



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO ORIGINAL

Marcadores serológicos de hepatopatías virales y autoinmunes en pacientes celíacos atendidos en el Instituto de Gastroenterología

Serologic markers of viral and autoimmune liver diseases in celiac patients treated at the Institute of Gastroenterology

Deyanira La Rosa Hernández^{1*}, Lianelys Del Valle Rivera², Mailín Crespo Venega², Cira Virgen Rodríguez Pelier², Alexey Vega Sánchez¹

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

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

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

Cómo citar este artículo

La Rosa Hernández D, Del Valle Rivera L, Crespo Venega M, Rodríguez Pelier CV, Vega Sánchez A. Marcadores serológicos de hepatopatías virales y autoinmunes en pacientes celíacos atendidos en el Instituto de Gastroenterología. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado]; 17(5):669-680. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2124>

Recibido: 26 de septiembre del 2017.

Aprobado: 30 de marzo del 2018.

RESUMEN

Introducción: El espectro del compromiso hepático en la enfermedad celíaca es muy amplio e incluye hepatopatías virales y autoinmunes.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento de los marcadores serológicos de hepatopatías virales y autoinmunes en pacientes celíacos adultos atendidos en el Instituto de Gastroenterología.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en el período comprendido entre marzo de 2016 y marzo 2017 en 43 pacientes adultos celíacos atendidos en el Instituto de Gastroenterología de La Habana. A todos, previo consentimiento informado se les realizaron estudios bioquímicos

y serológicos para identificar infección por virus de hepatitis B, C y respuesta inmune humoral frente a autoanticuerpos hepáticos y sistémicos. Para el análisis estadístico se emplearon distribuciones de frecuencia y para la comparación entre los grupos se utilizó la probabilidad exacta de Fisher. Se consideró significativo una $p < 0,05$.

Resultados: El 58,1% de los pacientes presentó hipofosfatemia y 14% hipertransaminasemia, sin coincidencias entre los casos registrados. El 100% de los celíacos fue negativo para el virus de hepatitis C. La positividad de autoanticuerpos

ABSTRACT

Introduction: The spectrum of hepatic involvement in celiac disease is very broad and includes viral and autoimmune hepatopathies.

Objective: To characterize the behavior of serologic markers of viral and autoimmune hepatopathies in adult celiac patients treated at the Institute of Gastroenterology.

Materials and Methods: A cross-sectional observational study was conducted in 43 adult celiac patients treated at the Institute of Gastroenterology of Havana from March 2016 to March 2017. Prior informed consent, biochemical and serologic studies were carried out in all cases, in order to identify hepatitis B and C virus infections and humoral immune response to liver and systemic autoantibodies. Frequency distributions were used for statistical analysis, and Fisher's exact test was used for the comparison between groups.

Results: 58.1% of the patients presented

hepáticos se registró entre 2,3% y 14% de los pacientes evaluados. Existió asociación significativa entre hipertransaminasemia y la presencia de anticuerpos séricos contra la transglutaminasa tisular.

Conclusiones: La expresión de marcadores de autoinmunidad hepática en los pacientes celíacos evaluados es frecuente, no así la presencia de marcadores de hepatopatías virales.

Palabras claves: Enfermedad celíaca, hipertransaminasemia, hepatitis viral, enfermedad hepática autoinmune.

hypophosphatasemia and hypertransaminasemia in 14%, with no coincidence between the cases recorded. The 100% of the celiac patients were negative for hepatitis C virus. The positivity of liver autoantibodies was recorded between 2,3% and 14% of the patients evaluated. There was a significant association between hypertransaminasemia and the presence of serum antibodies against tissue transglutaminase.

Conclusions: The expression markers of liver autoimmunity in celiac patients was frequent, but not the presence of markers of viral hepatopathy.

