

Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica de cinco distritos urbanos de la Argentina

Prevalence of celiac disease: multicentric trial among pediatric population from five urban districts in Argentina

Dra. Mabel Mora^a, Dr. Néstor Litwin^b, Dra. María del Carmen Toca^c, Dra. María Inés Azcona^a, Dra. Rossana Solís Neffa^a, Dr. Fernando Battiston^a, Dra. María Solaegui^a, Dr. Gonzalo Ortiz^c, Dra. Marta Wagener^d, Dra. Jorgelina Olivera^d, Dra. Siloia Marchisone^e, Dra. Gabriela Oropeza^e, Dra. Cinthia Bastianelli^f, Dra. Alejandra González^g y Dra. Gabriela Rezzónico^h

RESUMEN

Introducción. Hasta la fecha del estudio no se hallaron estudios poblacionales publicados sobre prevalencia de enfermedad celíaca en la población pediátrica argentina.

Objetivo. Estimar la prevalencia de la enfermedad celíaca en población pediátrica a partir de una muestra de base hospitalaria de cinco distritos urbanos.

Método. Diseño descriptivo de corte transversal. Bajo consentimiento informado, participaron 2219 niños, de 3 a 16 años, que realizaban estudios de laboratorio para exámenes prequirúrgicos o certificados de aptitud física deportiva del Conurbano bonaerense, y ciudades de Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y Salta. Se incluyeron niños con diagnóstico previo y certero de enfermedad celíaca dentro de esa población. Se determinaron anticuerpos antitransglutaminasa y, en las muestras positivas, anticuerpo antiendomisio. Se propuso biopsia de intestino delgado a quienes presentaron ambas serologías positivas.

Resultados: 29 serologías fueron positivas. Se realizaron 22 biopsias de duodeno, 21 fueron compatibles con enfermedad celíaca y 7 presentaron diagnóstico previo. La prevalencia fue de 1,26% (1:79) IC 95% 0,84-1,81, con predominio del sexo femenino ($p < 0,039$). El 90% de los niños celíacos hallados fueron mayores de 6 años. Las formas clínicas silentes predominaron, pero hubo un 33% de casos sintomáticos.

Conclusión. Los resultados en la población estudiada muestran una prevalencia mayor que la esperada. El hallazgo de formas sintomáticas (33%) sugiere emprender acciones de difusión del conocimiento de la enfermedad y ampliar la indicación de serología para obtener diagnóstico precoz.

Palabras clave: enfermedad celíaca, prevalencia, Argentina, antitransglutaminasa tisular.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.490>

- Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio".
- Laboratorio de Investigación en Gastroenterología.
- Hospital Nacional "Prof. A. Posadas". Provincia de Buenos Aires.
- Hospital de Niños de Santa Fe "Dr. O. Alassia".
- Hospital Municipal Infantil de Córdoba.
- Hospital "Niño Jesús de Praga". Salta.
- Hospital Universitario CEMIC. Ciudad de Buenos Aires.
- Clínica San Lucas. San Isidro. Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Mabel Mora:
mmora@fibertel.com.ar

Financiamiento:
Beca Ramón Carrillo-Arturo Oñativia otorgada por la Comisión Nacional Salud Investiga del Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-2-2012
Aceptado: 22-6-2012

ten, caracterizado por una lesión de la mucosa del intestino delgado, que se produce como consecuencia de una respuesta inflamatoria inadecuada ante la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles.

Su espectro clínico es variado y comprende tres formas: la clásica, que se presenta con síndrome de malabsorción, la silente y la atípica. En esta última pueden observarse también manifestaciones extraintestinales –a menudo oligosintomáticas– como talla baja, osteoporosis, anemia, abortos, infertilidad, epilepsia, ataxia, calcificaciones cerebrales occipitales, aftas recurrentes o dermatitis herpetiforme.¹⁻³

Ante cualquiera de ellas, se debe considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca precozmente a fin de evitar sus complicaciones.⁴⁻⁶ Existen enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca, como los síndromes de Down, Williams, Turner y trastornos autoinmunitarios, como diabetes de tipo I, tiroiditis de Hashimoto o hepatitis autoinmunitaria, entre otros.^{7,8}

Los celíacos llamados silentes no presentan manifestación clínica alguna y, si bien son más frecuentes en los llamados grupos de riesgo, también se encuentran entre la población general. Los grupos de riesgo están constituidos por quienes tienen familiares con enfermedad celíaca o presentan enfermedades asociadas.

