



Expresión de autoanticuerpos para enfermedades autoinmunes asociadas en pacientes celíacos

Autoantibody Expression for Rheumatologic Diseases in Celiac Patients

Niurka Sánchez Castañeda¹ <https://orcid.org/0000-0003-3078-4021>

Deyanira La Rosa Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435>

Lianelys del Valle Rivera² <https://orcid.org/0000-0003-1547-7023>

Beatriz de la Cruz Quijala¹ <https://orcid.org/0000-0002-9260-6450>

Oscar Villa Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6675-584X>

Maria Regla Labarca Delgado³ <https://orcid.org/0000-0002-0130-2022>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García, Instituto Gastroenterología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Nefrología. La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García, Policlínico Ramón González Coro. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: deyani@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En pacientes con enfermedad celíaca la prevalencia de enfermedades autoinmunes es alta, por lo que la detección de autoanticuerpos complementan los criterios diagnósticos de estas entidades.

Objetivo: Identificar la presencia de autoanticuerpos para enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes celíacos adultos.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Instituto de Gastroenterología en el periodo comprendido de marzo de 2016 a marzo de 2018. A todos los pacientes, previo consentimiento informado se les realizó estudios bioquímicos y serológicos.

Resultados: Se estudiaron 43 pacientes celíacos, con predominio del sexo femenino (72,1 %) y una mediana de edad de 53 años. Los antecedentes patológicos personales de enfermedad autoinmune sistémica fueron más frecuentes en las mujeres (27,9 %). Los autoanticuerpos registrados con mayor frecuencia fueron los antinucleares (11,6 %), se encontró positividad de autoanticuerpos en el 42,8 % de los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune sistémica: tiroiditis, diabetes mellitus y lupus eritematoso sistémico. La positividad frente a la antitransglutaminasa se registró en mayor cuantía entre los pacientes sin antecedentes de otra enfermedad autoinmune, y afectó a 4 de ellos (9,3 %).

Conclusiones: Los autoanticuerpos hallados con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad celíaca fueron los antinucleares en pacientes con antecedentes de tiroiditis, diabetes mellitus y lupus eritematoso sistémico. La mayoría de los celíacos con antecedentes de otras enfermedades autoinmunes tenían adherencia a la dieta libre de gluten con antitransglutaminasa tisular negativa.

Palabras clave: enfermedad celíaca; enfermedad autoinmune; autoanticuerpos; antitransglutaminasa tisular; gluten.

ABSTRACT

Introduction: In patients with celiac disease the prevalence of autoimmune diseases is high, so the detection of autoantibodies complements the diagnostic criteria of these entities.

Objective: To identify the presence of autoantibodies for systemic autoimmune diseases in adult celiac patients.

Methods: A descriptive cross-sectional study was carried out at the Institute of Gastroenterology from March 2016 to March 2018. Forty-three celiac adults registered in the specialized consultation of Small Intestine and Malabsorptive Diseases were studied. The diagnosis of celiac disease was made according to the Oslo criteria. All patients, with prior informed consent, underwent biochemical and serological studies.

Results: Female patients predominated (72.1%) and the median age was 53 years. The personal pathological history of systemic autoimmune disease was more frequent in women (27.9%). Antinuclear autoantibodies were the most frequently recorded (11.6%), autoantibody positivity was found in 42.8% of patients with a history of systemic autoimmune disease: thyroiditis, diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus. Positivity against antitransglutaminase was recorded to a greater extent among patients with no history of another autoimmune disease, and 4 of them were affected (9.3%).

Conclusions: The autoantibodies more frequently found in patients with celiac disease were antinuclear in patients with a history of thyroiditis, diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus. Most celiac suffers with a history of other autoimmune diseases had adherence to the gluten free diet with negative tissue antitransglutaminase.

Keywords: celiac disease; autoimmune disease; autoantibodies; tissue antitransglutaminase; gluten.