Keywords: celiac disease, hypertransaminasemia, viral hepatitis, autoimmune liver disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Celíaca (EC) es definida actualmente como una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos de respuesta inmune, y que se desencadena por la exposición al gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente predispuestos.⁽¹⁾

La prevalencia de enfermedades autoinmunes es tres veces más frecuente en pacientes con EC comparado con la población general. Desde hace más de 25 años se reporta que entre 15 y 30% de los pacientes celíacos adultos presentan otra enfermedad autoinmune.⁽²⁾ La EC por sí misma puede causar alteraciones hepáticas, pero también puede modificar el curso clínico de las enfermedades hepáticas crónicas cuando estas coexisten con la EC. El espectro del compromiso hepático en la EC es muy amplio e incluye hepatitis reactiva inespecífica, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, hígado graso no alcohólico y enfermedad relacionada al virus C y B.⁽³⁾

La EC cursa con aumento de la permeabilidad intestinal, lo que podría aumentar el paso de toxinas, antígenos, citoquinas y/o autoanticuerpos a la circulación portal y desempeñar algún papel en el daño hepático.⁽⁴⁾

La hipertransaminasemia aislada puede ser la única manifestación de una EC asintomática y por otra parte cerca de 40% de los pacientes celíacos adultos puede presentar hipertransaminasemia al momento del diagnóstico.⁽⁵⁾ En ocasiones,

puede ser la única o la primera manifestación de la enfermedad. Asimismo, se ha observado una disminución de las transaminasas tras la dieta libre de gluten (DLG).⁽⁶⁾ Después del estudio de Hagander y cols. en el que, en 1977, se describe por primera vez la elevación de las transaminasas en 55% de 74 pacientes adultos con EC no tratada, han sido publicados numerosos estudios que ponen de manifiesto prevalencias similares tanto en adultos como en pacientes de edad pediátrica.⁽⁷⁾ Un resultado común en todos los estudios es la normalización de las transaminasas en 95% de los pacientes en el primer año de dieta sin gluten. La normalización de los valores de transaminasas suele ocurrir, en la mayoría de los casos (80%), en los primeros 6 meses después de la introducción de la dieta sin gluten y en casi todos (95%) en los primeros 12 meses, lo que indica la necesidad de descartar otras causas de daño hepático en aquellos pacientes con elevación persistente de las transaminasas y que cumplen correctamente con la dieta.^(5,6,7)

Describir cómo se comportan las transaminasas y la presencia de marcadores serológicos de hepatopatías virales y autoinmunes en pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca nos permitirá una mejor caracterización de los pacientes, que influirá en el diseño de estrategias futuras de protocolos de atención y seguimiento, así como a un diagnóstico precoz de afecciones hepáticas que pudieran estar asociadas.

OBJETIVO

Caracterizar el comportamiento de marcadores serológicos de hepatopatías virales y autoinmunes en pacientes celíacos adultos atendidos en el Instituto de Gastroenterología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en el Instituto de Gastroenterología de La Habana, Cuba, en el período comprendido de marzo de 2016 a marzo 2017.

La muestra objeto de estudio quedó conformada por 43 adultos celíacos registrados en la consulta especializada de Intestino delgado y Enfermedades malaabsortivas de dicho centro. El diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó de acuerdo con los criterios de Oslo.⁽⁸⁾ Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad inmunosupresora o bajo tratamiento inmunomodulador.

A todos, previo consentimiento informado, se les realizó estudios bioquímicos y serológicos para la determinación de marcadores virales y autoinmunes de hepatopatías. Las variables estudiadas fueron:

Grupos de edades: según años cumplidos

Sexo: según sexo biológico

Fosfatasa alcalina: Según valores en suero fue agrupada por categorías de Hipofosfatemia <100 U/L, Normal 100-290 U/L, Hiperfosfatemia >290 U/L.

Alanino-aminotransferasa (ALAT): De acuerdo con los valores en suero se agrupó en dos categorías: Normal 0-49 UI/L, Hipertransaminasemia >49 UI/L.