El espectro clínico de esta enfermedad se ha comparado con un *iceberg*, en el que la forma sintomática es la

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es un cuadro permanente de intolerancia al glu-

parte visible, mientras que las formas atípica y silente, casi siete veces más frecuentes, constituyen la parte sumergida.⁹

En la década de 1980 comenzaron a realizarse determinaciones serológicas, como la anti gliadina, que permitió ampliar el conocimiento sobre este espectro clínico. Posteriormente, aparecieron otros anticuerpos de mayor especificidad y sensibilidad, como el anti endomisio (EMA) y la anti transglutaminasa (tTG). El EMA demostró una sensibilidad del 96% y una especificidad cercana al 100%, en tanto que el tTG posee una especificidad del 95-99% y una sensibilidad de 96% en niños. La técnica de este último es más sencilla, por lo que se utiliza como método de elección en los estudios poblacionales.¹⁰

El diagnóstico de enfermedad celíaca se confirma mediante la biopsia de intestino delgado. Los síntomas, la positividad de los anticuerpos y la lesión intestinal son reversibles con la dieta sin gluten.

Para valorar la magnitud de la enfermedad celíaca se requiere el conocimiento de todas sus formas clínicas, en especial de aquellas ocultas, para lo cual el estudio de prevalencia en población general es la fuente más importante de información.

En la bibliografía se hallan tres modalidades de estudios de prevalencia, dadas las características clínicas de la enfermedad celíaca:

1. Casos diagnosticados de enfermedad celíaca sobre densidad de población en un área determinada. Representan los primeros estudios epidemiológicos, previos al uso de la serología, los casos eran generalmente sintomáticos clásicos y su prevalencia era menor. Por ejemplo, en 1950, en Inglaterra y Gales, la prevalencia de la enfermedad celíaca era estimada en 1 cada 8000 individuos.¹¹ Los siguientes estudios surgieron en Italia a partir de 1990 con la aparición de la serología.
2. Estudios de casos de enfermedad celíaca en poblaciones de riesgo (familiares y pacientes con enfermedades asociadas) siendo las prevalencias más altas. Fasano y cols., hallaron una prevalencia de 1:22 entre familiares de pacientes con enfermedad celíaca.¹²
3. Estudios poblacionales: se realizan en población general. El presente estudio responde a esta modalidad. Estas investigaciones revelaron una prevalencia de la enfermedad mucho más alta que la esperada. Estudios serológicos en donantes de sangre en Suecia en 1991 mostraron una prevalencia de 1:256.¹³ Otros

similares indicaron los siguientes resultados: 1:250 en EE.UU.,¹⁴ 1:330 en Países Bajos,¹⁵ 1:99 en Finlandia¹⁶ y 1:157 en Israel.¹⁷

En México se halló una alta prevalencia de positividad de tTG en donantes de sangre (1:37).¹⁸ En Brasil, un estudio en San Pablo mostró una prevalencia de 1:273, y otro en Brasilia de 1:681.^{19,20}

Bajo la primera modalidad descrita, en la Argentina se publicó en 1993 un estudio que evidenció una prevalencia en niños de 1:1377; se realizó mediante el número de casos diagnosticados en centros hospitalarios de la Ciudad de Buenos Aires y sus suburbios y la Ciudad de La Plata, sobre la población estimada para esa área.²¹ En 1999, se efectuó un estudio poblacional sobre muestras de suero de exámenes prematrimoniales en el área de La Plata, que arrojó una prevalencia mayor (1:167).²²

Los estudios pediátricos son escasos. En Finlandia (2003) se halló una prevalencia en escolares de 1:99²³ y en Hungría (1999) de 1:85.²⁴

En la Argentina, hasta el presente, no se han publicado estudios poblacionales sobre prevalencia en población pediátrica.