Recibido: 15/07/2019

Aceptado: 10/05/2020

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) se define actualmente como una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos de respuesta inmunitaria, y se desencadena por la exposición al gluten y las prolaminas en individuos genéticamente predisuestos.⁽¹⁾

La EC puede afectar a cualquier grupo de edad. La edad media de presentación en adultos oscila entre los 42-45 años. Su prevalencia es mayor en mujeres que en varones con una proporción de 2-3:1, tanto en series pediátricas como de adultos.⁽²⁾ Inicialmente las tasas más altas de prevalencia se registraban en los países europeos (0,3-2 %), pero estudios recientes realizados en América del Norte notifican una prevalencia de un 1 %, al igual que en América Latina, Asia

y el norte de África, lo que demuestra que la entidad mantiene un comportamiento similar en las distintas regiones del planeta.^(2,3,4,5)

Los principales criterios diagnósticos de la EC se basan en la sintomatología clínica, los datos genéticos, las determinaciones serológicas, los hallazgos de las biopsias duodenales intestinales, que junto con la respuesta a la dieta libre de gluten (DLG), constituyen elementos confirmatorios.^(6,7)

Las manifestaciones clínicas de la EC cubren un amplio espectro y varían desde la forma clásica a la asintomática. Esta variabilidad en sus manifestaciones podría deberse a la extensión y gravedad del daño del intestino delgado.⁽⁸⁾

La EC se acompaña frecuentemente de manifestaciones extradigestivas muy variadas, por lo que se considera ya una enfermedad sistémica. Los motivos por los que se presentan ciertas enfermedades asociadas son múltiples: algunos por compartir la misma base genética, otros por tener una patogenia similar y un tercer grupo son de base desconocida.^(9,10,11,12)

La aparición de exámenes de laboratorio sensibles y específicos, el reconocimiento de grupos de alto riesgo, los nuevos conceptos histopatológicos, las manifestaciones endoscópicas y los grupos de estudios dedicados específicamente a esta enfermedad han permitido ampliar el conocimiento y definir a la EC como una enfermedad autoinmune multisistémica. Esto último se debe a que pueden afectarse otros órganos en aproximadamente el 20 al 30% de los pacientes celíacos.^(13,14,15)

La prevalencia de enfermedades autoinmunes es tres veces más frecuente en pacientes con EC, comparado con la población general.^(16,17,18) Desde hace más de 25 años se reporta que entre el 15 y 30 % de los pacientes celíacos adultos presentan otra enfermedad autoinmune. Este grupo de trastornos comprende la enfermedad tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), artritis crónica juvenil, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, neuropatía periférica, gluten ataxia, epilepsia con calcificaciones cerebrales, dermatitis herpetiforme y miocardiopatía.^(1,2,19)

El propósito de este estudio es identificar la presencia de autoanticuerpos para enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes celíacos adultos, como una útil herramienta en el manejo y seguimiento de estos pacientes.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Instituto de Gastroenterología en el periodo comprendido de marzo de 2016 a marzo de 2018. La población objeto de estudio quedó conformada por 43 adultos celíacos registrados en la consulta especializada de Intestino Delgado y Enfermedades malabsortivas de dicho centro. El diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó de acuerdo con los criterios de Oslo.⁽²⁰⁾ La investigación se condujo siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas de Investigaciones y la Declaración de Helsinki en su versión del año 2014.⁽²¹⁾

A todos los pacientes, previo consentimiento informado, se les realizó estudios bioquímicos y serológicos. Las variables estudiadas fueron:

- Grupos de edades: según años cumplidos.
- Sexo: según sexo biológico.
- Antecedentes patológicos personales de enfermedad autoinmune por declaración: diabetes mellitus (DM), tiroiditis, hepatitis autoinmune (HAI), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lupus eritematoso sistémico (LES).
- Determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATG): Se utilizó la prueba rápida HeberFast Line® anti-transglutaminasa, el test inmunocromatográfico para la detección de anticuerpos IgG e IgA contra la transglutaminasa sérica producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spíritus. La variable se expresó como *Positivo* o *Negativo*.
- Determinación de anticuerpos antinucleares (ANA): Se realizó por ensayo inmunoenzimático ANAscreen® ORG 238 de la firma comercial Orgentec. La variable se expresó como *Positivo* o *Negativo*.
- Determinación de anticuerpos de tipo IgM contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (Anti-ADN de doble cadena): Se llevó a cabo mediante ensayo inmunoenzimático indirecto comercial (dsDNA Screen® ELISA.RE70191). La variable se expresó como *Positivo* o *Negativo*.
- Determinación de anticuerpos de tipo IgG contra antígenos nucleares extraíbles (ENA): SS-B, SS-A, Scl-70, Jo-1, snRNP/Sm, Sm. Se realizó mediante ensayo

inmunoenzimático indirecto comercial (ENA-6 Profile® ELISA.IBL.RE70031). La variable se expresó como *Positivo* o *Negativo*.

- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): Según la presencia o no de anticuerpos. Se empleó ensayo inmunoenzimático indirecto comercial ANCA combi® ELISA (ORG-530). La variable se expresó como *Positivo* o *Negativo*.

La información se obtuvo mediante interrogatorio, examen médico efectuado en la consulta y revisión de las historias clínicas. Los datos fueron recogidos en un cuaderno de recolección y se confeccionó una base de datos digital para el análisis y procesamiento de la información. Luego se procesaron en el programa SPSS versión 11.0. Se utilizaron estadísticas descriptivas, y se expresaron los resultados en tablas de distribución de frecuencias y gráficos.

Resultados

Se estudiaron 43 pacientes celíacos con edades comprendidas entre 19-81 años, con un predominio del sexo femenino 31 (72,1 %) y una mediana de edad de 53 años (Fig. 1).

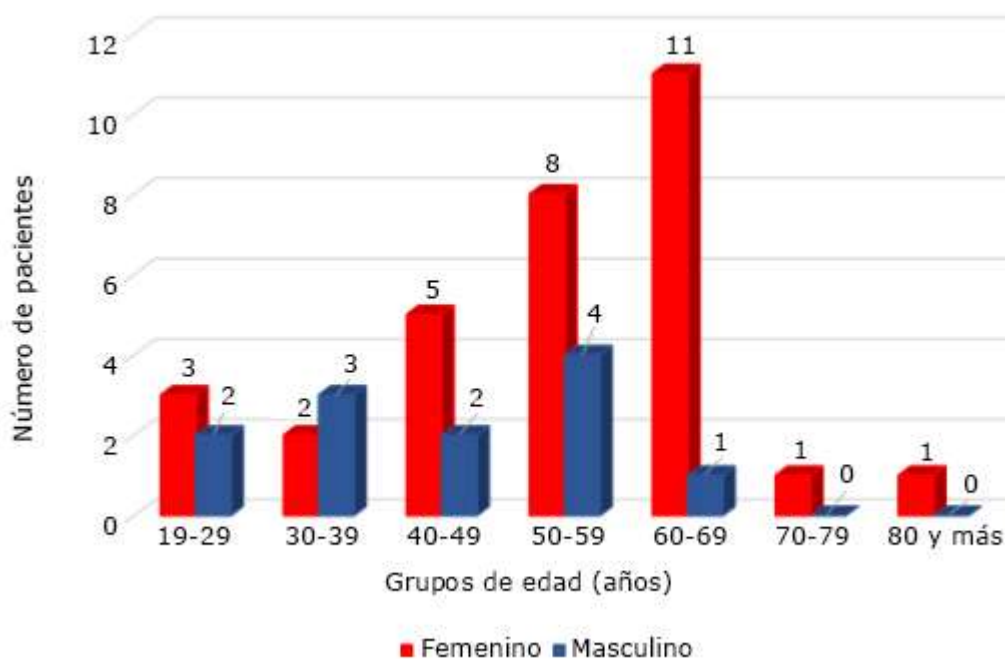


Fig. 1 - Distribución de pacientes celíacos según sexo y grupos de edad. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

Los antecedentes patológicos personales de enfermedad autoinmune fueron más frecuentes en las mujeres (11 pacientes; 25,6 %). La tiroiditis fue la enfermedad de mayor frecuencia (5 casos; 11,6 %). Se registraron además otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria intestinal con 3 casos cada una (6,9 %, respectivamente) (Fig. 2).

