

# Aplicación de nuevos criterios diagnósticos de enfermedad celiaca en Castilla-La Mancha

G. Galicia Poblet<sup>1\*</sup>, E. Balmaseda Serrano<sup>2\*</sup>, M.P. Sánchez Miranda<sup>3\*</sup>, P. Donado Palencia<sup>3\*</sup>, M.B. Martín-Sacristán<sup>4\*</sup>, R. Solaguren Alberdi<sup>4\*</sup>, J. Torrecilla Cañas<sup>5\*</sup>, S. Cuadrado Martín<sup>6\*</sup>, I. Navarro Vázquez<sup>7\*</sup>, G. de las Casas Cámara<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Ciudad Real. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital «Virgen de la Salud». Toledo. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría. Hospital «Virgen de la Luz». Cuenca. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General «Nuestra Señora del Prado». Talavera de la Reina (Toledo). <sup>7</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Almansa (Albacete). <sup>8</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario «Infanta Elena». Valdemoro (Madrid). \*Grupo de Trabajo «GastroMancha»

## Resumen

**Objetivo:** Estudiar la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos de enfermedad celiaca en Castilla-La Mancha, así como las características de los pacientes.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal, con recogida prospectiva de datos en 7 hospitales de pacientes diagnosticados entre el 1 de julio de 2011 y el 31 de diciembre de 2012. Se analizó la frecuencia con la que se reúnen requisitos para el diagnóstico sin biopsia intestinal mediante la aplicación de los nuevos criterios y el seguimiento de los mismos.

**Resultados:** Se incluyeron 158 pacientes (un 63,3% mujeres) con una media de edad de 5,5 años. La presencia de síntomas compatibles fue detectada en el 54,4% de los pacientes. El hallazgo analítico más frecuente fue la ferropenia (29,7%), y se encontró anemia en el 8,9% e hipertransaminasemia en el 5,7%. El 79,1% presentaba en el momento del diagnóstico títulos de anticuerpos antitransglutaminasa más de 10 veces superiores al valor de corte de normalidad, con positividad comprobada de anticuerpos antiendomiso en el 49,6% de ellos. El 39,2% de los pacientes cumplían requisitos para ser diagnosticados mediante la aplicación de los nuevos criterios. Se realizó biopsia intestinal en el 32,2% por diferentes motivos, y todos estos casos presentaban una lesión de grado 3 según la clasificación de Marsh.

**Conclusiones:** La introducción de los nuevos criterios diagnósticos para la enfermedad celiaca podría suponer en nuestro medio una reducción del 40% de los procedimientos endoscópicos en estos pacientes. La variabilidad interprovincial en el acceso a determinadas técnicas no permite su aplicación de manera homogénea en nuestra comunidad, y actualmente se tiene que recurrir al estudio histológico en muchos casos.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Enfermedad celiaca, criterios diagnósticos, Castilla-La Mancha

## Abstract

**Title:** Application of new criteria for diagnosis of celiac disease in Castilla-La Mancha

**Objective:** To study the use of the new diagnostic criteria for celiac disease in the Castilla-La Mancha region, and the characteristics of these patients.

**Material and methods:** Prospective data were collected in 7 hospitals within a descriptive transversal study that included patients diagnosed between July 2011 and the end of December 2012. The frequency with which they met requirements for diagnosis without intestinal biopsy based on the new criteria and the monitoring thereof were analyzed.

**Results:** A total of 158 patients (63.3% female), with a median age of 5.5 years, were included in the study. In 54.4% of these patients celiac disease related symptoms were detected. The most frequent laboratory findings were ferropenia (29.7%), anemia (8.9%) and hypertransaminasemia (5.7%). At diagnosis, 79.1% of the patients had transglutaminase antibody titers 10 times above the upper limit of the normal range, with proven positive endomysial antibodies in 49.6% of them. Of the total patients, 39.2% fulfilled the new diagnostic criteria and 32.2% undergone an intestinal biopsy for different reasons. In all these cases, grade 3 lesions according to Marsh classification for celiac disease were found.