Aspartato-aminotransferasa (ASAT): De acuerdo con los valores en suero se agrupó en dos categorías: Normal 0-46 UI/L, Hipertransaminasemia >46 UI/L.

Las determinaciones serológicas para virus de hepatitis B y C fueron realizadas, utilizando los KIT comercializados por TECNOSUMA tipo ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay):

UMELISA® HBsAg PLUS (SUMA, CIE) para la detección de antígenos de superficie de hepatitis B (AgsHB) en suero, que se clasificó en: Negativo / Positivo.

UMELISA® HCV (SUMA, CIE) para la detección de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (Anti HCV), que se clasificó en: Negativo / Positivo.

ATG: Determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Se utilizó la prueba rápida HeberFast Line. Test inmunocromatográfico para la detección de anticuerpos IgG e IgA contra la transglutaminasa sérica producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spiritus. La variable se expresó como Positivo o Negativo.

ANCA: Según presencia o no de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, realizado mediante ensayo inmunoenzimático indirecto comercial ANCA combi por ELISA (ORG-530). La variable se expresó como Positivo o Negativo.

AMA-M2: Según presencia de anticuerpos antimitocondriales, realizados mediante ensayo inmunoenzimático indirecto comercial ELISA (ORG-516). La variable se expresó como Positivo o Negativo.

LKM1: Según presencia de anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón tipo 1, realizados mediante ensayo inmunoenzimático indirecto comercial ELISA (ORG-516). La variable se expresó como Positivo o Negativo.

ANA: Según visualización o no de anticuerpos antinucleares, realizados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cortes de hígado de rata. La variable se expresó como Positivo: Fluorescencia visible, Negativo: No fluorescencia visible.

ASMA: Según visualización o no de anticuerpos contra músculo liso, realizados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cortes de riñón de rata. La variable se expresó como Positivo: Cuando en la muestra del paciente diluida a 1/40 se observó fluorescencia de las células mesangiales glomerulares renales, Negativo: No fluorescencia.

La metodología para estas determinaciones se realizó según las técnicas y procedimientos establecidos en el Servicio de Laboratorio Clínico de la institución.

La información se obtuvo mediante interrogatorio realizado en consulta médica. Los datos fueron recogidos en un cuaderno de

recolección. Estos datos fueron introducidos en una base de datos en formato Excel y procesados en el software SPSS 21.0.

Para el análisis estadístico, las variables cualitativas se tabularon mediante frecuencias absolutas y relativas; para las variables cuantitativas se emplearon medidas de dispersión y de tendencia central. Se usó el test de la probabilidad exacta de Fisher. La presentación de los resultados se realizó en forma de tablas y gráficos.

La investigación fue conducida de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de Investigaciones, la Declaración de Helsinki en su versión de 2008.⁽⁹⁾

RESULTADOS

La muestra objeto de estudio quedó conformada por 43 pacientes en edades entre 19 y 81 años, con un predominio del sexo femenino y del rango

de edad comprendido entre 40 a 69 años. (Figura).