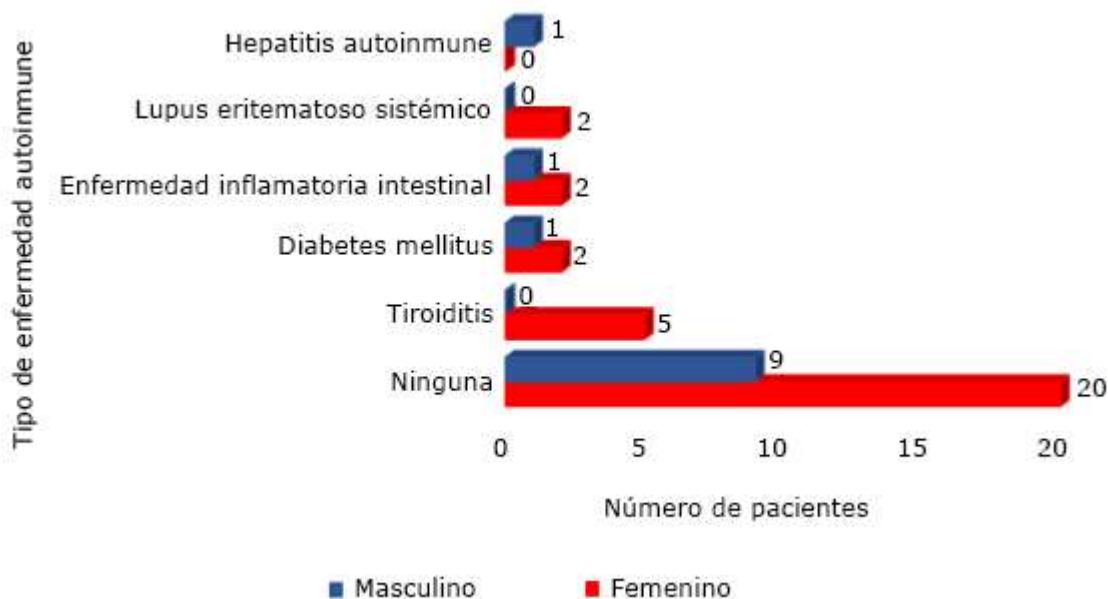
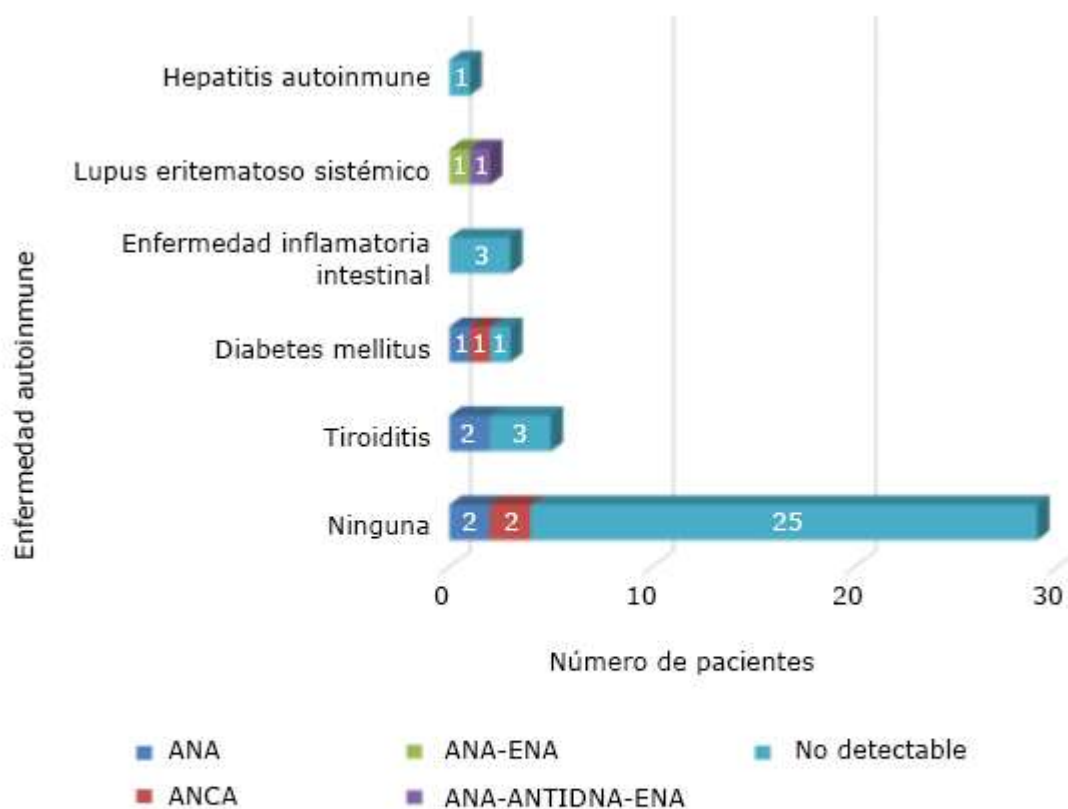


Fig. 2 - Distribución de pacientes celíacos según sexo y antecedentes patológicos personales de enfermedades autoinmunes. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