**Conclusions:** The introduction of the new diagnostic criteria for celiac disease could lead to a 40% reduction in endoscopic procedures for these patients in our region. The interprovince variability in the access to certain techniques, does not allow the global use of these new criteria in the studied region where histology continues to be the main available option.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Celiac disease, diagnostic criteria, Castilla-La Mancha

## Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico de base autoinmune inducido por la ingesta de gluten y otras prolaminas relacionadas en pacientes genéticamente predispuestos. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía<sup>1</sup>, y constituye el trastorno gastrointestinal inflamatorio más frecuente en los países occidentales<sup>2</sup>. En enero de 2012, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) publicó su guía para el diagnóstico de la EC, incluyendo como principal novedad una propuesta de algoritmo que permite, en un grupo seleccionado de pacientes, realizar por primera vez el diagnóstico de la enfermedad sin realizar un estudio histológico, hasta ahora el «patrón oro» a este respecto. En mayo de 2011 se presentaron los resultados preliminares del grupo de trabajo de la ESPGHAN en el XIX Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN). El objetivo fundamental de nuestro estudio fue evaluar la aplicación de estos nuevos criterios diagnósticos de EC en la población pediátrica de Castilla-La Mancha, así como las características de los pacientes candidatos a ser diagnosticados mediante el nuevo algoritmo, y comprobar la relación con la histología en los pacientes que finalmente fueron biopsiados.

## Material y métodos

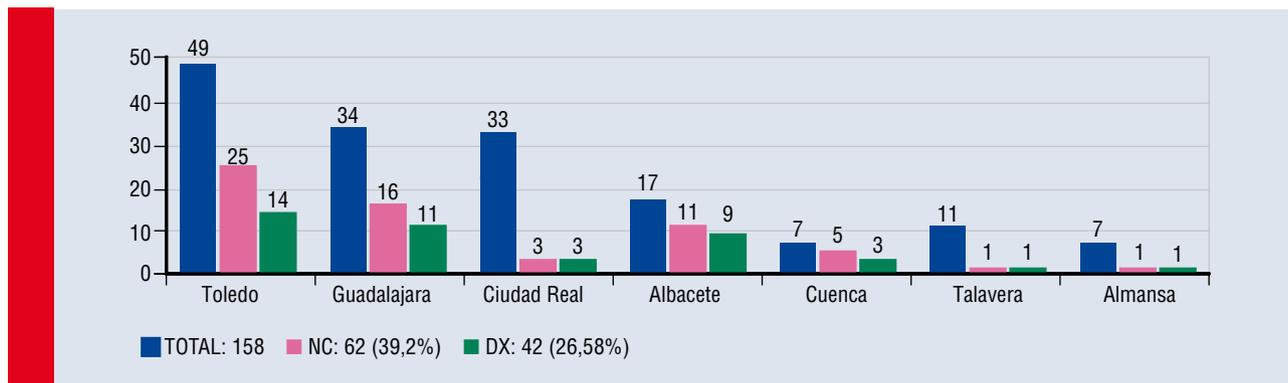
Se realizó un estudio descriptivo transversal, con recogida prospectiva de datos en 7 hospitales de la Comunidad de Castilla-La Mancha, de pacientes diagnosticados entre el 1 de julio de 2011 y el 31 de diciembre de 2012. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de EC en dicho periodo, y se llevó a cabo la recogida de los siguientes datos: epidemiológicos, clínicos, resultados de pruebas complementarias (incluida la serología específica y el estudio genético) y estudio histológico (con gradación según la clasificación de Marsh-Oberhuber) en los pacientes en quienes se realizó una biopsia. Se analizó la frecuencia con la que se reúnen requisitos para el diagnóstico sin realización de biopsia intestinal mediante los nuevos criterios en nuestra población, y fueron asignados a este grupo los pacientes que presentaran signos o síntomas clínicos relacionables con la EC, valores de anticuerpos antitransglutaminasa más de 10 veces el valor de corte de normalidad del laboratorio correspondiente, positividad de un segundo anticuerpo específico (antiendomiso) y HLA DQ2 o DQ8 positivos. Asimismo, se observó el uso de los nuevos criterios a la hora de establecer el diagnóstico definitivo sin realización de biopsia, así como los motivos por los que no fueron empleados en determinados casos. Finalmente, se describió la muestra en función de las características más relevantes y se valoraron diferentes variables cuya incidencia en el desarrollo de la EC ha sido sugerida en otras publicaciones<sup>3-8</sup>, realizando un análisis univariado para evaluar su asociación con el cumplimiento de los nuevos

