

Diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca en una población de riesgo en atención primaria

Estudio previamente presentado al "Concurso de Premios de la Real Academia de Medicina de Sevilla", obteniendo el 10º Premio Prof. Alberto Valls y Sánchez de Puerta, sobre Gastroenterología Pediátrica

.....
Cristóbal Coronel Rodríguez¹, María Dolores González Soria², Cristina García Pérez³, Sarah García Spencer³, Ángeles Pizarro Moreno⁴, María Cinta Guisado Rasco².

¹Centro de Salud Amante Laffón. Sevilla. ²Médico de familia. Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla. Sevilla. ³MIR Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴FEA Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla,

Recibido: 30/03/2019 Aceptado: 8/10/2019

Coronel Rodríguez C, González Soria MD, García Pérez C, García Spencer S, Pizarro Moreno A, Guisado Rasco MC. Diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca en una población de riesgo en atención primaria. Vox Paediatr 2020; 27-1:12-19

Resumen La enfermedad celiaca presenta una expresividad clínica muy variable, siendo habitual encontrar formas asintomáticas. Por ello, es recomendable realizar un cribado de dicha enfermedad en población de alto riesgo (familiar de primer grado y/o afecto de enfermedades con asociación significativa con la enfermedad celiaca).

Se ha realizado de un estudio observacional, descriptivo y prospectivo controlado de casos pertenecientes a grupos de riesgo. Se les ha solicitado una serología de enfermedad celiaca desde atención primaria (anticuerpo antitransglutaminasa IgA e IgA total o bien la técnica corregida en casos de déficit de IgA). De la muestra inicial de 125 pacientes, se ha excluido un 25% porque las pruebas analíticas realizadas no se ajustaban a las indicaciones inicialmente propuestas. Eso sugiere la importancia de la adecuada y específica formación e información sobre los medios para la detección precoz de la enfermedad celiaca, tanto para los médicos como los profesionales del laboratorio. De los 89 pacientes analizados, en 2 de ellos (2,1%) se han detectado anticuerpos antitransglutaminasa positivo.

Actualmente, se debe recomendar una dieta sin gluten una vez confirmado el diagnóstico por un especialista gastroenterólogo, puesto que supone un impacto positivo sobre el pronóstico a corto plazo y la prevención de otras enfermedades y complicaciones asociadas.

Palabras clave: Enfermedad celiaca, cribado, factor de riesgo, incidencia, prevalencia, dieta libre de gluten, calidad de vida.

Abstract: Celiac disease is a disorder with very variable clinical manifestations, being asymptomatic forms usually found. Therefore, it is advisable to perform a screening in high-risk population (first-degree relative and/or patients affected of diseases significantly associated to celiac disease).

We have carried out an observational, descriptive and prospective study of cases belonging to risk groups. From Primary Care, we performed a celiac serology to this population (anti-transglutaminase IgA and total IgA antibody or the corrected technique in cases of IgA deficiency). From the initial sample of 125 patients, 25% were excluded because the tests performed did not comply with the indications. This suggests the importance of specific training and information about celiac disease detection tests, both for doctors and laboratory professionals. Of the 89 patients analysed, positive antitransglutaminase antibodies were detected in 2 of them (2.1%).

Currently, once the diagnosis is confirmed, a gluten-free diet should be recommended since it has a positive impact on the prognosis and prevention of other diseases and associated complications.

Key words: Celiac disease, screening, risk factor, incidence, prevalence, gluten-free diet, quality of life.

Antecedentes y estado actual del tema a estudio

La enfermedad celiaca (EC), esprúe celíaco, enteropatía sensible al gluten o esprúe no tropical, se define en la actualidad como una enfermedad multisistémica, de tipo autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas, que aparece en individuos con predisposición genética (principalmente HLA DQ2 y DQ8). Presenta expresividad clínica muy variable, siendo habitual encontrar formas asintomáticas a pesar de estar activa la enfermedad¹⁻³. Y otras veces se muestra como un proceso sistémico de naturaleza autoinmune, que se acompaña de manifestaciones clínicas extradigestivas, o bien por otras manifestaciones clínicas que pueden ser de tipo carencial y de diversos tipos y localizaciones; que además pueden preceder, manifestarse simultáneamente, e incluso, aparecer después del diagnóstico³⁻⁴. La mayor parte de ellas mejoran con la instauración de una dieta sin gluten (DSG), aunque muchas de ellas precisan también de un tratamiento bien sustitutivo o específico, de forma temporal o prolongada⁵.