De los 29 casos sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, la mayoría (25; 86,2 %) no tenía autoanticuerpos positivos; de los 14 pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes sistémicas, 8 casos (57,1 %) cursaron con ausencia de autoanticuerpos. Además, se registraron 2 pacientes ANA positivos con tiroiditis (4,6 %). Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus presentaron positividad para ANA y ANCA, y se registró un caso para cada uno. No hubo positividad de autoanticuerpos para pacientes con antecedentes de hepatitis autoinmune ni enfermedad inflamatoria intestinal. Hubo 2 pacientes con antecedentes de lupus eritematoso sistémico (4,6 %), cuya positividad de autoanticuerpos fue combinada entre ANA, ENA y anti-ADN (Fig. 3).



Leyenda: ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ANA-ENA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos / anticuerpos nucleares extraíbles; ANA-ANTIDNA-ENA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos-anti-DNA-anticuerpos nucleares extraíbles.

Fig. 3 - Distribución de pacientes celíacos según antecedentes patológicos personales de enfermedades autoinmunes y presencia de autoanticuerpos. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

La positividad frente a ATG se registró en mayor medida entre los pacientes sin antecedentes de otra enfermedad autoinmune, y fue positiva en 4 pacientes (9,3 % del total de este grupo); otros 2 casos positivos tenían comorbilidad de lupus eritematoso sistémico y hepatopatías autoinmunes (Fig. 4).

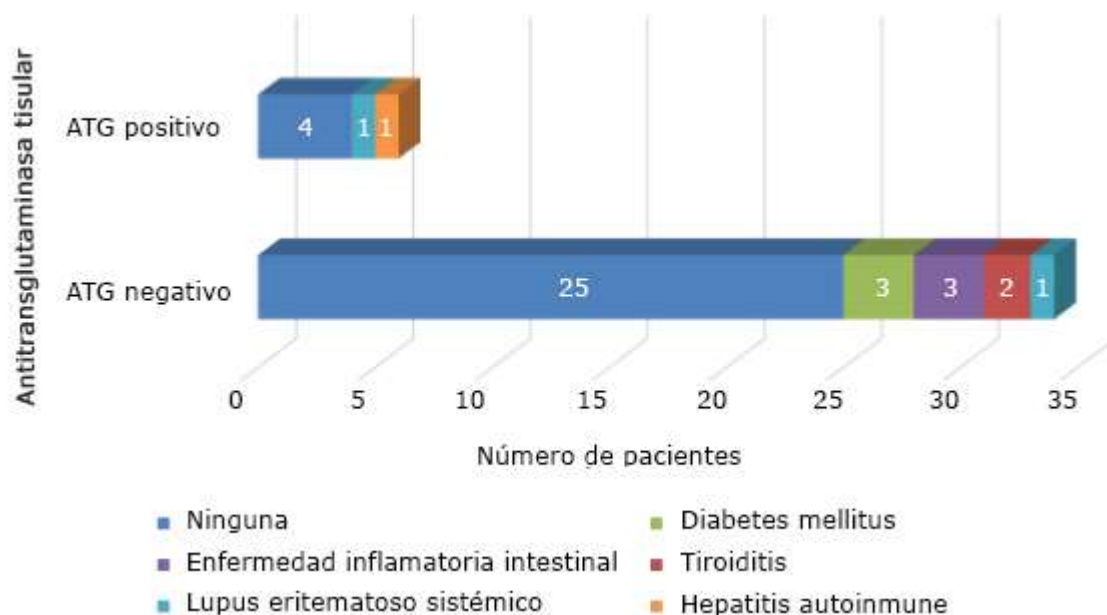


Fig. 4 - Distribución de pacientes celiacos según antecedentes patológicos personales de enfermedades autoinmunes y antitransglutaminasa tisular (ATG). Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

Discusión

Coincidiendo con lo notificado por otros autores, la mayoría de los pacientes celiacos estudiados en este trabajo pertenecían al sexo femenino.^(4,6,7) La EC se puede presentar en cualquier grupo de edad; diversas investigaciones evidencian que la mayoría de los celiacos adultos no tienen signos de la enfermedad durante su infancia o adolescencia, lo que confirma que la enfermedad se puede desarrollar en la edad adulta, y aproximadamente en un 20 % el diagnóstico se realiza luego de los 60 años. La edad media de presentación en adultos se ubica entre los 42-45 años.^(7,13,15,22)