criterios, y valorando la existencia de diferencias significativas en el grupo de pacientes que cumplían requisitos para ser diagnosticados sin toma de biopsias intestinales mediante nuevos criterios, con respecto al grupo que no los cumplía. Las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias, y las cuantitativas con su medida de tendencia central y dispersión. Se compararon las frecuencias con el test de  $\chi^2$  y pruebas de tendencia lineal, y las medias con la prueba de la t de Student y la de la U de Mann-Whitney, comprobando en cada caso la distribución de la variable conforme a los valores teóricos. El análisis se realizó con el programa IBM SPSS Statistics, versión 17.

## Resultados

Se incluyó un total de 158 pacientes (figura 1), con una media de edad de 5,5 años (desviación estándar [DE]= 3,9). El 63,3% de la muestra eran mujeres, y hubo un claro predominio de casos de raza caucásica (90,5%). El 20,2% presentaba antecedentes familiares de EC y un 25,9% antecedentes de otras enfermedades de origen autoinmune. En la mayoría de pacientes el parto fue eutócico (81,6%). El porcentaje de pacientes de la muestra que presentaban procesos alérgicos, ingresos previos por gastroenteritis aguda o administración de vacuna de rotavirus fue muy bajo. La mayoría de los pacientes realizó lactancia materna (78,5%), aunque pocos mantenían lactancia coincidiendo con la introducción del gluten en la dieta (13,9%). La presencia de signos o síntomas compatibles con EC fue detectada en el 54,4% de los pacientes diagnosticados en este periodo. Esta última circunstancia se debe fundamentalmente al desarrollo de un estudio de cribado poblacional mediante determinación de títulos de anticuerpos antitransglutaminasa, llevado a cabo por los centros de atención primaria en el área correspondiente al Hospital «Virgen de la Salud» de Toledo, que aporta el 31% del total de pacientes de la muestra. El hallazgo analítico más frecuente fue la ferropenia (29,7%), y se encontró con menor frecuencia anemia (8,9%) e hipertransaminasemia (5,7%). El 79,1% de los pacientes presentaba en el momento del diagnóstico títulos de anticuerpos antitransglutaminasa superiores en, al menos, 10 veces el valor de corte de normalidad del laboratorio correspondiente, con confirmación de positividad de anticuerpos antiendomiso en el 49,6% de ellos.

El 39,2% de la muestra cumplía requisitos para ser diagnosticada sin realización de biopsia intestinal mediante la aplicación de los nuevos criterios. La media de edad de este grupo fue de 3,56 años (DE= 3,3), frente a 6,75 años (DE= 3,6) del grupo muestral que no cumplía requisitos para el diagnóstico sin biopsia mediante aplicación de nuevos criterios, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No hemos hallado diferencias significativas en otras variables comparadas entre ambos grupos, como la incidencia de procesos infecciosos o alérgicos, la duración de la lactancia materna o la edad de introducción del gluten (tabla 1). Se encontró una asociación lineal entre el cumplimiento de los requisitos para el diagnóstico



**Figura 1.** Distribución de pacientes por áreas hospitalarias. NC: total de pacientes que cumplen criterios para poder ser diagnosticados sin biopsia intestinal. DX: pacientes que han sido diagnosticados sin realización de biopsia

