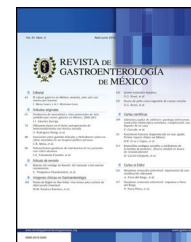




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Genética, ambiente y asma asociados a enfermedad celiaca en la familia extendida de un niño afectado

R. Sigala-Robles, S.V. Aguayo-Patrón y A.M. Calderón de la Barca*

Coordinación de Nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, Hermosillo, Sonora, México

Recibido el 17 de enero de 2017; aceptado el 2 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;
HLA-DQ2/DQ8;
Familia extendida;
Asma;
Factores ambientales

Resumen

Introducción: La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune asociada a la ingestión de gluten. En las familias extendidas de pacientes celíacos en estrecha convivencia, los factores genéticos y ambientales compartidos pueden predisponer a EC.

Objetivo: Proporcionar evidencia sobre factores genéticos y ambientales implicados en el desarrollo de la EC en una familia extendida de un paciente pediátrico.

Métodos: Se evaluaron historial clínico, condiciones ambientales, peso y talla de los participantes y se les tomó una muestra de sangre periférica. Se genotipificaron los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 mediante qPCR y se cuantificaron por ELISA los anticuerpos IgA anti gliadinas y antitransglutaminasa.

Resultados: Participaron 12 familiares maternos del caso índice, que tenían estrecha convivencia vecinal. Ocho presentaron HLA-DQ2 heredado del abuelo, 7/12 y 9/12 fueron positivos para los anticuerpos IgA anti gliadinas e IgA antitransglutaminasa, respectivamente. Los principales síntomas intestinales referidos por los participantes fueron distensión abdominal, exceso de gases, estreñimiento y reflujo gastroesofágico. Los síntomas extraintestinales más frecuentes fueron fatiga, estrés y ansiedad. Además, 6/13 participantes tuvieron asma bronquial.

Conclusión: La familia extendida convive estrechamente, comparte la predisposición genética, condiciones ambientales y el asma, que podrían haberlos predispuesto a la EC.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Coordinación de Nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C., C. P. 83304 Hermosillo, Sonora, México. Tel.: +52+662 2892400, ext. 288; fax: +52+662 2800094.

Correo electrónico: amc@ciad.mx (A.M. Calderón de la Barca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.05.006>

0375-0906/© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Sigala-Robles R, et al. Genética, ambiente y asma asociados a enfermedad celiaca en la familia extendida de un niño afectado. Revista de Gastroenterología de México. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.05.006>

KEYWORDS

Celiac disease;
HLA-DQ2/DQ8;
Extended family;
Asthma;
Environmental
factors

Genetics, environment, and asthma associated with celiac disease in the extended family of an affected child**Abstract**

Introduction: Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy associated with gluten ingestion. In extended families of celiac patients that live in close proximity of one another, shared genetic and environmental factors can predispose them to CD.

Aim: The aim of this study was to provide evidence about the genetic and environmental factors involved in the development of CD in the extended family of a pediatric patient.

Methods: The medical history, environmental conditions, and participant weight, height, and peripheral blood samples were evaluated. The HLA-DQ2/DQ8 haplotypes were genotyped through qPCR testing and the IgA anti-gliadin and anti-transglutaminase antibodies were quantified using the ELISA test.

Results: Twelve close-living maternal relatives of the index case participated in the study. Eight of them presented with the HLA-DQ2 haplotype, inherited from the grandfather, and 7/12 and 9/12 were positive for IgA anti-gliadin and IgA anti-transglutaminase antibodies, respectively. The main intestinal symptoms stated by the participants were abdominal bloating, excess flatulence, constipation, and gastroesophageal reflux. The most frequent extra-intestinal symptoms were fatigue, stress, and anxiety. In addition, 6/13 participants had bronchial asthma.