Según el Censo de 2001, la Argentina tiene una población de distribución mayoritariamente urbana (89%).²⁵

OBJETIVO

Estimar la prevalencia de enfermedad celíaca en una población pediátrica argentina en cinco áreas urbanas de las regiones Centro y Norte del país, y analizar sus formas clínicas, distribución por sexo, grupo etario y distribución geográfica.

MÉTODOS

Se utilizó un diseño descriptivo de tipo transversal. La población fue niños de entre 3 y 16 años de edad, que concurren a instituciones de salud de cinco distritos urbanos del país para realizar estudios prequirúrgicos por cirugías programadas o de urgencia o estudios de aptitud física para deportes. Se trabajó con una muestra consecutiva. Se excluyeron expresamente los niños provenientes de Gastroenterología, Endocrinología, Reumatología o que pudieran padecer alguna patología relacionada con enfermedad celíaca.

La situación óptima hubiera sido incluir a niños de población general, pero ello habría implicado una mayor dificultad para justificar la extracción de sangre entre los participantes del estudio. Por tal motivo, se decidió incluir a dicha población, dado que ninguna de las indicaciones quirúrgicas tendría relación con la enferme-

dad celíaca, y además se consideró una población adecuada y posible para el objetivo de la investigación. Los niños debían ser argentinos, con al menos uno de sus padres argentino, a fin de minimizar la influencia de poblaciones nativas de otros países. También fueron incluidos aquellos con diagnóstico previo y certero de enfermedad celíaca dentro de esa población.

Se obtuvo el consentimiento informado de al menos uno de los padres.

Participaron siete centros: Hospital Materno Infantil de San Isidro, Clínica San Lucas de San Isidro y Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas (Gran Buenos Aires), CEMIC de la Ciudad de Buenos Aires, Hospital Infantil de Córdoba, Hospital de Niños de Salta y Hospital de Niños de Santa Fe.

Suponiendo una prevalencia esperada de 0,14%, con una confianza del 99%, se calculó una muestra de 2500 pacientes para obtener una semiamplitud del intervalo de confianza (IC) de 0,027.

Se determinaron anticuerpos anti-tTG clase IgA mediante ELISA (Biosystems Barcelona, España) en placas de poliestireno sensibilizadas con transglutaminasa humana recombinante activada por calcio. Se colocaron diluciones del suero en la placa y luego de la incubación se enfrentaron con conjugado Anti-IgA humana/peroxidasa. Para cuantificar las reacciones se las sometió al lector de placas de ELISA a 450 nm, con un valor de corte de 10 unidades.

A los que resultaron positivos también se les realizó EMA IgA por inmunofluorescencia (IFI) con sustrato de esófago de mono (Biosystems Barcelona, España) y, en caso de positividad, se propuso la realización de biopsia endoscópica de intestino delgado previa obtención del consentimiento informado.

La realización de los estudios serológicos se centralizó en el Laboratorio de Investigación en Gastroenterología con sede en Buenos Aires.

Se aplicaron los criterios histopatológicos de Marsh y se consideraron compatibles con enfermedad celíaca las enteropatías de grados II y III.²⁶

La prevalencia se expresó como el porcentaje y, cuando correspondió, con su respectivo IC exacto del 95%. Las variables continuas se expresaron mediante la media. La comparación entre grupos se efectuó mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con valores de $p \leq 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Materno Infantil de San Isidro.

RESULTADOS

Entre el 15 de mayo de 2008 y el 15 de agosto de 2009 se ofreció realizar pesquisa de enfermedad celíaca mediante serología a 2230 niños. Un paciente rechazó la participación y 10 fueron eliminados por fallas técnicas en la recolección de la muestra.

Finalmente, la población incluida fue de 2219 niños (*Figura 1*), con la siguiente distribución: 480 Hospital Posadas, 430 Hospital de Niños de Santa Fe, 397 Hospital Materno Infantil de San Isidro, 357 Hospital Municipal Infantil de Córdoba, 308 Hospital de Niños de Salta, 132 Sanatorio San Lucas y 115 CEMIC.

