



Departamento de Microbiología y Parasitología

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

PREVALENCIA MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

TRABAJO FIN DE GRADO



Alumna: Paola Muñoz Tello

Tutoras: Isabel María Comino Montilla y Carolina Sousa Martín



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Microbiología y Parasitología.

Área de Microbiología

Grado en Farmacia

PREVALENCIA MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

TRABAJO FIN DE GRADO

presentado por Paola Muñoz Tello

Trabajo de **carácter bibliográfico**, supervisado por Isabel María
Comino Montilla y Carolina Sousa Martín

Paola Muñoz Tello

Sevilla, Enero 2018

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) se define como una enteropatía inflamatoria crónica del intestino delgado mediada inmunológicamente que está causada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos. El gluten es un conjunto de proteínas presentes en algunos cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y sus derivados. Originariamente, fue considerada un síndrome raro de malabsorción infantil pero en la actualidad se considera que puede ser diagnosticada a cualquier edad, siendo una de las enfermedades gastrointestinales más importante de la sociedad occidental. Clínicamente presenta una gran variedad de síntomas, tanto gastrointestinales como extra-intestinales.

El único tratamiento eficaz, a día de hoy, para estos pacientes es seguir una dieta sin gluten (DSG), durante toda la vida. Sin embargo, la DSG supone numerosas restricciones para los celíacos debido a sus implicaciones sociales y económicas. Este tipo de dieta no es tarea sencilla debido a la ubicuidad del gluten en los alimentos, a la desinformación educativa, a las variaciones en el etiquetado de los alimentos y a la posible contaminación cruzada de éstos. Existen factores genéticos y ambientales que acentúan además el riesgo de padecerla y están siendo relacionados con un aumento en la prevalencia de esta enfermedad en el mundo. Los datos de actuales de prevalencia de la EC apuntan a una cifra de aproximadamente 1% de afectados en la población mundial, aunque existen diversas áreas geográficas en los distintos continentes donde se alcanzan cifras muy distintas y variabilidad interterritorial. A pesar de que los haplotipos genéticos de la enfermedad no suponen necesariamente que se padezca, existen numerosas coincidencias en zonas donde el porcentaje del componente genético es alto y la cifra de prevalencia también, observándose una importante relación. Del mismo modo ocurre con zonas donde el consumo de trigo en la dieta es elevado. Finalmente, se estiman cifras de hasta un 75% de casos sin diagnosticar aumentando el riesgo de complicaciones y mortalidad en los pacientes que padecen las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Palabras claves: gluten, enfermedad celíaca, prevalencia, consumo de trigo y haplotipos HLA.

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	4
1.1. Patogenia de la Enfermedad Celíaca	5
1.1.1. Factor genético	5
1.1.2. Factor ambiental: el gluten	6
1.1.3. Factor inmunológico	7
1.2. Diagnóstico de la EC	8
1.3. Sintomatología y manifestaciones clínicas de la EC	11
1.4. Tratamiento de la EC	14
1.5. Epidemiología de la EC	15
2. <u>OBJETIVOS</u>	18
3. <u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	19
4. <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	20
4.1. Prevalencia de la EC en América	23
4.2. Prevalencia de la EC en África	24
4.3. Prevalencia de la EC en Asia	25
4.4. Prevalencia de la EC en Oceanía	25
4.5. Prevalencia de la EC en Europa	26
4.5.1. Prevalencia de la EC en España	28
5. <u>CONCLUSIONES</u>	30
6. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	31

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno digestivo autoinmune desencadenado por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos (Lebwohl et al., 2017). Es una enteropatía inflamatoria que produce hiperplasia de las criptas y atrofia vellositaria en el intestino delgado (Jauregi-Miguel et al., 2014). La primera definición de la EC aceptada por las aportaciones anteriores, y que cumplía el criterio de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica para el diagnóstico de la enfermedad, fue publicada en la revista *Acta Pediátrica* en 1970 (Dahlqvist, 1970). En ella se definía a la EC como una intolerancia permanente al gluten, que cursa con una disminución de la actividad enzimática, causando daños reversibles en la mucosa intestinal, mejorando cuando los pacientes seguían una dieta sin gluten (DSG) como único tratamiento.

Originariamente la EC fue considerada un síndrome raro de malabsorción infantil, pero en la actualidad se considera una enfermedad que puede ser diagnosticada a cualquier edad (Green y Cellier, 2007), siendo una de las enfermedades gastrointestinales más importante de la sociedad occidental. Clínicamente la EC presenta una gran variedad de síntomas, tanto gastrointestinales como extra-intestinales (Herrera et al., 2009). Los síntomas clásicos incluyen diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, dolor, pérdida de peso y anemia. En niños además es común que presenten retraso en el crecimiento y baja estatura (Briani et al., 2008; Woodward, 2010). Sin embargo, existen situaciones en las que las manifestaciones digestivas están ausentes u ocupan un segundo lugar. Estas formas atípicas incluyen manifestaciones extra-intestinales que pueden ser orales (Maki et al., 1991), cutáneas, neurológicas (Arroyo et al., 2002), articulares, hepáticas, endocrinas, ginecológicas (Sher y Mayberry, 1996), psiquiátricas (Brown, 2012) y hematológicas (Halfdanarson et al., 2007; Bergamaschi et al., 2008), entre las que predomina la anemia ferropénica (Murray et al., 2013). También es frecuente que aparezcan otras complicaciones graves como adenocarcinomas intestinales (Williams et al., 2010).

El gluten fue descrito por primera vez por Giacomo Beccari, profesor de química de la Universidad de Bolonia, que utilizó el término “glutinis” al detectar en la harina de trigo una fracción insoluble en agua (Beccari, 1745). Entre 1886 y 1928, Osborne

realizó una de las clasificaciones más utilizadas actualmente sobre las proteínas del trigo. Las diferenció en cuanto a su solubilidad en distintos solventes dando lugar a diferentes grupos como albúminas hidrosolubles, globulinas solubles en soluciones salinas, gliadinas solubles en soluciones alcohólicas y gluteninas insolubles en soluciones acuosas, salinas o alcohólicas (Osborne, 1924). Son las gliadinas y gluteninas las que representan a la fracción del gluten en este cereal.

Además del trigo los celíacos no pueden consumir cebada, centeno, avena y sus derivados, en contraste con el arroz y el maíz que sí los pueden incluir en su dieta.

1.1. Patogenia de la EC

La EC presenta una etiología multifactorial objetivo de numerosas investigaciones y que se divide principalmente en tres: el factor genético, el ambiental y el inmunológico.

1.1.1. Factor genético

El componente genético juega un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad celíaca estando presente en casi la totalidad de los pacientes, aunque se estima que un 1% de los pacientes celíacos no lo poseen. Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), están presentes en un 90-95% de los pacientes en el caso de HLA-DQ2 y un 5-10% en el caso de HLA-DQ8 haciendo evidente su relación con la enfermedad con algunas excepciones (**Figura 1**; Pérez, 2017). Sin embargo, no toda la población que presenta estos marcadores desarrolla la enfermedad y, por tanto, no se consideran suficientes ni exclusivos, contribuyendo en un 40% al componente genético (Lebwohl et al., 2017).

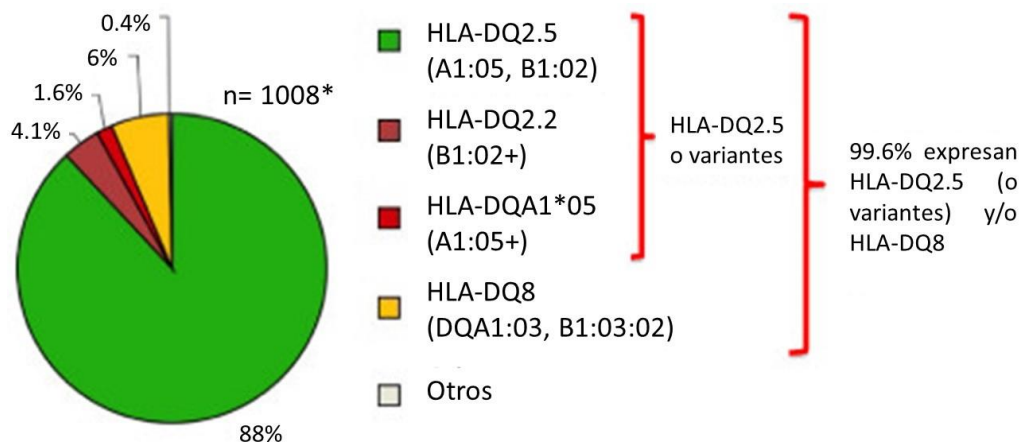


Figura 1. Genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) asociados a la enfermedad celíaca en un estudio realizado en Finlandia, Francia, Italia, Noruega, Suecia y Reino Unido con 1008 enfermos celíacos. El 99.6% de ellos expresaron el haplotipo HLA-DQ2.5, una variante de HLA-DQ2.5 y/o HLA-DQ8. Porcentajes similares fueron confirmadas en un estudio realizado en Australia (modificado según Tye-Din et al., 2015).