Se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras enfermedades, muchas con base inmunitaria, como la diabetes mellitus tipo I, la tiroiditis autoinmune, el lupus eritematoso sistémico y las hepatopatías autoinmunes;^(2,17,18,19) estas entidades fueron precisamente las de mayor frecuencia registrada en esta investigación. El diagnóstico de EC puede preceder al desarrollo de manifestaciones autoinmunes extraintestinales, o quizás de manera más frecuente

realizarse después de estas, pues se ha estimado que entre el 14-30 % de los pacientes celíacos presentan al menos una enfermedad autoinmune asociada.^(2,5,8,18)

Estos hallazgos parecen indicar que existe una respuesta inmunitaria anormal de la mucosa intestinal cuando es expuesta a antígenos medioambientales, por lo que se desarrollan enfermedades autoinmunes sistémicas o que estas asociaciones pudieran ser el reflejo de una predisposición genética subyacente.^(9,10,11,12) Los mecanismos propuestos de asociación comprenden una alteración de la permeabilidad intestinal y el aumento en la producción de autoanticuerpos ante una inflamación intestinal crónica. *Ventura*, en su estudio de 909 celíacos, reportó una mayor prevalencia de enfermedad autoinmune, comparados con la población control.⁽¹¹⁾ En su análisis también demostró que la edad al diagnóstico de la EC, es decir, los años de exposición al gluten, era un predictor del desarrollo de otra enfermedad autoinmune.⁽¹¹⁾ La pregunta de si la EC no tratada es la responsable de la mayor incidencia de enfermedad autoinmune aún no se ha respondido definitivamente. Sin embargo, para la mayoría de los investigadores, aunque la DLG no produzca una protección total, ya que muchos pacientes desarrollan otra enfermedad autoinmune a pesar de que cumplan estrictamente la DLG, sí se ha evidenciado que disminuye el riesgo en al menos dos veces, comparado con los pacientes que no la realizan.^(2,10,19)

El estudio realizado en los pacientes celíacos mostró que se segregan varios autoanticuerpos, los más frecuentes fueron ANA, ANCA y ATG. El ATG positivo indica la no adherencia a la dieta libre de gluten y es sugerente de inflamación en el epitelio intestinal, con lo que aumenta la permeabilidad intestinal, y esta disfunción de la barrera permite que cantidades excesivas de gluten y gliadina lleguen a la lámina propia. Estas proteínas estimulan el sistema inmunitario innato y adaptativo.^(5,18,22,23) Podría ser posible que, independientemente de la reacción inmunitaria causada por la gliadina a nivel intestinal, la transglutaminasa tisular modifique otros antígenos externos o autoantígenos y genere diferentes neoantígenos que podrían producir autoanticuerpos e inducir fenómenos autoinmunitarios más allá del intestino, en individuos genéticamente predispuestos.

Conclusiones

Los autoanticuerpos hallados con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad celiaca fueron los antinucleares en pacientes con antecedentes de tiroiditis, diabetes mellitus y lupus eritematoso sistémico. La mayoría de los celíacos con antecedentes de otras enfermedades autoinmunes tenían adherencia a la dieta libre de gluten con antitransglutaminasa tisular negativa.

Recomendaciones

Utilizar la antitransglutaminasa tisular como método de pesquisa para la enfermedad celiaca en pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes. Incorporar a los protocolos de atención del paciente celíaco la evaluación inmunonutricional.

Limitaciones del estudio

Ausencia de información epidemiológica acerca del estado de las variables al momento del diagnóstico de la enfermedad en el país.

Referencias bibliográficas

1. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Frontiers in pediatrics*. 2018 [Acceso 25/01/2019];6:350. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30519552>
2. Singh R, Gutch M, Mittal M, Kumar S, Razi SM. Prevalence and clinical profile, of celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2016 [Acceso 25/01/2019];64(1):47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727675>.
3. Mocan O, Dumitrascu DL. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul Med*. 2016 [Acceso 25/01/2019];89(3):335-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27547052>.
4. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: a systematic review and meta-

regression. PloS One. 2015 [Acceso 25/11/2019];10(5):e0124040. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25942408>.