Variable analizada	Cumplimiento de nuevos criterios para el diagnóstico sin biopsia		p
	Sí	No	
	n (%)	n (%)	
Sexo femenino	38 (61,3)	62 (64,6)	0,675
Lactancia materna	50 (82)	63 (73,3)	0,217
Introducción de gluten durante la lactancia materna	12 (19,7)	9 (10,5)	0,116
AP de enfermedades asociadas a EC	1 (1,6)	8 (8,3)	0,075
AF de enfermedad celiaca	11 (17,7)	21 (21,9)	0,528
AF de otras enfermedades autoinmunes	12 (19,7)	29 (30,2)	0,129
Inicio del gluten, media (DE)	6,87 (0,98)	7,11 (1,33)	0,412
Edad, media (DE)	3,56 (3,33)	6,75 (3,66)	<0,0001

AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; DE: desviación estándar; EC: enfermedad celiaca.

mediante nuevos criterios y el peso, de manera que se detectó una mayor proporción de estos niños en las categorías de percentiles más bajos, con respecto al grupo muestral que no cumplía los requisitos diagnósticos. Al analizar los valores de talla, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2). Se realizó biopsia intestinal en el 31,7% de los pacientes que cumplían requisitos suficientes para ser diagnosticados sin realización de la misma: 8 pacientes por no disponer del valor de anticuerpos antiendomiso en el momento de tomar la decisión y otros 12 pacientes por preferencia de la familia ante la demora que suponía la no retirada del gluten de la dieta hasta la recepción del resultado del HLA. En todos los casos en que se realizó biopsia, se describió una lesión de grado 3 según la clasificación de Marsh, si bien no se encontró relación entre el nivel de anticuerpos antitransglutaminasa y el grado de lesión intestinal. En nuestro trabajo, excluyendo a los 54 pacientes que cumplieron los requisitos necesarios para ser diagnosticados sin realización de biopsia intestinal mediante la aplicación de nuevos criterios, y cuyas familias aceptaron esa vía diagnóstica, se realizó biopsia intestinal al 100% de la

muestra. En todos los casos, el estudio histológico informó al menos de una afectación de grado 2 según la clasificación modificada de Marsh-Oberhuber.

## Discusión

La reciente publicación de las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes supone una revolución con respecto a los últimos criterios vigentes desde 1990<sup>9</sup>, y corrobora lo que muchos clínicos dedicados al estudio de estos pacientes venían reclamando en los últimos años<sup>10,11</sup>. La profunda revisión llevada a cabo por el grupo de trabajo de la ESPGHAN, aplicando criterios de medicina basada en la evidencia, propone un cambio en la visión y la definición de la entidad, considerando por primera vez la enteropatía como un elemento más del diagnóstico, y no como un criterio indispensable como venía siendo hasta ahora.

La importancia de este trabajo radica en la ausencia de estudios publicados de este tipo en un área geográfica extensa

TABLA 2

**Análisis de asociación lineal entre el cumplimiento de los nuevos criterios para el diagnóstico sin biopsia y los datos somatométricos de la muestra**

Variable	Cumplimiento de nuevos criterios para el diagnóstico sin biopsia		p	
	Sí	No		
	n (%)	n (%)		
Peso	Pc <3	12 (19,3)	5 (5,2)	0,001
	Pc 3-25	31 (50)	44 (45,8)	
	Pc 25-75	18 (29)	33 (34,3)	
	Pc >75	1 (1,6)	14 (14,5)	
Talla	Pc <3	8 (12,9)	6 (6,2)	0,798
	Pc 3-25	16 (25,8)	38 (39,6)	
	Pc 25-75	32 (51,6)	39 (40,6)	
	Pc >75	6 (9,7)	13 (13,5)	

Pc: percentil. Carrascosa A, et al., y Grupo Colaborador Español. Estudio Transversal Español de Crecimiento 2008. An Pediatr (Barc). 2008; 68: 552-559. (El estudio de completó en 2010.)

de nuestro país, con una amplia dispersión poblacional, mediante la colaboración de diferentes centros de atención especializada, para confirmar la utilidad de los nuevos criterios diagnósticos de la EC propuestos por la ESPGHAN.