Aunque se ha demostrado la existencia de otros genes no HLA que influyen en el desarrollo de la enfermedad, no se ha conseguido aun toda la información necesaria para conocer su efecto y relación con la EC. Algunos de ellos son los genes COELIAC2 (5q31-33) que codifica para citoquinas, COELIAC 3 (2q33) que está relacionado con la respuesta inmune a través de la molécula CTLA4 y COELIAC4 (19p13.1) que codifica distintas variantes del gen de la miosina IXB alterando la remodelación epitelial (Chiara, 2014).

1.1.2. Factor ambiental: el gluten

El desarrollo de la EC está desencadenado por la ingesta de gluten en pacientes predispuestos genéticamente siendo éste un punto clave en el estudio de su patogenia. El término gluten se asocia a la masa resultante del lavado del trigo que presenta aproximadamente un 75-85% de proteínas una vez eliminados los componentes solubles (Wieser, 2007). El gluten es un complejo proteínico formado por dos fracciones: una soluble en etanol, denominada prolamina, más concretamente gliadina, hordeína, secalina o avenina en función del cereal al que nos estemos refiriendo (trigo, cebada, centeno y avena, respectivamente), y otra insoluble, que

recibe el nombre de glutenina (Wieser, 2007). Estas proteínas son las responsables de aportar numerosas características como elasticidad, cohesividad, capacidad de absorción de agua y viscosidad (Wieser, 2007), a estos cereales.

Las proteínas del gluten presentan un alto contenido en prolina (15-20%) y un elevado porcentaje de glutamina (30-40%) (Camarca et al., 2012). Esta composición es responsable de la digestión incompleta del gluten por enzimas gástricas, pancreáticas, así como las presentes en las vellosidades intestinales (Lebwohl et al., 2017). Como resultado de esto, se generan diversos péptidos que van activar tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa y se les conoce como péptidos tóxicos e inmunogénicos del gluten (GIP) según los procesos en los que estén involucrados (Moreno et al., 2017; Pérez, 2017). Los péptidos tóxicos se introducen en la lámina propia del intestino delgado mediante vía transcelular o paracelular desencadenando la respuesta inmune innata y, por otro lado, los péptidos conocidos como inmunogénicos activan la respuesta inmune adaptativa basada en una linfocitosis intraepitelial donde se activan los linfocitos T (Abadie et al., 2012). Ambas reacciones son responsables de la patología de la EC, pero no hay información suficiente que explique cómo interactúan entre sí (Lebwohl et al., 2017).

Según los expertos, la introducción de gluten en la dieta es uno de los factores ambientales más importantes en cuanto a la enfermedad celíaca. La Sociedad Europea de Pediatría, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) recomienda evitar tanto la introducción temprana de gluten (antes de los 4 meses de vida) como la tardía (a partir de los 7 meses) ya que ambas parecen aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad y otras patologías relacionadas como la alergia al trigo (Agostoni et al., 2008). Del mismo modo recomiendan introducir el gluten en la dieta de forma gradual, en pequeñas cantidades y acompañado de la continuación de la lactancia materna (Ribes et al., 2015).

1.1.3. Factor inmunológico

La respuesta inmune desencadenada por los péptidos procedentes de la digestión incompleta del gluten tiene lugar debido a que los celíacos presentan un aumento de la permeabilidad en la mucosa intestinal y alteraciones en las uniones estrechas

celulares permitiendo el paso de los péptidos a la lámina propia del intestino (Jauregi-Miguel et al., 2014).

En el caso de la respuesta inmune innata, los péptidos activan la expresión de la interleucina 15 (IL-15) (Maiuri et al., 2003) provocando un aumento de linfocitos intraepiteliales que tras unirse a su receptor se transforman en células Natural Killer (NK) que causan daño tisular (Pérez, 2017).

La respuesta inmune innata desencadena a su vez la activación de la enzima transglutaminasa (TG2) que lleva a cabo la desaminación de péptidos inmunogénicos del gluten (Verdu et al., 2015) siendo responsables de la respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta es más lenta y tiene lugar debido al ácido glutámico que genera la enzima TG2 que provoca que los péptidos se unan a moléculas de HLA-DQ2/DQ8 por su carga negativa adquirida (Pérez, 2017) en células presentadoras de antígenos (CPAs). De este modo, se favorece la activación de los linfocitos TCD4+ que producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ) responsables del daño tisular debido a la degradación de los componentes de la matriz extracelular, producción de anticuerpos anti-gliadina y anti-TG2 e, incluso, la estimulación de los linfocitos TCD4+ para producir más IFN- γ (Chiara, 2014).

1.2. Diagnóstico de la EC

Anteriormente, era común que el diagnóstico de la EC se diera casi exclusivamente en niños con manifestaciones graves propias de la enfermedad mientras que ahora es mucho más frecuente diagnosticar pacientes adultos y pacientes asintomáticos (Elli et al., 2015). La primera herramienta para el diagnóstico se basa principalmente en la detección de pacientes con síntomas, signos y/o condiciones relacionadas con la EC con la que se detecta a una gran mayoría de individuos afectados por la enfermedad (Westerberg et al., 2006). Además, los expertos recomiendan estudiar la clínica de familiares de primer grado de pacientes celíacos, de pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes con síndrome de Down debido a que presentan un alto porcentaje de riesgo de padecer la enfermedad (Elli et al., 2015). El diagnóstico completo puede incluir desde el historial clínico del paciente hasta el análisis genético (estudio del haplotipo HLA-DQ2/DQ8), análisis serológico e incluso la realización de biopsia intestinal para

detectar daños en la mucosa. **Es importante destacar que antes de realizar los estudios serológicos y/o la biopsia, los pacientes deben seguir una dieta no libre de gluten para no alterar los resultados.** La cantidad de gluten que debe incorporarse a la dieta debe ser mínimo de unos 10 g de gluten por día durante 6 semanas (Rostom et al., 2006).

El estudio serológico abarca la detección de distintos marcadores que se asocian a la EC como los anticuerpos anti transglutaminasa tisular humana (Anti tTG), anticuerpos antiendomiso (EMA), anticuerpos antigliadina (AGA) y anticuerpos antipéptidos de gliadina desaminados (anti-GDP) (Adriaanse y Leffler, 2016). Actualmente, los dos primeros son los más usados destacando el anticuerpo Anti-Ttg con una especificidad y sensibilidad del 95% y un coste de producción de ensayo mucho menor (Elli et al., 2015). El antiendomiso (EMA) presenta una especificidad del 99% pero es un método más costoso y lento y suele usarse en caso de resultados confusos para confirmar la EC. En el caso de pacientes con déficit de IgA, puede ser necesario realizar un análisis que abarque los anticuerpos anti transglutaminasa tisular humana (IgG-TTG), anticuerpos antiendomesio (IgG-EMA) y anticuerpos antipéptidos de gliadina desaminados IgG (anti GDP) para diagnosticar la enfermedad debido a que pueden darse falsos negativos si sólo se analizan los anticuerpos anti-tTG y anti-EMA IgA.

