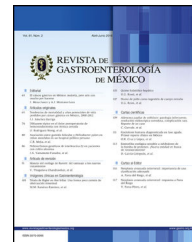




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Seroprevalencia de enfermedad celíaca en sujetos con síntomas dispépticos. Un estudio en población mexicana



C. Durán-Rosas^a, J. Lara-Carmona^{a,*}, K. Hernández-Flores^a, F.J. Cabrera-Jorge^a, F. Roesch-Dietlen^a, M. Amieva-Balmori^a, H. Vivanco-Cid^a, S. Santiesteban-González^b, P. Thomas-Dupont^a y J.M. Remes-Troche^a

^a Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^b Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea, Veracruz, México

Recibido el 11 de abril de 2023; aceptado el 22 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 23 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;
Dispepsia;
Antitransglutaminasa;
Antipéptido
deaminado de
gliadina

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles. Aunque la manifestación gastrointestinal típica es la diarrea, en algunas ocasiones pueden aparecer síntomas dispépticos como dolor epigástrico, náuseas o saciedad. Estudios previos han reportado que la prevalencia de EC en sujetos con dispepsia puede ser tan alta como el 7%. El objetivo de este estudio fue evaluar la seroprevalencia de EC en pacientes con síntomas dispépticos y un grupo control en una población mexicana.

Material y métodos: Estudio de casos y controles en donadores de sangre a los que se les aplicó el cuestionario PAGI-SYM para dispepsia y se realizó determinación de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular 2 (IgA-tTG2) e IgG contra el péptido deaminado de gliadina (IgG-DGP). Se comparó la seroprevalencia de EC en pacientes con síntomas dispépticos y sujetos asintomáticos.

Resultados: Se incluyeron 427 sujetos (76.3% hombres) con edad promedio de 34 años (rango de 18-65 años). De estos, 87 sujetos (20.3%) tuvieron síntomas de dispepsia (Grupo A) y 340 (79.6%) fueron asintomáticos (Grupo B). Se encontraron anticuerpos positivos en uno (1.15%) de los pacientes del grupo A (1/87, IC 95% 0.2-6%), mientras que en el grupo B se encontraron 4 sujetos positivos (1.18%) (4/340, IC 95% 0.4-2.9%, $p=0.59$).

* Autor para correspondencia. Iturbide s/n entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre, col. centro, Veracruz, Veracruz. Teléfono: 22993 180. Correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com (J. Lara-Carmona).

Conclusiones: La seroprevalencia de EC en la población estudiada con síntomas dispépticos (1%) no fue diferente de la población control. Por tal motivo, no se encuentra justificada la búsqueda de EC en pacientes con síntomas dispépticos en México.

© 2023 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/>).

KEYWORDS

Celiac disease;
Dyspepsia;
Anti-transglutaminase;
Anti-deamidated gliadin peptide

Celiac disease seroprevalence in subjects with dyspeptic symptoms. A study on a mexican population

Abstract

Introduction and aims: Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy that develops in genetically susceptible individuals. The typical gastrointestinal manifestation is diarrhea but symptoms of dyspepsia, such as epigastric pain, nausea, or satiety, can sometimes appear. Previous studies have reported that the prevalence of CD in patients with dyspepsia can be as high as 7%. The aim of the present study was to evaluate CD seroprevalence in subjects with dyspeptic symptoms and a control group in a Mexican population.

Material and methods: A case-control study was conducted on blood donors that answered the PAgI-SYM questionnaire for dyspepsia and in whom IgA antibodies to tissue transglutaminase 2 (IgA anti-tTG2) and IgG antibodies to deamidated gliadin peptide (IgG anti-DGP) were determined. CD seroprevalence in subjects with dyspeptic symptoms and in asymptomatic subjects was compared.

Results: A total of 427 subjects (76.3% men), with a mean patient age of 34 years (range of 18-65 years) were included. Of those participants, 87 (20.3%) had symptoms of dyspepsia (group A) and 340 (79.6%) were asymptomatic (group B). Antibodies were positive in one (1.15%) of the group A subjects (1/87, 95% CI 0.2-6%), whereas they were positive in 4 (1.18%) of the group B subjects (4/340, 95% CI 0.4-2.9%, $p = 0.59$).