Nuestros resultados coinciden, en su mayor parte, con trabajos realizados previamente por otros grupos en centros concretos de nuestro medio<sup>12</sup>. Según nuestro estudio, existe un alto grado de correlación entre la presencia de los requisitos propuestos para la aplicación de los nuevos criterios y la presencia de atrofia vellositaria, lo que permite evitar con garantías la realización de un estudio histológico en un grupo seleccionado de pacientes. El grupo de aquellos que cumplían requisitos para ser diagnosticados sin biopsia mediante la aplicación de nuevos criterios tiene una media de edad considerablemente menor y una mayor afectación ponderal que el grupo de pacientes que no los cumplía. Estos hallazgos son entendibles dada la mayor presencia de formas sintomáticas en edades tempranas. Debido a la amplia gama de síntomas que puede presentarse en el paciente celiaco, especialmente en los niños de mayor edad, en los que predomina la presencia de síntomas extradietivos<sup>13</sup>, puede llegar a ser complejo establecer de manera correcta el grupo de pacientes sobre los que aplicar estos nuevos criterios. Por este motivo, creemos importante observar que, ante la sospecha de que un niño pueda ser celiaco, debido a la positividad de anticuerpos antitransglutaminasa en un estudio inicialmente realizado por sospecha clínica, no debe retirarse el gluten de la dieta hasta que el paciente sea valorado por un gastroenterólogo infantil. La decisión de retirar definitivamente el gluten de la dieta de un niño requiere confirmar el diagnóstico de EC más allá de toda duda, por lo que se antoja fundamental que, independientemente de si al final se realizará o no un estudio histológico, esta decisión sea

tomada por un especialista experimentado en el manejo de la enfermedad.

Recientemente, el Grupo de Trabajo sobre Enfermedad Celiaca de la SEGHN ha alertado del riesgo existente de obviar la realización de una biopsia intestinal en pacientes que no cumplen todos los criterios necesarios para ello<sup>14</sup>. Esta observación se desprende del análisis de datos del Registro de ámbito nacional REPAC2, donde hasta un 24% de los pacientes no presentaba alguno de los datos necesarios para su correcta aplicación. Todo ello refuerza la importancia que prestan los nuevos criterios diagnósticos a la realización de biopsias intestinales en todos los pacientes con sospecha de EC que no reúnan todos los requisitos referidos, y alerta del riesgo que supone la no remisión de estos pacientes a un gastroenterólogo para establecer correctamente el diagnóstico. En nuestro estudio, probablemente debido a los criterios de asignación de los pacientes a los diferentes grupos, el total de los pacientes que han sido diagnosticados sin realización de biopsia mediante la aplicación de los nuevos criterios presentaba todos los requisitos necesarios.

La disponibilidad en atención primaria de marcadores serológicos de alta especificidad, junto con una mayor susceptibilidad y conciencia de la EC, ha permitido incrementar la detección precoz de nuevos casos de forma global. En nuestra muestra de pacientes existe un amplio grupo que no presentaba síntomas o signos clínicos en el momento del diagnóstico, debido en gran parte al estudio de cribado poblacional que se viene realizando desde atención primaria en la provincia de Toledo. Esta práctica ha permitido diagnosticar a un significativo porcentaje de pacientes en el periodo estudiado, si bien no mediante la aplicación de los nuevos criterios, al tratarse de pacientes sin clínica en clara relación con la propia enfermedad.

Una de las observaciones que se realizan en las nuevas guías es que debe informarse a la familia de la posibilidad de realizar una biopsia, a pesar de que el diagnóstico pudiera establecerse sin necesidad de ella. Habitualmente, los pacientes llegan a las consultas de atención especializada sólo con la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa como estudio de cribado, y es preciso solicitar un segundo tipo de anticuerpo específico que corrobore la positividad fuera de toda duda, así como el estudio del HLA (dado su importante valor predictivo negativo)<sup>15</sup>, para poder establecer el diagnóstico definitivo. La demora resultante en la recepción de este segundo estudio analítico supone, en algunos casos, la reticencia por parte de la familia ante la circunstancia de tener que mantener la administración del gluten en la dieta por si fuera necesario finalmente realizar el estudio histológico. Por este motivo, dado que normalmente el tiempo necesario para la programación del estudio endoscópico conlleva una menor demora, y que tras la realización del estudio endoscópico con toma de biopsias se procede a la retirada del gluten a la espera de los resultados definitivos, algunas familias optan por la realización del estudio invasivo con la finalidad de aportar durante el menor tiempo

po posible el agente responsable del daño tisular y la presencia de síntomas.