Un resultado positivo de este análisis supone la realización posterior de una biopsia duodenal, prueba definitiva en el diagnóstico de la EC. En el análisis de la mucosa intestinal puede observarse un aumento de los linfocitos intraepiteliales, atrofia vellositaria e hiperplasia en las criptas ordenados por la clasificación de Marsh (Marsh, 1992) en distintos niveles (**Tabla 1, Figuras 2 y 3**)

Tabla 1. *Escala histológica de biopsias duodenales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca (modificado según Rostom et al., 2006).*

Marsh 0	Mucosa y estructura vellositaria en
----------------	-------------------------------------

	estado normal
Marsh I	<p>Lesión infiltrativa</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mucosa y estructura vellositaria normal – Aumento de linfocitos intraepiteliales
Marsh II	<p>Hiperplasia de las criptas</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aumento de la altura de las criptas y la división celular
Marsh III	<p>Tipo IIIa: Atrofia vellositaria parcial</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vellosidades aplanadas – Infiltración leve de linfocitos – Aumento de la altura de las criptas <p>Tipo IIIb: Atrofia vellositaria subtotal</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atrofia de las vellosidades, pero aún reconocibles – Aumento de la altura de las criptas cuyas células epiteliales inmaduras se han generado a alta velocidad – Afluencia de células inflamatorias <p>Tipo IIIc: Atrofia vellositaria total</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pérdida completa de las vellosidades – Hiperplasia severa de las criptas y lesión infiltrativa e inflamatoria
Marsh IV	<p>Lesión destructiva</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atrofia vellositaria total – Profundidad de las criptas normal, pero hipoplasia – Recuento normal de linfocitos intraepiteliales

– Puede representarse como una malnutrición severa

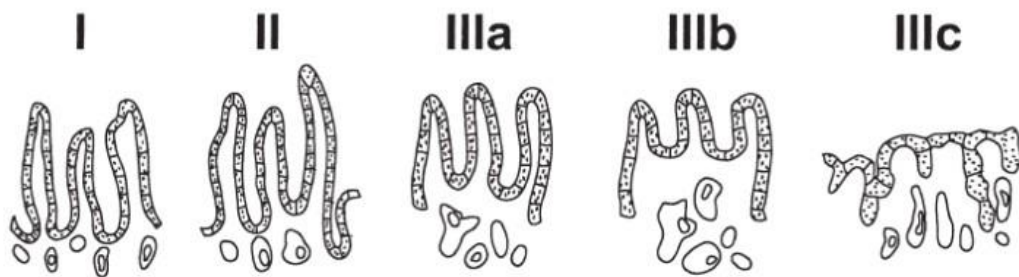


Figura 2. Escala histológica de biopsias duodenales en el diagnóstico de la EC (modificado según Rostom et al., 2006).

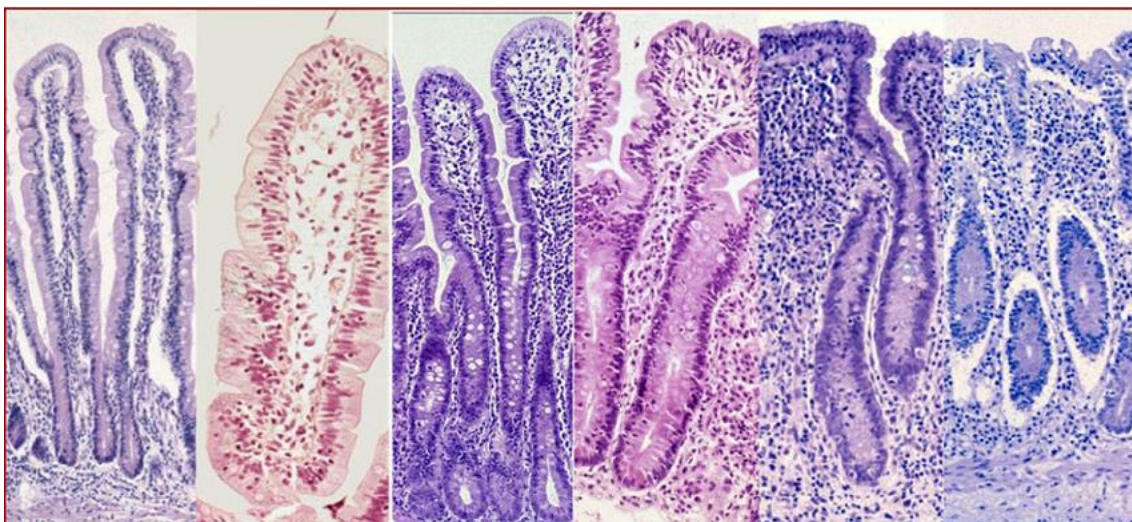


Figura 3. Biopsias ordenadas según la clasificación modificada de Marsh. De izquierda a derecha: Marsh 0, Marsh I, Marsh II, Marsh IIIa, Marsh IIIb y Marsh IIIc (Kneepkens y Von Blomberg, 2012).

1.3. Sintomatología y manifestaciones clínicas de la EC

La sintomatología de la EC aborda un amplio rango de formas de presentación tanto digestivas como extradigestivas y abarca desde casos asintomáticos hasta cuadros graves de desnutrición en función del individuo. La edad es un factor importante en el cuadro clínico ya que suele haber diferencias evidentes en la sintomatología variando según se trate de niños, adolescentes o adultos. En lactantes y niños pequeños suelen destacar las manifestaciones digestivas como diarrea y distensión abdominal mientras que llegando a la adolescencia aparecen anemia,

síntomas neurológicos y retraso en el crecimiento (Kamboj y Oxentenko, 2017), entre otras manifestaciones. Con respecto a los adultos, son comunes las formas más atípicas y menos definidas de la clínica de la enfermedad (**Figura 4**).

Signos y síntomas (Niños)

- Hinchazón/distensión abdominal
- Diarrea crónica *
- Retraso del crecimiento
- Pubertad retrasada

Signos y síntomas (Adultos)

- Dolor abdominal *
- Artralgia
- Diarrea crónica *
- Infertilidad o aborto espontáneo recurrente *
- Anemia *
- Síndrome del intestino irritable
- Neuropatía periférica
- Fatiga persistente
- Pérdida de peso *

Condiciones asociadas

- Desórdenes autoinmunes
- Dermatitis
- Síndrome de Down
- Epilepsia
- Miocardiopatía dilatada idiopática
- Deficiencia de Inmunoglobulina A
- Nefropatía de Inmunoglobulina A
- Colitis microscópica
- Osteoporosis u otras enfermedades óseas
- Enfermedad tiroidea
- Síndrome de Turner
- Diabetes tipo 1

* Causa desconocida

Figura 4. Síntomas y signos de la enfermedad celíaca en adultos y niños. Condiciones asociadas a pacientes que padecen la enfermedad (modificado según Westerberg et al., 2006).

A lo largo de los años, la definición de EC publicada en 1970 ha sido expuesta a modificaciones o adaptaciones debido a la necesidad de abarcar distintos términos que se relacionan con la enfermedad y su sintomatología. En el decimocuarto Simposio Internacional de la Enfermedad Celíaca celebrado en Oslo en junio de 2011, un grupo multidisciplinar de 16 expertos propusieron una serie de definiciones acerca de los diversos tipos de manifestaciones clínicas con el propósito de facilitar el estudio de la enfermedad, así como su manejo, investigación, estudios de prevalencia e incidencia (Ludvigsson et al., 2013) y que son las siguientes:

-EC clásica: Predominan síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y retraso en el crecimiento. Se denomina así porque es la forma más característica de presentación de la enfermedad, pero no por ello la más frecuente. Por este motivo, se descarta el anterior término de EC “típica”. Cuando nos referimos a la EC clásica pediátrica, es frecuente la pérdida muscular, escaso apetito, diarrea, distensión abdominal e incluso estrés emocional (Ludvigsson et al., 2013).

-EC no clásica: EC que no presenta síntomas de malabsorción (ni diarrea ni esteatorrea) pero que puede padecer otros muy diversos síntomas.

-EC sintomática: Abarca toda la sintomatología, tanto intestinal como extraintestinal, que está claramente asociada a la ingesta de gluten.

-EC asintomática: Anteriormente conocida como EC silente. Se trata de una manifestación asintomática de la enfermedad aun presentando marcadores serológicos positivos de la enfermedad como los anticuerpos anti TTG, anticuerpos anti AGA y/o anticuerpos anti GDP. Se trata de la manifestación más difícil de detectar debido a su carácter asintomático.

-EC subclínica: Este término ha sido utilizado a lo largo de los años para denotar distintas manifestaciones como la EC “silente” pero actualmente se refiere exclusivamente a aquellas manifestaciones de la enfermedad que se encuentran bajo el límite de la detección clínica y, por tanto, también difíciles de detectar.

-EC potencial: Pacientes con pruebas de serología positiva pero estado normal de la mucosa intestinal padeciendo un alto riesgo de desarrollar la EC en un futuro. Es un caso común en familiares de primer grado de pacientes celíacos (Ferguson, 1993).

