

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN LATINOAMERICA:  
Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis**

**PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN LATIN AMERICA POPULATION: A  
systematic review and meta-analysis.**

**RAFAEL SANTIAGO PARRA MEDINA**

**Médico**

**TRABAJO DE GRADO  
Presentado como requisito para optar al título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Director  
JUAN MANUEL ANAYA. MD, PhD**

**Co-Director  
ADRIANA ROJAS VILLARRAGA. MD**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario - Universidad  
CES Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Especialización en Epidemiología  
Bogotá  
Agosto del 2014**

## Información General del Proyecto

Nombre del Proyecto	PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN LATINOAMERICA: Revisión sistemática de la literatura y meta-regresión	
Grupo(s) de Investigación	Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA )	
Línea de Investigación	Enfermedades autoinmunes	
Descriptor(es) / palabras claves	Enfermedad celiaca, Latinoamérica, meta-análisis, Meta-regresión	
Investigador principal (nombre completo y apellidos)	Rafael Parra-Medina	
Contacto	Dirección	Carrera 24 # 63C-69
	Celular	3108649011
	Correo electrónico	rasapa90@hotmail.com
		rafa.parram@gmail.com rafael.parra@urosario.edu.co
Coinvestigadores (nombre completo y apellidos)	Adriana Rojas-Villarraga Nicolás Molano-González Juan-Manuel Anaya Cabrera	
Clasificación del área científica o disciplinar	Inmunología, Gastroenterología, Autoinmunidad	
Sector de aplicación	Medicina	

**AUTOR**

Rafael Santiago Parra Medina. Médico Fundación Universitaria Sanitas. Residente de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Asistente de investigación-Coordenador de la línea de Enfermedades Celiaca. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

Correspondencia al autor: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA): Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia. Teléfonos: 3499650. Fax 3499390. E-mail: [crea.autoinmunidad@gmail.com](mailto:crea.autoinmunidad@gmail.com)

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero que todo quiero dar un agradecimiento muy especial al Dr. Juan-Manuel Anaya, por enseñarme que los sueños se pueden hacer realidad con trabajo, dedicación y rigurosidad.

Igualmente a la Dra. Adriana Rojas-Villarraga por su amistad y por estar siempre a disposición de enseñar y ayudar.

A todos los miembros del CREA, a mis compañeros y profesores de la Fundación Universitaria Sanitas, y de la residencia de Patología de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, y a los profesores de la especialización de epidemiología de la Universidad del Rosario especialmente al Dr. Carlos Trillos.

Finalmente gracias a mis padres y a Daniela Bustos.

**CONTENIDO**

<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>Abstract</b>	<b>8</b>
<b>1. Planteamiento del Problema</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Problema</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Pregunta de investigación</b>	<b>9</b>
<b>2. Justificación</b>	<b>9</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Objetivo General</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Objetivos específicos</b>	<b>10</b>
<b>4. Marco Teórico</b>	<b>11</b>
<b>4.1 Introducción</b>	<b>11</b>
<b>4.2 Epidemiología</b>	<b>11</b>
<b>4.3 Manifestaciones clínicas</b>	<b>14</b>
<b>4.4 Diagnostico</b>	<b>14</b>
<b>4.4.1 Pruebas serológicas</b>	<b>15</b>
<b>4.4.2 Biopsia intestinal</b>	<b>17</b>
<b>4.5 Tratamiento</b>	<b>17</b>
<b>5. Diseño Metodológico</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Población a estudio</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Detección de anticuerpos</b>	<b>18</b>
<b>5.3 Estrategia de búsqueda</b>	<b>19</b>
<b>5.4 Selección de los estudios, extracción de datos y evaluación de calidad</b>	<b>20</b>
<b>5.5 Meta-análisis</b>	<b>21</b>
<b>6. Consideraciones éticas</b>	<b>22</b>
<b>7. Resultados</b>	<b>23</b>

<b>8. Discusión</b>	<b>41</b>
<b>9. Limitaciones del estudio</b>	<b>44</b>
<b>10. Conclusión</b>	<b>45</b>
<b>11. Impactos esperados</b>	<b>46</b>
<b>12. Anexos</b>	<b>47</b>
<b>12.1 Cronograma</b>	<b>47</b>
<b>12.2 Consentimiento informado</b>	<b>48</b>
<b>12.3 Prisma Checklist</b>	<b>52</b>
<b>12.4 Tablas suplementarias</b>	<b>54</b>
<b>12.5 Figuras suplementarias</b>	<b>55</b>
<b>13. Bibliografía</b>	<b>59</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmune (EA) intestinal desencadenada por la ingesta de gluten. Por la falta de información de la presencia de EC en Latinoamérica (LA), nosotros investigamos la prevalencia de la enfermedad en esta región utilizando una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis.

**Métodos y resultados:** Este trabajo fue realizado en dos fases: La primera, fue un estudio de corte transversal de 300 individuos Colombianos. La segunda, fue una revisión sistemática y una meta-regresión siguiendo las guías PRSIMA. Nuestros resultados ponen de manifiesto una falta de anti-transglutaminasa tisular (tTG) e IgA anti-endomisio (EMA) en la población Colombiana. En la revisión sistemática, 72 artículos cumplían con los criterios de selección, la prevalencia estimada de EC en LA fue de 0,46% a 0,64%, mientras que la prevalencia en familiares de primer grado fue de 5,5 a 5,6%, y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 fue de 4,6% a 8,7%

**Conclusión:** Nuestro estudio muestra que la prevalencia de EC en pacientes sanos de LA es similar a la notificada en la población europea.

Palabras clave: Enfermedad celiaca; Latinoamérica; Meta-análisis; Meta-regresión

## **ABSTRACT**

**Background:** Celiac disease (CD) is an immune-mediated enteropathy triggered by the ingestion of gluten in susceptible individuals, and its prevalence varies depending on the studied population. Because information on CD in Latin America is scarce, we aimed to investigate the prevalence of CD in this region of the world through a systematic review and meta-analysis

**Methods and Findings:** This report describes a two-phase study. First, a cross-sectional analysis from 300 individuals of the Colombian population was made. Second, a systematic review and meta-regression analysis were made following the PRISMA guidelines. Our results disclose a lack of anti-tissue transglutaminase (tTG) and IgA anti-endomysium (EMA) autoantibody in Colombians. In the systematic review, after 72 studies that met the selection criteria were considered, the estimated prevalence of CD in LA was 0,46% to 0,64%, whereas the prevalence of CD was 5,5 to 5,6% in first degree relatives of CD patients and 4,6% to 8,7% in type 1 diabetes mellitus patients.

**Conclusions:** Our study shows that prevalence of CD in healthy patients from LA is similar to the prevalence reported in the European population.

### **Key words**

Celiac disease; Latin America; Meta-analysis; Meta-regression

## **1. Planteamiento del problema**

### **1.1 Problema**

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmune (EA) intestinal desencadenada por la ingesta de prolaminas presentes en el trigo, la cebada y el centeno (genéricamente llamada gluten) en individuos susceptibles genéticamente, portadores del haplotipo HLA DQ2 y / o DQ8 (1).

La EC afecta del 0.6 al 1.0% de la población mundial, tiene una relación 2.8:1 entre hombres y mujeres, y la edad de aparición es a los 9 años y en la cuarta década de la vida (2). Múltiples estudios han mostrado la prevalencia de la enfermedad, la cual varía según la población y la ancestría (3), siendo más frecuente en países con ascendencia caucásica, principalmente localizadas en Europa y en el norte de América (1). Sin embargo, la presencia de la enfermedad también se ha reportado en población con ascendencia africana y amerindia (4,5). La prevalencia de la EC en Colombia es incierta, y en países de Latinoamérica (LA) la enfermedad es rara. Los principales reportes se han realizado en Argentina y Brasil, y principalmente en regiones con ascendencia caucásica (6,7).

### **1.2 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica ?

## **2. Justificación**

La presencia de la EC en Colombia y en LA es incierta. LA es una región de rápido crecimiento, con casi 600 millones de habitantes (8), es una población mixta con ascendencias que incluyen africanos, caucásicos, y amerindios (9).

La prevalencia de la EC ha aumentado en los últimos años principalmente en países del norte de Europa y Estados Unidos (10). Los pacientes con EC pueden presentar diferentes síntomas gastrointestinales y extra intestinales sin tener un diagnóstico claro. De hecho, las complicaciones asociadas en los pacientes sin tratamiento son osteoporosis, alteraciones neurológicas, infertilidad, cáncer, entre otros (11). Por lo anterior, un estudio de corte transversal en pacientes Colombianos, una revisión sistemática de la literatura teniendo en cuenta todas las poblaciones a las que se les ha evaluado la presencia de la enfermedad por anticuerpos y biopsias, y un análisis de los resultados con una meta-regresión podría generar respuestas para conocer el comportamiento de la enfermedad en Colombia y LA.

### **3. Objetivo**

#### **3.1 Objetivo general**

- Estimar la prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica, a través de una revisión sistemática y meta-regresión.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Conocer la prevalencia de enfermedad celiaca en individuos sanos y en pacientes con factores de riesgo.
- Evaluar la presencia de enfermedad celiaca en pacientes sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes de Cundinamarca y Boyacá.
- Identificar las regiones con mayor prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica.

## **4. Marco Teórico**

### **4.1 Introducción**

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmune intestinal desencadenada por la ingesta de prolaminas presentes en el trigo, la cebada y el centeno (genéricamente llamada gluten) en individuos susceptibles genéticamente, portadores del haplotipo HLA DQ2 y / o DQ8 (1).

Recientemente se han clasificado las enfermedades asociadas al gluten dentro de ellas se encuentra la EC y otras EA como la ataxia al gluten y dermatitis herpetiforme. Otras patologías asociadas al gluten son la alergia al trigo (alergia respiratoria, alergia a la comida, anafilaxis inducida por el ejercicio dependiente al trigo y urticaria de contacto) y enfermedades no alérgicas y no autoinmunes (sensibilidad al gluten) (1).

### **4.2 Epidemiología**

La EC afecta del 0.6 al 1.0% de la población mundial, tiene una relación 2.8:1 entre hombres y mujeres, y la edad de aparición es a los 9 años y en la cuarta década de la vida (2). Múltiples estudios han mostrado la prevalencia de la enfermedad, la cual varía según la población y la ascendencia (Tabla 1) (3), y siendo más frecuente en países con ascendencia caucásica, principalmente localizadas en Europa y en el norte de América (1).

**Tabla 1. Prevalencia de Enfermedad Celiaca en diferentes poblaciones.**

País	Prevalencia	Características de la población en estudio			AGA	tTGA	EMA	Biopsia
		Tamaño de muestra	Edad(años) Media/Mediana (rango)	Femenino (%)				
<i>Finlandia</i>	1:42	4846	ND (30-64)	53		+	+	+
	1:47	2815	ND (52-74)	52		+		+
<i>Argentina</i>	1:79	2219	ND (3-16)	38		+	+	+
	1:167	2000	29 (16-79)	50	+		+	+
<i>Inglaterra</i>	1:83	7550	59 (45-76)	59		+	+	
<i>Turquía</i>	1:100	906	38,6 (20-59)	50		+		+
	1:212	20190	ND (6-17)	ND		+	+	+
<i>Italia</i>	1:100	1002	33 (13-90)	57		+	+	
	1:145	2759	ND (30-64)	58		+	+	+
<i>Irán</i>	1:104	2799	33.7 (18-66)	50		+	+	+
	1:400	2000	35.5 (18-65)	21	+		+	+
<i>Estados Unidos</i>	1:105	2845	ND	57	+	+	+	+
	1:141	7798	38 (6-80)	44		+	+	
<i>Suiza</i>	1:132	1450	ND (12-18)	60		+	+	+
<i>Libia</i>	1:146	2920	ND (5-17)	50				
<i>Islandia</i>	1:136	813	36 (17-64)	24		+		+
<i>Brasil</i>	1:214	2045	32.8 (18-61)	12	+		+	+
	1:286	4000	31 (18-65)	ND		+	+	+
	1:681	2045	32.8 (18-61)	12	+		+	+
<i>Australia</i>	1:251	3011	ND (30-50)	ND			+	+
<i>Alemania</i>	1:270	2157	42.6 (18-65)	52	+	+	+	+
	1:344	3098	ND (30-64)	51		+	+	+
<i>Holanda</i>	1:286	1440	40.6 (20-59)	54		+	+	
	1:333	1000	ND	ND			+	+
<i>España</i>	1:390	1170	44.9 (2-89)	55,3	+		+	+
<i>Grecia</i>	1:558	2230	46 (18-80)	55		+	+	+
<i>Túnez</i>	1:709	1418	27.5 (17-57)	27		+	+	+

Abreviaciones: AGA: anticuerpos anti-gliadina; tTG: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular; EMA: anticuerpos antiendomiso; ND: No datos; +: Positivo en el estudio.