Según la FACE (Federación de Asociaciones de Celiacos de España), en España hay 40.000 personas diagnosticadas de EC⁶. La prevalencia mundial se estima en 1/266, mientras que en España oscila entre 1/118 en la población infantil y 1/389 en la población adulta⁷⁻⁸. Aumentando esta prevalencia los últimos años debido al uso generalizado de marcadores serológicos que permiten el diagnóstico de formas latentes y silentes de EC⁷. A pesar de esto, se estima que existe un retraso de hasta unos 12 años en el diagnóstico de EC^{3,9-12}.

La evidencia actual no es suficiente para respaldar el cribado masivo de EC, pero la detección de EC en población de alto riesgo (Tabla 1) está más que justificada^{6,10,11}. En dicha población, es recomendable efectuar determinaciones periódicas de los marcadores serológicos sin existir en el momento actual ningún protocolo satisfactorio sobre la frecuencia con la que deben repetirse¹³.

Actualmente, hay evidencia suficiente para recomendar una DSG una vez confirmado el diagnóstico por un especialista gastroenterólogo; y no antes porque retrasaría o dificultaría dicho diagnóstico^{3,12,14}. El diagnóstico precoz y su tratamiento dietético suponen un impacto positivo sobre el pronóstico a corto plazo y la prevención de aparición y desarrollo de otras enfermedades y complicaciones asociadas (Tabla 2)^{3,5,12}.

Justificación

En abril de 2017, se publica un informe del defensor del pueblo español sobre la situación de las personas con EC

en España. Entre las recomendaciones que establece destaca la de adaptar los protocolos de atención a la EC a las últimas evidencias científicas y difundir su contenido entre el personal sanitario del Servicio de Salud¹⁵. Por otro lado, "El Senado de España insta al Gobierno a Impulsar de la acción de investigación, promoción y tratamiento relacionado con la EC dirigido a la optimización de las estrategias de intervención socio-sanitaria con el fin de garantizar un diagnóstico y un tratamiento precoz, así como un adecuado seguimiento del paciente" (Boletín oficial de las cortes generales-senado, X legislatura, núm. 100:4-5)¹⁶, y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía por mandato de una *Proposición no de ley relativa a mejorar la situación de los enfermos celíacos en Andalucía Aprobada por unanimidad en el Pleno del Parlamento el 9 de junio de 2016 (10-16/PNLP-000051, BOPA 24-06-2016, núm. 256: 10-17)*¹⁷.

Por todo ello nos proponemos implantar un procedimiento de diagnóstico precoz, cómodo, económico, rápido y no agresivo para aumentar la sensibilización desde la atención primaria y posteriormente transmitir los resultados, ventajas, inconvenientes y dificultades encontradas antes de implementarla en una población más amplia.

Objetivos

- Principal: Demostrar la validez e indicación de la implementación de técnica de escrutinio de celíacos de forma ambulatoria en población de riesgo seleccionada.
- Secundario: Validar la prueba en cada uno de los grupos seleccionados.

Material y métodos

Diseño del estudio

Realización de un estudio observacional, descriptivo y prospectivo controlado de casos pertenecientes a grupos de riesgo (tabla 1) que cumplan los criterios de inclusión, y no de exclusión. A dichos casos, se les realizará un control analítico dentro del protocolo rutinario de su enfermedad de base, añadiendo la determinación de Inmunoglobulina A total (IgA) y anticuerpos antitransglutaminasa (AAT) de fracción IgA. En los casos de déficit de IgA se determinaría la técnica sustitutiva de fracción IgG de la AAT. Posteriormente, recogida de datos de 1 de octubre 2017 a 30 de septiembre de 2018.