Conclusions: CD seroprevalence in the study population with dyspeptic symptoms (1%) was not different from that of the control population. Thus, CD screening in Mexican patients with dyspepsia is not justified.

© 2023 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 objetivos

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune caracterizada por inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado secundaria a la ingesta de gluten que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles. La prevalencia global se estima en 1.4%, con cierta variabilidad de acuerdo al continente, en América del Sur es de 1.3%, en Asia es de 1.8% y en México se estima en 0.5-0.7%¹. A través del tiempo se ha observado incremento de la incidencia y prevalencia, aunque no se ha establecido si esto es debido al aumento real en el número de casos o a que actualmente se han desarrollado métodos diagnósticos más sensibles y específicos aunando a mayor sospecha clínica^{2,3}. Su diagnóstico requiere la combinación de serología específica y la identificación de atrofia de vellosidades intestinales, en ciertos casos se requiere de la búsqueda de alelos de histocompatibilidad específicos, el HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Las manifestaciones clínicas características de esta entidad incluyen diarrea crónica con signos de malabsorción tales como pérdida de peso, deficiencia vitamínica o malnutrición y manifestaciones dermatológicas⁴. Por otro lado, se han descrito manifestaciones atípicas, entre las que se

encuentran la anemia por deficiencia de hierro, infertilidad y osteopenia. Además, estos pacientes pueden comenzar con otros síntomas gastrointestinales que no suelen presentarse de forma clásica como son dolor abdominal difuso, vómito, estreñimiento, dispepsia y síndrome de intestino irritable (SII). En este contexto, la dispepsia se ha considerado como una característica clínica potencial con la cual puede iniciar la EC⁵.

Los síntomas dispépticos (náusea, saciedad temprana, plenitud posprandial, dolor epigástrico) son altamente prevalentes en la población general y pueden presentarse en alteraciones patológicas como úlcera péptica o neoplasias, aunque frecuentemente también se presentan en ausencia de organicidad⁶. Algunos estudios indican que entre el 0.5 a 7.0% de los pacientes con dispepsia pueden tener EC, sin embargo, hasta el momento los resultados siguen siendo controversiales^{7,8}. En nuestro país, si bien se han descrito las características de los pacientes con EC, así como su relación con SII⁹⁻¹¹, no contamos con evidencia respecto a la prevalencia de EC en población mexicana con síntomas dispépticos. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de EC en un grupo de individuos con síntomas dispépticos y compararla con un grupo control.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

Estudio transversal de casos y controles (de acuerdo a STROBE), realizado en sujetos que acudieron a un centro estatal de transfusión sanguínea para donar sangre de forma voluntaria, durante el periodo comprendido de febrero a mayo de 2018 en la ciudad de Veracruz. Todos los pacientes llenaron un cuestionario de salud que solicita la institución a cada candidato para la donación sanguínea, además de consentimiento informado.

Se incluyeron adultos mayores de 18 años, mexicanos. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de cirugía abdominal, presencia de datos de alarma, diagnóstico de diabetes mellitus, antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal, reactividad serológica para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos IgG contra el virus de la hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana.

Intervenciones y evaluaciones

Se registraron las medidas antropométricas, edad y sexo de los participantes. Se realizó biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático como protocolo para la realización del proceso de donación sanguínea. Aquellos sujetos considerados «donadores óptimos» se sometieron a las siguientes evaluaciones:

Síntomas gastrointestinales: se aplicó el instrumento Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index (PAGI-SYM) para evaluar la frecuencia y gravedad de los síntomas dispépticos. Este cuestionario se compone de 20 ítems, dividido en 6 subcategorías, el cual se completa por medio de una escala tipo Likert de 6 puntos que va de 0 a 5, donde 0 equivale a la ausencia del síntoma, 1 = muy leve, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = severo y 5 síntomas muy severos. Se prestó mayor atención a las subescalas de plenitud/saciedad temprana, distensión y dolor abdominales por su mayor sensibilidad a los cambios en el estado clínico entre los sujetos con dispepsia. Para fines de este estudio consideramos dispepsia a todos los sujetos que marcaran algún síntoma al menos con una intensidad de 3 (moderado) en la escala de Likert.