Adaptado de Kratzer *et al.* (3)

La distribución de la EC se ha asociado con los patrones migratorios y los cambios en los hábitos de alimentación a través del tiempo. En los primeros tiempos, el hombre no fue expuesto a los cereales que contienen gluten. Solo hasta hace 10.000 años en una pequeña región en Oriente Medio (sur de Turquía), donde el trigo y la cebada fueron cultivados con éxito debido a la condición ambiental, se inició la ingesta del gluten. En esta región, algunas tribus se asentaron, ya que el fruto del cultivo de la tierra permitió el almacenamiento de alimentos. Tiempos después, el hábito de esta ingesta se propagó al Mediterráneo (norte de África y el sur de Europa) y al centro de Europa con las migraciones que buscaban nuevas tierras para el cultivo (2).

La presencia de la EC es probable que aumente a lo largo del tiempo por el desarrollo que están teniendo muchos países por la "occidentalización" de la dieta, o por los cambios en la producción de trigo o de elaboración de alimentos. Por ejemplo, en los últimos 30 años, la prevalencia de la EC en los Estados Unidos se ha multiplicado por cinco, duplicándose aproximadamente cada 15 años (12).

Por otra parte, la prevalencia de la EC ha aumentado en pacientes con factores de riesgo como en familiares de primer grado de las personas afectadas con EC (10 a 15%), deficiencia de IgA (9%), síndrome de Down (5 a 19%), síndrome de Turner (3%), diabetes tipo 1 (de 3 a 16%), tiroiditis de Hashimoto (5%), o otras EA (síndrome de Sjögren (SS), enfermedades hepáticas, psoriasis y la nefropatía por IgA) (13).

La susceptibilidad genética esta fuertemente asociado con la presencia de la enfermedad, el haplotipo HLA y otros genes no-HLA están involucrados en el desarrollo de la enfermedad (13).

### **4.3 Manifestaciones clínicas**

La EC es reconocida como una enfermedad sistémica que puede afectar diversos sistemas; principalmente gastrointestinal, pero sólo el 40 % al 50 % de los pacientes tienen síntomas y signos como diarrea, pérdida de peso , dolor abdominal recurrente y distensión abdominal. La EC afecta a personas de cualquier edad y grupos étnicos. Las manifestaciones clínicas asociadas incluyen la deficiencia de hierro con o sin anemia, estomatitis aftosa , talla baja, síntomas neurológicos, fatiga crónica, hipertransaminasemia , hipoproteinemia, hipocalcemia y reducción de la densidad mineral ósea, entre otros (14).

La mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen manifestaciones clínicas leves, lo cual hace un diagnóstico mucho más complicado. En algunos casos, la enfermedad se diagnostica en personas en riesgo ( familiares de primer grado o en enfermedades asociadas con la EC como enfermedades genéticas o autoinmunes) (15).

### **4.4 Diagnostico**

El diagnóstico de la EC se basa en la histopatología del intestino delgado y en pruebas serológicas. Debido a la amplia variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad, se han definido los criterios diagnósticos (Tabla 2) (16)

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de Enfermedad Celíaca**

Criterios Diagnósticos para la Enfermedad Celíaca (Por lo menos 4 de los 5, o 3 de 4 si no se realiza el genotipo HLA)
1. Síntomas típicos *
2. Serología positiva con títulos altos <sup>¶</sup>
3. Genotipo HLA-DQ2 o DQ8 <sup>§</sup>
4. Biopsia positiva <sup>‡</sup>
5. Respuesta al tratamiento con DLG <sup>†</sup>
Notas: Historia familiar de EC aumenta la evidencia para el diagnóstico; en pacientes sin síntomas, especialmente los niños pequeños, es recomendable confirmar la positividad de anticuerpos en 2 o más muestras tomadas al menos 3 meses de diferencia; en casos seleccionados, una provocación con gluten después de al menos 2 años de DLG puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico. * Ejemplos de síntomas típicos son diarrea crónica, trastornos del crecimiento (en niños) o la pérdida de peso (adultos) y anemia ferropénica. <sup>¶</sup> Tanto IgA tTG y EMA o IgG-tTG y EMA en sujetos con deficiencia de IgA. El hallazgo de IgG DGP añade evidencia para el diagnóstico. <sup>§</sup> HLA-DQ2 positivo incluye sujetos con sólo la mitad del heterodímero (HLA-DQB1 * 02 positivo). <sup>‡</sup> Incluye Marsh-Oberhuber 3, Marsh-Oberhuber 1-2 asociados con anticuerpos con títulos positivo bajos o altos, o lesión Marsh-Oberhuber 1-3 asociada con depósitos de IgA subepitelial. <sup>†</sup> Cambios histológicos en los pacientes con enfermedad celíaca seronegativo o deficiencia de IgA asociado.

Abreviaciones: DLG: Dieta libre de gluten; EMA: anticuerpos antiendomiso; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular; DGP: anticuerpos anti péptido de gliadina deaminado. Adaptado de Catassi et al. (16)

#### 4.4.1 Pruebas serológicas

Los anticuerpos pueden utilizarse con dos propósitos: prueba inicial en personas con sospecha clínica o para confirmar el diagnóstico en casos en los que una enteropatía ha sido detectada (13,17).

En el pasado las pruebas serológicas consistieron en la detección de autoanticuerpos contra la gliadina y reticulina pero hoy en día son considerados obsoletos para el diagnóstico, por su baja sensibilidad y especificidad. En los últimos años estos anticuerpos han sido sustituidos por los IgG o IgA anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG), IgA e IgG anti-endomiso (IgA e IgG EMA), y anticuerpos anti péptido de gliadina deaminado (DGP) (18).

La selección inicial se realiza con anticuerpos IgA anti-tTG en personas que no tienen deficiencia concomitante de IgA, esta prueba tiene una sensibilidad del

94% y una especificidad del 97% (19). En pacientes con deficiencia de IgA, la detección de IgG anti-tTG es particularmente útil. La medición de IgA EMA tiene casi el 100% de especificidad para la EC activa, pero sólo debe utilizarse como prueba de confirmación en los casos de resultados positivos dudosos o posiblemente falsos con anti-tTG, como ocurre en otras EA como en diabetes tipo 1, cirrosis biliar primaria, SS, psoriasis y Lupus eritematoso sistémico (LES). Los bajos niveles de anticuerpos anti-tTG también se han asociado con infecciones, tumores, trastornos del hígado y daño miocárdico (20–23). La presencia de IgA anti-tTG y EMA tiene una sensibilidad y especificidad de 100% (17). IgG DGP es otro anticuerpo utilizado para el diagnóstico de la EC, pero esta prueba por sí sola no tiene un mejor rendimiento que los otros dos (17), excepto en los casos de deficiencia de IgA, en los que ha demostrado ser el más adecuado (24).

#### **4.4.2 Biopsia intestinal**

La biopsia intestinal con serología positiva representa el patrón oro en el diagnóstico. El diagnóstico histológico de la EC consiste en la evaluación del recuento de linfocitos intraepiteliales, arquitectura de la mucosa y alteraciones intracitoplasmáticas (25).

La biopsia intestinal debe ser tomada de la primera y segunda porción del duodeno. Como en el caso de las pruebas serológicas, para el diagnóstico histológico, se requiere que el paciente tenga una dieta normal con consumo de gluten en el momento de la biopsia (25). Se debe tener en cuenta que otras patologías que pueden tener características histológicas similares (25). Para estos casos o para los pacientes con serología negativa se recomienda la

detección de depósitos subepiteliales IgA anti-tTG por inmunofluorescencia (26).

La Sociedad Europea de Gastroenterología y Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomienda que el diagnóstico en pacientes con signos o síntomas sugestivos de EC y títulos altos de anti-tTG (más de 10 veces el límite superior del rango normal) podría hacerse sin biopsia (20).

#### **4.5 Tratamiento**

El tratamiento principal para la EC es una dieta libre de gluten estricta durante toda la vida. Los alimentos que contienen gluten de trigo, centeno o cebada deben ser completamente eliminados de la dieta. La avena no es tóxica en más del 95% de los pacientes con EC. Sin embargo, en algunos países aconsejan evitar el consumo de avena, por las dificultades para garantizar que la avena están libres de contaminación con otros granos (27,28). Esta contaminación es difícil de evitar, por lo tanto, la nueva regulación del Codex Alimentarius aprueba una contaminación máxima de 20 ppm de gluten en productos sin gluten (29). La cantidad de gluten al día que cause daño a la mucosa intestinal es de 10 a 50 mg por día (unos 25 g rebanada de pan contiene aproximadamente 1,6 g de gluten (30).

La eliminación completa del gluten de la dieta dará como resultado la remisión sintomática, serológica, histológica en la mayoría de los pacientes (31). La curación de la lesión intestinal se produce dentro de 6 a 24 meses después del inicio de la dieta. Sin embargo, la normalización completa del daño de la mucosa es poco frecuente en los pacientes adultos, a pesar de la

negativización de las pruebas serológicas y la desaparición de los síntomas (32).

## **5. Diseño Metodológico**

### **5.1 Población a estudio**

El estudio se realizó en 300 individuos de una cohorte de 1.667 individuos. Este grupo estaba compuesto por controles sanos (n = 120) y pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y Síndrome de Sjögren (SS) (n = 60 por enfermedad). Estos grupos fueron realizados por un muestreo de cuota fija. La elección de realizar un muestro de cuota fija de 300 muestras, se debe a la disponibilidad de este numero de muestras. Todas estas personas eran de la región Cundinamarca o Boyacá. Todos los pacientes con EA cumplieron con los criterios internacionales de clasificación de acuerdo a sus respectivas enfermedades (33–35)

### **5.2 Detección de anticuerpos**

De acuerdo con las directrices de la ESPGHAN (2012) (20), las muestras fueron analizadas para IgA h-tTG (native human tissue transglutaminase) utilizando el método ELISA (INOVA Diagnostic, EE.UU. Cat.708730) en el analizador DYNEX DS2 ELISA. De acuerdo con las instrucciones de fabrica, las muestras se clasificaron en negativo (<20 unidades), positiva débil (20 - 30 unidades) o positivo (> 30 unidades). Las muestras positivas débiles o positivas se analizaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) para evaluar la presencia de IgA EMA utilizando dos kits (INOVA Diagnostics, EE.UU.. Cat. 508154, y AESKU.Diagnostics, Alemania. Cat. 512.050). Las muestraran se encuentran almacenadas a un temperatura de menos 20 grado centígrados.

### 5.3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, SciELO, Cochrane y la Biblioteca Virtual en Salud que incluye BIREME, LILACS, y otras fuentes de LA. La búsqueda fue sobre EC en LA y se tuvo en cuenta los artículos publicados hasta julio de 2013. Se siguieron las guías PRISMA (36).

No se tuvieron en cuenta límites del idioma, período de publicación o tipo de publicación. La búsqueda se realizó con los siguientes términos MeSH y palabras clave en PubMed, Scopus y Chocrane: “*celiac disease*”, “*transglutaminase antibody*”, “*antigliadin antibody*”, “*gliadin antibody*”, “*deamidated gliadin antibody*”, “*endomysial antibody*”, “*anti endomysium antibody*”, “*HLA-DQ2 and HLA-DQ8*”. Cada uno de estos términos fueron cruzados con los siguientes términos MeSH: “*Latin America*”, “*Hispanic Americans*”, “*Hispanics*”, “*South America*”, “*Argentina*”, “*Belize*”, “*Bolivia*”, “*Brazil*”, “*Chile*”, “*Colombia*”, “*Costa Rica*”, “*Cuba*”, “*Dominican Republic*”, “*Ecuador*”, “*El Salvador*”, “*Guatemala*”, “*Haiti*”, “*Honduras*”, “*French Guiana*”, “*Mexico*”, “*Nicaragua*”, “*Panama*”, “*Paraguay*”, “*Peru*”, “*Puerto Rico*”, “*Surinam*”, “*Uruguay*”, y “*Venezuela*”.

La misma metodología y el término “enfermedad celíaca” se utilizaron con el fin de explorar las fuentes de información en español, portugués e Inglés a través de SciELO, y bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud. Cada término MeSH y palabra clave se tradujeron al DeCS (Descriptores Ciencias de la Salud).