Población a estudio

Se incluirán los pacientes pertenecientes a la Zona Básica de Salud adscrita al centro de salud de Amante Laffón, en el Barrio de Triana (de la ciudad de Sevilla) que manifiesten afirmativamente su deseo de participar en el estudio. Se les entregará: consentimiento informado, encuesta perso-

Tabla 1. Grupo de riesgo y enfermedades asociadas a enfermedad celiaca^{6,10,11}.

Familiares de primer grado	Padres, hijos y hermanos (10-20%)
Enfermedades autoinmunes	Déficit de IgA (2-8%) Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Addison Síndrome Sjögren (14%) Nefropatía por IgA Artritis reumatoide Arteritis autoinmune Anemia hemolítica autoinmune (3%)
Autoinmunes endocrina	Diabetes mellitus tipo 1 (2-12%) Tiroiditis autoinmune (7%) Hipoparatiroidismo
Autoinmunes digestivas	Enfermedad inflamatoria intestinal Colangitis esclerosante primaria Hepatitis crónica autoinmune(12-40%) Cirrosis biliar primaria (6%) Colitis microscópica NO FILIADA
Dermatología autoinmune	Dermatitis herpetiforme (100%) Psoriasis Vitíligo Alopecia areata
Trastornos neurológicos y psiquiátricos (Con confirmación diagnóstica especializada)	Encefalopatía progresiva Síndromes cerebelosos Demencia con atrofia cerebral (<60 años) Leucoencefalopatía Epilepsia y calcificaciones occipitales Miastenia gravis Esclerosis múltiple Esquizofrenia Migraña
Cromosomopatías	Síndrome de Down (6-16%) Síndrome de Turner (2-5%)
Otras	Fibrosis quística Síndrome de Williams (9%) Enfermedad de Hartnup Cistinuria Cardiomiopatía NO FILIADA Fibromialgia. BIEN DIAGNOSTICADA Síndrome de fatiga crónica (IDEM) Mujeres con infertilidad o abortos de repetición (>= 2) Anemia de causa no filiada Osteoporosis de causa no aclarada <60AÑOS.

En () el % de asociación descritos con enfermedad celiaca.

Tabla 2. Complicaciones de la enfermedad celiaca no tratada^{3,5,12}.

Detención del crecimiento
Hipoesplenismo
Crisis celiaca
Esprue colágeno.
Infertilidad inexplicada
Insuficiencia pancreática exocrina
Osteopenia y osteoporosis
Crisis celiaca
Yeyunoileitis ulcerativa crónica
Colitis microscópica
Sobrecrecimiento bacteriano
Elevación riesgo de síndromes linfoproliferativos
Linfoma no Hodgkin
Carcinomas digestivos de faringe, esófago, estómago y recto
Enfermedades autoinmunes
EC refractaria con persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica que no responde a la dieta sin gluten.
Clínica neurológica y/o psiquiátrica de la enfermedad celiaca no tratada <i>(ataxia cerebelosa, epilepsia, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barré, mononeuritis múltiple, neuropatía autonómica, migraña, ansiedad, trastornos distímicos, esquizofrenia, autismo, trastorno del aprendizaje, alteraciones del comportamiento, pérdida de memoria, deterioro cognitivo, depresión, trastorno de pánico, anorexia y bulimia nerviosas, corea, distonía, mioclonías, polimiositis, dermatomiositis, encefalitis de tronco, leucoencefalopatía multifocal progresiva, vasculitis del sistema nervioso central, neuromielitis, linfomas del sistema nervioso central)</i>

nal, y dípticos informativos de la Asociación Provincial de Celiacos de Sevilla; que además han sido distribuidos por todos los centros de salud (CS) para dar visibilidad a la enfermedad.

Criterios de inclusión

- Individuos con diagnóstico confirmado de una de las enfermedades que figuran en la tabla I.
- Familiares de primer grado de paciente celiaco.
- Edad mayor de 6 años.
- Estar asintomático al momento de toma de muestra para la EC.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Individuos celiacos con diagnóstico confirmado
- Edad menor de 6 años en el momento de la muestra.
- Pacientes sin tomáticos incluyendo cualquier órgano o sistema que sugieran EC
- No aceptar consentimiento informado.