Conclusion: The extended family living in close proximity of one another shared a genetic predisposition, environmental conditions, and asthma, which could have predisposed them to celiac disease.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivo

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune desencadenada por el consumo de gluten en personas genéticamente predispuestas. Su prevalencia estimada en México es de 1:168¹, similar a la encontrada en poblaciones amerindias (1:167)² y caucásicas (1:100-1:200)³. Los síntomas de la EC pueden ser intestinales, como diarrea y síndrome de malabsorción, que provocan pérdida de peso y falla en el crecimiento; o extraintestinales, como dolor de cabeza, anemia, dermatitis herpetiforme y osteoporosis⁴. La variabilidad de las manifestaciones clínicas dificulta el diagnóstico.

La genética de riesgo dada por los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 explica del 30 al 50% de la EC⁵, en cuyo desarrollo intervienen además factores ambientales. Los familiares de personas con EC, debido a la genética y a la historia en común, tienen mayor riesgo de desarrollarla. En los de primer y segundo grado, el riesgo de padecer EC se incrementa en 5.6-10% y 2.3-5%, respectivamente^{6,7}. Por esto, algunos autores han propuesto implementar estrategias para la detección de EC en este grupo de alto riesgo, con lo que se podría disminuir la morbimortalidad relacionada^{8,9}.

En un entorno tradicional, como en el que conviven muchas familias mexicanas, en la misma área física, además de compartir genética, se comparten condiciones ambientales que pueden incrementar el riesgo de EC. En este contexto, el objetivo del estudio fue proporcionar evidencia sobre factores genéticos, ambientales, enfermedades y tratamientos implicados en el desarrollo de la EC en una familia extendida de un niño que la padece.

Materiales y métodos**Participantes**

El estudio se llevó a cabo en Hermosillo, en el estado de Sonora (México). Se incluyeron 12 familiares de primer y segundo grado de un niño con EC (caso índice). El niño, actualmente de 10 años de edad, fue diagnosticado con EC por síntomas agudos, biopsia y anticuerpos, desde los 2 años de edad. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética (CE/016/2014) y se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los participantes, firmado por los padres en caso de los menores de 18 años.

Se entrevistó a los participantes sobre su historia clínica; en el caso de los niños, la madre aportó la información. Se midió el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal. El estado nutricional de los adultos se clasificó según los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud¹⁰, mientras que para los niños se calculó el puntaje Z de índice de masa corporal para la edad¹¹.

Se obtuvo una muestra de sangre venosa de cada participante. Una fracción se utilizó para el análisis de haplotipos de riesgo y el resto se centrifugó para obtener suero y analizar anticuerpos.

Extracción de ADN y genotipificación

El ADN genómico se extrajo de las muestras de gotas de sangre seca siguiendo el protocolo descrito por Aguayo-Patrón