#### **5.4 . Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad.**

Los criterios de inclusión para la revisión sistemática fueron los siguientes: (a) Los estudios con pruebas de detección de autoanticuerpos de EC como AGA, EMA, tTG, o DGP en individuos sanos o en pacientes sin diagnóstico de EC (b) Los estudios con pruebas de detección de autoanticuerpos de EC y biopsia positiva en individuos sanos o en pacientes sin diagnóstico de EC (c) Estudios que incluyen pacientes de LA. Se excluyeron los estudios si eran revisiones o informes de casos, o si discuten temas no relacionados con la enfermedad. También se excluyeron los datos no publicados. La evaluación de los datos fue desarrollada por un revisor principal, los artículos fueron evaluados por los títulos y resúmenes de las publicaciones. Los artículos fueron rechazadas si no se cumplían los criterios de elegibilidad y un revisor secundario fue consultado cuando los criterios de elegibilidad no estaban claros. Las referencias de los artículos que parecían ser relevantes fueron consideradas.

Los datos extraídos de cada artículo fueron: nombre del autor, país donde se realizó el estudio, año de la publicación, diseño del estudio, número de pacientes, protocolo de detección de anticuerpos y los resultados. Varios estudios utilizaron diferentes protocolos de selección para evaluar la presencia de autoanticuerpos, por lo tanto, se consideraron los resultados positivos según el protocolo de selección. Todos los artículos fueron evaluados teniendo en cuenta los niveles de evidencia propuestos por "Oxford Centre for Evidence based Medicine (2011)" (37).

## 5.5 Meta-análisis

Las poblaciones se dividieron en 5 grupos (A: Controles; B: Parientes de primer grado de pacientes con EC; C: Pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras EA; E: Pacientes con otra enfermedad). Se excluyeron los estudios publicados anteriormente con la misma población (duplicación de datos). Los datos obtenidos en el presente estudio (Población Colombiana) estuvieron involucrados en el análisis estadístico.

Durante la búsqueda, varios estudios utilizaron diferentes protocolos para estimar la presencia de la enfermedad. Teniendo esto en cuenta, se meta-analizaron las dos formas de búsqueda de la enfermedad por separado (protocolo diagnóstico), la primera eran estudios que evaluaron la presencia de IgA tTG y EMA (sensibilidad y especificidad del 98 - 100%) y la segunda fueron los estudios que evaluaron los autoanticuerpos positivos y biopsia positiva, siguiendo el enfoque de la construcción de modelos que se describe a continuación.

Se realizó el meta-análisis (en cada protocolo diagnóstico) mediante la instalación de diversos modelos de meta-regresión con efectos aleatorios y probando diferentes combinaciones de las variables a) años de estudio, b) país y c) población para explicar el logaritmo de la prevalencia. El modelo más complejo fue el que asoció la prevalencia de la enfermedad con un modelo lineal sin las interacciones de las tres variables independientes mencionadas anteriormente, además de un efecto aleatorio asociado con cada modelo. El segundo modelo involucro a) años de estudio, b) país y c) población, el tercer modelo involucro sólo la variable de la población y el último fue un modelo de

efectos aleatorios y sin variables moderadoras. La selección del modelo se hizo por las definiciones de los criterios AIC. En el modelo seleccionado, se realizaron pruebas de rutina de diagnóstico de los meta-análisis (prueba para la asimetría del gráfico en embudo,  $I^2$ ,  $H^2$ , entre otros). El análisis se realizó en el paquete R2.15.2 METAFOR (38).

## **7. Consideraciones éticas**

El Ministerio de Salud, según resolución 8430 de 1993 sobre normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, en su artículo 11 clasifica la investigación en humanos en tres categorías: Investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo.

El presente trabajo se puede considerar sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

El desarrollo de la propuesta está basado en los principios fundamentales de la ética: respeto por las personas, justicia y beneficencia.

En este manuscrito prevalece la obligación no solo legal, sino moral de respetar la propiedad intelectual, por lo cual se reconoce y respeta el buen nombre del autor de cada uno de los escritos y los trabajos consultados en las diferentes fuentes.

## 8. Resultados:

### 8.1 Población Colombiana

Siete personas fueron positivas o débilmente positivas para h-tTG usando los valores de referencia del kit comercial. En todos estos casos la evaluación de IgA EMA fue negativo en dos kits diferentes. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Características y resultados de auto anticuerpos evaluados en población Colombiana**

<b>Población</b>	<b>(n=300)</b>	
<b>Edad (Media±DE)</b>	41,15±13,65	
<b>Mujeres</b>	90,33%	
<b>Autoanticuerpos</b>		
	IgA tTG *	IgA EMA */**
<b>Controles sanos (n=120)</b>	0	0
<b>LES (n=60)</b>	1	0
<b>SS (n=60)</b>	4	0
<b>AR (n=60)</b>	2	0

Abreviaciones: AR: Artritis reumatoide, LES: Lupus eritematosos sistémico, SS: Síndrome de Sjögren.

\* Inova, Diagnostics. Inc.

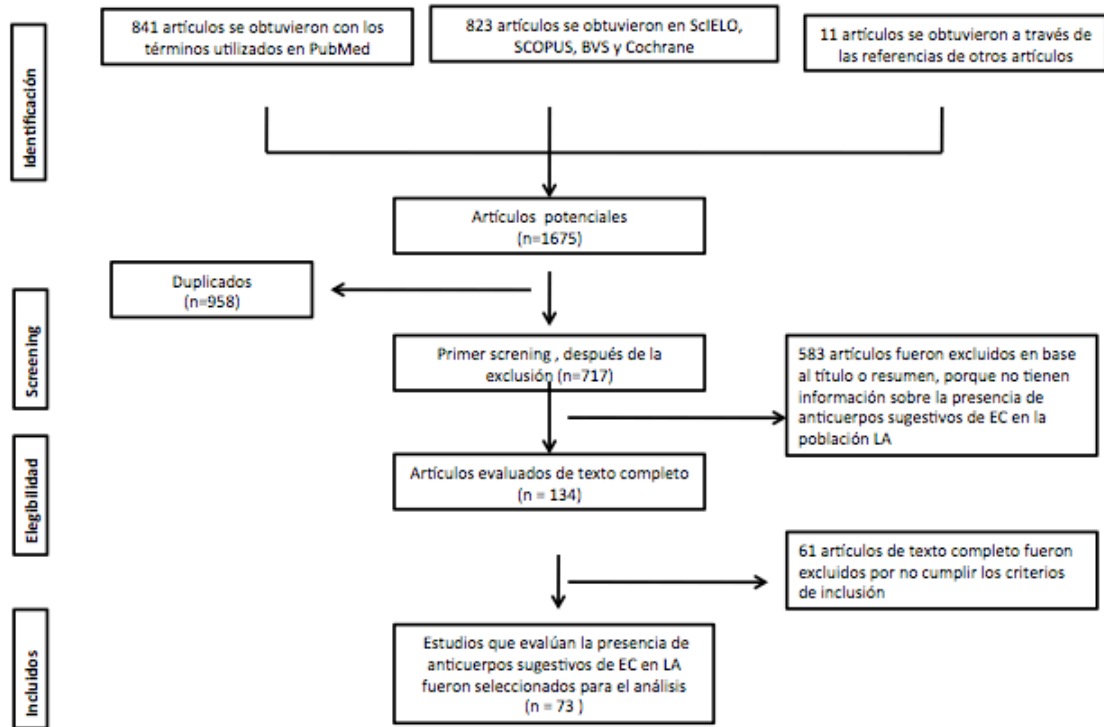
\*\* Inova, Diagnostics. Inc and AESKU. Diagnostics

### 8.2 Revisión sistemática de la literatura

Se identificaron 841 artículos en la búsqueda en PubMed. 823 artículos fueron identificados Scopus, SciELO, Biblioteca Virtual en Salud y Cochrane. 11

registros adicionales fueron identificados a través de búsquedas manuales. En total fueron 1.675 artículos publicaciones. De éstos, 958 fueron identificados como duplicados. Un total de 717 artículos de texto completo se evaluaron para su elegibilidad. Finalmente, se incluyeron 73 artículos que tenían datos interpretables y cumplieron con los criterios de elegibilidad (39-110). La extracción de datos de 1 artículo se realizó a partir de su resumen (39). Hubo 8 artículos de Argentina (40–47), 41 de Brasil (7,39,48–86), 3 de Chile (87–89), 11 de Cuba (90–100), 5 de México (101–105), 2 de Perú (106,107), 2 de Venezuela (108,109) y un artículo de hispanos residentes en Estados Unidos (110). El diagrama de flujo para la revisión sistemática de la literatura y de los artículos incluidos en el análisis se muestra en la Figura 1 La información detallada se muestra en la Tabla 1S.

**Figure 1. Flujograma de resultados para la revisión sistemática de la literatura**



Abreviaciones: BVS: Biblioteca virtual de la salud. EC: Enfermedad celiaca. LA: Latinoamérica

**Tabla 4. Presencia de autoanticuerpos y biopsia de pacientes con enfermedad celiaca en Latinoamérica.**

Población	País	Autor	Año	Tipo de estudio	Nivel de evidencia (Oxford)	Tamaño de muestra	Edad	Características de la población	Región	Protocolo de búsqueda	Autoanticuerpos positivos	Biopsia y autoanticuerpos positivos
<b>INDIVIDUOS SANOS</b>												
	Argentina	Gomez JC <i>et al.</i>	2001	Transversal	4	2000	Adolescentes y adultos	Parejas de ascendencia Caucásica que asisten a un examen prenupcial		AGA + EMA	12	11/11
	Argentina	Gomez JC <i>et al.</i>	2002	Transversal	4	1000	Adolescentes y adultos	La misma población del estudio de Gomez JC <i>et al.</i> 2001.		AGA + EMA	5	5/5
										tTG + EMA	7	7/7
	Argentina	Bustos D, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	125	Adultos	Mujeres de ascendencia caucásica con al menos dos hijos sin antecedentes de abortos		tTG	0	ND
	Argentina	Mora M, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	2219	Niños y Adolescentes	Niños y adolescentes de 7 diferentes lugares de residencia		tTG + EMA	29	21/22
	Argentina	Begué C,	2010	Transversal	4	2482	Adultos	Pacientes del Hospital Italiano de		tTG	102	ND

*et al.*

Buenos Aires

<b>Brasil</b>	Gandolfi L, <i>et al.</i>	2000	Transversal	4	2045	Adultos	Suero de donadores	Centro-Oeste	AGA + EMA	3	3/3
<b>Brasil</b>	Kotze LM, <i>et al.</i>	2001	Transversal	4	126	Todas las edades	Controles sanos	Sur	EMA	1	ND
<b>Brasil</b>	Pratesi R, <i>et al.</i>	2003	Transversal	4	4405	Todas las edades	Suero de donadores	Centro-Oeste	EMA	16	15/16
<b>Brasil</b>	Trevisiol C, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	915	Niños y adolescentes	Controles sanos	Noreste	tTG + EMA	19	19/19
<b>Brasil</b>	Baptista ML, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	105	Niños y adolescentes	Controles sanos	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Nisihara RM, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	80	Todas las edades	Controles sanos	Sur	tTG + EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Pereira MA, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	2086	Adultos	Suero de donares sin VIH, VHB, VHC o aumento de las enzimas hepáticas	Sur	tTG + EMA	6	5/6
<b>Brasil</b>	Melo SB, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	3000	Adultos	Suero de donares	Sudeste	tTG + EMA	15	11/13
<b>Brasil</b>	Crovella S, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	1074	Adolescentes y adultos	Estudiantes universitarios y sujetos de ares sub-urbanas	Noreste	tTG	9	9/9
<b>Brasil</b>	Nisihara RM, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	97	Adultos	Controles sanos	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Oliveria RP, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	3000	Adultos	Suero de donares voluntarios	Sudeste	tTG	45	14/21

<b>Brasil</b>	Utiyama SR, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	93	Todas las edades	Controles sanos	Sur	tTG + EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Brandt KG, <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	831	Niños y adolescentes	Controles sanos	Noreste	tTG + EMA	16	ND
<b>Brasil</b>	Utiyama SR, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	501	Todas las edades	Indígenas (320) y controles sanos (180)	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Nass FR, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	100	Todas las edades	Controles sanos	Sur	tTG + EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Goeldner I, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	100	Adultos	Controles sanos	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Nisihara R, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	97	Adultos	Controles sanos	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Andretta MA, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	57	Adultos	Controles sanos	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Alencar ML, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	4000	Adultos	Donantes con residencia fija durante al menos dos años en la ciudad de Sao Paulo. Los individuos con EC conocida fueron excluidos de la participación	Sudeste	tTG + EMA	11	14/21
<b>Brasil</b>	Almeida RC, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	860	Todas las edades	Comunidad africana	Noreste	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Almeida LM, <i>et al.</i>	2013	Transversal	4	946	Adultos	Individuos con mas de 60 años	Centro-Oeste	tTG + EMA	1	ND