Aspectos éticos

Este estudio se ha realizado de acuerdo con la legislación y recomendaciones vigentes para los estudios de Investigación y habiendo sido aprobado por Comité de Ética de la Investigación Biomédica de los Hospitales Universitarios

Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla y permiso y el Vº Bº de la Dirección-Gerencia Sanitaria, responsable de la base de datos de los usuarios de la población adscrita al CS.

Resultados

Al inicio del estudio, se impartieron dos sesiones de formación continuada en el CS para los profesionales y, así mismo, solicitar su colaboración. Con todo esto, del número total de médicos de familia y pediatras del CS, solo se recibieron cuestionarios y consentimientos informados de 1 pediatra de los 3 titulares del Centro (33%) y de 4 médicos de familia de un total de 17 (23,5%), es decir participaron un 25% de los profesionales que forma la plantilla médica del CS.

De la muestra de 125 personas inicialmente valoradas quedaron excluidos 36 usuarios por los motivos que se especifican en la Tabla 3. La causa más frecuente es que el estudio analítico es rechazado en el laboratorio de forma automatizada. Una vez excluidos dichos pacientes, se realizó el análisis de los datos de los 89 sujetos que sí completaron el estudio y cumplían los criterios de inclusión.

Se hizo una distribución de la muestra estudiada según la estratificación por intervalos de edad que nos proporciona la última versión actualizada del sistema informático Diraya de gestión de historia digital de salud del ciudadano (versión de producción 4.12.0.4), la cual se utiliza en las consultas de dicho centro. Los individuos incluidos en la

Tabla 3. Causas de exclusión del estudio.

Grupo de riesgo	Motivo de exclusión	Número de personas
Síndrome de Down	No estudiado *	2
Síndrome de Turner	No estudiado	1
Déficit de IgA	No estudiado	1
Déficit de IgA	Sin técnica corregida	3
Familiares de primer grado	No estudiado	3
Familiares de primer grado	Sin niveles de IgA	8
Pacientes con otras enfermedades autoinmunes	No estudiado	10
Pacientes con otras enfermedades autoinmunes	Sin niveles de IgA	4
Pacientes menores de 6 años (a la fecha de la analítica)	Criterio de exclusión	4
Total		36

*No se localiza analítica AAT e Ig A total en la historia clínica como se indicaba en el protocolo. Lo más frecuente es AAG que es rechazado en el laboratorio de forma automatizada en mayores de 3 años.

muestra de análisis quedan agrupados de la manera que se refleja en la Tabla 4.

En cuanto a la clasificación, según el grupo de riesgo, agrupándolos según los apartados referidos en la Tabla 1 y que aparecía en el cuestionario que se entregó a cada médico los sujetos quedaron distribuidos de la manera que se describe en la Tabla 5.

De los 89 pacientes analizados en sólo 2 (2,1%) se han detectado anticuerpos antitransglutaminasa positivo en un familiar de primer grado de sujeto diagnosticado de enfermedad celíaca y en una paciente afecta de síndrome de Down con resultados analíticos claramente sugestivos de sospecha de estar ante una EC: ATT 130 U/ml asociado a déficit de hierro y ácido fólico, y sustancias reductoras positivas en heces.

En la revisión de historias clínicas se detectó una incidencia en la aplicación informática que utilizamos habitualmente en la consulta. Consistía en que la solicitud del perfil celíaco predeterminado por el sistema, inducía claramente a error, pues no incluía las determinaciones que habíamos establecido en nuestro estudio, requiriendo solicitarlas específicamente y tras búsqueda pormenorizada en el listado de peticiones analíticas individuales. A pesar de las exposiciones y aclaraciones realizadas a los compañeros, en las presentaciones y reuniones informativas, cuando se solicitaba el estudio analítico-serológico, apreciamos que muchos finalmente lo que marcaban eran perfil celíaco y esta petición hacía que finalmente no se obtuvieran los resultados deseados.