Los niños estudiados fueron clasificados por lugar de residencia en los siguientes grupos: Gran Buenos Aires 46%; Santa Fe 19%; Córdoba 16%; Salta 14% y CABA 5%.

La edad promedio (media) de la población estudiada fue de 8 años y 5 meses, con una mediana de 8 años.

Para su análisis, la población se subdividió en tres grupos etarios (*Figura 2*).

Hubo 843 mujeres (38%) y 1376 hombres (62%), debido a que son más frecuentes las cirugías en el sexo masculino.

En cuanto a los motivos de extracción de sangre, el 89% fue por estudios prequirúrgicos, mientras que el resto (11%) fue para realización de estudios de aptitud física.

El 96% de los padres y el 97% de las madres eran de nacionalidad argentina. El resto fueron originarios de países limítrofes, como Uruguay, Bolivia, Paraguay, Chile o Perú, y, en menor medida, de Estados Unidos, Países Bajos, Ecuador y Venezuela.

Resultados de las determinaciones serológicas

Se analizaron 2219 muestras para anti-tTG clase IgA y, a las que resultaron positivas, se les realizó EMA clase IgA, obteniéndose 29 muestras positivas. Un paciente presentó título bajo cercano al valor de corte. Ambas serologías fueron concordantes en todos los casos.

Se registraron siete pacientes procedentes de Salta y Córdoba que presentaron diagnóstico previo de enfermedad celíaca. Estos casos fueron excluidos del análisis serológico, pero incluidos como pacientes celíacos en el análisis estadístico.

De los 29 niños con determinaciones serológicas positivas, se realizaron 22 biopsias de intestino delgado. No se le realizó a los siete pacientes restantes por negativa familiar, ni tampoco al paciente con título bajo para ambos anticuerpos.

Los resultados de las biopsias realizadas indicaron que una fue normal y 21 patológicas, compatibles con enfermedad celíaca. Se destaca la gran proporción de atrofas vellositarias graves (n: 20), que comprenden a los pacientes clasificados como Marsh III. El paciente con biopsia normal fue considerado celíaco latente por presentar altos títulos de antiTg y EMA positivo.

A los 21 pacientes con enfermedad celíaca se les indicó dieta libre de gluten. Al paciente latente y al niño con bajos títulos de anticuerpos se les recomendó control clínico y serológico posterior.

Entre las 843 mujeres estudiadas se detectaron 13 casos (1,54%, IC: 0,82-2,62), mientras que entre los 1376 varones se detectaron 8 casos (0,82%, IC: 0,52-1,2), $p=0,039$.

La edad (media) de los casos diagnosticados por histopatología fue de 9 años y 9 meses (Figura 2).

El 4% de la población estudiada (86/2219) presentaba antecedentes familiares de hasta segundo grado de enfermedad celíaca y solo un paciente nuevo (1/21) tenía antecedentes familiares de enfermedad celíaca.

En cuanto a las formas clínicas de los 21 pacientes diagnosticados como celíacos por histopatología, se evidenció un predominio de las silentes

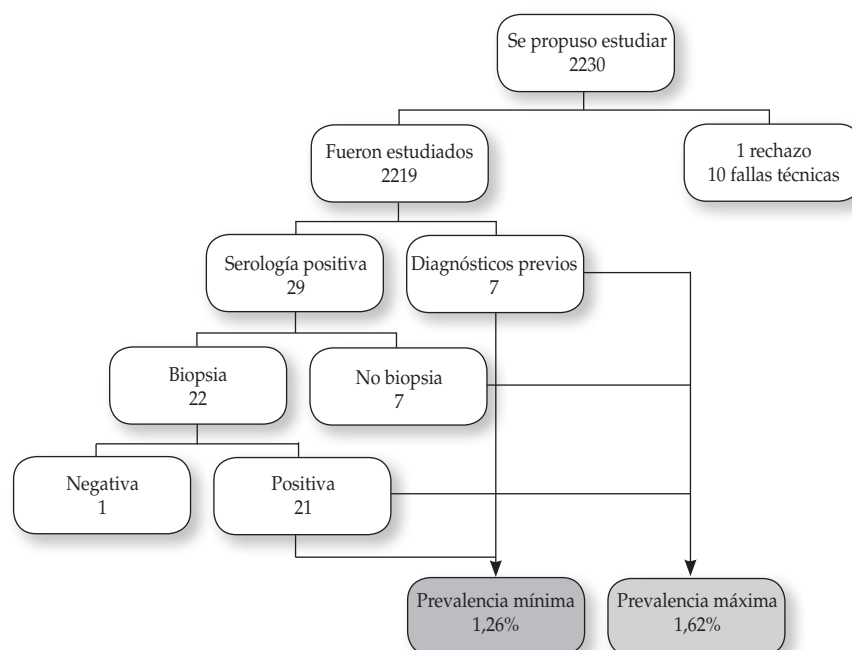
(66,66%), seguido por las sintomáticas clásicas (19%) y las atípicas (14%).