5. Ramakrishna BS, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, et al. Prevalence of adult celiac disease in India: Regional variations and associations. The American Journal of Gastroenterology. 2016 [Acceso 25/11/2019];111(1):115-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729543>

6. Altobelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orio F. Burden of celiac disease in Europe: A review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunita. 2014 [Acceso 25/10/2019];26(6):485-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524073>

7. Rubio-Tapia A, F. Ludvigsson J, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. Diseases and Clinical Methodology. 2014 [Acceso 25/10/2019];17:185-95.

8. Jandaghi E, Hojatnia M, Vahedi H, Shahbaz-Khani B, Kolahdoozan S, Ansari R. Is the prevalence of celiac disease higher than the general population in inflammatory bowel disease? Middle East Journal of Digestive Diseases. 2015 [Acceso 22/11/2019];7(2):82-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106467>

9. Bardella MT, Elli L, De Matteis S, Floriani I, Torri V, Piodi L. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. Annals of Medicine. 2009 [Acceso 25/11/2019];41(2):139-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18777226>.

10. Van der Pals M, Ivarsson A, Norstrom F, Hogberg L, Svensson J, Carlsson A. Prevalence of thyroid autoimmunity in children with celiac disease compared to healthy 12-year olds. Autoimmune Diseases. 2014 [Acceso 25/11/2019];417356. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592326>

11. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MB, Dantas-Correa EB, Canalli MH, Schiavon LD, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. Sao Paulo Medical Journal (Revista Paulista de Medicina) 2014 [Acceso 25/11/2019];0. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184552>

12. Adlercreutz EH, Svensson J, Hansen D, Buschard K, Lernmark A, Mortensen HB, et al. Prevalence of celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes: regional variations

across the Oresund strait between Denmark and southernmost Sweden. *Pediatric Diabetes*. 2015 [Acceso 25/10/2019];16(7):504-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131687>

13. Baghbanian M, Farahat A, Vahedian HA, Sheyda E, Zare-Khormizi MR. The prevalence of celiac disease in patients with iron-deficiency anemia in Center and South Area of Iran. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2015 [Acceso 22/11/2019];52(4):278-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840468>

14. Dogan B, Oner C, Bayramicli OU, Yorulmaz E, Feyizoglu G, Oguz A. Prevalence of celiac disease in adult type 1 patients with diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2015 [Acceso 25/11/2019];31(4):865-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26430419>

15. Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY. Racial differences in the prevalence of celiac disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2012. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015 [Acceso 25/11/2019];60(6):1738-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577269>

16. Cilleruelo ML, Fernandez-Fernandez S, Jimenez-Jimenez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and natural history of celiac disease in a cohort of at-risk children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016 [Acceso 25/11/2019];62(5):739-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26485606>

17. Oliveira P, de Carvalho DR, Brandi IV, Pratesi R. Serological prevalence of celiac disease in Brazilian population of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and myelitis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016 [Acceso 25/11/2019];9:125-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27645359>

18. Kylokas A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Maki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterology*. 2016 [Acceso 25/11/2019];16(1):76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457377>

19. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. Gut-thyroid axis and celiac disease. *Endocrine Connections*. 2017 [Acceso 25/01/2019];6(4):R52-R8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381563>

20. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 [Acceso 25/11/2019];62(1):43-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22345659>
21. General Assembly of the World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*. 2014 [Acceso 25/11/2019];81(3):14-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951678>
22. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015 [Acceso 25/01/2019];148(6):1175-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662623>
23. Sanchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, Azamar-Jacome AA, Ramirez-Ceervanes KL, Aedo-Garces MR, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterology and motility. The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2016 [Acceso 24/11/2019];28(7):994-1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914655>

Conflicto de interés

No existen conflictos de tipo financiero, ni de interés actuales o potenciales relacionados con este manuscrito.

Contribución de los autores

Niurka Sánchez Castañeda: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Recopilación y revisión de referencias bibliográficas. Redacción del borrador del artículo y su versión final. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Deyanira La Rosa Hernández: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Recopilación y revisión de referencias bibliográficas. Redacción del borrador del artículo y su versión final. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Lianelys del Valle Rivera: Recopilación de la información. Creación de la base de datos. Recopilación y revisión de referencias bibliográficas. Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Beatriz de la Cruz Quiala: Procesamiento de la información. Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Oscar Villa Jiménez: Recopilación de la información. Creación de la base de datos. Recopilación y revisión de referencias bibliográficas. Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Maria Regla Labarca Delgado: Recopilación y revisión de referencias bibliográficas. Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.