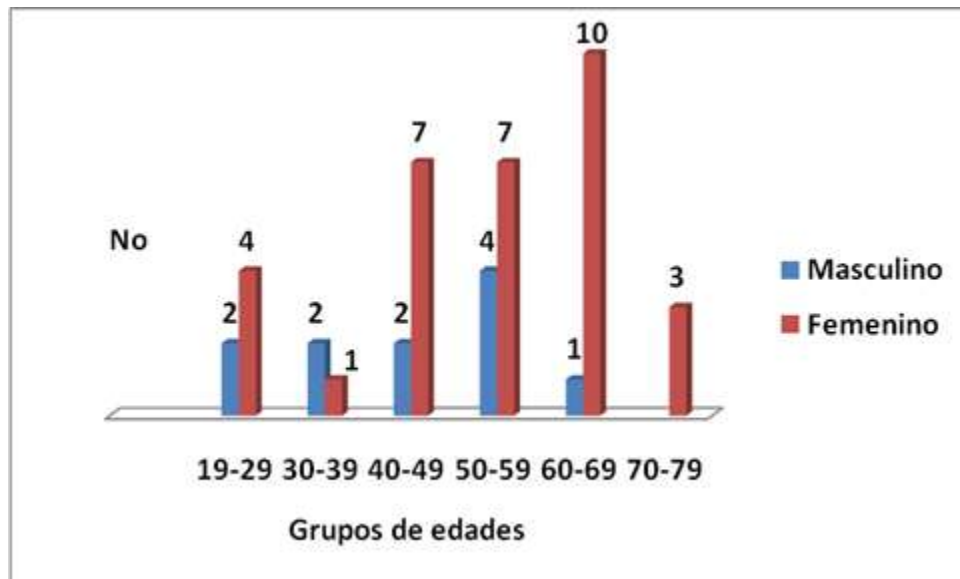


Figura. Pacientes según sexo y grupos de edades

El estudio de las pruebas funcionales hepáticas mostró que más de la mitad de los pacientes presentaron trastornos de la fosfatasa alcalina con un predominio de las cifras por debajo de los valores de referencia para 58,1%. Solo un

paciente presentó hiperfosfatemia. La hipertransaminasemia constituyó un problema de salud en 14% de los casos. No se reportaron coincidencias en los trastornos reportados para la fosfatasa y transaminasas. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes celíacos según pruebas funcionales hepáticas

Variables Media ±SD (unidad)	Categoría	No.	%
Fosfatasa Alcalina 109,03 ± 67,5 mmol/l	Hiperfosfatemia	1	2,33
	Normal	17	39,5
	Hipofosfatemia	25	58,1
	Total	43	100
Transaminasas 29,16±23,6 mmol/l	Hipertransaminasemia	6	14
	Normal	37	86
	Total	43	100

Las determinaciones serológicas para marcadores de hepatitis virales permitieron encontrar escasa presencia de antígeno de superficie de hepatitis B (AgsHB), solo un 1

paciente en valor absoluto equivalente a 2,3% presentó AgsHB positivo, no se registró presencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (Anti VHC). (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación del edema macular según tracción y tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

Marcadores virales	Positivos		Negativos	
	No.	%	No.	%
AgsHB	1	2,3	42	97,6
VHC	0	0	43	100

Se constató elevada positividad para autoanticuerpos antinucleares (18/43) con predominio en el sexo femenino para 43,7%. Cerca de 12% de los pacientes fueron positivos al ANCA con diferencias significativas en su distribución en cuanto al sexo. La positividad de autoanticuerpos órgano específicos como LKM1, ASMA y AMA-M2 evidencia posibilidad de

enfermedades hepáticas autoinmunes en la población estudiada con una frecuencia de distribución entre 2,3 y 14% de los pacientes evaluados. A pesar de que todos los pacientes declararon no consumo de alimentos con gluten, la positividad frente al ATG no fue infrecuente para 14%. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes celíacos según autoanticuerpos y sexo

Autoanticuerpos	Masculino		Femenino	
	No.	%	No.	%
ANA+	4	36,3	14	43,7
ANCA+	4	36,3	1	3,1
AMA M2+	-	-	3	9,3
LKM 1+	1	9	-	-
ASMA+	1	9	5	15,6
ATG+	3	27,2	3	9,3
Total	13	30,2%	26	60,4%

La mayoría de los pacientes con hipertransaminasemia no presentó positividad de autoanticuerpos hepáticos, se registraron diferencias significativas para la presencia de autoanticuerpos LKM1 y se detectó el único caso

positivo en el grupo con transaminasas elevadas. El autoanticuerpo órgano-específico hepático más expresado fue el ASMA (6/43). Todos los pacientes AMA-M2 positivos tenían transaminasas normales (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre autoanticuerpos y transaminasas en pacientes celíacos

Autoanticuerpos		Transaminasas		p	Probabilidad exacta de Fisher
		Normal	Elevada		
ASMA	Negativo	33	4	0.339	0.3793
	Positivo	4	2		
LKM1	Negativo	37	5	0.012	0.2791
	Positivo	0	1		
AMA-M2	Negativo	34	6	0.140	>0.9999999
	Positivo	3	0		

Los anticuerpos séricos contra la transglutaminasa tisular predominaron en los pacientes con cifras elevadas de transaminasas,

como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 5) con una alta significación estadística ($p < 0,0001$).