Determinación de anticuerpos: se recolectaron 5 ml de sangre venosa periférica por cada sujeto, el suero se separó de las muestras de sangre mediante centrifugación y se almacenó a -80°C hasta el momento del análisis. Mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) se determinaron anticuerpos IgA contra transglutaminasa tisular 2 (anti-tTg2 IgA), las muestras fueron diluidas usando un factor de dilución 1:101 por recomendación del fabricante; y anticuerpos IgG contra el péptido deaminado de gliadina (anti-PDG IgG, Testline Clinical Diagnostics). Los títulos de ≥ 20 UI/mL se consideraron positivos para cada uno de los anticuerpos.

Se consideró diagnóstico de seroprevalencia de EC si los pacientes tenían al menos uno de los anticuerpos positivos. Se comparó la seroprevalencia de EC entre los pacientes con síntomas dispépticos y los pacientes asintomáticos.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante estadística descriptiva. Para las variables categóricas se utilizó chi cuadrada o prueba de Fisher. Se calculó la prevalencia, se consideraron intervalos de confianza (IC) del 95%. El cálculo del tamaño de la muestra fue por conveniencia. Un valor de P menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los resultados se realizó mediante estadística descriptiva con el programa estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 22.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes fueron invitados a participar de forma voluntaria y dieron su consentimiento informado, así como también la autorización para mantener la confidencialidad de sus datos. El protocolo de estudio cumplió con la normativa vigente en investigación bioética y obtuvo la autorización por parte del comité de ética en investigación del Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas. El proyecto fue registrado y aprobado bajo el número IIMB-UV-2018-002. Los datos que se muestran mantienen el anonimato de los pacientes de acuerdo a las normas vigentes, por lo que no fue necesario obtener consentimiento para la publicación de los datos.

Resultados

Características demográficas

Se incluyeron un total de 427 sujetos, de los cuales 326 (76.3%) fueron hombres y 101 (23.6%) mujeres. La edad promedio fue de 34 años, con un rango de 18 a 65 años. De estos, 87 (20.3%) sujetos (63% hombres, 37% mujeres) presentaron síntomas de dispepsia (grupo A) y 340 (79.6%) sujetos (80% hombres y 20% mujeres) fueron asintomáticos (grupo B). De la población estudiada, se observó una mayor proporción de mujeres (37% vs. 20%, $p=0.001$) en el grupo A comparado con el grupo B. La edad entre los dos grupos fue similar (35.3 ± 3.2 vs. 34.7 ± 2.2 , $p=0.63$).

Frecuencia de síntomas dispépticos

El síntoma dispéptico reportado con mayor frecuencia fue plenitud posprandial en el 52% ($n=45$) de los pacientes, seguido de saciedad temprana con 46% ($n=40$), distensión abdominal superior en 35% ($n=30$), dolor epigástrico en un 28% ($n=24$), náuseas en 25% ($n=22$), anorexia 20% ($n=17$) y vómito 6% ($n=5$).

Prevalencia de EC

La seroprevalencia de EC en el grupo A fue de 1.15% (1/87, IC 95% 0.2-6%) mientras que en el grupo B fue de 1.18% (4/340, IC 95% 0.4-2.9%, razón de momios de 0.96, $p=0.59$) (fig. 1). En el grupo con dispepsia, el único paciente con seropositividad fue una mujer de 36 años con saciedad y náuseas, y sus niveles de anti-tTg2 IgA y anti-PDG IgG fueron de 46 UI/mL y 68 UI/mL, respectivamente. Por otro lado, de los 4 pacien-

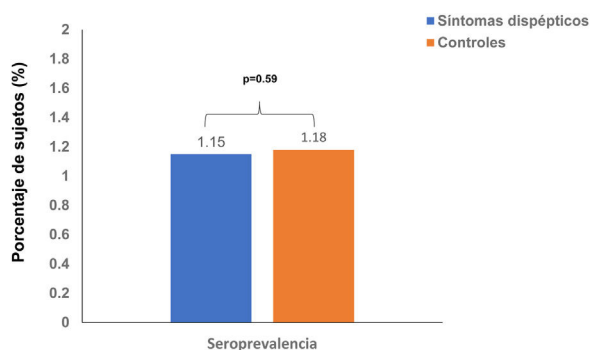


Figura 1 Prevalencia de seropositividad entre pacientes con síntomas dispépticos y controles.

tes con seropositividad en el grupo control fueron 3 mujeres (32, 28 y 29 años) y un hombre (30 años). En todos estos casos los dos anticuerpos fueron positivos, con una mediana de 54 UI/mL (rango 35-102) para anti-tTG2 IgA y mediana de 42 UI/mL (rango 32-77) para anti-PDG IgG.