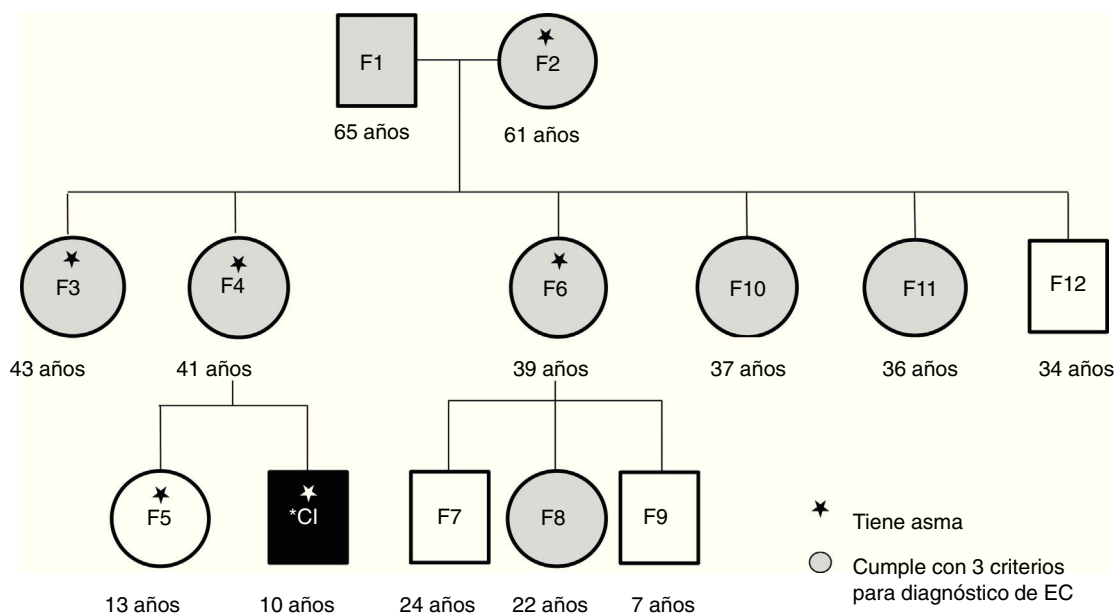


Figura 1 Árbol genealógico del caso índice (CI) y familia (F) extendida, presencia de asma bronquial y participantes con criterios diagnósticos para enfermedad celiaca.

et al.¹². Para el análisis de haplotipos de riesgo, se utilizaron iniciadores previamente diseñados para los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201 (DQ2) y DQA1*0301 y DQB1*0302/3 (DQ8)¹³. Se realizaron reacciones dúplex en PCR en tiempo real y la identificación de los alelos se hizo mediante el análisis de las curvas de disociación¹².

Análisis de anticuerpos

En las muestras de suero, se evaluaron anticuerpos IgA anti gliadinas y antitransglutaminasa mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima o ELISA, siguiendo una técnica antes descrita¹⁴. Se calcularon los índices de anticuerpos empleando los valores de absorbancia obtenidos respecto a la absorbancia promedio de la población sana, y los valores mayores de 1.0 fueron considerados positivos.

Resultados

Incluyendo el caso índice, participaron 13 personas en este estudio: los abuelos maternos, la madre, la hermana, 4 tías, un tío y 3 primos. Ocho de los participantes fueron del género femenino y tuvieron una mediana de edad de 36 años (fig. 1). Los 13 familiares convivían en un entorno de familia extendida tradicional mexicana, habitando casas contiguas o muy cercanas a la de los abuelos. Compartían el ambiente, las costumbres de crianza, de alimentación, el estilo de vida y el tratamiento de las enfermedades.

Los abuelos maternos migraron de una zona rural hacia la ciudad de Hermosillo. La segunda generación (madre y tíos del caso índice) vivió su niñez en la zona rural, en un ambiente de granja. Todos refieren haber sido amamantados, pero al mismo tiempo recibieron leche de vaca o cabra. Además, 2 participantes tuvieron nacimientos complicados, por no contar con servicios de salud adecuados en la zona rural. Al padre del caso índice, se le analizaron anticuerpos

específicos y haplotipos cuando se diagnosticó al niño, con resultados negativos, no asociados a EC, por lo que no se incluyó en este estudio.

La tercera generación (caso índice, hermanos y primos) nació en la ciudad de Hermosillo, en un ambiente no urbanizado por completo. No todas las casas contaban con servicio de drenaje ni piso de concreto; además, dentro de los hogares y patios tenían mascotas tales como gatos, perros, gallinas y caballos. En el momento del estudio contaban ya con un mejor acceso a servicios de salud y medicamentos, pero incidían frecuentemente en prácticas de automedicación. Los padres compartían los medicamentos para el tratamiento de enfermedades similares de sus hijos y de ellos mismos, la mayoría de las veces sin completar las dosis o los ciclos adecuados. Todos los miembros de la generación más joven nacieron por cesárea, y ninguno recibió amamantamiento exclusivo durante 6 meses.

A pesar de conocer el diagnóstico del caso índice desde hacía 8 años, la mayoría de los miembros de esta familia no eran conscientes del riesgo en el que se encontraban de desarrollar EC. La mayoría de los adultos atribuían sus síntomas a la edad o la menopausia. Además, como dato relevante obtenido de la historia clínica, 6 de los participantes refirieron diagnóstico médico de asma bronquial (fig. 1).