<b>Brasil</b>	Skare T, <i>et al.</i>	2013	Transversal	4	100	Adultos	Controles sanos	Sur	EMA	0	ND
<b>Colombia</b>	Parra-Medina R, <i>et al.</i> (Actual estudio)	2013	Transversal	4	120	Adultos	Controles sanos		tTG + EMA	0	ND
<b>Cuba</b>	Galván JA, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	595	Niños	Controles sanos		tTG	7	ND
<b>Cuba</b>	Cintado A, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	60	Todas las edades	Controles sanos		tTG	0	ND
<b>Cuba</b>	Galván JA, <i>et al.</i>	2009	Transversal	4	200	Adolescentes y adultos	Controles sanos		tTG	1	1/1
<b>Cuba</b>	Sarmiento L, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	164	Niños y Adolescentes	Sueros sin la presencia de VHE, VEB, CMV VHC		tTG	0	ND
<b>México</b>	Madrazo de la Garza JA, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	1000	Adolescentes y adultos	Estudiantes		tTG	16	ND
<b>México</b>	Remes-Troche J, <i>et al.</i>	2013	Transversal	4	1009	Adolescentes y adultos	Sueros positivos de pacientes con resultado positivo para IgA tTG e el artículo previo de Remes-Troche <i>et al.</i> 2006		tTG + EMA	6	ND
<b>Perú</b>	Llanos O, <i>et al.</i>	2012	Retrospectivo observacional	4	76	Adultos	Paciente con mas de 18 años		tTG	39	23/39
<b>USA</b>	Rubio-Tapia A, <i>et</i>	2012	Transversal	4	2519	Todas las	Hispanos		tTG + EMA	1	ND

<i>al.</i>						edades		residentes en USA				
<b>FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EC</b>												
<b>Brasil</b>	Utiyama SR, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	177	Todas las edades		Sur	tTG + EMA	8	ND	
<b>Brasil</b>	Almeida PL, <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	188	Todas las edades		Centro-Oeste	tTG + EMA	9	9/9	
<b>Brasil</b>	Martins Rde C, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	207	Todas las edades		Centro-Oeste	tTG + EMA	14	14/14	
<b>Brasil</b>	Castro-Antunes MM, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	174	Adultos		Noreste	tTG	34	13/22	
<b>Brasil</b>	Nass FR, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	186	Todas las edades		Suero obtenido entre 1997 al 2000	Sur	tTG + EMA	13	ND
<b>Brasil</b>	Nass FR, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	47	Todas las edades		Suero obtenido entre 2006 al 2007	Sur	tTG + EMA	2	ND
<b>Chile</b>	Araya M, <i>et al.</i>	2000	Transversal	4	126	Todas las edades			EMA	6	6/6	
<b>Cuba</b>	Cintado A, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	54	Todas las edades			tTG	10	5/7	
<b>Venezuela</b>	Landaeta N, <i>et al.</i>	2009	Transversal	4	16	Adolescentes y adultos			tTG + EMA	5	0/2	
<b>PACIENTES CON DIABETES TIPO 1</b>												
<b>Brasil</b>	Brandt KG, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	19	Niños y adolescentes		Sur	tTG	4	3/4	

<b>Brasil</b>	Baptista ML, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	104	Niños y adolescentes	Sur	EMA	9	5/9
<b>Brasil</b>	Tanure MG, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	236	Niños y adolescentes	Sudeste	AGA + EMA	5	10/19
<b>Brasil</b>	Araújo J, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	354	Niños y adolescentes	Noreste	tTG + EMA	22	ND
<b>Brasil</b>	Whitacker FC, <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	171	Niños y adolescentes	Sudeste	EMA	9	7/9
<b>Brasil</b>	Mont-Serrat C <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	120	Niños y adolescentes	Sudeste	tTG	3	3/3
<b>Brasil</b>	Ribeiro-Cabra VL, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	45	Adolescentes y adultos	Sudeste	tTG + EMA	5	5/5
<b>Cuba</b>	Castañeda C, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	247	Niños y adolescentes		tTG	6	ND
<b>Cuba</b>	Galván JA, <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	208	Todas las edades		tTG	14	6/208
<b>México</b>	Remes-Troche J, <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	84	Adultos Mestizos		tTG	9	5/7
<b>México</b>	Worona L, <i>et al.</i>	2009	Transversal	4	66	Niños y adolescentes		tTG + EMA	8	6/8
<b>Venezuela</b>	Landaeta N, <i>et al.</i>	2008	Transversal	4	118	Niños y adolescentes		tTG	4	2/3

## adolescentes

## PACIENTES CON SOSPECHA CLINICA

<b>Brasil</b>	Gandolfi L, <i>et al.</i>	2001	Transversal	4	315	Niños	Pacientes con desnutrición	Centro-Oeste	EMA	2	2/2
<b>Brasil</b>	Queiroz MS, <i>et al</i>	2004	Transversal	4	106	Niños	Pacientes con talla baja y síntomas gastrointestinales	Sudeste	EMA	6	5/6
<b>Brasil</b>	Lima VM, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	142	Adolescentes y adultos	Pacientes con dispepsia	Centro-Oeste	AGA + EMA	2	2
<b>Brasil I</b>	Modelli IC, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	214	Adolescentes y adultos	Pacientes con síntomas sugestivos	Centro-Oeste	AGA + EMA	4	5/5
			Transversal	4					tTG + EMA	4	5/5
<b>Cuba</b>	Sorell L, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	637	Todas las edades	Pacientes con sospecha por anticuerpos antigliadina positivos y cambios histológicos		tTG	88	56/88
<b>Cuba</b>	Santana- Porbén S, <i>et al.</i>	2009	Transversal	4	728	ND	Pacientes con desnutrición		Sistema compuesto de interrogatorio, anticuerpos (AGA y tTG), biopsia, estado nutricional y la respuesta a DLG	28 €	ND

<b>Cuba</b>	Guerreiro AM, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	110	Niños	Pacientes con síntomas sugestivos		AGA o tTG	23	11/23
<b>Perú</b>	Arévalo F, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	31	Adultos	Pacientes con cambios histológicos		AGA + EMA	6	10/31
									tTG + EMA	1	ND
<b>PACIENTES CON OTRA ENFERMEDAD AUTOINMUNE</b>											
<b>Brasil</b>	Kotze LM, <i>et al.</i>	2001	Transversal	4	43	Todas las edades	Pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.	Sur	EMA	1	1/1
<b>Brasil</b>	Nisihara RM, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	85	Adultos	Pacientes con AR	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Koehne V de B, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	120	Todas las edades	Pacientes con LES (69), AR (48), ARJ (32) y espondiloartropatías	Sudeste	tTG + EMA	0	0/18
<b>Brasil</b>	Ribeiro-Cabra VL, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	33	Adultos	Pacientes con enfermedad de Crohn	Sudeste	tTG + EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Goeldner I, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	156	Adultos	Pacientes con AR	Sudeste	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Nisihara R, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	105	Adultos	Pacientes con esclerodermia	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Andretta MA, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	70	Adultos	Pacientes con espondiloartropatías	Sur	EMA	0	ND

<b>Brasil</b>	Skare T, <i>et al.</i>	2013	Transversal	4	380	Adultos	Pacientes con AR (156), esclerodermia (105), espondiloartropatías (70), y ARJ (49)	Sur	EMA	0	ND
<b>Chile</b>	Calderón, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	80	Adolescentes y adultos	Pacientes con psoriasis		tTG + EMA	1	1/1
<b>Colombia</b>	Parra-Medina R, <i>et al.</i> (Actual estudio)	2013	Transversal	4	180	Adultos	Pacientes con LES (60), AR (60) y SS (60)		tTG + EMA	0	ND
<b>Cuba</b>	Sorell L, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	100	Todas las edades	Pacientes con enfermedad autoinmune tiroidea		tTG	3	ND
<b>Cuba</b>	Sánchez JC, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	142	Adultos	Pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto		tTG	5	ND
<b>OTRAS CONDICIONES</b>											
<b>Argentina</b>	González D, <i>et al.</i>	2002	Transversal	4	127	Adultos	Pacientes con osteoporosis		AGA + EMA	1	1/1
<b>Argentina</b>	Rumbo M, <i>et al.</i>	2002	Transversal	4	56	Niños y adolescentes	Pacientes con síndrome de Down		tTG + EMA	2	2/2
<b>Argentina</b>	Bustos D, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	118	Adultos	Mujeres con ascendencia caucásica con abortos		tTG	3	ND

<b>Argentina</b>	Sugai E, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	161	Adultos	Población con altos factores riesgo		ND	ND	63
<b>Argentina</b>	Sugai E, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	518	Adultos	Población con bajos factores riesgo		ND	ND	17
<b>Brasil</b>	Kotze LM, <i>et al.</i>	2001	Transversal	4	51	Todas las edades	Otras enfermedades gastrointestinales	Sur	EMA	0	ND
<b>Brasil</b>	Pratesi R, <i>et al.</i>	2003	Transversal	4	255	Todas las edades	Pacientes con epilepsia	Centro-Oeste	EMA	2	2/2
<b>Brasil</b>	Trevisiol C, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	115	Niños y adolescentes	Pacientes con enfermedades ginecológicas	Noreste	tTG + EMA	1	1/1
<b>Brasil</b>	Nisihara RM, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	72	Niños y adolescentes	Pacientes con síndrome de Down	Sur	tTG + EMA	5	4/5
<b>Brasil</b>	De Bem RS, <i>et al.</i>	2006	Transversal	4	76	Adultos	Pacientes con criterios de trasplante cardiaco	Sur	tTG + EMA	1	1/1
<b>Brasil</b>	Dias Mdo C, <i>et al.</i>	2010	Transversal	4	56	Todas las edades	Pacientes con síndrome de turner	Centro-Oeste	tTG + EMA	2	2/2
<b>Brasil</b>	Goeldner I, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	200	Todas las edades	Parientes de primer con AR	Sur	EMA	2	ND
<b>Brasil</b>	Menezes TM, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	56	Niños y adolescentes	Pacientes con cardiomiopatía y miocarditis	Noreste	tTG	1	1/1
<b>Brasil</b>	Machado AP, <i>et al.</i>	2013	Transversal	4	170	ND	Mujeres con infertilidad	Noreste	tTG + EMA	7	2/7
<b>Chile</b>	Madrid S AM, <i>et al.</i>	2011	Transversal	4	21	Adultos	Pacientes con epilepsia		tTG + DGP	1	1/1

criptogenica										
<b>Cuba</b>	Sorell L, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	40	Todas las edades	Pacientes con giardiasis	AGA + EMA	2	2/2
<b>Cuba</b>	Sorell L, <i>et al.</i>	2005	Transversal	4	115	Todas las edades	Pacientes con niveles altos de transaminasas	tTG	1	ND
<b>Cuba</b>	Castañeda C, <i>et al.</i>	2004	Transversal	4	263	ND	Pacientes con síndrome de Down	tTG	6	ND
<b>Cuba</b>	Sánchez JC, <i>et al.</i>	2007	Transversal	4	142	Adultos	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2	tTG	4	ND
<b>Cuba</b>	Sarmiento L, <i>et al.</i>	2012	Transversal	4	82	Todas las edades	Sueros con infección con VHE, VEB, CMV, VHB	tTG	20	ND

**Abreviaciones:** AGA: Anticuerpos anti-gliadina; AR: Artritis reumatoide; ARJ: Artritis reumatoide juvenil; CMV: Citomegalovirus; DGP: Péptido deaminado de gliadina; EC: Enfermedad celiaca; EMA: anticuerpos antiendomiso; DLG: Dieta libre de gluten; ND: No disponible; LES: Lupus eritematoso sistémico; SS: Síndrome de Sjögren; tTG: anticuerpos antitransglutamina tisular; VEP: Virus de epstein barr; VHC: Virus de la hepatitis C; VHE: Virus de la hepatitis E; € Pacientes presuntivos de enfermedad celiaca

### **8.3. Meta-análisis.**

#### **8.3.1 Primer constructo (tTG y EMA)**

Un total de 27 estudios se incluyeron en el modelo (7,39,41,43,44,55,58,60–63,67,70,71,73–75,77,78,82,85,88,102,104–106,109,110). Los estudios de Remes-troche, *et al.* se tomaron como un artículo, ya que evalúan la presencia de la enfermedad en la misma población, pero en dos periodos de tiempo diferentes (102, 105). En cinco estudios obtenidos de la revisión sistemática, la población se divide en subpoblaciones (55,58,67,77,78). Adicionalmente, las dos subpoblaciones de Colombia correspondientes al presente estudio (Controles sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes) fueron incluidos en el análisis. En resumen, se analizaron 34 poblaciones (Figura 1S).