-EC refractaria: Se conoce como EC que presenta síntomas persistentes de malabsorción y atrofia vellositaria intestinal aun siguiendo una dieta estricta libre de gluten durante más de 12 meses (Ludvigsson et al., 2013).

Además de estos términos, el equipo multidisciplinar de científicos que participaba en el Simposio recomendó no usar ciertos términos y, en algunos casos, los modificó. Es el caso de la “sensibilidad al gluten” que era erróneamente intercambiada con facilidad con la EC y que tras la publicación de *Las definiciones de Oslo* resultó ser no recomendada y corregida por “**sensibilidad al gluten no celíaca**” con el objetivo de evitar confusiones. Este término engloba un caso especial en el que aparecen manifestaciones provocadas por la ingesta de gluten sin padecer EC. Es importante también diferenciar el concepto de “**alergia al trigo**” mediada por IgE y desencadenada por hasta 21 alérgenos que están presentes en este cereal, según los últimos datos del Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la OMS/IUIS (Elli et al., 2015).

1.4. Tratamiento de la EC

El único tratamiento eficaz, a día de hoy, para los pacientes celíacos es seguir estrictamente una DSG, durante toda la vida y de esa forma evitar la sintomatología de la enfermedad y alcanzar la remisión de los daños en la mucosa intestinal. Sin embargo, la DSG supone numerosas restricciones para los pacientes celíacos debido a sus implicaciones sociales y económicas. Este tipo de dieta no es tarea sencilla debido a la:

- a) ubicuidad del gluten en los alimentos
- b) desinformación educativa
- c) variación en el etiquetado de los alimentos y
- d) posible contaminación cruzada de éstos

El gluten está presente en más del 80% de los productos alimenticios manufacturados, de hecho después del azúcar, es el ingrediente alimentario más usado en la civilización Occidental. Se estima que entre el 17-90% de los pacientes celíacos no siguen una dieta completamente libre de gluten y más del 45% del total de celíacos diagnosticados siguen presentando daño intestinal, incluso después de un año

de haber instaurado la DSG (Sharkey et al., 2013). Lanzini et al. (2009) encontraron que solamente el 8% de los pacientes tienen una normalización histológica de la mucosa intestinal después de 16 meses en DSG. Por otra parte, existen algunos estudios que sugieren una mayor tasa de mortalidad en pacientes no tratados con DSG por el mayor riesgo de linfoma. Por lo cual, el paciente celíaco debe adherirse a la dieta de manera estricta para lo que es necesario un marcador preciso para el control del cumplimiento de la DSG. Por lo tanto, esta dieta implica tomar suficientes medidas de seguridad para evitar contaminaciones que puedan afectar a la calidad de vida del paciente (Meyer y Rosenblum, 2017). Algunos expertos han destacado también diversas deficiencias nutricionales asociadas a la dieta como niveles bajos de fibra, micronutrientes (es el caso de algunas vitaminas) y distintos minerales como hierro y calcio (Vici et al., 2016).

La situación ideal de tratamiento de la EC sería el seguimiento de una dieta 100% libre de gluten, pero debido a las dificultades y problemáticas asociadas a la misma, se han realizado numerosos estudios para intentar establecer un límite que permita conocer cuál es la máxima cantidad de gluten que puede tolerar un paciente celíaco. Se llegó a la conclusión de que, aun teniendo en cuenta la diferente sensibilidad de este colectivo a estas proteínas, la ingesta de gluten en la dieta de estos pacientes no debe superar los 50 mg al día (Catassi et al., 2007), y parece segura para la mayoría de los celíacos, aunque es la ingesta de hasta 10 mg/día la que es poco probable que cause daño a estos pacientes. Las últimas normas internacionales para la seguridad alimentaria establecidas por el Codex, establecen 20 mg de gluten por kilogramo de producto (20 ppm) como máxima cantidad para que el mismo sea considerado apto para ser consumido por el colectivo celiaco (Codex Alimentarius, 2008).

1.5. Epidemiología de la EC

La enfermedad celíaca se creía que afectaba sólo a las personas de raza blanca o caucásica de origen europeo (Gujral et al., 2012). Sin embargo, en la actualidad, se conocen porcentajes más altos en otras áreas geográficas como la de la población saharauí con una prevalencia de 5,6% o la de Finlandia con 2,4% (Lionetti et al., 2014).

Se estima que 1 de cada 100 individuos padece la EC en la población mundial (Westerberg et al., 2006). En los últimos años la prevalencia de la enfermedad ha ido

aumentando a pesar de que la gran mayoría de los casos, hasta casi un 80%, no han sido todavía diagnosticados (Roy et al., 2016). Por ello, muchos expertos esquematizan la enfermedad en forma de iceberg donde los pacientes diagnosticados representan una pequeña parte del total y ocupan la cima del iceberg mientras que los no diagnosticados, la mayoría, forman la base del iceberg por debajo de la línea de agua (Figura 5). La EC diagnosticada abarca las formas clásicas y la sintomáticas de la enfermedad mientras que la EC no diagnosticada engloba a la EC no clásica, EC subclínica, EC asintomática y EC potencial.

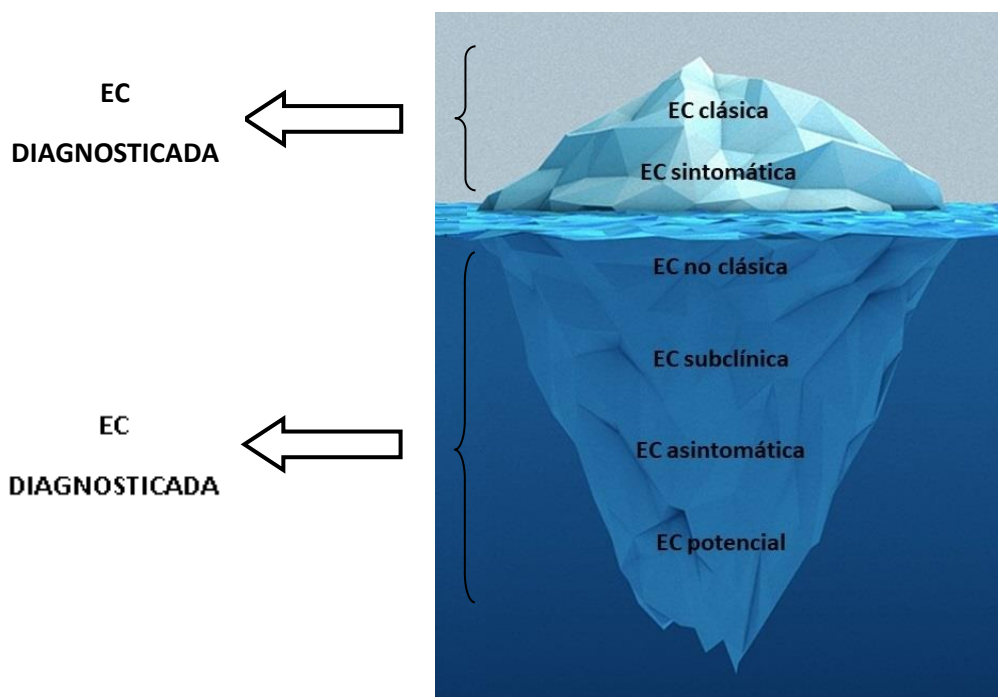


Figura 5. Modelo en iceberg de la EC. Se representa que lugar ocuparían las manifestaciones clínicas de la EC según las definiciones de Oslo (modificada según Pérez, 2017).

La relación entre pacientes diagnosticados y no diagnosticados puede variar según el área geográfica que represente obteniendo en algunos casos prevalencias más altas como en Sahara Occidental o México donde factores ambientales como la alimentación, las infecciones intestinales o la tipología de la flora intestinal puede superar las cifras europeas (Catassi et al., 2014).

Además, es importante destacar una gran diferencia entre hombres y mujeres con respecto a la prevalencia de la enfermedad celíaca ya que por cada hombre que padece la enfermedad, hay dos mujeres celíacas. Es decir, la prevalencia es el doble en mujeres que en hombres.