Tabla 5. Relación entre aminotransferasas y ATG en pacientes celíacos

ATG	ALAT		ASAT	
	Normal	Alta	Normal	Alta
Negativo	37	0	37	0
Positivo	1	5	0	6
Total	38	5	37	6
Probabilidad exacta de Fisher	0.00001247		0.000000328	
p	< 0,0001		< 0,0001	

DISCUSIÓN

Coincidentemente con lo reportado por otros autores, la mayoría de los pacientes celíacos estudiados en este trabajo fueron del sexo femenino.^(2,5,10,11) La EC se puede presentar en cualquier grupo de edad (Figura). Estudios de la literatura demuestran que muchos celíacos adultos no tienen signos de la enfermedad durante su infancia-adolescencia; se confirmó que la enfermedad se puede desarrollar en la edad adulta, y aproximadamente en 20%, el diagnóstico se realiza luego de los 60 años. Los reportes de otros autores declaran la edad media de presentación en adultos entre 42-45 años.^(1,5,12) No existe consenso alrededor de este tema; no obstante se considera que las cirugías (sobre todo, digestivas), el período postparto, una infección gastrointestinal o un episodio de estrés emocional son factores desencadenantes que pueden poner de manifiesto una EC hasta entonces asintomática,^(1,13) la ausencia de exploración de estos antecedentes y el desconocimiento de la edad de debut en la población objeto de estudio limita la inferencia de posibles causas vinculadas al registro de esta patología de acuerdo con los grupos de edades.^(5,14,15)

En pacientes que presentan EC con síntomas clásicos, se han reportado alteraciones leves en las enzimas hepáticas entre 11-40 % de los adultos y en 50% de los niños. Esta investigación muestra resultados muy similares (Tabla 1). Por otra parte, la EC se presenta cerca de 9% de los pacientes con hipertransaminasemia de origen desconocido.^(5,16,17) Habitualmente, en este grupo de pacientes, la hipertransaminasemia es leve y desaparece con la DLG. En el estudio realizado por Volta en 110 pacientes con hipertransaminasemia criptogénica, 10 (9%) fueron diagnosticados como celíacos; se sugirió que posiblemente la hipertransaminasemia sea un signo temprano de la EC.⁽¹⁸⁾ Los pacientes del presente estudio mostraron diferencias en cuanto a los valores de Fosfatasa Alcalina sérica con respecto a otros estudios realizados donde los valores están aumentados, esto pudiera estar en relación con el grado de malabsorción intestinal. No obstante se impone la evaluación de este hallazgo y la búsqueda de las posibles etiologías que pudieran estar en correspondencia con un aporte insuficiente de fosfatos inorgánicos en la dieta o el abuso de antiácidos.^(5,19)

Hasta la fecha los resultados de diferentes investigadores sobre la prevalencia de EC en grupos de pacientes portadores de infecciones por el virus de la hepatitis B y C no son concluyentes y están en correspondencia con la endemicidad de la población general y la región.^(7,20,21,22) Uno de los grandes logros de la biotecnología cubana ha sido la obtención de la vacuna contra la hepatitis B, conocida como Heberbiovac y producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).⁽²¹⁾ Los hallazgos encontrados (Tabla 2) pueden estar en correspondencia con la disminución en la incidencia y prevalencia de la hepatitis B en Cuba como resultado de la implementación de la vacuna contra la hepatitis B como parte del programa nacional de vacunación.⁽²³⁾