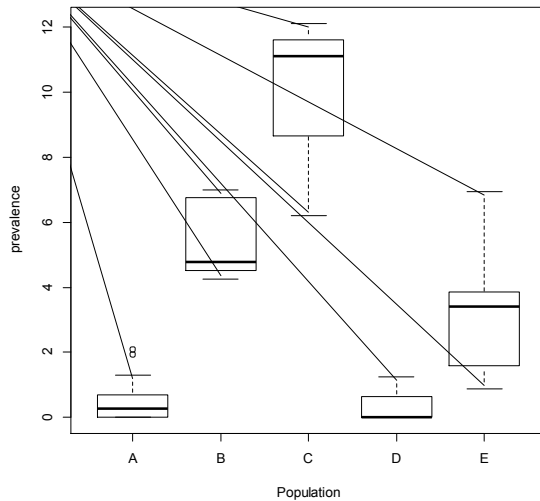
De los 4 modelos construidos, el modelo más parsimonioso (según criterios AIC) fue un meta-modelo de regresión con efectos aleatorios que involucra a las 5 grupos (A: Controles sanos; B: parientes de primer grado de pacientes con EC; C: pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras EA; E: pacientes con otra enfermedad) y el país como los únicos moderadores. El estudio de Venezuela fue excluido por el tamaño de la muestra bajo y la alta prevalencia (109). La Tabla 5 muestra los parámetros estimados del modelo seleccionado.

**Tabla 5. Parámetros estimados (modelo en escala log).**

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	-5,0462	0,2455	-20,5535	<,0001	-5,5275	-4,565	***
Argentina	0,3878	0,4508	0,8602	0,3897	-0,4958	1,2714	
Chile	0,5883	1,4914	0,3945	0,6932	-2,3348	3,5114	
Colombia	-0,6819	1,1855	-0,5752	0,5652	-3,0053	1,6416	
México	0,1383	0,5408	0,2558	0,7981	-0,9216	1,1983	
Perú	0,0824	1,1771	0,07	0,9442	-2,2246	2,3895	
USA	-2,7854	1,1725	-2,3755	0,0175	-5,0835	-0,4872	*
Población B	2,1509	0,3873	5,5538	<,0001	1,3919	2,91	***
Población C	2,6059	0,4567	5,7064	<,0001	1,7109	3,501	***
Población D	0,0759	0,9788	0,0776	0,9382	-1,8425	1,9943	
Población E	1,5298	0,3882	3,9406	<,0001	0,7689	2,2907	***
estimated tau: 0.5612		I <sup>2</sup> : 66.14%		H <sup>2</sup> : 2.95			
Test for Residual Heterogeneity: p-val < .0001							
Test of Moderators: p-val < .0001							

Los parámetros asociados con el país y la población se refieren a la diferencia en el logaritmo de prevalencia entre los grupos y Brasil con la población A (personas sanas), elegido como nivel de referencia por su gran número de estudios, mientras que el parámetro de intercepción es el diario de prevalencia de Brasil con población A. Teniendo en cuenta esto, se observó que (a pesar de los grupos de población) sólo los hispanos de EE.UU. tuvo un registro de prevalencia menor que los controles brasileños. Por otro lado, las poblaciones B, C y E tenían mayor prevalencia de la enfermedad que la población A. Además, los parámetros observados de la población D no fueron significativas. Esto sugiere que la prevalencia de la enfermedad en estas poblaciones no fue significativamente diferente de los controles (Figura 2 y Figura 1S).

**Figura 2: Cajas y bigotes de la prevalencia de la enfermedad para cada población usando el primer modelo.**



A: Controles; B: Familiares de primer grado de pacientes con EC; C: pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras enfermedades autoinmunes; E: pacientes con otra enfermedad.

No se encontró ninguna evidencia de sesgo de publicación (prueba de la asimetría del gráfico de embudo:  $z = -1.8174$ ,  $p = 0.0692$ ). Además, dos subpoblaciones en dos estudios diferentes presentan falta de ajuste a este modelo (53, 55) (Tabla 1S y Figura 3S). Esto podría explicarse por las características de la población estudiada (pacientes pediátricos hospitalizados y ambulatorios).

### **8.3.2 Segundo constructo (Autoanticuerpos positivos y biopsia positiva)**

Un total de 48 estudios se incluyeron en este modelo (39,41, 44, 47-62,64,66,68-70,72,74,77,79,83,85,88-91,93,96,98-100,105-110). En tres estudios obtenidos de la revisión sistemática, la población se divide en subpoblaciones. Como resultado, se analizaron 51 poblaciones.

El modelo más parsimonioso (según la AIC criterios) de los 4 modelos construidos era un modelo de meta-regresión con efectos aleatorios que involucró a la población variable como el único moderador. La Tabla 6 muestra los parámetros estimados del modelo seleccionado.

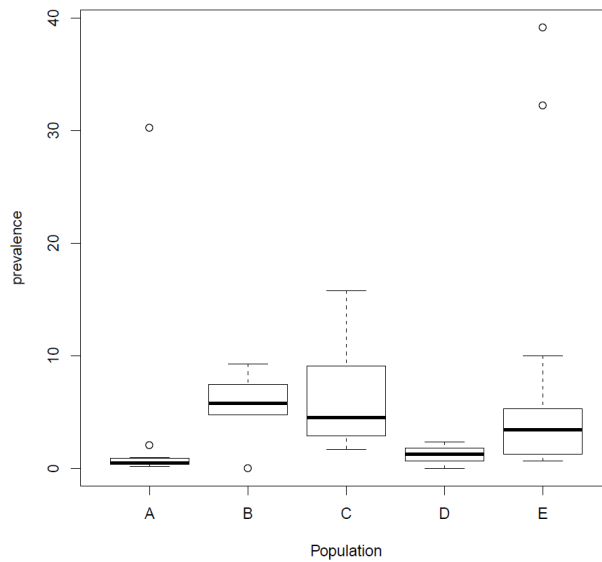
**Tabla 6. Parámetros estimados (modelo en escala log).**

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt (Brazil & Pop. A)	-5,3769	0,2522	-21,3221	<,0001	-5,8712	-4,8827	***
Argentina	0,8688	0,3932	2,2094	0,0271	0,0981	1,6394	*
Chile	0,0924	0,6638	0,1393	0,8892	-1,2085	1,3934	.
Cuba	0,6998	0,3941	1,776	0,0757	-0,0725	1,4722	.
México	0,4732	0,663	0,7138	0,4753	-0,8261	1,7726	.
Perú	3,4203	0,5631	6,0745	<,0001	2,3167	4,5239	***
Venezuela	-0,8973	0,8812	-1,0182	0,3086	-2,6244	0,8298	.
Población B	2,4953	0,4453	5,6037	<,0001	1,6226	3,3681	***
Población C	2,2998	0,3999	5,7511	<,0001	1,516	3,0835	***
Población D	0,9452	0,8359	1,1308	0,2581	-0,693	2,5835	.
Población E	1,6394	0,3182	5,1525	<,0001	1,0158	2,263	***
estimated tau: 0.7134		I <sup>2</sup> : 78.90%		H <sup>2</sup> : 4.74			
Test for Residual Heterogeneity: p-val < .0001							
Test of Moderators: p-val < .0001							

Los parámetros asociados con el país y la población se refieren a la diferencia en el diario de prevalencia entre estos grupos y Brasil con la población A (personas sanas), mientras que el parámetro de intercepción es el diario de prevalencia para Brasil con población A. Teniendo en cuenta esto, es observado que a pesar de los grupos de población, Perú y Argentina tienen un mayor logaritmo de prevalencia que los controles brasileños. Las poblaciones B, C y E tenían mayor prevalencia de la enfermedad que la población A. Por otra parte, los parámetros observados de la población D no son significativos.

Esto sugiere que la prevalencia de la enfermedad en estas poblaciones no es significativamente diferente de los controles (Figura 3 y Figura 2S).

**Figure 3. Cajas y bigotes de la prevalencia de la enfermedad para cada población usando el Segundo modelo**



A: Controles; B: Familiares de primer grado de pacientes con EC; C: pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras enfermedades autoinmunes; E: pacientes con otra enfermedad.

Cabe señalar que se encontraron pruebas de sesgo de publicación (prueba de embudo “Funnel plot”:  $z = -3.4489$ ,  $p = 0,0006$ ). Además, dos subpoblaciones en dos estudios diferentes tenían falta de ajuste al modelo (47,55) ( Figura 4S). Esto podría explicarse por las características de la población estudiada (pacientes pediátricos y en pacientes con sospecha clínica).

## 9. Discusión

Este es el primer estudio que resume y analiza todos los estudios publicados sobre EC en la población de LA. Adicionalmente se evaluó la presencia de la enfermedad en población con características diferentes a las de las otras poblaciones evaluadas y encontramos 801 pacientes positivos para tTG y EMA, y 454 con autoanticuerpos y biopsia positiva (Tabla 4). Nuestro estudio muestra que la prevalencia de la enfermedad en pacientes sanos es de 0,46% al 0,64%, similar a la reportada en la población europea (3,111).

La población LA es una población mixta con ascendencia de africanos, caucásicos, y amerindios. Esto refleja una notable diversidad racial, genética y cultural (9). Países como Argentina, Brasil, Chile, Cuba, Uruguay y Venezuela tienen > 50% de ascendencias caucásicas y algunas regiones de estos países tienen más ascendencia caucásica que otros (99,112). En estos países con una alta ascendencia caucásica es donde más se ha reportado la presencia de EC (Tabla 4). Sin embargo, en países como Chile, Uruguay y Venezuela la prevalencia de EC es incierto. Brasil es el país donde se ha estudiado ampliamente la presencia de la enfermedad. Este país es un destino migratorio importante para caucásicos. Estos inmigrantes se encuentran principalmente en la región sur de Brasil y allí es donde se han reportado la mayoría de los casos de EC. En contraste, la región Nordeste de Brasil del Norte y tienen una gran influencia de las raíces amerindias y africanas, respectivamente, y en esas regiones la presencia de la enfermedad es menor (113). Aún más, la presencia de la enfermedad en los indios nativos y comunidades derivadas africanos de la región nordeste de Brasil es nulo (72,83) (Tabla 4).

El presente meta-análisis también demostró que los hispanos de Estados Unidos tienen un comportamiento diferente al de otros países. La prevalencia de la EC en los residentes hispanos de EE.UU. se estimó en 2.519 (1.686 mexicano-americanos y 833 de otros grupos hispanos). Sólo un paciente fue detectado por autoanticuerpos (tTG IgA e IgA EMA) y los otros dos pacientes fueron detectados por datos de la entrevista, pero ninguno de ellos fue mexicano-americanos (110). Por lo tanto, el resultado en el modelo estadístico podría explicarse por el tamaño de la muestra y por la baja prevalencia. Sin embargo, estos resultados son diferentes de los observados en la población mexicana (Tabla 1-2 y la Figura 2, 3, S1, S2). Por esta razón, es necesario realizar más estudios para comprender los posibles factores ambientales / o genéticos y que podrían explicar estas diferencias.

El fenómeno poliautoinmunidad es la presencia de dos o más EA en un paciente (114), nuestros resultados apoyan este concepto. La prevalencia estimada de EC en pacientes con diabetes tipo 1 fue de 4,6 a 8,7%. Este informe es similar a la notificada en otra población (115). Esta asociación entre EC y diabetes tipo 1 podría explicarse por la presencia de alelos de riesgo DQA1 \* 0501 y DQB1 \* 0201 (116). Por otro lado, la prevalencia estimada de EC en el grupo de pacientes con EA fue de 0,7% a 1%. Esta baja prevalencia se podría explicar por los pocos estudios incluidos en el modelo estadístico (72). Por lo tanto, es necesario realizar más estudios para estimar la prevalencia de la EC en pacientes con EA, porque la mayoría de los estudios reportan la asociación en reportes de casos o de en estudios con pequeño tamaño la muestra (Tabla 4).