La prevalencia de la EC sigue aún sin definirse de forma exacta y es por ello que existen numerosos estudios en la actualidad que tratan de despejar o aclarar numerosos factores que inciden en la enfermedad. Los expertos destacan el aumento en el consumo del trigo, el cambio en la microbiota intestinal y los métodos de diagnóstico que disponemos actualmente como posibles responsables del aumento en la incidencia mundial de la EC que alcanza un incremento de hasta 5 veces desde 1975 en áreas como los Estados Unidos (Catassi et al., 2010).

2. OBJETIVOS

Actualmente, la EC afecta aproximadamente a 1 de cada 100 personas en el mundo. Sin embargo, se estima que alrededor de un 75% se encuentra sin diagnosticar padeciendo un alto riesgo de posibles complicaciones debido a la exposición al gluten en su dieta y a la falta de control médico. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado un gran aumento en la prevalencia de la EC debido a factores ambientales y genéticos.

Con estos antecedentes el **OBJETIVO GENERAL** de este trabajo es el estudio en profundidad de la prevalencia mundial de la EC para detectar cambios en la misma en los últimos años y los posibles factores que han contribuido a su causa.

Para conseguir dicho **OBJETIVO GENERAL** se han planteado los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

1. Estudiar la prevalencia de la EC en el mundo y su correlación con el consumo de trigo y los factores genéticos.
2. Estudiar la prevalencia de la EC en los distintos continentes analizando las diferencias entre los distintos países, y áreas mundiales, y su relación con factores genéticos y ambientales.
3. Estudiar la prevalencia de la EC en España, la edad media para el diagnóstico de la enfermedad y cuál es su presentación clínica en función de la edad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

En base al título y tema de esta revisión bibliográfica, las palabras claves empleadas en la búsqueda de información son: gluten, enfermedad celíaca, prevalencia, cereales, y haplotipos HLA.

El presente trabajo se ha basado en fuentes primarias como libros de texto y en fuentes secundarias como revisiones bibliográficas y distintas bases de datos.

Libros de texto utilizados:

- Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca
- Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten

Bases de datos utilizadas:

- PubMed
- National Library of Medicine (MEDLINE)
- Scientific Electronic Library Online (SciELO)

Además, se han utilizado páginas oficiales del Gobierno de distintos países, la página de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) y publicaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La prevalencia mundial de la EC ha sido estudiada a lo largo de los años observándose un aumento destacable en numerosas regiones del mundo. La cifra media de la población mundial podría rondar el 1% de afectados, aunque con grandes variaciones entre algunos países o áreas geográficas.

Esta enfermedad presenta factores genéticos y ambientales que pueden ser claves en el estudio de la prevalencia de la misma. Hay trabajos que han relacionado el aumento de la EC con factores como el consumo de trigo y la distribución geográfica de los haplotipos genéticos de la enfermedad (Lionetti et al., 2014) aunque no hay que olvidar que han mejorado de forma significativa los métodos de diagnóstico.

El trigo es uno de los cereales más cultivados en el mundo debido a que se trata de una gran fuente de energía, proteínas y fibra en la dieta (Anjum et al., 2007). El consumo de este cereal se extiende en algunas zonas geográficas desde hace hasta 10.000 años, según los datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), y es la principal fuente de gluten que desencadena la EC. Los países donde el consumo de trigo es habitual o abundante parecen presentar una relación directa con porcentajes altos de prevalencia de la enfermedad (véase Figuras 6 y 7). Del mismo modo, en países donde el consumo de trigo es nulo, la prevalencia ronda el 0% como es el caso de Burkina Faso (Lionetti et al., 2014).

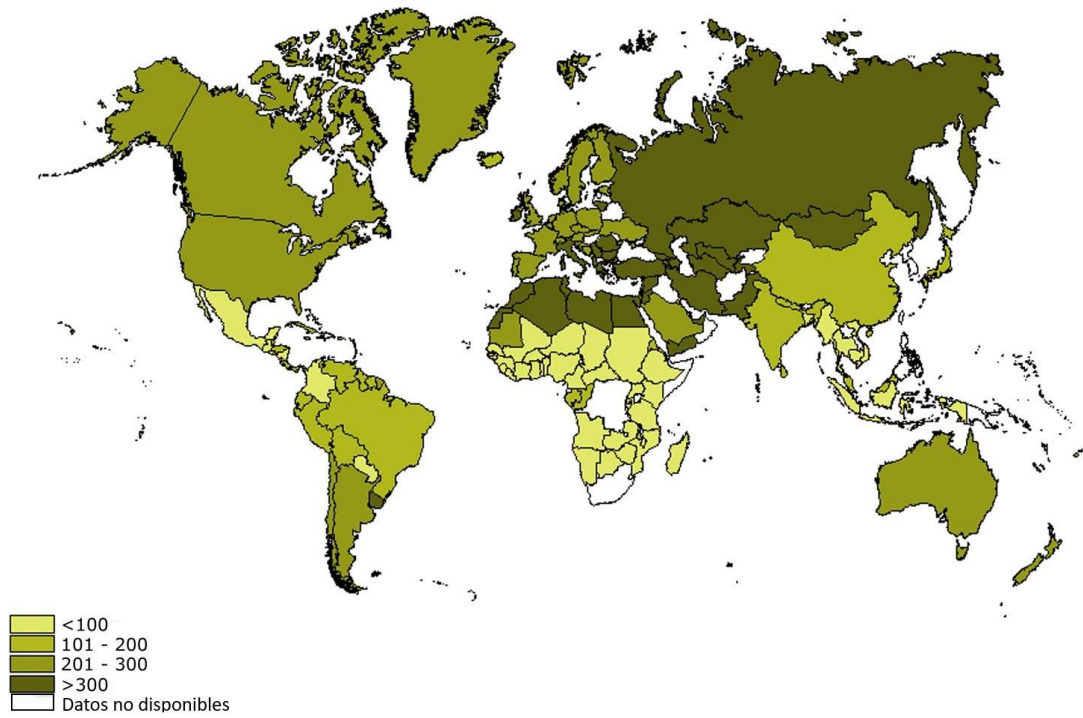


Figura 6. Distribución geográfica del consumo de trigo según los datos disponibles en la base de datos de la FAO en el año 2009 (modificado según Lionetti et al., 2014).

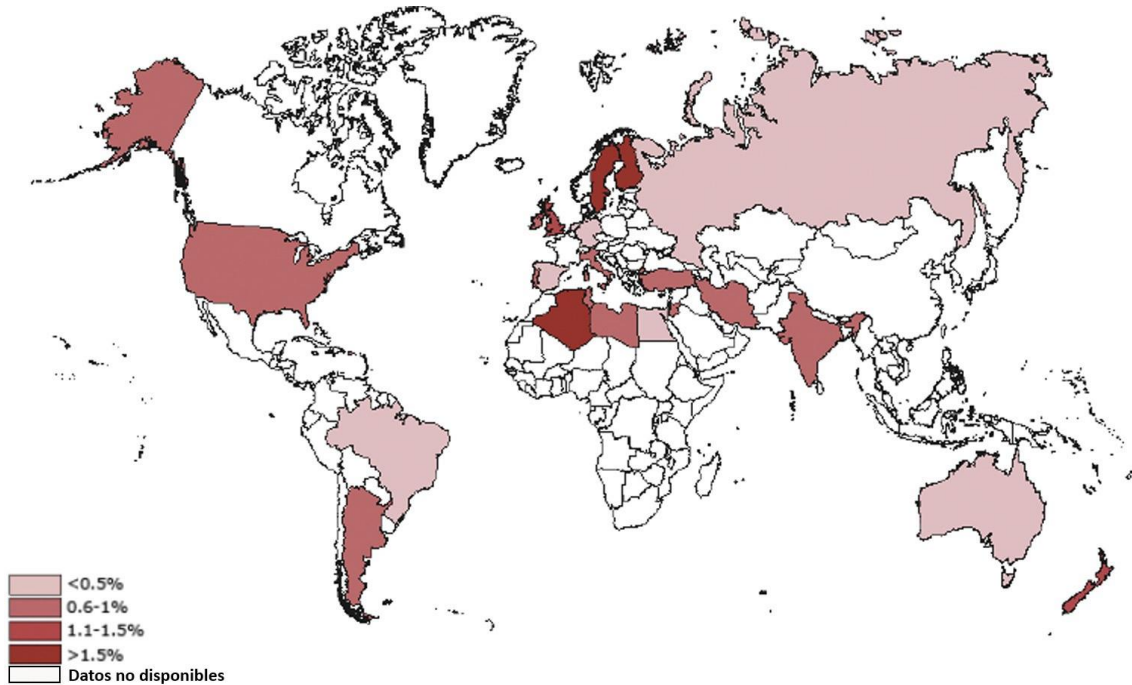


Figura 7. Distribución geográfica de la prevalencia de la enfermedad celíaca usando datos en el rango de años desde 1950 a 2012 (modificado según Lionetti et al., 2014).