Al analizar la genética de riesgo, se encontró que 9 de los 13 participantes presentaron el haplotipo HLA-DQ2 o alguno de sus alelos (DQA1*0501), en 2 casos, en combinación con el alelo DQB1*0302 del HLA-DQ8. En otros 2 casos no se encontraron los alelos de predisposición a EC (tabla 1). El análisis de anticuerpos arrojó títulos positivos en 7 participantes para IgA anti gliadinas, mientras que para IgA antitransglutaminasa, 9 resultaron positivos. En ambas pruebas, el caso índice tuvo títulos por debajo de 1.0. Esto es debido a que sigue una dieta exenta de gluten desde hace 8 años, como tratamiento para la EC (tabla 1).

Tabla 1 Haplotipos y títulos de anticuerpos de la familia extendida del caso índice

Caso	Edad		Anticuerpos ^a	
	sexo	Haplotipo	IgA-Gd	IgA-TG
F1	65 M	DQ2, DQA1*0301	0.72	2.40
F2	61 F	DQA1*0501	1.31	1.67
F3	43 F	DQ2	1.58	1.54
F4	41 F	DQ2	1.51	2.14
F5	13 F	Ninguno	0.87	0.90
CI	10 M	DQ2	0.38	0.31
F6	39 F	DQ2, DQB1*0302/3	1.19	1.62
F7	24 M	Ninguno	0.78	0.90
F8	22 F	DQ2	1.12	1.33
F9	7 M	DQ2, DQB1*0302/3	0.24	0.19
F10	37 F	DQ2	1.52	1.42
F11	36 F	DQA1*0301	1.34	2.07
F12	34 M	DQA1*0301	0.84	1.07

F: femenino; IgA-Gd: anticuerpos IgA antigliadinas; IgA-TG: anticuerpos IgA antitransglutaminasa; M: masculino.

^a Índices de anticuerpos (≥ 1 es positivo).

Tabla 2 Estado de nutrición de la familia extendida del caso índice

Caso	IMC ^a	Clasificación ^a
F1	31.53	Obesidad I
F2	28.38	Sobrepeso
F3	34.19	Obesidad I
F4	28.02	Sobrepeso
F5	26.13	Sobrepeso
CI	14.08	Adecuado
F6	37.26	Obesidad II
F7	26.41	Sobrepeso
F8	34.55	Obesidad I
F9	16.25	Adecuado
F10	41.32	Obesidad III
F11	28.17	Sobrepeso
F12	22.83	Adecuado

CI: caso índice; IMC: índice de masa corporal.

^a Clasificación de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud del índice de masa corporal para adultos¹⁰ y del puntaje Z de índice de masa corporal/edad para niños¹¹.

De acuerdo con el índice de masa corporal, exceptuando al caso índice, a F9 y a F12, los participantes tuvieron algún grado de sobrepeso u obesidad (tabla 2). Los síntomas intestinales asociados a EC fueron más recurrentes en los familiares estudiados que los extraintestinales. En la tabla 3 se muestra que el síntoma más frecuente fue la distensión abdominal (11/13 participantes), seguido de intolerancia a alimentos (9/13 participantes) y exceso de gases (8/13 participantes). Además, los participantes F3 y F10 refirieron distensión y dolor abdominal después de consumir alimentos con maíz.

En relación con los síntomas extraintestinales, los participantes presentaron con mayor frecuencia fatiga (10/13 participantes), estrés, ansiedad, trastornos del sueño y calambres musculares (8/13 participantes). Otros signos clínicos, como urticaria, aftas bucales, esmalte dental

moteado, dermatitis y pérdida de peso, fueron referidos con menor frecuencia (3 a 4/13 participantes) (tabla 4).

Discusión y conclusiones

La familia extendida en estudio, como es aún costumbre en algunos lugares de México, vive en casas contiguas o cercanas a la de los abuelos. Así, además de compartir genética, comparten ambiente, costumbres de crianza y estilo de vida. Las prácticas de alimentación durante la infancia, infecciones microbianas y sus tratamientos pueden influir en la composición de la microbiota, afectar la barrera intestinal y eventualmente detonar la EC¹⁵. Esto es importante no solo durante la niñez, sino que puede tener repercusiones en la edad adulta¹⁶. De tal forma, los miembros de la familia en estudio compartían el riesgo ambiental para EC.