La presencia de EC entre los miembros de la familia es alto (117). La presencia otra EA en los familiares de primer grado se conoce como autoinmunidad familiar, esta es una condición frecuente en pacientes con EC (118,119). La prevalencia de la EC en familiares de primer grado y segundo grado es del 10% y 5%, respectivamente (15). En nuestros resultados la prevalencia estimada de la EC en familiares de primer grado fue de 5,5 a 5,6%, mientras que la prevalencia estimada en la población con otras condiciones tales como población de riesgo fue 0,24% al 0,3% (Tabla 4). Este resultado podría explicarse por la heterogeneidad de la población de estudio y pequeño tamaño de muestra en otros estudios.

Los resultados de la población de Colombia pueden estar relacionados con las características de población de la zona central, donde hay una gran mezcla racial (120) y bajo consumo de gluten. Esta población todavía consume alimentos cultivados tales como papa, yuca y maíz (121). Los siete individuos con resultados positivos o débilmente positivos podían ser interpretados como falsos positivos, ya que la prueba confirmatoria con IgA EMA fue negativa. De hecho, también se ha informado que la prueba de IgA tTG puede tener falsos positivos principalmente en pacientes con enfermedades autoinmunes (13)

Durante la búsqueda, se encontró que varios estudios han reportado la presencia de HLA DQ2 y / o DQ8 en población LA con títulos altos de autoanticuerpos de EC (10,59,62,68,85,110–115). HLA DQ2.5 es común en la población LA y aproximadamente el 90% de la población amerindia lleva el haplotipo DQ8 (5,117,118).

## **10. Limitaciones del estudio**

En primer lugar, los criterios de diagnóstico y la detección para evaluar la presencia de EC han cambiado con el tiempo. Los autoanticuerpos evaluados previamente se consideran hoy en día obsoleto; Por lo tanto, varios estudios con un importante tamaño de la muestra se excluyeron del modelo estadístico. En segundo lugar, en algunos estudios la biopsia no se realizó en todos los individuos con autoanticuerpos positivos. Además, en algunos estudios la biopsia no se realizó en el duodeno o la interpretación histológica no se realizó con la respectiva clasificación. Por lo tanto, estos resultados no se incluyeron en el modelo estadístico para estimar la prevalencia de EC en pacientes con alteraciones histológicas intestinales. En tercer lugar, varios estudios utilizaron diferentes protocolos de ELISA para probar la presencia de tTG, o utilizaron diferentes diluciones IgA EMA. Por último, la presencia de la EC se estimó en población de alto riesgo, por lo tanto, la prevalencia podría ser sobreestimada.

## **11. Conclusión**

La EC en población LA es frecuente y se ha informado principalmente en la población y las regiones con ascendencia caucásica. Sin embargo, en algunas regiones con alta ascendencia caucásica como Uruguay la prevalencia es desconocida.

La baja prevalencia en otras regiones podría explicarse por la falta de conocimiento de la enfermedad por parte del servicio médico; el consumo reducido de gluten (que no implica una respuesta autoinmune); cambios en la cantidad y calidad de procesamiento de cereales; o la exposición en la infancia de agentes infecciosos que podrían perjudicar el desarrollo natural del sistema

inmune (hipótesis de la higiene) (130). Por lo tanto, los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad. El bajo consumo de gluten puede ser explicado por hábitos alimenticios culturales. En países de LA siguen consumiendo comida cultivada similar a la consumida en la época precolombina (121). Por lo tanto, sería interesante saber cuál es la prevalencia de la EC en los hispanos que emigran o viven en países con alta prevalencia de la enfermedad.

## **12. Impactos esperados**

**12.1 Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:** Los resultados de esta investigación permitirán conocer la prevalencia estimada de la enfermedad celiaca en Latinoamérica y en los diferentes grupos de pacientes en riesgo. Por otro lado, este trabajo pretende generar un artículo internacional, que permitan conocer a la comunidad científica y médica, los resultados de la investigación.

**12.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:** El trabajo contribuirá a la formación de recurso humano en la especialización de epidemiología, siendo objeto de tesis de grado de uno de los investigadores.

**12.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:** Los resultados obtenidos del estudio serán divulgados en forma oral y escrita entre la comunidad científica, a través de congresos y publicaciones en artículos.



## 13.2 Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Facultad de Medicina de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

#### EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

##### OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes como la que usted padece. Estos genes (ADN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes así como otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA en convenio con la Corporación Para Investigaciones Biológicas (CIB) y la Universidad del Rosario.

En algunos casos especiales, que nosotros individualizaremos, tomaremos una muestra **adicional** de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

**RESULTADOS:**

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera. Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante una reunión con usted y sus familiares. El impacto de estos resultados en el manejo o prevención de enfermedades como la usted o su familiar padecen, no será inmediato ni modificará directamente su situación.

**BENEFICIOS:**

No le garantizamos que su participación en el estudio lo beneficie a usted. No recibirá ninguna compensación por participar en este estudio. Usted no tendrá costos adicionales por su participación. Su decisión para tomar parte en este estudio es voluntaria. Usted tiene libertad de decidir si no quiere participar en él en cualquier momento. Si decide no participar, o parar en cualquier momento, esto no afectará su cuidado médico actual ni futuro, como habitualmente se ha venido realizando.

Para la finalidad del estudio es necesario conservar su muestra en un banco biológico, la cual será registrada en forma anónima y sólo se utilizará con fines diagnósticos. Por lo tanto, es importante que usted tenga en cuenta que ni usted ni su familia se beneficiarán directamente de estos estudios pero que indirectamente usted, su familia y otros individuos afectados podrían beneficiarse.

Si tiene preguntas ahora, tiene la libertad de hacerlas. Si tiene preguntas adicionales mas tarde sobre la investigación que se hará en sus muestras o necesita cualquier información adicional, usted puede comunicarse directamente con el:

**Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes -CREA**, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la **Universidad del Rosario**

Tel: (1)3499301/00

Carrera 24 N 63 C 69 Tercer Piso Facultad de Medicina CREA. Bogotá.

**AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_ identificado con el documento de identificación No: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto voluntariamente que se tome una muestra de \_\_\_\_\_, con el fin de analizar el ADN para identificar los genes y las sustancias del suero. Así mismo declaro que se me ha explicado la ausencia de riesgos mayores y el manejo que se le dará al material de la muestra.

Autorización para Almacenamiento de Muestras. (Marque Con Una X)

\_\_\_\_\_ Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio.

\_\_\_\_\_ Autorizo conservar de manera anónima la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, para que adelante nuevas pruebas, si fuese necesario, sin necesidad de tomar una nueva muestra, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación en inmunogenética específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: \_\_ No: \_\_

- En estudios de investigación en inmunogenética de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: \_\_ No: \_\_

- En estudios de investigación en inmunogenética colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo y aprobación de comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí: \_\_ No: \_\_

Firma: \_\_\_\_\_

### 13. 3. Prisma Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	5
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	9
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	12
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	12
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	12
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	12
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	13

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	13
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	13
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	14
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	15
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	15

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	15
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	15
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	18, Figure 2
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	19, Table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	19, Table 1
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Table 1
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Figure 3

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Figure 4
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Anexos
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	34
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	36
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	37
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	n/a

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

### 13.4 TABLAS SUPLEMENTARIAS

**Tabla 1S: Estudios con falta de ajuste para el modelo final.**

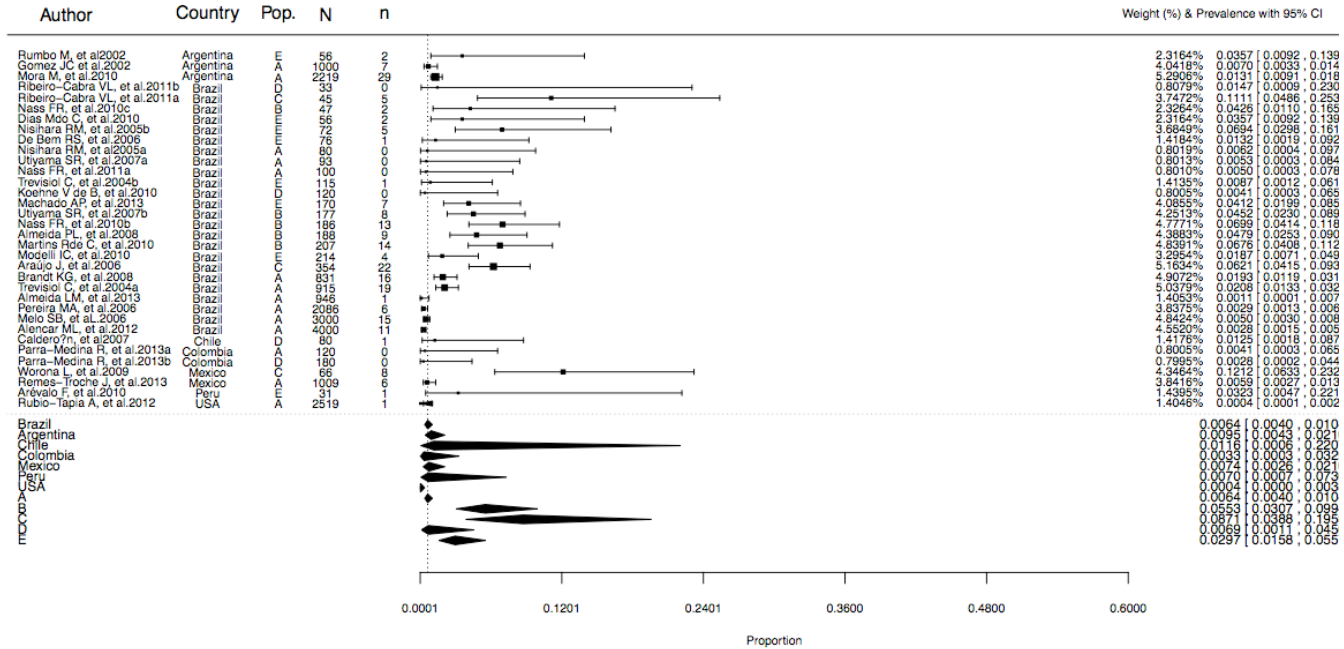
Autor	País	Población	Tamaño de muestra	Autoanticuerpos positivos	prop
Brandt KG, <i>et al.</i> 2008	Brasil	A	831	16	1.925391
Trevisiol C, <i>et al.</i> 2004a	Brasil	A	915	19	2,076503

**Tabla 2S: Estudios con falta de ajuste para el modelo final.**

Autor	País	Población	Tamaño de muestra	Autoanticuerpos positivos	prop
Sugai E, <i>et al.</i> 2010b	Argentina	E	161	63	39,130435
Trevisiol C, <i>et al.</i> 2004b	Brasil	A	915	19	2,076503

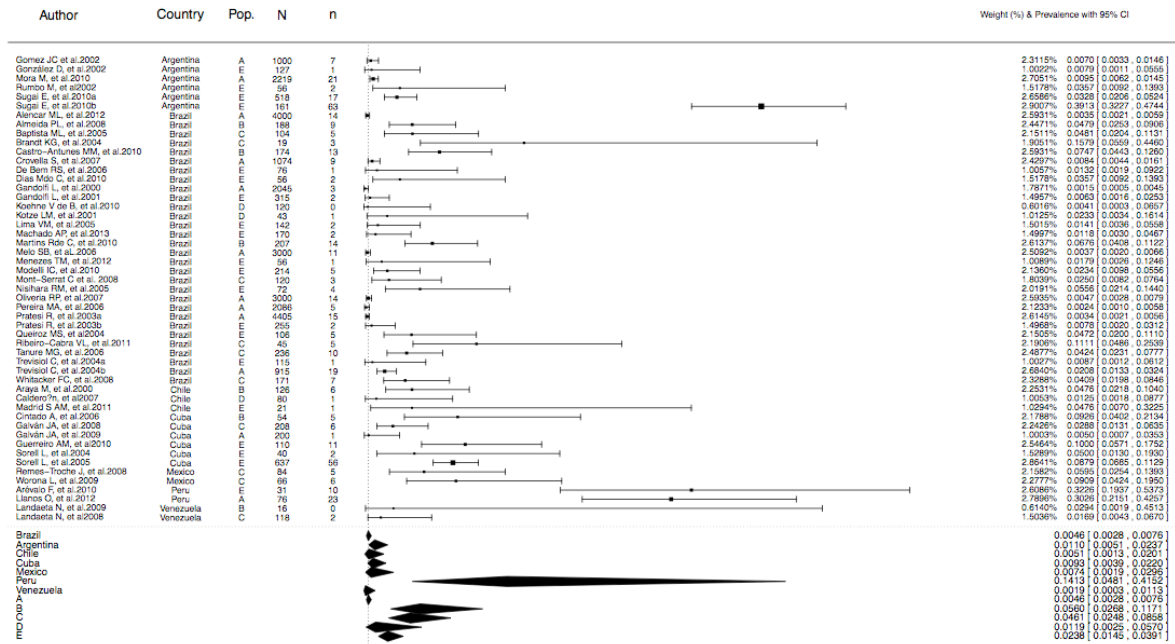
### 13.5 FIGURAS SUPLEMENTARIAS

**Figure 1S. Diagrama de bosques (Forest plot). Prevalencia de la enfermedad para cada población en el primer modelo**



A: Controles sanos; B: Familiares de primer grado de pacientes con EC; C: pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras enfermedades autoinmunes; E: pacientes con otra enfermedad.