Los haplotipos genéticos que caracterizan la enfermedad contribuyen directamente a la prevalencia de la EC hasta en un 30-50% (Gujral et al., 2012). Es destacable el caso de la población saharauí que padece EC atípica y presenta un aumento de la expresión de genes relacionados con la EC. En Europa se estiman frecuencias del haplotipo HLA-DQ2 de hasta 20-30% estando presente en el 90% de los pacientes con EC (Gujral et al., 2012). Estas cifras se dan también en el noreste africano, Oriente Medio y Asia central, mientras que declinan en el sudeste asiático y Japón.

Tabla 2. Frecuencia del haplotipo HLA-DQ2 en el mundo (modificado según Gujral et al., 2012).

	<5%	5%-20%	20%
HLA-DQ2	Albania	Bielorrusia	Algeria
	Canadá	Camerún	Australia
	Islas Cook	Congo	Bélgica
	Indonesia	Costa Rica	África central
	Japón	China	Croacia
	Jordania	Cuba	Inglaterra
	Nueva Guinea	Francia	Guinea ecuatorial
	Filipinas	India	Isla de Bioko
	Archipiélago de Samoa	Malasia	Etiopia
		México	Alemania
		Polonia	Grecia
		Rusia	Irán
		Singapur	Sur de Irlanda
		Corea del Sur	Israel

		España	Italia
		Sri Lanka	Mongolia
		Suecia	Nueva Zelanda
		Taiwán, China	Pakistán
		Tailandia	Arabia Saudí
		Turquía	Eslovenia
		Uganda	Túnez
		Ucrania	Estados Unidos
		Vietnam	

Es importante destacar que existe una población de riesgo en la que las cifras de prevalencia son mayores. Es el caso de pacientes con haplotipos genéticos positivos para la EC y consumo de gluten habitual con enfermedades o patologías adicionales como anemia, diabetes tipo 1, enfermedades hepáticas, desórdenes genéticos o relaciones de parentesco con pacientes celíacos.

4.1. Prevalencia de la EC en América

Los datos de prevalencia de la EC en América son muy similares a los europeos, en torno al 0,5%-1% de la población general. Distintos estudios muestran como la prevalencia ha ido aumentando en los últimos 40 años hasta 5 veces (Catassi et al., 2010) como consecuencia de diversos factores como una más amplia información de la enfermedad por parte de la población, las mejoras en técnicas de diagnóstico, la incorporación de gluten en la dieta, hábitos de alimentación infantil e incluso cambios en la microbiota intestinal (Catassi et al., 2014).

Sin embargo, existen diferencias según las áreas de población americanas que analicemos. Varios estudios destacaron una prevalencia mayor de la EC y más manifestaciones relacionadas con el gluten en latitudes del norte de América con respecto a la población del sur (Unalp-Arida et al., 2017). Fasano et al. (2003) llevaron

a cabo un estudio multicéntrico donde estudiaron la prevalencia en Estados Unidos analizando distintos grupos de población. Los resultados obtenidos señalan una prevalencia de 1:22 en familiares de primer grado, 1:39 en familiares de segundo grado, 1:56 en pacientes sintomáticos y 1:133 en el resto de la población sin riesgo. También es destacable un estudio realizado en la población de Minnesota donde se observó un incremento de hasta 10 veces en la prevalencia de la enfermedad con datos obtenidos desde 1950 hasta 2001 (Mogul et al., 2017).

Sin embargo, en Sudamérica, estudios realizados en Brasil (Gandolfi et al., 2000; Pratesi et al., 2003) y Argentina (Gómez et al., 2001) indican prevalencias más bajas. En el caso de Brasil, se trata de una prevalencia de 1:681 en donantes de sangre sanos (Gandolfi et al., 2000) y de 1:473 en otros pacientes que acuden para análisis de sangre rutinarios (Pratesi et al., 2003). En Argentina los datos indican una prevalencia general mayor (1:167) relacionada con un porcentaje más alto de HLA-DQ8 (>20%) y, además, el doble en mujeres respecto a hombres (Gómez et al., 2001)

En general, la prevalencia en América no se conoce de manera exacta pero las estimaciones en función a los estudios aislados que se han realizado a lo largo de los últimos años apuntan hacia un rango de prevalencia de 1:100 a 1:200 en Norteamérica y una prevalencia de 1:167 a 1:681 en Sudamérica (Gujral et al., 2012).

4.2. Prevalencia de la EC en África

Los cereales con gluten, especialmente el trigo, constituyen más del 50% de la dieta de los países del norte de África (Rätsch y Catassi, 2001) provocando cifras altas de prevalencia de la EC en esta área (Mankaï et al., 2006). Los datos de prevalencia más altos registrados a nivel mundial en los últimos años corresponden a la población saharauí (Lionetti et al., 1999), perteneciente a Algeria, que alcanzan cifras de prevalencia de 5,6% (Catassi et al., 1999). Según los estudios realizados podría ser debido al elevado consumo de trigo en esta zona (Lionetti et al., 1999) y, a la alta predisposición genética de la misma (Catassi et al., 2001). A estos factores se les suma una falta de adherencia a la dieta sin gluten debido a características socioeconómicas de la población saharauí resultando en complicaciones y aumento de la morbilidad y mortalidad (Teresi et al., 2010).

Otras regiones de África como Túnez presentan también porcentajes indicativos de alta prevalencia de la EC. Un estudio realizado en la población tunecina con 2500 donantes de sangre resultó en una prevalencia de anticuerpos antiendomesio de 1:355 (0,28%) y la prevalencia general de la enfermedad alcanza un porcentaje de 0,5% (Mankāi et al., 2006), cercana a la prevalencia europea. La EC también es una causa importante de malabsorción en Sudán según un estudio realizado en niños sudaneses donde los datos señalan una prevalencia de 22,5% en este grupo de alto riesgo (Mohammed et al., 2006).

4.3. Prevalencia de la EC en Oceanía

Australia y Nueva Zelanda presentan el mayor porcentaje de población caucásica con alta prevalencia del haplotipo genético HLA-DQ2 y con elevado consumo de trigo (Gujral et al., 2012). Sin embargo, hay pocos estudios de prevalencia en esta área geográfica y, por tanto, es escasa la información acerca de los porcentajes de EC en la población.

Hovell et al. (2001) llevaron a cabo un análisis de la prevalencia de la EC en una comunidad al este de Australia donde se obtuvieron datos de prevalencia general de la EC de hasta un 0,4% de la población (Hovell et al., 2001). Sin embargo, en 2017 otro estudio reveló una prevalencia aún más alta en la población australiana llegando a cifras de hasta 1,2% en hombres y 1,9% en mujeres (Walker et al., 2017).

En Nueva Zelanda, un estudio realizado aleatoriamente a 1064 personas indicó una prevalencia de 1,2% en la población de Christchurch a través de análisis de anticuerpos antiendomesio y biopsias realizadas en casos positivos (Cook et al., 2004).

4.4. Prevalencia de la EC en Asia

A lo largo de la historia, la EC ha sido considerada una enfermedad rara o poco común en algunas regiones del continente asiático como Malasia, Japón, Singapur o China (Makharia, 2015). Sin embargo, en la actualidad los estudios demuestran prevalencias muy superiores en algunos de estos países (Yuan et al., 2013; Singh et al., 2016) convirtiendo a la EC en una enfermedad tan común en Asia como en el resto de países europeos.

La prevalencia de la EC en Asia no es conocida de forma exacta pero los estudios realizados de forma aislada en distintos países hacen apuntar hacia una prevalencia global de 0,5% (Singh et al., 2016) exceptuando algunos territorios como la India con una prevalencia alrededor de 1,1 a 1,5% (Catassi et al., 2014).