La mayoría de los participantes presentaron el haplotipo HLA-DQ2 heredado del abuelo (tabla 1), mientras que en nuestra población el haplotipo HLA-DQ8 es el más común en los casos de EC. El mayor riesgo es para HLA-DQ8 (1:9) solo o en combinación con el alelo DQB1*0201 del HLA-DQ2 (1:6), mientras que el HLA-DQ2 tiene un riesgo de 1:27¹⁷. Por el contrario, en población europea el 88% de los casos con EC presenta el haplotipo HLA-DQ2 o sus variantes¹⁸, con un riesgo promedio de 1:10⁵. Aunque el fenotipo de los participantes es de población mestiza, el del abuelo es caucásico.

El 75% de los familiares en el estudio presentó títulos positivos para IgA antitransglutaminasa tisular (9/13 participantes). Esto es muy superior al 47% con serología positiva que describen Rodrigo et al.¹⁹, en un caso familiar. Si se considera que en población mexicana el 0.6% presenta serología positiva para EC¹, se puede inferir el alto riesgo de padecer EC en los familiares de los celíacos. De tal forma, se ha descrito una prevalencia combinada del 7.5% en familiares de primer grado y del 2.3% en aquellos de segundo grado⁷.

En cuanto a los indicadores antropométricos, en general los familiares, al igual que el caso índice, presentaron talla baja. Dos de los adultos varones tuvieron una estatura por debajo del promedio regional (162.7 y 165 vs. 166.5 cm)²⁰, mientras que la estatura promedio de las mujeres fue muy inferior al promedio regional (131.04 vs. 155.7 cm)²¹. Se ha descrito que niños con EC de baja talla no alcanzan su máxima estatura en la edad adulta²², relacionándose inversamente con el tiempo de diagnóstico²³. Es decir, aunque en apariencia eran asintomáticos, posiblemente los participantes en nuestro estudio padecieron alguna forma menos aguda de EC desde su niñez, lo que pudo afectar su desarrollo. Al caso índice, aunque fue diagnosticado a los 2 años de edad con EC clásica, no se le dio un seguimiento dietético adecuado sino hasta los 6 años.

Por lo que respecta a los síntomas, la mayor parte de los participantes refirieron con mayor frecuencia los gastrointestinales, como distensión abdominal, intolerancia a alimentos, exceso de gases y estreñimiento, lo cual coincide con los encontrados en adultos mexicanos con EC²⁴. Los síntomas extraintestinales fueron menos recurrentes, con fatiga, cefalea, dermatitis y anorexia en los primeros lugares.

No se tomaron biopsias duodenales a los familiares para confirmar el diagnóstico de EC debido a que aunque es el estándar de oro, es un procedimiento invasivo y costoso. Por

Tabla 3 Síntomas intestinales de la familia extendida del caso índice

Síntomas	n/N	Casos
Distensión abdominal	11/13	CI, F1, F2, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11
Intolerancia a alimentos	9/13	CI, F2, F3, F4, F6, F7, F8, F9, F10
Exceso de gases	8/13	CI, F1, F2, F5, F7, F9, F10, F11
Estreñimiento	6/13	CI, F2, F6, F7, F10
Reflujo gastroesofágico	6/13	CI, F2, F5, F6, F7, F9
Dolor abdominal	5/13	CI, F2, F7, F9, F10
Diarrea	4/13	CI, F7, F9, F10
Náuseas	4/13	CI, F2, F7, F9
Vómitos	2/13	F9, F10

CI: caso índice.