Discusión

Durante la realización del presente estudio, nos hemos encontrado con varias limitaciones. Una de ellas es la no codificación correcta de las enfermedades en la historia clínica. Consideramos fundamental registrar con un código CIE estas enfermedades para poder acceder a listados y estadísticas reales de afectados¹⁶⁻¹⁷. Ante esta situación,

la selección de los pacientes se realizó en consulta de demanda, según criterios de inclusión y exclusión.

En relación a los profesionales que participaron, sólo lo hicieron el 25% de los médicos de nuestro centro de salud, a pesar de impartir dos “charlas motivadoras”. Refiriendo la mayoría falta de tiempo y saturación de las consultas como dificultad para realizar el trabajo de forma adecuada.

Durante el cribado de EC, se debe cuantificar los niveles séricos de IgA (simultáneamente y/o previamente)^{3,12,14}, ya que si presenta una deficiencia marcada, habrá que determinar los anticuerpos AAT de clase IgG. En nuestro estudio, a los pacientes con déficit de IgA no se realizó por laboratorio dicha técnica corregida, a pesar de haber anotado en la petición electrónica la necesidad de esta; por lo que tuvimos que excluir del estudio a dichos pacientes.

Una vez confirmada esta incidencia analítica, se informó al usuario y al médico de familia responsable de la asistencia del mismo para la necesidad y pertinencia de la repetición de un nuevo control, habiéndose repetido el mismo error en algunos casos y en otros en cambio sí se solventó. No se han incluido en este trabajo porque no es el objetivo del mismo y porque esta determinación analítica se realizaba, en muchos casos, en el contexto y aprovechando la extracción de muestra para el control de su enfermedad de base, motivo de inclusión en el trabajo. Muchas de estos controles analíticos se realizan con periodicidad semestral o anual, por lo que había que esperar a una nueva solicitud de análisis para incluir esta repetición de control analítico.

Otro incidente encontrado a nivel de laboratorio, ha sido que a pesar de las exposiciones realizadas a los compañeros recomendándoles pedir específicamente ATT, muchos finalmente marcaban perfil celíaco en la petición electrónica. Ciertamente dicho perfil inducía claramente a error, puesto que a causa de un mal diseño de éste, se solicitaba anticuerpos antigliadina, y, por razón de edad, el laboratorio no los realizaba

Tabla 4. Distribución por intervalos de edad y sexo de incluidos en estudio

Grupo de edades	Varones	Mujeres	Total
<1 años	0	0	0
1-2 años	0	0	0
3-6 años	2	1	3
7-13 años	9	3	12
14-64 años	19	46	65
65-74 años	2	4	6
> 74 años	1	2	3
total	33	56	89

Con todo esto, de nuestra muestra inicial de 125 pacientes, un considerable porcentaje del 25% (32 pacientes) fueron excluidos porque las pruebas realizadas no se ajustaban a las indicaciones. Eso extrapolado al resto de colectivo, sugiere la importancia de la adecuada y específica información y formación sobre los medios para la detección precoz de la EC, tanto para los médicos como los profesionales del laboratorio.

Por otro lado, pensamos que la precisión y la fiabilidad de las pruebas serológicas establecidas en estudios de investigación realizados en condiciones experimentales, pueden no reflejar el nivel de precisión que luego se obtiene en la práctica clínica^{3,11,18}. Los estudios que informan el mejor desempeño de las pruebas de anticuerpos se realizaron con casos y controles seleccionados y/o en poblaciones con alta prevalencia de la enfermedad. Está descrito que los resultados serológicos generalmente negativos aparecen en pacientes con enteropatía leve (Grados 1, 2, o 3b de Marsh). Y podríamos aumentar la sensibilidad en estos casos añadiendo otros biomarcadores como la determinación de los anticuerpos antiendomiso y/o anticuerpos anti-Gliadina^{3,12,19}.