Los casos de enfermedad celíaca surgidos de la pesquisa serológica y confirmados por biopsia fueron 21, que sumados a los siete previos, arrojan una prevalencia de 1,26% (IC 95% 0,84-1,81) en la población estudiada. De acuerdo con estos datos, la prevalencia en este grupo es de un caso cada 79 niños. Si se agregan los pacientes con valores positivos y altos de antiTG IgA y EMA IgA, pero que declinaron realizarse la biopsia, la prevalencia sería de 1,62% (IC 95% 1,13-2,23), es decir un caso cada 61 niños (Figura 3).

Al analizar la prevalencia por distritos urbanos solo de los casos nuevos confirmados por histopatología, se halló la siguiente distribución: Hospital Infantil de Córdoba, 1,39% (IC 95% 0,04-3,22); Hospital de Niños de Salta, 1,29% (IC 95% 0,35-3,29); centros del Conurbano, 0,99% (IC 95% 0,47-1,81); y Hospital de Niños de Santa Fe, 0,46% (IC 95% 0,05-1,66). La Ciudad de Buenos Aires no presentó casos.

En la Tabla 1 se puede observar el total de casos, compuesto por los previos y por los que presentaron serología positiva, y su distribución por distritos. La mayor prevalencia se encontró en el Hospital de Niños de Salta. Cabe aclarar que pa-

FIGURA 1. Flujograma del estudio



ra el cálculo de estas prevalencias se consideraron 34 de los 36 casos hallados. Esto se debió a que se dejó fuera de este análisis al paciente con bajos títulos de anticuerpos y al considerado latente.

DISCUSIÓN

En 2001 se publicó un estudio similar en población adulta de La Plata que estimaba una prevalencia de 0,6%.²² En nuestro estudio, la prevalencia hallada en esta población pediátrica alcanzó el 1,26%. Es remarcable este aumento, especialmente en edad pediátrica, en la cual la prevalencia es habitualmente menor.²⁶ Las razones de dicho aumento podrían atribuirse, además de al diseño muestral, a que los métodos serológicos utilizados en ambos estudios fueron diferentes. El anticuerpo tTG IgA empleado en este estudio tiene mayor sensibilidad y especificidad y es el más utilizado actualmente por su sencillez y costo para estudios masivos.

Esta tendencia en aumento de la prevalencia concuerda con la bibliografía. En Finlandia, Lohi y cols., compararon dos muestras poblacionales separadas por un lapso de 20 años, en las que se utilizó la misma metodología, y observaron que, en ese período, la prevalencia casi se había du-

plicado, lo que sugiere la intervención de otros factores, probablemente ambientales, en concordancia con el aumento de otras enfermedades autoinmunitarias.²⁷

No se determinó IgA sérica total ni se utilizó la determinación de anticuerpos de clase IgG debido a mayores costos y bajo rendimiento.²⁸

En concordancia con la bibliografía predominaron los casos de sexo femenino, en forma significativa.^{29,30}

El 90% de los casos positivos se registró en el grupo etario correspondiente a los niños de entre 7 y 16 años. En un estudio español, en población pediátrica, también se observó una prevalencia creciente con la edad.³¹

Las formas clínicas silentes predominaron, aunque se detectó un 33% de casos sintomáticos y en casi el 20% fueron formas clásicas con déficit nutricional, diarrea crónica o distensión abdominal, lo cual sugiere que aún es una patología subdiagnosticada.

