadores de sangre sanos en dos centros de inmunotransfusión en el noeste de Italia. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:584-586.
 7. Catassi C, Fanciulli G, D'Apello AR, El Asmar R, Rondita C, Fabiani E, et al. Anticuerpos antiendomiso versus anti gliadina al realizar tests de screening a la población general para la enfermedad celíaca. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:732-736.
 8. Boy MF, La Nasa G, Balestrieri A, Cerchi MV, Usai P. Distribución de alelos HLA-DPB1, -DQB1, -DQA1 entre pacientes celíacos sardos. *Dis Markers* 1995;12:199-204.
 9. Uibo o, Metsküla, Kukk T, Rägo T, Uibo R. Resultados de screenings en enfermedad celíaca en Estonia en 1990-1994. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:39-41.
 10. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahati M, Karttunen T, et al. Incidencia de enfermedad celíaca en niños en Finlandia. *N Eng J Med* 2003;348:2517-2524.
 11. Heder J, Losel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W. Incidencia de enfermedad celíaca asintomática en niños y adultos en la región de Dresden de Alemania. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1511-1515.
 12. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. Alta incidencia de enfermedad celíaca silente en niños en edad pre-escolar analizados con anticuerpos antiendomiso IgA/IgG. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:26-30.
 13. Johnston SD, Watson RGP, McMillan SA, Sloan J, Love AHG. La enfermedad celíaca detectada por screening no es silente – simplemente no reconocida. *Q J Med* 1998;91:853-860.
 14. Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Botazzo GF. Enfermedad celíaca subclínica en niños escolares del norte de Cerdeña. *Lancet* 1999;353:357.
 15. Csizmadia CGDS, Mearin ML, von Blomberg BME, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Un iceberg de enfermedad celíaca infantil en los Países Bajos. *Lancet* 1999;353:813-814.
 16. Antunnes H. Primer estudio sobre la incidencia de la enfermedad celíaca en una población portuguesa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:240.
 17. Dobru D, Pascu O, Tanta M, Gheorge C, Goldis A, Balan G, et al. La incidencia de la enfermedad celíaca en unidades de endoscopia en Rumania: las biopsias de rutina durante las gastroscopías son obligatorias (un estudio multicentral). *Rom J Gastroenterol* 2003;12:97-100.
 18. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Incidencia de la enfermedad celíaca en la población general del norte de España. Estrategias de screening serológico. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:398-402.
 19. Cilleruello Pascual ML, Roman RiechmannE, Jiménez Jiménez J, Rivero Martín MJ, Barrio Torres J, Castaño Pascual A, et al. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr* 2002;57:321-326.
 20. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Screenings serológicos para la enfermedad celíaca en niños de 2.5 años en Suecia. *Pediatrics* 2001;107:42-45.
 21. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Sur O, Hernell O. Alta incidencia de enfermedad celíaca no diagnosticada en adultos: un estudio basado en población sueca. *J Intern Med* 1998;245:63-68.
 22. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Incidencia de enfermedad celíaca asintomática en los adolescentes del este de Suiza. *Swiss Med Wkly* 2002;132:43-48.
 23. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, et al. Un estudio de una muestra representativa de atención primaria de enfermedad celíaca no diagnosticada en adultos. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:407-413.
 24. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Incidencia del suero, relaciones y características de la enfermedad celíaca no detectada en Inglaterra. *Gut* 2003;52:960-965.
 25. Mustalahti K. Presentación Oral en la Xª Reunión Internacional sobre enfermedad celíaca. Belfast (RU), Abril 28-30, 2004.
 26. Fassano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Incidencia de la enfermedad celíaca en grupos de riesgo y no de riesgo. Un estudio extenso y realizado en muchos centros. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-292.
 27. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth TS, Bao F, et al. Un presunto estudio sobre la enfermedad celíaca en niños. *J Pediatr* 2003;143:289-291.
 28. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister A, Melton LJ. Tendencias en la identificación y rasgos clínicos de la enfermedad celíaca en una comunidad norteamericana, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
 29. Lo W, Sano K, Lebowohl B, Diamond B, Green PH. Presentación variable de la enfermedad celíaca en adultos. *Dig Dis Sci* 2003;48:395-398.
 30. Rabassa E, Sagaro E, Fragoso T, Castaned C, Gra A. Enfermedad celíaca en niños cubanos. *Arch Dis Child*1981;56:128-131.