Discusión

Durante las últimas décadas se ha considerado que la EC puede simular o coexistir con trastornos funcionales intestinales principalmente SII y dispepsia, es por ello que suele no ser reconocida fácilmente. En este contexto diversos estudios han sugerido la búsqueda de EC en pacientes con síntomas de SII. Por ejemplo, una revisión sistemática reportó que la prevalencia de EC en pacientes con síntomas de SII varía entre 2.6% y 5.7% con riesgo relativo (RR) tres veces mayor comparado con población asintomática, por lo cual las pautas internacionales han recomendado la detección de EC mediante serología en este tipo de pacientes^{12,13}.

Al igual que en el SII, existen estudios que reportan que la prevalencia de EC en sujetos con dispepsia puede ser tan alta como 7%⁷. Sin embargo, en pacientes con síntomas dispépticos existen resultados controversiales debido a la gran heterogeneidad de los estudios y resultados contradictorios.

Es importante considerar que los síntomas dispépticos en México son muy prevalentes, y pueden estar presentes hasta en el 12% de la población abierta¹⁴. Nuestro estudio evaluó la prevalencia de EC con base en la serología en un grupo de donadores sanos con síntomas dispépticos y la comparó con sujetos asintomáticos. La seroprevalencia de EC en la población estudiada con síntomas dispépticos (1%) no fue diferente de la población control, por lo que consideramos que a diferencia de lo que pasa en SII el cribado de EC no está justificado en pacientes mexicanos con síntomas dispépticos debido a su baja prevalencia. Nuestros resultados se respaldan por una evaluación serológica específica para EC a partir de la positividad de anticuerpos anti-tTG IgA. Estos anticuerpos tienen un excelente rendimiento diagnóstico, cuentan con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 91%, 96%, 27% y 99.6%, respectivamente¹. Además de la determinación de estos anticuerpos, se realizaron de forma simultánea anticuerpos anti-PDG IgG, ya que juegan un papel importante como predictores de EC en el

contexto de deficiencia selectiva de IgA, con lo cual se evitan falsos negativos^{15,16}.

Estudios previos han mostrado prevalencias más elevadas de EC en pacientes con síntomas dispépticos¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, deben mencionarse ciertas limitaciones en estos estudios, como la posible existencia de sesgo de selección de la población, tamaño de muestra o ausencia de poder estadístico. Estas observaciones se reflejan en un metanálisis realizado por Ford et al., en el que se evaluó la asociación entre dispepsia y EC, el cual describe una prevalencia de serología positiva para EC en el 7.9% de los pacientes con dispepsia que al compararla con el 3.9% reportada en los controles no encontraron diferencia significativa⁸. Dos estudios publicados apoyan la relación entre dispepsia y EC, por un lado Keshavarz et al. encontraron un 7% de serología positiva en pacientes dispépticos, pero su muestra de estudio es pequeña y su evaluación no se comparó con un grupo control⁷; por otro lado Sharma et al. reportaron frecuencia de anti-tTG positivos en el 5% de los pacientes con dispepsia, aunque utilizaron un valor de corte más bajo de dichos anticuerpos para considerarlos positivos, lo que podría justificar el mayor porcentaje de casos encontrados²⁰. Cabe destacar que ambos estudios tuvieron mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino en el grupo con serología positiva para EC, hasta en el 80% de los casos. Este dato concuerda sobre lo ya reportado en estudios previos, es decir, el riesgo de EC es mayor en las mujeres que en hombres (RR 1.42), así como en las niñas al compararla con los niños (RR 1.79)^{21,22}.

Por otra parte existe estudios, similares al nuestro que no demuestran mayor prevalencia de EC en dispepsia^{23,24}. Por ejemplo, Hujuel et al. estudiaron una serie de casos con más de 40,000 adultos para la detección de EC, las indicaciones para la evaluación serológica eran diversas e incluían manifestaciones clásicas y no clásicas, como dispepsia; en esta gran serie de casos reportan riesgo relativo de EC en pacientes con dispepsia de 0.42²⁵. Adicionalmente, otro estudio que evaluó la asociación de dispepsia funcional y EC en Latinoamérica, encontró 1.23% de EC en el grupo de dispepsia frente al 0.62% en controles sanos sin diferencia significativa²⁶.