En concordancia con algunas publicaciones,³² se hallaron diferencias regionales en la prevalencia global, incluidos los positivos por serologías y casos previos, siendo mayor en las instituciones

FIGURA 2. Distribución de la población estudiada por grupos etarios

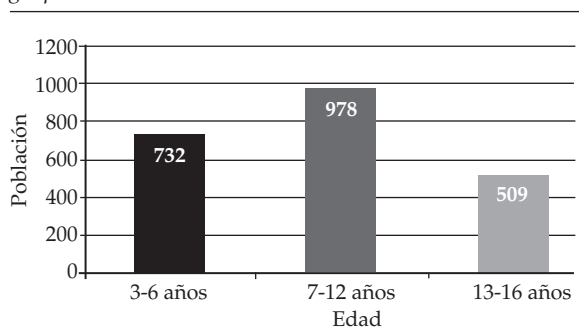


FIGURA 3. Distribución de casos positivos por histopatología por grupos etarios

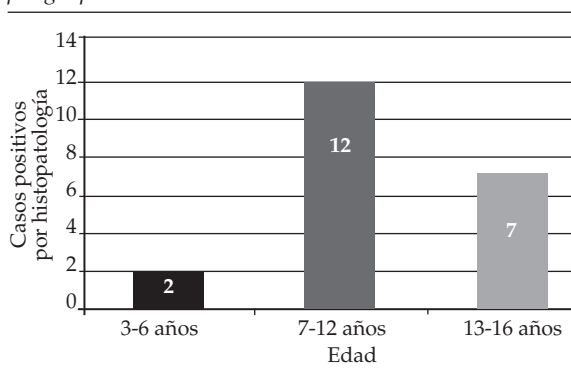


TABLA 1. Prevalencia de niños con serologías positivas y casos previos

Distritos urbanos	Número total de determinaciones serológicas positivas y casos previos	Prevalencia	IC 95%
Hospital Materno Infantil de San Isidro, Clínica San Lucas, Hospital Posadas	12/1009	1,18%	0,61-2,06
Hospital Infantil de Córdoba	9/358	2,51%	1,15-4,71
Hospital de Niños de Salta	11/308	3,57%	1,79-6,30
Hospital de Niños de Santa Fe	2/430	0,46%	0,05-1,66

IC: intervalo de confianza.

de Salta y en Córdoba y menor en Santa Fe.

Es de destacar que solo se registró un rechazo sobre el total de las participaciones propuestas.

La enfermedad celíaca cumple con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud para realizar pesquisa a la población general, porque tiene un tratamiento eficaz y cuenta con pruebas de alta sensibilidad y especificidad para detectar casos asintomáticos, pero no hay consenso para su recomendación.³³ Además, tampoco hay evidencias de reducción de la morbimortalidad en individuos asintomáticos detectados mediante pesquisa, los que por otro lado demostraron menor cumplimiento de la dieta.³⁴

Actualmente, la mejor orientación en la búsqueda de enfermedad celíaca sería aumentar el alerta para la detección de casos en aquellos pacientes con síntomas leves y en poblaciones de riesgo.³⁵

La presencia en este estudio de un considerable número de casos sintomáticos sugiere la necesidad de aumentar los esfuerzos en la estrategia de Atención Primaria de la Salud para su detección oportuna ampliando el conocimiento de todo el espectro clínico de la enfermedad dirigida a casos atípicos y de los grupos de riesgo, para lograr diagnósticos precoces mediante la utilización de las determinaciones serológicas, a fin de evitar las consecuencias de la enfermedad a largo plazo.

Las estrategias para lograr la detección oportuna deben incluir la difusión de protocolos conjuntamente con información científica referida a la identificación de grupos de riesgo para los profesionales del área de Atención Primaria de la Salud. Las asimetrías de las prevalencias regionales halladas deberían ser motivo de futuros estudios en poblaciones más numerosas para confirmar esta tendencia.