Las cifras de prevalencia más altas en la India se dan en el norte y son muy cercanas a la prevalencia de la raza caucásica. Estudios genéticos han asociado estas cifras con un porcentaje muy alto (casi 100%) de haplotipos genéticos HLA-DQ (Amarapurkar et al., 2015; Kaur et al., 2002). Además, la prevalencia de la EC en familiares de primer grado del norte de la India es de 4,4%, 14 veces mayor que la población general que presenta una prevalencia de 0,32% según Srivastava et al. (2010). Sin embargo, en el sur de la India las cifras son mucho más bajas en cuanto a prevalencia dejando ver la importancia de los factores genéticos y ambientales (Gujral et al., 2012).

China, a pesar de ser el país más poblado del mundo, presenta pocos datos acerca de la prevalencia de la EC. Sin embargo, el aumento del consumo de gluten en esta área, así como los datos sobre los haplotipos genéticos de su población, sugieren un aumento en la aparición de EC (Yuan et al., 2013). Del mismo modo, Rusia mantiene también una prevalencia no conocida de forma exacta, aunque los expertos estiman una cifra alrededor del 0,2-0,6% (Savateeva et al., 2017). En estos casos podemos hacer referencia a la representación de la EC en forma de iceberg ya que la mayoría de los casos en estas regiones se creen están sin diagnosticar.

La EC sigue considerándose rara o poco común en países como Japón, Indonesia, Corea y Filipinas debido al bajo consumo de gluten y a la baja frecuencia de los haplotipos genéticos (Catassi et al., 2014).

4.5. Prevalencia en Europa

La EC afecta aproximadamente a un 1% de la población europea con variaciones entre los distintos países y con un gran porcentaje de población sin diagnosticar según las estimaciones llevadas a cabo por el estudio de mayor población realizado en el mundo sobre la prevalencia de la EC (Mustalahti et al., 2010).

Un análisis realizado a un grupo homogéneo de población europea entre 1990 y 2002, resaltó las diferencias entre distintos países en cuanto a la prevalencia de la EC. Los datos obtenidos señalaron una diferencia de hasta 5-8 veces entre el país que mostraba la prevalencia más alta (Finlandia, prevalencia 2,6%) y el país que mostraba la más baja (Alemania, prevalencia 0,5%) y que podría ser debida a factores medioambientales (Mustalahti et al., 2010).

La población celíaca en edad pediátrica es la más afectada por el aumento en la prevalencia de la misma y ha sido objeto de numerosos estudios. Un ejemplo de ellos es el realizado en Escocia donde se analizó una subida de la prevalencia de la EC de hasta 6,4 veces en la población pediátrica escocesa entre el año 1990 y el año 2009 (White et al., 2013), es decir, un aumento de más del 600%.

En los Países Bajos también se ha revelado un aumento de casi tres veces en la prevalencia de la EC medida desde el año 1995 hasta 2010 (Burger et al., 2014) sin apenas diferencias entre las distintas regiones. Además, el aumento es más destacable en mujeres donde la prevalencia aumenta hasta el triple mientras que en hombres aumenta solo el doble (Burger et al., 2014).

En el Reino Unido, un estudio realizado entre 1990 y 2011 calculó un aumento en la prevalencia de la EC de hasta cuatro veces (West et al., 2014) y con grandes diferencias regionales (véase **figura 8**).



Figura 8: Mapa de la incidencia media de la EC entre 1990 y 2011 en Inglaterra, el norte de Irlanda, Escocia y Gales (Modificado según West et al., 2014).

4.5.1. La prevalencia de la EC en España

La enfermedad celíaca en España oscila en torno a 1/118 en la población infantil (Castaño et al., 2004) y 1/389 (Riestra et al., 2000) en la población adulta, aunque al igual que en el resto de países la mayoría de los casos están sin diagnosticar (Casellas i Jordà, 2006).

Existen numerosos estudios que analizan la cantidad de casos nuevos de celiaquía que se registran en un periodo de tiempo con el objetivo de detectar el ya conocido aumento en la prevalencia de la enfermedad. En el estudio REPAC (Registro Español de Pacientes Celiacos menores de 15 años) se llevó a cabo una revisión de casos nuevos

de EC diagnosticados entre enero de 2012 y diciembre de 2013 en España detectando hasta 1649 casos nuevos en este corto periodo.

Debido a que la población pediátrica presenta una prevalencia más alta de la EC, muchos trabajos se centran en niños para realizar estudios de prevalencia. La edad media para el diagnóstico de la enfermedad es de 2,3 años según un estudio realizado en 39 centros repartidos por toda la geografía española (Cilleruelo et al., 2014). Este mismo estudio destacó la forma asintomática de la enfermedad en niños mayores de 6 años principalmente, mientras que la forma clásica era la mayoritaria en menores de 6 años, de ahí que sea más fácil realizar el diagnóstico de la EC en edades tempranas.

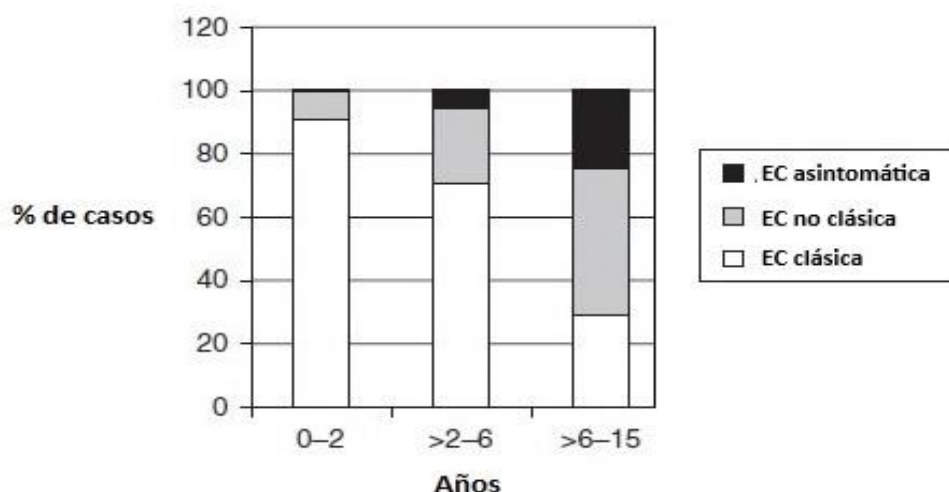


Figura 9. Presentación clínica de la EC en pacientes agrupadas por grupos de edad. Estudio realizado con 974 nuevos casos de EC en 39 centros españoles (modificado según Cilleruelo et al., 2014).

Los datos de incidencia en España también han aumentado en los últimos años. Un estudio realizado entre los años 1975-1989 data cifras desde 0,20 a 0,64 casos nuevos por cada 1000 recién nacidos/año en Baleares y Galicia, respectivamente (Vitoria et al., 1999) mientras que en el 2006 las cifras alcanzan 676 casos nuevos de 82.280 recién nacidos (REPAC, 2014) por toda España. Esto supone una incidencia de casi 8 casos nuevos por cada 1000 recién nacidos según los datos del estudio de 2006, incidencia mucho mayor a la establecida en los años 1975-1989 donde no se llegaba ni a un caso por cada 1000 recién nacidos (0,20/1000 RN/año).

5. CONCLUSIONES

- I. La prevalencia media mundial de la EC es de aproximadamente un 1% de la población.
- II. Existe una gran mayoría de casos sin diagnosticar, alrededor del 75%, lo que supone un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad y un aumento de la mortalidad entre los pacientes.
- III. En el último siglo la prevalencia de la EC ha aumentado hasta 5 veces en algunas áreas geográficas.
- IV. Factores genéticos y ambientales parecen ser los responsables del aumento de la prevalencia de la EC en los distintos continentes. IV. Según los datos registrados, la prevalencia más alta de esta enfermedad se da en la población Saharaui (África) con cifras de hasta 5,6% de afectados.
- V. En España, en los últimos años, ha aumentado la prevalencia de la EC estableciéndose la edad media para el diagnóstico en 2,3 años. Respecto a la presentación clínica, la forma asintomática de la enfermedad se da en niños mayores de 6 años principalmente, mientras que la forma clásica es la mayoritaria en menores de 6 años.