Con el diagnóstico serológico se pueden identificar pacientes con posible enfermedad latente, requiriendo poste-

riormente una ampliación del estudio con biopsia intestinal para confirmar la EC^{3,12,20}. Sin embargo, las ventajas del tratamiento dietético en dichos individuos, aparentemente asintomáticos, siguen siendo dudosas. Dado que una DSG no ha demostrado que produzca ganancias de salud similares a un paciente sintomático. A pesar de ello, es importante señalar que muchos de estos pacientes no son realmente asintomáticos; puesto que aceptan un estado de salud vaga y crónica como una condición normal, pero solo pueden reconocer dicho estado después de haber cumplido una DSG¹⁰. Ante todo esto, generalmente los participantes en la evaluación clínica refieren estar satisfechos con la participación en el programa de detección²¹ como ha ocurrido en nuestro estudio.

Otro problema que advertimos, es la poca importancia que se le da a la EC del adulto sin una sintomatología expresiva. Puesto que en nuestro estudio de familias, se destaca que la mayoría de los estudiados son hermanos o hijos de celíacos, y no padres. Así mismo, muchos familiares daban por normales, definitivos y concluyentes, unos resultados previos que incluso superaban los 8-10 años desde su realización; sin que se hubiera planteado la posibilidad de hacer posteriores controles. Según nuestra unidad de referencia, se recomienda que los familiares de primer grado se realicen un control al diagnóstico del caso guía y siempre que permanezcan asintomáticos a los 6-12 y 24 meses y si se trata de niños en la edad prepuberal, salvo que se excluya por medio del estudio genético de HLA^{3,4,12}.

En nuestro análisis hemos encontrado un porcentaje mayor de más mujeres que hombres, como se describe en la literatura de la EC con una relación que oscila entre 1,4:1 y llega a alcanzar incluso 2:1 de predominio femenino²². La explicación a esto puede deberse a que muchas de las enfermedades asociadas, de base inmunológica, son más frecuentes en el sexo femenino, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Addison, la migraña^{3,12,23-27}. De ahí la importancia de conocer su relación con EC a la hora del seguimiento de la sintomatología presentada por estos pacientes.

Tabla 5. Distribución por grupo de riesgo de los incluidos en estudio

Grupo de riesgo	Frecuencia	Porcentajes
Familiares de primer grado	24	26,9
Enfermedades autoinmunes	12	13,4
Enfermedades autoinmunes endocrinas	10	11,23
Enfermedades autoinmunes cutáneas	6	6,74
Enfermedades autoinmunes digestivas	9	10,11
Trastornos neurológicos y psiquiátricos	13	14,6
Cromosopatías	8	8,98
Otros	7	7,8
Total	89	100,0

En definitiva, y citando textualmente “la enfermedad celiaca no es sólo una causa clásica de malabsorción intestinal, sino que se ha convertido en un problema cotidiano. Que los médicos sepamos reconocer las formas atípicas de la enfermedad y manejar los algoritmos serológico-histológicos permitirá diagnosticar a todos aquellos pacientes con celiaquía con menor demora diagnóstica. Aunque es imperativo matizar el diagnóstico de enfermedad celiaca y ponderar sensatamente la evidencia clínica y de laboratorio antes de recomendar una dieta sin gluten”^{28,29}. Y estar actualizados en el conocimiento y aplicación de las Guías de Práctica clínica de diagnóstico como en nuestro caso la recientemente publicada³⁰.

Como conclusión además de la mejora en la formación continuada de los profesionales de atención primaria en el conocimiento de la EC, destacaríamos la mejora en la accesibilidad a la pruebas diagnósticas serológicas desde este nivel asistencial y una mejor adecuación de las aplicaciones informáticas del MPA (Módulo de Petición Analítica) sin rigideces que excluyan muestras de sangre sin validar ni tutelar por el técnico en casos concretos.