Tabla 4 Signos y síntomas extraintestinales de la familia extendida del caso índice

Síntomas	n/N	Casos
Fatiga	10/13	F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10
Estrés y ansiedad	8/13	CI, F2, F3, F4, F5, F7, F9, F10
Trastornos del sueño	8/13	CI, F3, F4, F5, F7, F8, F9, F10
Calambres musculares	8/13	F1, F2, F3, F4, F6, F7, F9, F11
Debilidad	7/13	F2, F3, F4, F5, F6, F7, F9
Cefalea	7/13	F2, F3, F4, F5, F7, F9, F10
Depresión	5/13	F2, F3, F4, F5, F10
Urticaria	4/13	F2, F5, F6, F7
Aftas bucales	3/13	CI, F2, F9
Esmalte dental dañado	3/13	F5, F8, F9
Anorexia	3/13	CI, F7, F9
Dermatitis	3/13	CI, F5, F9
Pérdida de peso	3/13	F1, F4, F11

CI: caso índice.

ello, se ha propuesto el análisis serológico como una opción viable, ya que cuenta con alta sensibilidad y especificidad (98-100%)⁴. Catassi y Fasano²⁵ proponen que el diagnóstico de EC puede confirmarse si un caso cuenta con al menos 4 de los 5 criterios siguientes: signos y síntomas típicos de EC, serología positiva, genética de riesgo, atrofia de las vellosidades intestinales (determinadas por biopsia) y respuesta a la dieta sin gluten. Así, la mayoría (8/12) de los familiares del caso índice (con diagnóstico previo de EC) presentan indicadores clínicos y serológicos, que corresponden a los primeros 3 criterios enlistados; faltaría evaluar su respuesta a la dieta sin gluten, para considerarlos celíacos.

Un dato interesante de este estudio es que 6/13 de los familiares, incluyendo al caso índice, tenían diagnóstico de asma bronquial, posiblemente asociada a condiciones genéticas y ambientales compartidas. Aunque ha sido poco estudiada la relación entre la EC y el asma, hay evidencia de su asociación. Según Tang et al.²⁶, los linfocitos intraepiteliales de biopsias de celíacos expresan más la fosfo-fosfolipasa A2 citosólica que sus contrapartes sanas. Además, el receptor NKG2D expresado en linfocitos es capaz de activar la vía citosólica intracelular de las p-cPLA₂ en presencia o no de IL-15, y mediar la liberación de ácido araquidónico. Este ácido es el sustrato de las 5-lipooxigenasas y de la leucotrieno C4 sintasa, que conduce a la producción de cisteinil leucotrienos, responsable de la destrucción de los

enterocitos. Dicha sobreproducción de leucotrienos induce la inflamación de mucosas y causa la mayoría de las condiciones inflamatorias que previamente se han asociado con alergias y asma²⁷. Así, podría ser que el padecer asma sea un factor de riesgo para desencadenar la EC.

Algunos de los participantes en el estudio (caso índice, F3, F5) habían sido tratados con montelukast para el asma bronquial, pero lo interrumpieron por recomendación médica y actualmente siguen tratamiento con loratadina o clorfenamina. Montelukast es un fármaco inhibidor de los cisteinil leucotrienos para el tratamiento de los síntomas de asma. Su actividad se ha comprobado *in vitro* en linfocitos intraepiteliales, suprimiendo la citotoxicidad de NKG2D e inhibiendo la producción de cisteinil leucotrienos²⁶. Aunque no ha sido aprobado para el tratamiento de la EC, este fármaco es capaz de bloquear las células T CD8+, responsables de causar daño intestinal. Por eso se encuentran en ensayo clínico en fase II la eficacia y la seguridad del fármaco para el tratamiento de la EC²⁸.

Algunos estudios epidemiológicos también han explorado la relación entre asma y EC. En una cohorte de niños italianos se encontró un incremento en el riesgo de desarrollar EC en aquellos que previamente habían sido diagnosticados con asma (IRR 1.37, IC 95% 1.09-1.71). El uso de antibióticos, que se ha relacionado con ambas enfermedades, no fue un factor de confusión en la asociación²⁹. Al contrario, en

una cohorte de población danesa se concluyó que no hay un incremento en el riesgo de padecer asma si los padres tienen EC³⁰. Por esto, se podría considerar el asma como un factor predisponente para EC y no viceversa. Sin embargo, se requieren más estudios para sustentar la relación entre EC y los mecanismos inflamatorios desencadenados por el asma.