Los autoanticuerpos evaluados mostraron resultados similares a los reportados por otros autores con un predominio por el sexo femenino (Tabla 3). La bibliografía describe que la presencia de hormonas como los estrógenos favorece un ambiente inflamatorio y participan en la maduración y proliferación de linfocitos B, así como en la síntesis de citocinas que aumentan la producción de autoanticuerpos.^(20,24)

No se demostró correspondencia entre la presencia de marcadores serológicos de hepatopatías autoinmunes y la expresión de citólisis hepática por elevación de transaminasas (Tabla 4). Reportes de otros estudios realizados en población celiaca coinciden con los resultados obtenidos siendo frecuente la presencia de autoanticuerpos hepáticos en pacientes celíacos, así como la expresión de ATG en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes.^(6,22,25,26)

La presencia de marcadores de hepatopatías autoinmunes refuerza la teoría de la necesidad de ir a la búsqueda de lesión hepática en pacientes celíacos como herramienta de pesquisa de hepatopatías autoinmunes en esta población que permita un diagnóstico precoz y un mejor pronóstico.^(5,27,28,29)

Según lo referido por los pacientes evaluados todos siguieron una DLG. Sin embargo 6 pacientes presentaron ATG positivos en el suero con asociación estadística con la presencia de hipertransaminasemia (Tabla 5). Estos resultados podrían estar relacionados con la ingesta inadvertida de gluten por falta de información de los pacientes sobre productos aptos y errores en la identificación de los mismos, aunque el mayor inconveniente es debido a las transgresiones voluntarias. También se ha reportado que el cumplimiento de la DLG es más bajo en pacientes adultos asintomáticos o con síntomas leves.^(1,6) La hipertransaminasemia en los pacientes con EC parece estar claramente relacionada con la ingesta de gluten y la severidad de la enfermedad, los pacientes celíacos con hipertransaminasemia presentan aumento de su permeabilidad intestinal.^(6,22,30) Este evento temprano observado en la EC podría permitir el acceso de toxinas exógenas, antígenos alimentarios y bacterianos y mediadores inflamatorios a la circulación portal, lo cual contribuye a la injuria hepática.

Como Limitaciones del estudio declaramos la ausencia de información epidemiológica acerca del estado de las variables al momento del diagnóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La expresión de marcadores de autoinmunidad hepática en los pacientes celíacos evaluados es frecuente, no así la presencia de marcadores de hepatopatías virales.

RECOMENDACIONES

Incorporar a los protocolos de atención del paciente celíaco la pesquisa de enfermedades hepáticas autoinmunes.

REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubio-Tapia AF, Ludvigsson J, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Diseases and Clinical Methodology*. 2014;17:185-95.
2. Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. [Internet]. 2016[cited 30/10/2017];62(5). Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2016/05000/Prevalence_and_Natural_History_of_Celiac_Disease.13.aspx
3. Al-Mendalawi MD. Prevalence of celiac disease in Saudi children: Is it underestimated? *Saudi J Gastroenterol*. [Internet]. 2016 [cited 30/10/2017];22(1):83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763538/>
4. Altobelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orio F. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann Ig*. [Internet]. 2014[cited 30/10/2017];26(6):485-498. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269768580_Burden_of_Celiac_Disease_in_Europe_a_review_of_its_childhood_and_adulthood_prevalence_and_incidence_as_of_September_2014
5. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 2015 Aug [cited 30/10/2017];110(8): 1216-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150087>
6. Rostami-Nejad M, Haldane T, Aldulaimi D, Alavian SM, Zali MR, Rostami K. The role of celiac disease in severity of liver disorders and effect of a gluten free diet on diseases improvement. *Hepat Mon*. [Internet]. 2013 Act[cited 30/10/2017];13(10): [aprox. 12 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842525/pdf/hepatmon-13-10-11893.pdf>
7. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, López R, Bennett AE, Barnes DS, et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol*. [Internet]. 2014[cited 30/10/2017];61(3): 558-563. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827814003614>
8. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* [Internet]. 2013[citado 30/10/2017];62(1). Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/62/1/43>
9. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* [Internet]. 2013.Nov; [cited 6/01/ 2018];310(20):2191-2194. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2013.281053>