Bibliografía

- 1.- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, and Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease., for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
- 2.- Ribes Koninckx C.: Actualización en enfermedad celiaca. *Rev Esp Pediatr* 2017;73(3):117-121.
- 3.- Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
- 4.- Izaskun Martín Cabrejas I. Manual de la enfermedad celiaca. Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE). Madrid 2017.
- 5.- Arguelles Martín F, Coronel Rodríguez C.: Enfermedad celiaca sin control. Parte1. *Mazorca* 2017, 48: 44-47.
- 6.- Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE). [Internet, fecha consulta: 30/9/2018]. Url disponible en: <http://www.celiacos.org/enfermedad-celiaca/ique-es-la-enfermedad-celiaca>.
- 7.- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 47-51.
- 8.- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
- 9.- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47:121-126.
- 10.- Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2015; 3:106–120.
- 11.- Vergara Hernández J, Vergara Díaz MA, Vergara Rodríguez E.: Guías Clínicas - Enfermedad celíaca. Guías Clínicas 2014. Última revisión 11-9-2014; [Internet, fecha de consulta: 30/09/2018] Url disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/enfermedad-celiaca>
- 12.- Ribes Koninck C, Donat E, Roca M: Nuevos criterios diagnósticos en el niño y en el adolescente. En Polanco Allué I.: *Enfermedad Celiaca. Presente y futuro*. 2ª Edición Madrid. Ergón. 2017: 5-11.
- 13.- Miranda Díaz M, Alonso Romero L, De Castro Ochoa M, Millán Jiménez A.: Enfermedad celiaca, nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica* 2012; 19,2: 28-33.
- 14.- Coronel Rodríguez C, Espin Jaime B, Guisado Rasco MC.: Enfermedad celíaca. *Pediatr Integral* 2015; 19(2):122-138.
- 15.- Defensor del Pueblo <https://www.defensordelpueblo.es/informe-monografico/estudio-situacion-enfermedad-celiaca/> (CONSULTADO 30-9-2018) Defensor del Pueblo de España: Estudio sobre “La situación de las personas con enfermedad celíaca en España”. Expediente 15010390 de abril 2017.
- 16.- Boletín oficial de las cortes generales-senado, X legislatura, núm. 100:4-5
- 17.- Boletín Oficial Parlamento de Andalucía de 24-06-2016, núm. 256:10-17.
- 18.- Farré C.: Utilidad de la serología en el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013: 151-170.
- 19.- Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, serologic and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. 2014; 164:463-7.
- 20.- Casellas F. Enfermedad celiaca. *Med Clin (Barc)* 2006; 126:137-42.
- 21.- Kårhús L, Thuesen B, Rumessen J, Linneberg A.: Symptoms and biomarkers associated with celiac disease: evaluation of a population-based screening program in adults *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:1298–1304.
- 22.- Martínez de Zabarte Fernández JM, García Romero R, Ros Arnal I, López Campos M, Ubalde Sainz E. Enfer-

medad celíaca: ¿qué características tienen nuestros pacientes en el momento del diagnóstico? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18:141-9.

23.- Poupon R.: Cirrosis Biliar primaria. *EMC (Internet)* 2010; 14, 1-4 (Consultado 9 Oct 2018). Disponible en [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(10\)70489-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(10)70489-X).

24.- Peña Irún A.; Martínez Pérez M.; Helguera Rebolledo F.; Perez Martín A. Algunos aspectos del síndrome de Sjögren primario. *Med Gen y Fam* 2016; 5:128-129.

25.- Neira F., Ortega J. L. Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Rev Soc Esp Dolor [Internet]*. 2006 Nov [citado 4 oct 2018]; 13: 561-566. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462006000800008&lng=es.

26.- Pascual J, Sánchez del Río M, Jiménez MD, Láinez-Andrés JM, Mateos V, Leira R, et al. La migraña crónica vista por el neurólogo y el paciente: resultados del pro-

yecto CIEN-mig (III). *Rev Neurol* 2010; 50:705-10.

27.- Quijada González O. y col Colangitis esclerosante primaria. *Revista Gen* 2012; 66:136-140.

28.- Casellas Jordá F, Malagelada Benaprés JR. Claroscuros en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2008; 100:1-4.

29.- Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98:806–811.

30.- Husby S , Koletzko S , Korponay-Szabó I , Kurppa K , Mearin ML , Ribes-Koninckx C , et al: ESPGHAN guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 sep 17. doi: 10.1097 / MPG.0000000000002497. [Epub antes de imprimir]