 31. Sagaro E, Jiménez N. Estudios familiares de la enfermedad celíaca en Cuba. *Arch Dis Child*1981;56:132-133.
 32. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, Arranz E. Ensayo inmunocromatográfico de un paso para la investigación de la enfermedad celíaca. *Lancet* 2002; 359: 945-6.
 33. Toccalino H, O'Donnell JC. Técnica para la introducción de la sonda – cápsula de Crosby en niños. *Revista del Hospital de Niños* 1962;12:29-30.
 34. Gandolfi L, Pratesi R, Córdoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalencia de la enfermedad celíaca entre dadores de sangre en Brasil. *Am J Gastroenterol* 2000;39:214-215.

35. Gandolfi L, Pratesi R, Garcia SG, Modelli IC, Lopes del Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalencia de la enfermedad celíaca: inexplicables variaciones relacionadas con la edad en la misma población. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:47-50.
36. Trevisiol C, Brandt Galeao K, Pontes Silva GA, Crovella S, Ventura A. Alta prevalencia de enfermedad celíaca no reconocida en una población hospitalaria no seleccionada en el noreste de Brasil. (Recife, Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:214-215.
37. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G de Barrio S. Prevalencia de la enfermedad celíaca en Argentina: screening de una población adulta en la zona de La Plata. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2700-2704.
38. Araya M, Mondragón A, Perez-Bravo F, Roessler JL, Alarcón T, Rios G, et al. Enfermedad celíaca en una población chilena con rasgos amerindios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-386.
39. Anderson CM, Burke V. *Gastroenterología Pediátrica*. Blackwell Scientific Publications, Oxford: 1975:175.
40. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. ¿Por qué es endémica la enfermedad celíaca en la población del Sahara? *Lancet* 1999;354:647-648.
41. Catassi C, Doretta Macis M, Ratsch IM, De Virgili S, Cucca F. La distribución de los genes DQ en la población Saharawi proporciona sólo una explicación parcial para la alta incidencia de la enfermedad celíaca. *Tissue Antigens* 2001;58:402-406.
42. Fassano A, Catassi C, Kryszak D, Abou-Zekri ME. Incidencia de la enfermedad celíaca entre niños escolares en Egipto. Resultados preliminares de un estudio piloto (abstracto). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 Suppl I.
43. Mediene S, Harem S, Bard JM, Medjaoui I, Benhamamouch S, Lebe Fruchart JC, et al. Perfil de lipoproteína en suero en pacientes algerianos con enfermedad celíaca. *Clin Chim Acta* 1995;31:189-196.
44. Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, Debbabi A, Clot J, Khaldi F, et al. Efecto sinérgico de dos heterodímeros HLA en la susceptibilidad a la enfermedad celíaca en Túnez. *Genet Epidemiol* 1997;14:413-422.
45. al-Tawaty AI, Elbargarthy SM. Enfermedad celíaca en el noreste de Libia. *Ann Trop Paediatr* 1998;18:27-30.
46. Chapoy P, Elbaz F, Bernard R, Louchet E. Enteropatía del gluten en niños del sudeste de Francia. *Nouv Presse Med* 1981;10:325-327.
47. Cataldo F. Problemi alimentari del bambino immigrato. *Quaderni di Pediatria* 2003;2:46-49.
48. Asaban A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Prevalencia de la enfermedad celíaca en niños libios con diabetes mellitus tipo I. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:69-75.
49. Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Benmansou FZ, Touhami M. Prevalencia de la enfermedad celíaca en niños diabéticos y sus parientes en primer grado en Algeria Occidental; screening con marcadores serológicos. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 58-60.
50. Kavin H. Enfermedad celíaca en adultos de Sudáfrica. Un análisis de 20 casos enfatizando presentaciones atípicas. *S Afr Med J* 1981;59:628-632.
51. Suliman GI. Enfermedad celíaca en niños sudaneses. *Gut* 1998;19:121-125.
52. Cataldo F, LioD, Simpoire J, Musumeci S. El consumo de alimentos con trigo no representa un riesgo para los casos de enfermedad celíaca en Burkina Faso. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:233-234.
53. Lewin R. Una revolución de ideas en los orígenes de la agricultura. *Science* 1998;240:948-956.
54. Simoons FJ. La enfermedad celíaca como un problema geográfico. In Walcher DN, Kretchmer N (eds): *Alimentos, nutrición y evolución*. Masson: New York, 1981:179-99.
55. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Fayaz Moghadam K, Farhadi M, Ansari R, et al. Alta prevalencia de enfermedad celíaca en dadores de sangre israelíes aparentemente sanos. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:475-478.
56. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. Enfermedad celíaca que presenta síntomas de síndrome de intestino irritable. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:231-235.
57. Al-BayTGi SM. Etiología de diarrea crónica. *Saudi Med J* 2002;23:675-679.
58. Shaltout AA, Khuffash FA, Hilal AA, el Ghanem MM. Modelo de diarrea extensa en niños de Kuwait. *Ann Trop Paediatr* 1989;9:30-32.
59. Rastogi A, Malhotra V, Uppal B, Aggarwal V, Kalra KK, Mittal SK. Etiología de la diarrea crónica en niños tropicales. *Trop Gastroenterol* 1999;20:45-49.
60. Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E, Enfermedad celíaca en árabes, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:415-418.
61. Al Ashwal AA, Shabib SM, Sakati NA, TTGi NA. Prevalencia y característica de la enfermedad celíaca en diabetes mellitus tipo I en Arabia Saudita. *Saudi Med J* 2003;24: 1113-1115.
62. Granot E, Korman SM, Sallon S, Deckelbaum RJ. Diagnóstico “temprano” o “tardío” de la enfermedad celíaca en dos grupos étnicos que habitan en la misma área geográfica. *Isr J Med Sci* 1994;30:271-275.
63. Shamir R, lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, et al. El uso de un solo marcador serológico subestima la incidencia de la enfermedad celíaca en Israel: un estudio de dadores de sangre. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2589-2594.
64. Sood A, Midha V, Sood N, Malhotra V. Enfermedad celíaca adulta en el norte de India. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22:124-126.
65. Sachdev A, Srinivasan V, Maheswary S, Mohan H, Asís B, Singh I. Principio de la enfermedad celíaca en adultos en el norte de India. *Trop Gastroenterol* 2002;23:117-119.
66. Patwari AK, Anand VK, Kapur G, Narayan S. Perfil clínico y nutricional de niños con enfermedad celíaca. *Indian Pediatr* 2003;40:337-342.
67. Yachla SK, Misra S, Malik AK, Nagi B, Mehta S. Espectro del síndrome de malabsorción en niños del norte de India.

- Indian J Gastroenterol 1993;12:120-125.
68. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. Alto riesgo de enfermedad celíaca en Punjabis. Estudio epidemiológico en poblaciones sudasiáticas y europeas de Leicestershire. *Digestion* 1993;54:178-182.
69. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rappaport CC, Bhan MK, et al. La enfermedad celíaca pediátrica en India está asociada con haplotipos múltiples DR3-DQ2. *Hum Immunol* 2002;63:677-682.
70. Katoh A, Ohshima K, Kanda M, Haraoka S, Sugihara M, Suzumiya J, et al. Linfoma de célula T gastrointestinal: fenotipos citotóxicos predominantes, que incluyen células T alfa/beta, gama/delta y células natural killer (NK). *Leuk Lymphoma* 2000;39:97-111.
71. Kataoka I, Arima F, Nishimoto J, Watanabe T, Kobayashi Y, Tamura R. Linfoma de célula T de tipo enteropatía que presenta repetidas hernias de intestino delgado y resistencia a la quimioterapia: informe de un caso. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:546-549.
72. Freeman HJ, Enfermedad celíaca definida por biopsia en adultos de origen asiático-canadiense. *Can J Gastroenterol* 2003;17:433-436.
73. Hovell CJ, Colett JA, Vautier G, Cheng AJP, Zutanito E, Mallon DE, et al. Alta incidencia de enfermedad celíaca en un estudio basado en la población de Australia Occidental: un caso para screening? *MJA* 2001;175:247-250.
74. Cook HB, Buró MJ, Collet JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Enfermedad celíaca en adultos: Prevalencia y significado clínico. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:1032-1036.
75. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. La enfermedad celíaca en atención primaria: estudio de un caso; *BMJ* 1999;318:174-177.
76. Scoglio R, Sorleti D, Magazzú G, Cavallo R. Hallazgo de un caso de enfermedad celíaca en niños en atención primaria. *J Pediatr* 2002;140:379-380.