Desde el punto de vista económico, según las referencias publicadas en el Diario Oficial de Castilla-La Mancha, en Resolución de 03/09/2012, de la Dirección Gerencia, sobre «precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria» (2012/12714)<sup>16</sup>, la no realización del procedimiento endoscópico (teniendo en cuenta la técnica, el estudio de anatomía patológica y el coste de la cama de ingreso) supondría un ahorro aproximado de 667,29 euros por paciente diagnosticado mediante la aplicación de los nuevos criterios. Dentro de nuestro estudio, esta medida supone que potencialmente se podrían haber ahorrado hasta 41.371,98 euros, aunque dado que finalmente hubo algunos pacientes sobre los que no se aplicaron los nuevos criterios al establecer el diagnóstico, el ahorro final estimado en el periodo evaluado se cifra en aproximadamente 28.026,18 euros.

La enorme relevancia y repercusión que tiene la EC en nuestro medio, dada su gran prevalencia, ha motivado la puesta en marcha de numerosos estudios enfocados a diversos aspectos de esta enfermedad. Actualmente se encuentra en fase de desarrollo el segundo proyecto de ámbito nacional REPAC<sup>17</sup>, por parte del Grupo de Trabajo sobre Enfermedad Celiaca de la SEGHN, que en un futuro aportará una visión más precisa de la situación nacional al respecto, entre otras cuestiones, de las nuevas guías diagnósticas propuestas por la ESPGHAN.

## Conclusiones

La introducción de los nuevos criterios diagnósticos para la EC podría suponer en nuestro medio una reducción de hasta el 40% de los procedimientos endoscópicos en estos pacientes. Su aplicación en un grupo seleccionado de pacientes permite establecer con seguridad el diagnóstico sin necesidad de realizar un estudio histológico. Esta medida supondría no sólo la evidente ventaja de evitar un procedimiento invasivo en un grupo seleccionado (aunque numeroso) de pacientes, sino una importante medida de ahorro económico en un momento delicado para el presupuesto destinado a sanidad en nuestra región. Sin embargo, la variabilidad interprovincial en el acceso a determinadas técnicas, imprescindibles para el correcto uso de estos criterios, no permite su aplicación de manera homogénea en nuestra Comunidad, por lo que actualmente se tiene que recurrir al estudio histológico en muchos de ellos. ■

## Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin L, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepa-

- tology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-160.
2. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003; 362: 383-391.
3. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health.* 2003; 57: 36-39.
4. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2.333-2.340.
5. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-trasglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010; 159: 217-223.
6. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 39-43.
7. Hogen Esch CE, Rosen A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, et al. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22: 1.424-1.430.
8. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 1.939-1.942.
9. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Viskorpki JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 909-911.
10. Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL, Le Bail B, Kalach N, Michaud L, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of coeliac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 50: 140-146.
11. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics.* 2005; 115: 1.341-1.346.
12. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Coeliac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 251-256.
13. Polanco Allué I. ¿Qué es la enfermedad celiaca? En: Polanco Allué I, ed. *Enfermedad celiaca, presente y futuro*, 1.ª ed. Madrid: Ergon, 2013; 1-4.
14. Grupo de Trabajo sobre Enfermedad Celiaca de la SEGHN. ¿Aplicamos adecuadamente los nuevos criterios en el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Datos del registro REPAC2. XXI Congreso de la SEGHN. Pamplona, mayo de 2014.
15. Hunt KA, Van Heel DA. Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut.* 2009; 58: 473-476.
16. Resolución del 03/09/2012, de la Dirección Gerencia, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria (2012/12714). DOCM n.º 180, de 13 de septiembre de 2012.
17. SEGHN Working Group on Celiac Disease. Prospective study on the incidence of celiac disease in Spanish children (REPAC Study). 43 Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Estambul, junio de 2010.