CONCLUSIONES

Es el primer estudio de tipo poblacional de prevalencia de enfermedad celíaca en edad pediátrica en la Argentina. La prevalencia hallada fue de 1,26% (1/79 niños) diagnosticados por histopatología, que es más alta que la esperada pero concordante con otros estudios publicados. Predominó el sexo femenino y el 90% de los casos hallados fueron niños mayores de 7 años.

Hubo diferencias regionales que futuros estudios contribuirían a confirmar.

El hallazgo de un 33% de casos sintomáticos sugiere la necesidad de fomentar la detección temprana en Atención Primaria de la Salud. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnel JB, et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anemia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(5):469-72.
- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increase prevalence of celiac disease and need of routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165(4):393-9.
- Van Rijn JC, Grote FK, Oastdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of celiac disease in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004;89:882-3.
- Rostom A, Murray J, Kagenoff M. American Gastroenterological Association (AGA), Institute Technical Review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):981-2002.
- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk of autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
- Cottone M, Termini A, Olivia L, Magliocco A, et al. Mortality and causes of death in celiac disease in a Mediterranean area. *Dig Dis Sci* 1999;44:25-38.
- Bonamico M, Mariani P, Damesi HM, Crisogianni M, Faila P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:139-43.
- Wasertreger S, Litwin N, Mora M. Enfermedad celíaca asociada a diabetes mellitus insulino dependiente. *Arch Argent Pediatr* 1996;94(1):10-13.
- Catassi C, Ratsch IM, Fabianni E, Rossini M. Celiac Disease in the year 2000: exploring de iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, et al. The Diagnostic Accuracy of serologic test for Celiac Disease: a Systematic Review. *Gastroenterology* 2005;128:S38-46.
- Davidson LSP, Fountain JR. Incidence of sprue syndrome with some observation on natural history. *BMJ* 1950;1:1157-61.
- Fasano A, Berti I, Genarduzzi T, Not T, et al. Prevalence of Celiac Disease in at-risk and not risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286-92.
- Grodzinsky E, Franzen I, Hed J, Ström M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992;69:66-9.
- Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen A, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-8.
- Rostami K, Mulder CJ, Werre JM, van Brukelen FR, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggest a high prevalence of undiagnosed celiac disease in Dutch population. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(3):276-9.
- Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed celiac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1280-3.
- Shamir R, Lerner A, Shimar E, Lahat N, et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2589-94.
- Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697-700.
- Castanheira SB, Machado MI, Peres LC, Almeida LE, Carvalho L. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Riberáo Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis and Sci* 2006;51(5):1020-5.

20. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brasil. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):689-92.
21. De Rosa S. Estudio multicéntrico para determinar la prevalencia de la enfermedad celíaca en un área de la República Argentina. *Med Infant* 1993;1(2):72-5.
22. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2700-4.
23. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Eng J Med* 2003;348:2517-24.
24. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, Gorácz G, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1):26-30.
25. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2001.
26. Marsh MN. Gluten, mayor histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
27. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217-25.
28. Lock R, Unsworth D. Identifying Immunoglobulin A deficient children and adults does not necessarily help the serologic diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:81-3.
29. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent of origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008;103:997-1003.
30. Armstrong M, Robins G, Howdle P. Recent advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:100-9.
31. Castaño L, Barduni E, Ortiz L, Núñez J, et al. Prospective Screening for Celiac Disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:80-84.
32. Olsson C, Stenlund H, Hömell A, Hemell O, Ivarsson A, et al. Regional variation in celiac disease risk within Sweden revealed by the nation wide prospective incidence Register. *Acta Paediatr* 2009;98(2):337-42.
33. Cataldo F, Accomando S. Celiac disease: to screen or not to screen the general population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:421-2.
34. Kumar PJ. European and North American populations should be screen for celiac disease. *Gut* 2003;52:170-1.
35. Berti I, Della Vedova R, Paduano R, Devetta M, et al. Celiac disease in primary care: evaluation of a case-finding strategy. *Dis Liver* 2006;38(7):461-7.