La familia en estudio, naturalmente, comparte la genética y los antecedentes hereditarios que predisponen a padecer EC. Además, al tener un patrón de convivencia muy estrecho, también comparte factores ambientales que pudieran incrementar el riesgo de desarrollar EC. El haplotipo HLA-DQ2 y costumbres de crianza, alimentación y tratamiento de enfermedades pudieran ser factores determinantes en el riesgo incrementado de EC que presentó la familia estudiada. Además, otro factor implicado en el desarrollo de EC en varios de los participantes fue el asma, que a través de mecanismos inflamatorios pudiera desencadenar la EC y que, hasta ahora, ha sido poco estudiado.

Así, se puede concluir que los familiares del niño celiaco, con genética de riesgo, conviven estrechamente compartiendo condiciones ambientales y patrones culturales y varios padecen asma bronquial; estos factores influyeron para que una mayoría presentara indicadores de EC.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

R. Sigala-Robles y S. v. Aguayo-Patrón recibieron apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), becas: 394851 y 377998, respectivamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Remes-Troche JM, Nuñez-Alvares C, Uscanga-Dominguez LF. Celiac disease in Mexican population: An update. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:283–4.
- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: Screening of an adult population in the Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2700–4.
- Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59 Suppl 1:S7–9.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136–60.
- Megiorni F, Mora B, Bonamico M, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70:55–9.
- Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1539–48.
- Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: A systematic review and meta-regression. *PLoS One*. 2015;10:e0124040.
- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:88–93.
- Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology*. 2005;128:104–8.
- World Health Organization. Global database on body mass index. BMI classification [internet]. WHO; c2006-2017 [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- World Health Organization. Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). WHO. 2017 [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
- Aguayo-Patrón S, Beltrán-Sauceda L, Calderón de la Barca AM. A population-wide applicable HLA-DQ2 and DQ8 genotyping using DNA from dried blood spots and duplex allele-specific qPCR amplification. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76:581–7.
- Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens*. 1993;41:119–34.
- Cabrera-Chávez F, Rouzard-Sández O, Sotelo-Cruz N, et al. Bovine milk caseins and transglutaminase-treated cereal prolamins are differentially recognized by IgA of celiac disease patients according to their age. *J Agric Food Chem*. 2009;57:3754–9.
- Lebwohl B, Murray JA, Verdú EF, et al. Gluten introduction, breastfeeding, and celiac disease: Back to the drawing board. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:12–4.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:313–23.
- Mejía-León ME, Ruiz-Dyck KM, Calderón de la Barca AM. HLA-DQ genetic risk gradient for type 1 diabetes and celiac disease in northwestern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80:135–43.
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: Results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469–77.
- Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, et al. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:149–55.
- Olaiz G, Rivera J, Shamah T, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006, editores. [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006.pdf>.
- Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta nacional de nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2001, editores. [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/nutricion.pdf>
- Troncone R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:137–8.

23. Weiss B, Skourikhin Y, Modan-Moses D, et al. Is adult height of patients with celiac disease influenced by delayed diagnosis? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1770–4.
24. Ramírez-Cervantes KL, Remes-Troche JM, Milke-García MP, et al. Characteristics and factors related to quality of life in Mexican Mestizo patients with celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:4.
25. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: Simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123:691–3.
26. Tang F, Chen Z, Ciszewski C, et al. Cytosolic PLA2 is required for CTL-mediated immunopathology of celiac disease via NKG2D and IL-15. *J Exp Med.* 2009;206:707–19.
27. Tang F, Sally B, Lesko K, et al. Cysteinyl leukotrienes mediate lymphokine killer activity induced by NKG2D and IL-15 in cytotoxic T cells during celiac disease. *J Exp Med.* 2015;10:1487–95.
28. Pilot study of montelukast in celiac disease [internet]. Chicago: The University of Chicago Celiac Disease Center; 2017 [consultado 12 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.cureceliacdisease.org/ongoing-studies/>.
29. Canova C, Pitter G, Ludvigsson JF, et al. Coeliac disease and asthma association in children: The role of antibiotic consumption. *Eur Respir J.* 2015;46:115–22.
30. Andersen AB, Erichsen R, Kappelman MD, et al. Parental celiac disease and risk of asthma in offspring: A Danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol.* 2015;7:37–44.