10. Bhakta D, Hair C, Green L, Duong N, Thrift AP, Kramer JR, et al. Prevalence of Celiac Disease Among Unsuspected Patients Presenting to Open Access Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2017 Jan [cited 30/10/2017];15(1):137-139. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356516305663?via%3Dihub>
11. De Oliveira P, De Carvalho DR, Brandi IV, Pratesi R. Serological prevalence of celiac disease in Brazilian population of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and myelitis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 Sep [cited 6/01/ 2018];9:125-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27645359>
12. Dogan B, Oner C, Bayramicli OU, Yorulmaz E, Feyizoglu G, Oguz A. Prevalence of celiac disease in adult type 1 patients with diabetes. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2015 Jul [cited 6/01/2018];31(4):865-868. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590365/>
13. Roy A, Laszkowska M, Sundstrom J, Lebowitz B, Green PH, Kampe O, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Jul [cited: 6/01/ 2018];26(7):880-90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256300>
14. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Jun [cited 6/01/2018];31(6):1095-101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678020>
15. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2018 Jun [cited 30/09/2018];16(6):823-836. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(17\)30783-8/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(17)30783-8/fulltext)
16. Alavi Moghaddam M, Rostami Nejad M, Shalmani HM, Rostami K, Nazemalhosseini Mojarad E, Aldulaimi D, et al. The effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease. *Int J Prev Med* [Internet]. 2013[cited 30/10/2017];4(6):700-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930188>
17. Drastich P, Honsova E, Lodererova A, Jaresova M, Pekarikova A, Hoffmanova I, et al. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012[cited 30/10/2017];18(43):6255-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501774/>
18. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*[Internet]. 2002[cited 30/10/2017];97(10):2609-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385447>
19. Caprai S, Vajro P, Ventura A, Sciveres M, Maggiore G. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*[Internet]. 2008 Jul [cited 30/10/2017];6(7):803-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258488>
20. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease in latin america: a systematic review and meta-regression. *PLoS One*. [Internet]. 2015 May [cited 30/10/2017];10(5):e0124040. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25942408>
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013[cited 30/10/2017];108(5):656-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609613>

22. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011[cited 30/10/2017];34(1):33-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545472>
23. Marlen Ivon CF, Zaily DG, Conde-Eduardo Leda Patricia DS, Enrique GG, Enrique AS, Yadina MP. Current Condition of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Cuban Adults. *Curr Ther Res Clin Exp*[Internet]. 2017 May [cited 30/10/2017];85:15-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5681292/>
24. Mishra A, Prakash S, Kaur G, Sreenivas V, Ahuja V, Gupta SD, et al. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of Indian celiac disease patients. *Dig Liver Dis*[Internet]. 2016[cited 30/10/2017];48(3):255-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691992>
25. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2015[cited 30/10/2017];112(33-34):553-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356552>
26. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med* [Internet]. 2008 Dec[cited 30/10/2017];99(6):595-604. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034257>
27. Najafi M, Sadjadei N, Eftekhari K, Khodadad A, Motamed F, Fallahi GH, et al. Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa. *Iran J Pediatr* [Internet] . 2014[cited 30/10/2017];24(6):723-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442834/>
28. Aarela L, Nurminen S, Kivela L, Huhtala H, Maki M, Viitasalo A, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016 Sep[cited 30/10/2017];48(9):1023-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27338852>
29. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2013[cited 30/10/2017];2013:127589. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984314>
30. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* [Internet]. 2011[cited 30/10/2017];11(5):333-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212773/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.