6. Bibliografía

- Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (4): 551-566.
- Adriaanse M, Leffler DA. Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease. *Dig Dis.* 2015; 33 (2): 236–243.
- Agostini C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 (1): 99-110.
- Amarapurkar DN, Somani VS, Shah AS, Kankonkar SR. HLA - DQ genotyping in celiac disease in western India. *Trop Gastroenterol.* 2015; 36 (3): 174-178.
- Anjum FM, Khan MR, Din A, Saeed M, Pasha I, Arshad MU. Wheat gluten: high molecular weight glutenin subunits--structure, genetics, and relation to dough elasticity. *J Food Sci.* 2007; 72 (3): R56-63.
- Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Dávila MT, Fejerman N, Argentinean Epilepsy and Celiac Disease Group. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol.* 2002; 17: 800-806.
- Beccari JB. De Frumento. *De Bononiensi Scientiarum et Artium atque Academia Commentarii.* 1745; 2 (1): 122-127.
- Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica.* 2008; 93: 1785-1791.
- Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 644-650.
- Brown JS. Celiac disease and schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2012; 169: 991-992.

- Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49 (8): 933-941.
- Camarca A, Del Mastro A, Gianfrani C. Repertoire of gluten peptides active in celiac disease patients: perspectives for translational therapeutic applications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012; 12 (2): 207-219.
- Casellas i Jordà F. Celiac disease. *Med Clin*. 2006; 126 (4): 137-142.
- Castaño L, Blarduni E, Ortiz L, Núñez J, Bilbao JR, Rica I et al. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 (1): 80-84.
- Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001; 58 (6): 402-406.
- Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 160–166.
- Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (1): S7-9.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010; 42: 530e8.
- Chiara A. Intestinal stem cells and celiac disease. *WJSC*. 2014; 6 (2): 213-229.
- Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (4): 522-526.
- Codex Stan 118-1979. Codex alimentarius.

- Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15 (9): 1032-1036.
- Dahlqvist A, Lindberg T, Meeuwisse G, Akerman M. Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption. *Acta pediátrica.* 1970; 59: 621-630.
- Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG.* 2015; 21 (23): 7110-7119.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (3): 286-292.
- Ferguson A, Arranz E, O' Mahony S. Spectrum of expression of intestinal cellular immunity: Proposal for a change in diagnostic criteria of celiac disease. *Ann allergy.* 1993. 71: 29-32.
- Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (3): 689-92.
- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (9): 2700-2704.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1731-1743.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6036-6059.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007; 109: 412-421.
- Herrera MJ, Hermoso MA, Quera R. An update on the pathogenesis of celiac disease. *Rev. Med. Chil.* 2009; 137: 1617-1626.

- Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust.* 2001; 175 (5): 247-250.
- Jauregui-Miguel A, Fernández-Jiménez N, Irastorza I, Plaza-Izurietta L, Vitoria JC, Bilbao JR. Alteration of Tight Junction Gene Expression in Celiac Disease. *JPGN.* 2014; 58 (6): 762-767.
- Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2017; 8 (8): 114.
- Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rappaport CC, Bhan MK et al. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol.* 2002; 63 (8): 677-682.
- Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice: coeliac disease. *Eur J Pediatr.* 2012; 171 (7): 1011-1021.
- Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 1299-1308.
- Lebowitz B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet.* 2018; 391 (10115): 70-81.
- Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 (12): 1057-1063.
- Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Maggiore G. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *Lancet.* 1999; 353 (9159): 1189-1190.
- Llanos O, Matzumura M, Tagle M, Huerta-Mercado J, Cedrón H, Scavino Y et al. Enfermedad Celiaca: Estudio Descriptivo en la Clínica Anglo Americana. *Rev. Gastroenterol.* 2012; 32 (2): 134-140.

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62 (1): 43–52.
- Maiuri MC., De Stefano D, Mele G, Fecarotta S, Greco L, Troncone R et al. Nuclear factor kappa B is activated in small intestinal mucosa of celiac patients. *J Mol Med*. 2003; 81: 373-379.
- Makharia GK. Celiac disease screening in southern and East Asia. *Dig Dis*. 2015; 33 (2): 167-174.
- Mäki M, Hällström O, Marttinen A. Reaction of human non-collagenous polypeptides with coeliac disease autoantibodies. *Lancet*. 1991; 338 (8769): 724-725.
- Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdesslem M et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol*. 2006; 54 (1): 10-13.
- Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and Small Intestine, A Molecular and Immunobiologic Approach to the Spectrum of Gluten Sensitivity ('Celiac Sprue'). *Gastroenterology*. 1992; 102: 330-354.
- Martinello F, Roman CF, Souza PA. Effects of probiotic intake on intestinal bifidobacteria of celiac patients. *Arg Gastroenterol*. 2017; 54 (2): 85-90.
- Meyer S, Rosenblum S. Activities, Participation and Quality of Life Concepts in Children and Adolescents with Celiac Disease: A Scoping Review. *Nutrients*. 2017; 9 (9): 929.
- Mogul D, Nakamura Y, Seo J, Blauvelt B, Bridges JF. The unknown burden and cost of celiac disease in the U.S. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017; 17 (2): 181-188.
- Mohammed IM, Karrar ZE, El-Safi SH. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J*. 2006; 12 (5): 582-589.

- Moreno ML, Cebolla A, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro A et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017; 66 (2): 250-257.
- Murray JA, McLachlan S, Adams PC, Eckfeldt JH, Garner CP, Vulpe CD et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (7): 808-814.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010; 42 (8): 587-595.
- Osborne TB. *The vegetable proteins*. 2ª edición. London: Longmans green and Co. 1924.
- Pérez J. Aislamiento, identificación y caracterización de microorganismos involucrados en el metabolismo del gluten: Implicaciones para la enfermedad celíaca y la salud humana (Tesis doctoral). León, 2017.
- Polanco L, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchén L et al. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Madrid: ICM; 2009.
- Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38 (7): 747-750.
- Räsäsch IM, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull World Health Organ*. 2001; 79 (6): 541-545.
- Ribes C, Dalmau J, Moreno JM, Diaz JJ, Castillejo G, Polanco I. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *An Pediatr*. 2015; 83: 355.
- Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35 (4): 398-402.

- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131 (6): 1981-2002.
- Roy A, Mehra S, Kelly CP, Tariq S, Pallav K, Dennis M et al. The association between socioeconomic status and the symptoms at diagnosis of celiac disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (4): 495-502.
- Savvateeva LV, Erdes SI, Antishin AS, Zamyatnin AA. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 2314813.
- Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 1278-1291.
- Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr*. 1996; 412: 76-77.
- Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31 (6): 1095-1101.
- Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (2): 319-324.
- Tennyson CA, Lewis SK and Green PH. New and developing therapies for celiac disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2009; 2 (5): 303-309.
- Teresi S, Crapisi M, Vallejo MD, Castellaneta SP, Francavilla R, Iacono G et al. Celiac disease seropositivity in Saharawi children: a follow-up and family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (5): 506-509.

- Tye-Din JA, Cameron DJ, Daveson AJ, Day AS, Dellsperger P, Hogan C et al. Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective. *Internal Medicine Journal*. 2015; 45 (4): 441-450.
- Unalp-Arida A, Ruhl CE, Choung RS, Brantner TL, Murray JA. Lower Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Related Disorders in Persons Living in Southern vs Northern Latitudes of the United States. *Gastroenterology*. 2017; 152 (8): 1922-1932.
- Vera A, Frisancho O, Yábar A, Carrasco W. Enfermedad Celiaca y Obstrucción Intestinal por Linfoma de Células T. *Rev. Gastroenterol*. 2011; 31 (3): 278-281.
- Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12 (9): 497–506.
- Vici G, Belli M, Biondi L, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016; 35 (6): 1236-1241.
- Vitoria JC, Zubillaga P, Sojo A. Diagnosis of celiac disease. *An Esp Pediatr*. 1999; 51 (6): 602-608.
- Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Med J Aust*. 2017; 207 (4): 173-178.
- West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (5): 757-768.
- Westerberg DP, Gill JM, Dave B, DiPrinzio MJ, Quisel A, Foy A. New Strategies for Diagnosis and Management of Celiac Disease. *JAOA*. 2006; 106 (3): 145.
- White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P et al. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics*. 2013; 132 (4): e924-31.
- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. 2007; 24: 115–119.

- Williams SAL, Heather N, Beattie, RM. Coeliac disease. *Paediatr. Child. Healt.* 2010; 20: 457-461.
- Woodward J. Coeliac disease. *Medicine.* 2010; 39: 3.
- Yuan J, Gao J, Li X, Liu F, Wijmenga C, Chen H. The tip of the "celiac iceberg" in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e81151.