**Figura 2S. Diagrama de bosques (Forest plot). Prevalencia de la enfermedad para cada población en el primer modelo**



A: Controles sanos; B: Familiares de primer grado de pacientes con EC; C: pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras enfermedades autoinmunes; E: pacientes con otra enfermedad.

Figura 3S. Prueba de embudo (Funnel plot) para el primer modelo

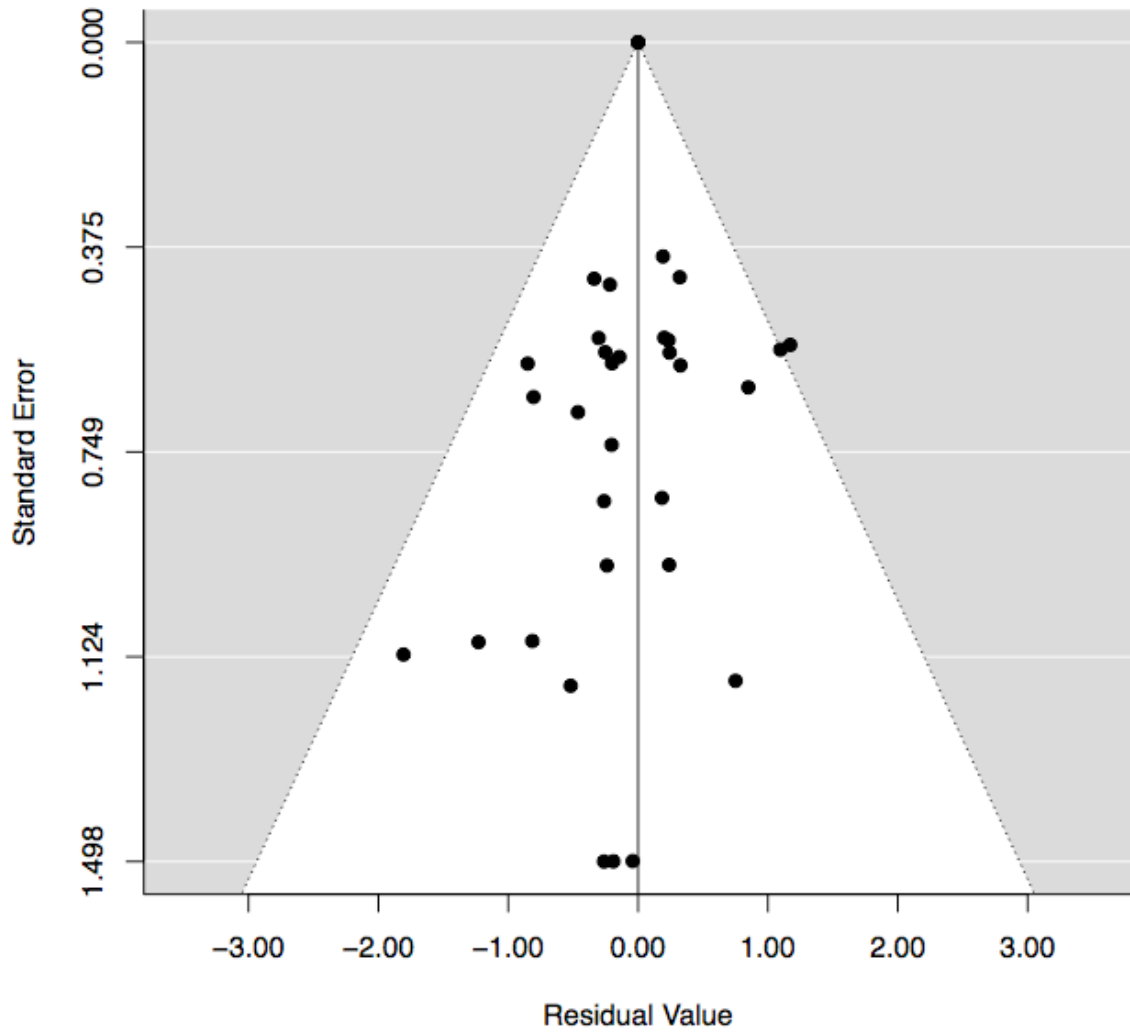
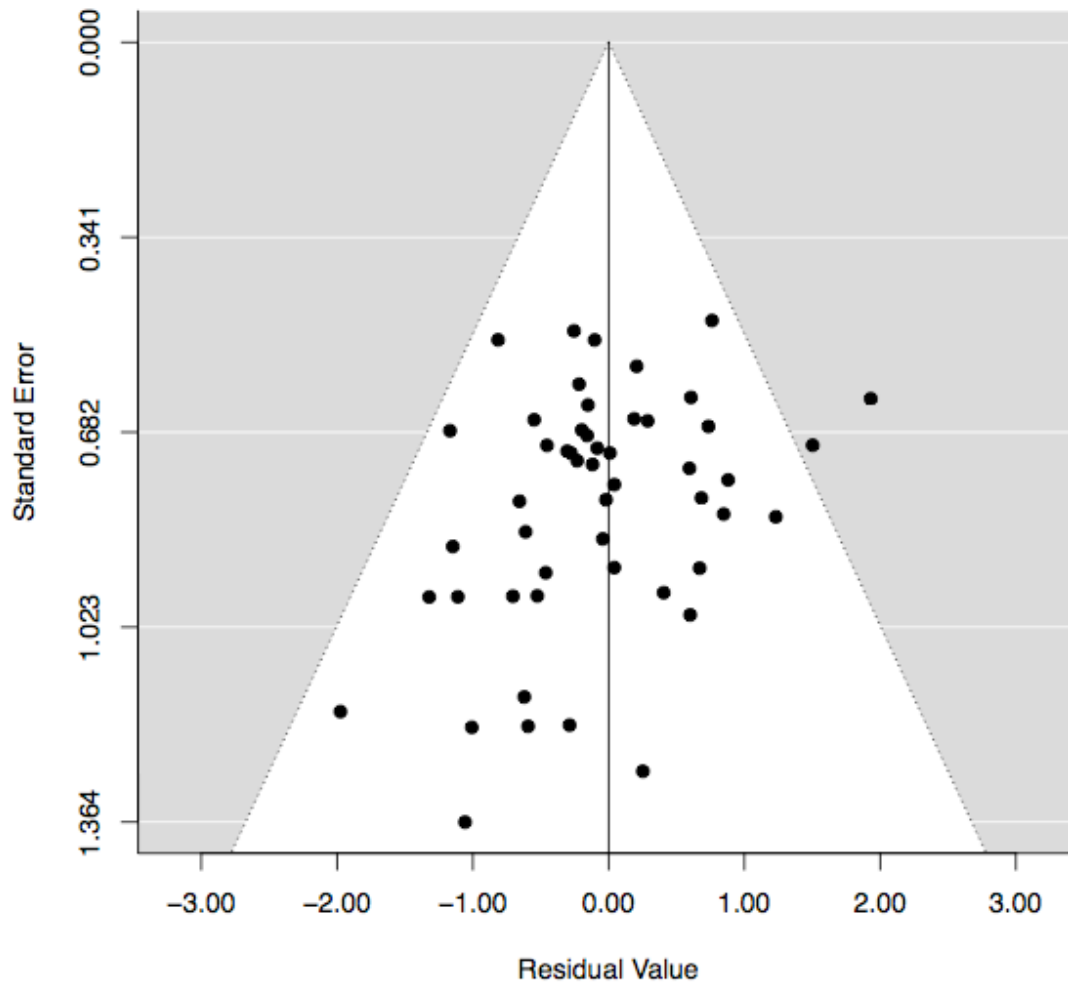


Figure 4S. Prueba de embudo (Funnel plot) para el Segundo modelo



## 10. Bibliografía

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* BioMed Central Ltd; 2012 Jan;10(1):13.
2. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 14;18(42):6036–59.
3. Kratzer W, Kibele M, Akinli A, Porzner M, Boehm BO, Koenig W, et al. Prevalence of celiac disease in Germany: A prospective follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2013 May 7;19(17):2612–20.
4. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Oct;53(4):429–34.
5. Brar P, Lee AR, Lewis SK, Bhagat G, Green PHR. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci.* 2006 May;51(5):1012–5.
6. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001/09/25 ed. 2001;96(9):2700–4.
7. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol.* 2008/04/22 ed. 2008;45(1):69–72.
8. González Burchard E, Borrell LN, Choudhry S, Naqvi M, Tsai H-J, Rodriguez-Santana JR, et al. Latino populations: a unique opportunity for the study of race, genetics, and social environment in epidemiological research. *Am J Public Health.* 2005 Dec;95(12):2161–8.
9. Risch N, Choudhry S, Via M, Basu A, Sebro R, Eng C, et al. Ancestry-related assortative mating in Latino populations. *Genome Biol.* 2009 Jan;10(11):R132.
10. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jul;59 Suppl 1:S7–9.
11. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(3):636–51.

12. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011 Aug;30(4):219–31.
13. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2419–26.
14. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
15. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121–6.
16. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. Elsevier Inc.; 2010 Aug;123(8):691–3.
17. Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterol Res Pract*. 2012 Jan;2012:637187.
18. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):S38–S46.
19. Zintzaras E, Gemenis AE. Performance of Antibodies against Tissue Transglutaminase for the Diagnosis of Celiac Disease : Meta-Analysis. 2005;187–92.
20. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips a, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136–60.
21. Bizzaro N, Tampoia M, Villalta D, Platzgummer S, Liguori M, Tozzoli R, et al. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal*. 2006 Jan;20(5):184–9.
22. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010 Feb;159(2):217–23.
23. Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R. IgG anti-transglutaminase autoantibodies in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1133.
24. Tonutti E, Visentini D, Picerno A, Bizzaro N, Villalta D, Tozzoli R, et al. Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-

- gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Lab Anal.* 2009 Jan;23(3):165–71.
25. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43 Suppl 4:S385–95.
  26. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1746–53.
  27. Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 May;48(5):559–65.
  28. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res.* 2009 Jan;57:235–85.
  29. Stan C. CODEX STANDARD FOR FOODS FOR SPECIAL DIETARY USE FOR PERSONS. 2008;3–5.
  30. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):160–6.
  31. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;23(6):473–80.
  32. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jul 15;29(12):1299–308.
  33. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315–24.
  34. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271–7.
  35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised

- version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554–8.
36. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):e1–34.
  37. Group OL of EW. “The Oxford 2011 levels of evidence.” Oxford Cent Evidence-Based Med. 2011;
  38. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw*. 2010;36(3):1–48.
  39. Machado AP de SL, Silva LR, Zausner B, Oliveira J de A, Diniz DR, de Oliveira J. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. *J Reprod Med*. 2013;58(1-2):61–6.
  40. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2700–4.
  41. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002/11/12 ed. 2002;97(11):2785–90.
  42. González D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int*. 2002;71(2):141–4.
  43. Rumbo M, Chirido FG, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R. Evaluation of coeliac disease serological markers in Down syndrome patients. *Dig Liver Dis*. 2002;34(2):116–21.
  44. Mora M, Litwin N, Toca M del C, Azcona MI, Solís Neffa R, Ortiz G, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica en cinco distritos urbanos de Argentina. *Rev argent salud publica*. 2010;1(4):26–31.
  45. Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A, et al. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2006;55(3):201–7.
  46. Begué C, Beratarrechea AG, Varela E, Piccioni HL, Rodota L, Castro ME, et al. Enfermedad celíaca : prevalencia del diagnóstico en un hospital de comunidad. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010;40(4):317–22.

47. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 7;16(25):3144–52.
48. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):689–92.
49. Gandolfi L, Catassi C, Garcia S, Modelli IC, Campos Jr. D, Pratesi R. Antiendomysial antibody test reliability in children with frequent diarrhea and malnutrition: is it celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(4):483–7.
50. Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, Zeni MP, de Sena MG, Amarante HM. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives. *Arq Gastroenterol*. 2001;38(2):94–103.
51. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(7):747–50.
52. Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2B):330–4.
53. Brandt KG, Silva GAP, Antunes MMC. Celiac disease in a group of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 48: 823–827.
54. Queiroz MS, Nery M, Cancado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(1):55–60.
55. Trevisiol C, Brandt KG, Silva GA, Crovella S, Ventura A. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in north-eastern Brasil (Recife, Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):214–5.
56. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nisihara, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(5):621–4.
57. Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(3):153–6.
58. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5):373–6.

59. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):155–9.
60. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damiao AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12(40):6546–50.
61. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvao LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):1020–5.
62. De Bem RS, Da Ro Sa Utiyama SR, Nisihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER, et al. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):1016–9.
63. Araújo J, Pontes Da Silva GA, De Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):210–4.
64. Crovella S, Brandao L, Guimaraes R, Filho JL, Arraes LC, Ventura A, et al. Speeding up coeliac disease diagnosis in the developing countries. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):900–2.
65. Nisihara RM, Skare TL, Silva MB. Rheumatoid Arthritis and anti-endomysial antibodies. *Acta Reum Port.* 2007;32(2):163–7.
66. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto J a, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;19(1):43–9.
67. Utiyama SR da R, Nass FR, Kotze LM da S, Nisihara RM, Ambrosio AR, Messias-Reason IT de. [Serological screening of relatives of celiac disease patients: antiendomysium antibodies, anti-tissue transglutaminase or both?]. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):156–61.
68. Whitacker FCF, Hessel G, Lemos-Marini SH V, Paulino MFVM, Minicucci WJ, Guerra-Júnior G. Prevalence and clinical aspects when it comes to the association between type 1 diabetes mellitus (DM1) and celiac disease. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;635–41.
69. Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RMR, Kupfer R. Diabetes and autoimmune diseases: prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;1461–5.

70. Brandt KG, Silva GAP da. Seroprevalence of celiac disease at a general pediatric outpatient clinic. *Arq Gastroenterol* 2008;239–42.
71. Koehne Vde B, Bahia M, Lanna CC, Pinto MR, Bambirra EA, Cunha AS. Prevalence of serological markers for celiac disease (IgA and IgG class antigliadin antibodies and IgA class antiendomysium antibodies) in patients with autoimmune rheumatologic diseases in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):250–6.
72. Utiyama SR, Ribas JL, Nisihara RM, Kotze LM, de Messias-Reason IJ. Celiac disease in native Indians from Brazil: A clinical and epidemiological survey. *N Am J Med Sci.* 2010;2(3):138–42.
73. Martins Rde C, Gandolfi L, Modelli IC, Almeida RC, Castro LC, Pratesi R. Serologic screening and genetic testing among brazilian patients with celiac disease and their first degree relatives. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):257–62.
74. Dias MDCS, De Castro LCG, Gandolfi L, De Almeida RC, Córdoba MS, Pratesi R. Screening for celiac disease among patients with Turner syndrome in Brasília, DF, Midwest region of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):246–9.
75. Modelli IC, Gandolfi L, Almeida RC de, Araújo GMAC, Picanço M de A, Pratesi R. Serological screening for celiac disease in symptomatic 12 to 36 month-old children. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):61–5.
76. Castro-Antunes MM, Magalhaes R, Nobre JM, Duarte BP, Silva GA. Celiac disease in first-degree relatives of patients. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(4):331–6.
77. Nass FR, Kotze LMDS, Nisihara RM, De Messias-Reason IJ, Ramos Da Rosa Utiyama S. Serological and clinical follow-up of relatives of celiac disease patients from Southern Brazil. *Digestion.* 2010;83(1-2):89–95.
78. Ribeiro-Cabral VL, da-Silva-Patricio FR, Ambrogini-Junior O, Jankiel-Miszputen S. Anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA and IgG) in both Crohn's disease and autoimmune diabetes. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;453–7.
79. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR. Autoantibodies for gastrointestinal organ-specific autoimmune diseases in rheumatoid arthritis patients and their relatives. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):99–102.
80. Nisihara R, Utiyama SR, Azevedo PM, Skare TL. Celiac disease screening in patients with scleroderma. *Arq Gastroenterol.* 2011;48(2):163–4.

81. Andretta MA, Vieira TD, Nishiara R, Skare TL. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):551–4.
82. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado L, Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZ de A, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2012 Sep;67(9):1013–8.
83. Almeida RC, Gandolfi L, De Nazare Klautau-Guimaraes M, Ferrari I, Sousa SM, Abe-Sandes K, et al. Does celiac disease occur in Afro-derived Brazilian populations? *Am J Hum Biol.* 2012;24(5):710–2.
84. Menezes TM, Motta ME. Celiac disease prevalence in children and adolescents with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2012/10/25 ed. 2012;88(5):439–42.
85. Almeida LM, Castro LC, Uenishi RH, de Almeida FC, Fritsch PM, Gandolfi L, et al. Decreased prevalence of celiac disease among Brazilian elderly. *World J Gastroenterol.* 2013;19(12):1930–5.
86. Skare T, Nishihara RM, Utiyama SRR. Is it worth investigating coeliac disease in patients with rheumatic disorders? *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):217–8.
87. Araya M, Mondragón a, Pérez-Bravo F, Roessler JL, Alarcón T, Rios G, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Oct;31(4):381–6.
88. Calderon HP, Valdes AP, Zemelman D V, Poniachik TJ, Hurtado HC, Garmendia MM, et al. [Frequency of celiac disease among patients with psoriasis]. *Rev Med Chil.* 2007;135(10):1296–303.
89. Madrid SA, Diaz SM, Hurtado HC, Aguilera OL, Mena UB. [Silent celiac disease among 21 patients with cryptogenic epilepsy]. *Rev Med Chil.* 2011;139(5):587–91.
90. Sorell L, Garrote JA, Galvan JA, Velazco C, Edrosa CR, Arranz E. Celiac disease diagnosis in patients with giardiasis: high value of antitransglutaminase antibodies. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1330–2.
91. Castañeda C, Alvarez Fumero R, Sorell L, Galván JA CF. Screening for celiac disease in risk groups in Cuba. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:S211–2.
92. Sorell L, Galván JA AB. Screening of celiac disease in Cuba. *The Global Village of Coeliac Disease Perspectives on Coeliac Disease.* 2005. p. 131–5.

93. Galván JA, Castañeda C, Rodríguez EA, Alvarez R, Turcaz N, Novoa LI, et al. Screening for celiac disease in a healthy Cubans children cohort from Pinar del Río province. 2005;11:5–7.
94. Sanchez JC, Cabrera-Rode E, Sorell L, Galvan JA, Hernandez A, Molina G, et al. Celiac disease associated antibodies in persons with latent autoimmune diabetes of adult and type 2 diabetes. *Autoimmunity*. 2007;40(2):103–7.
95. Santana-Porbén S, Castellanos-Fernández M (2009) Malnutrition in adults with gastrointestinal disorders: A new reservoir of celiac disease? *Rev Gastroenterol Mex*. 74: 202–211.
96. Santana-Porbén S, Castellanos-Fernández M. Malnutrition in adults with gastrointestinal disorders: A new reservoir of celiac disease? La desnutrición en adultos con Trastor gastrointestinales ¿un nuevo Reserv la Enferm celíaca? 2009;74(3):202–11.
97. Galvan JA, Lemos G, Fernandez de Cossio ME, Ruenes C, Martinez Y, Tejeda Y, et al. Silent celiac disease in a cohort of healthy adults. *Autoimmunity*. 2009;42(8):705–8.
98. Guerreiro Hernández AM, Villaescusa Blanco R, Morera Barrios LM, Alonso Valle M, Martínez Cardet L, Junco González Y. Detección de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa en pacientes con clínica sugestiva de enfermedad celíaca. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2010;28–32.
99. Cintado A, Sorell L, Galván JA, Martínez L, Castañeda C, Fragoso T, et al. HLA DQA1\*0501 and DQB1\*02 in Cuban celiac patients. *Hum Immunol*. 2006;67(8):639–42.
100. Sarmiento L, Galvan JA, Cabrera-Rode E, Aira L, Correa C, Sariego S, et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol*. 2012 Jul;84(7):1049–53.
101. Madrazo de la Garza JA, Santiago -Lomelí M M-AJ et al. Prevalence of serum IgA anti-transglutaminase antibodies(anti-tTG) in an open population in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71 (suppl 118–9).
102. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):697–700.
103. Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodríguez-Vallejo F, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican Mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):460–5.

104. Worona L, Coyote N VP. Prevalencia de la enfermedad celiaca en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I del Hospital Infantil de México. *Rev Mex Gastroenterol.* 2009;74:67.
105. Remes-Troche JM, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(2):283–4.
106. Arevalo F, Roe E, Arias-Stella-Castillo J, Cardenas J, Montes P, Monge E. Low serological positivity in patients with histology compatible with celiac disease in Peru. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(6):372–5.
107. Llanos O, Matzumura M, Tagle M, Huerta-Mercado J, Cedron H, Scavino J, et al. [Celiac disease: descriptive study at the Anglo American clinic]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012/10/02 ed. 2012;32(2):134–40.
108. Landaeta N, Fernandez L. Enfermedad Celiaca en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 1. *Gen.* 2008;62(2):96–9.
109. Landaeta N, Rodríguez M, Fernandez A, Padrón D, Arredondo C. Screening para enfermedad celiaca en familiares de primer grado de niños celíacos. 2009;108–10.
110. Rubio-Tapia C A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray J a, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am J Gastroenterol.*; 2012 Jul 31;(February):1–7.
111. Kang JY, Kang AHY, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):226–45.
112. Sans M. Admixture studies in Latin America: from the 20th to the 21st century. *Hum Biol.* 2000 Feb;72(1):155–77.
113. Pena SDJ, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy F de SG, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One.* 2011 Jan;6(2):e17063.
114. Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, García-Carrasco M. The autoimmune tautology: from polyautoimmunity and familial autoimmunity to the autoimmune genes. *Autoimmune Dis.* 2012 Jan;2012:297193.
115. Bybrant MC, Örtqvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jan;49(1):52–8.
116. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Apr 16;360(16):1646–54.

117. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002 May;50(5):624–8.
118. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013 Jan;11:73.
119. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun*. 2008 Sep;31(2):160–5.
120. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra M V, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet*. 2008 Mar;4(3):e1000037.
121. Bourges H, Bengoa J, O'Donnell A. *Historias de la Nutrición en América Latina*. Soc Latinoam Nutr. 2009;
122. Palavecino EA, Mota AH, Awad J, Derosa S, Herrera M, Chertkoff L, et al. HLA and celiac disease in Argentina: involvement of the DQ subregion. *Dis Markers*. 1990;8(1):5–10.
123. Herrera M, Theiler G, Augustovski F, Chertkoff L, Fainboim L, DeRosa S, et al. Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of Latin American Caucasian origin. *Tissue Antigens*. 1994;43(2):83–7.
124. Silva EM, Fernandes MI, Galvao LC, Sawamura R, Donadi EA. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(4):391–4.
125. Pérez-Bravo F, Araya M, Mondragón a, Ríos G, Alarcón T, Roessler JL, et al. Genetic differences in HLA-DQA1\* and DQB1\* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol*. 1999 Mar;60(3):262–7.
126. Poggio Favotto RC, Mimbacas AB, Crispino B, Jasinski C, Cardoso H. Alelos HLA-DQB1 y DRB1 asociados con la enfermedad celíaca en pacientes hospitalarios Association between. *Rev med Urug*. 2001;17(2):107–13.
127. Landaeta N, Fernández-Mestre M, Rodríguez M, Padrón D, Medina M, Layrisse Z. Polimorfismo HLA-DQ en pacientes pediátricos con enfermedad Celíaca. *Gen*. 2008;62(2):92–5.
128. Layrisse Z, Guedez Y, Domínguez E, Paz N, Montagnani S, Matos M, et al. Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range. *Hum Immunol*. 2001 Sep;62(9):992–1000.

129. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res.* 2011 Jan;39(Database issue):D913–9.
130. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala A-M, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med.* 2008 Jan;40(3):223–31.