Es importante reconocer que a lo largo del tiempo las definiciones y criterios para dispepsia han ido cambiando lo que podría influir en la población que debería de seleccionarse para descartar EC en el contexto de dispepsia. Por ejemplo, en un estudio italiano donde evaluaron pacientes con síntomas de dispepsia funcional «refractaria» se reportó que 1 de 48 de estos pacientes pudieran ser celíacos²⁷. Este pudiera ser un grupo de sujetos donde podría justificarse la búsqueda de EC, teniendo criterios claros para definir dispepsia refractaria. Otro contexto quizás podría ser la sobreposición de síntomas de dispepsia con SII, en especial en el subtipo con diarrea¹¹.

Dentro de las limitaciones del estudio está el hecho de que nuestra población estuvo compuesta por una mayor proporción de hombres, esto podría explicarse debido a que se incluyeron individuos que acudían a donar sangre de manera voluntaria y las mujeres tienden a tener menos reserva de hierro que los hombres, por lo tanto las hace menos elegibles. Aunque el obtener voluntarios de un banco de sangre podría ser un sesgo de selección, la presencia de dispepsia no limita la capacidad de donar y hay que reconocer que los síntomas de dispepsia son altamente prevalentes

en la población general. Otras limitaciones son: la falta de biopsias duodenales para comprobar la EC, pero como se menciona previamente se usó un panel que tiene una alta sensibilidad y especificidad y tuvieron niveles elevados de anticuerpos. Sin embargo, al no tener diagnóstico de confirmación existe la posibilidad de falsos positivos. Por otra parte, llama la atención que la seroprevalencia en la población control fue de 1.18%, y podría considerarse más alta de lo esperado, está dentro de los intervalos de confianza reportada en otros estudios similares en población mexicana (0.27-1.29)¹⁰. Un punto importante es que la evaluación se realizó en pacientes con dispepsia no investigada, por lo que los síntomas podrían deberse a trastornos orgánicos subyacentes (enfermedad ulceropéptica, AINE, infección por *Helicobacter pylori*) no evaluados. Sin embargo, al considerarse voluntarios sanos para donación no tuvieron datos de alarma y sus exámenes bioquímicos (en especial biometría hemática) fueron normales.

Conclusión

En nuestro estudio, la seroprevalencia de EC en sujetos mexicanos con síntomas dispépticos fue similar al de la población asintomática. Estos hallazgos son similares a lo reportado en otros países. Con base a nuestros resultados consideramos que no estaría justificada la búsqueda de EC en pacientes con síntomas dispépticos en México.

Financiación

Este estudio se realizó con el apoyo de el Fondo CONACYT FOSIS 2015 262023.

Conflicto de intereses

El Dr. José María Remes-Troche es miembro del comité asesor de Takeda, Alfasigma, Biocodex y Asofarma. Ha recibido honorarios como ponente por parte de Takeda, Chinoin, Ferrer y Alfasigma. La Dra. Mercedes Amieva Balmori ha recibido honorarios por parte de Chinoin, Ferrer y Takeda. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, et al. Guía clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Méx.* 2018;83:434–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.005>.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:823–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>.
3. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:507–25, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523>.
4. Kumral D, Syed S. Celiac disease screening for high-risk groups: Are we doing it right? *Dig Dis Sci.* 2020;65:2187–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06352-w>.

5. Petrarca L, Nenna R, Mastrogiorgio G, et al. Dyspepsia and celiac disease: Prevalence, diagnostic tools and therapy. *World J Methodol.* 2014;4:189–96, <http://dx.doi.org/10.5662/wjm.v4.i3.189>.
6. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Méx.* 2017;82:309–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.01.001>.
7. Keshavarz AA, Bashiri H, Ahmadi A, et al. The prevalence of occult celiac disease among patients with functional dyspepsia: a study from the western region of Iran. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:170702, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/170702>.
8. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:28–36, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04008.x>.
9. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:697–700, <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200609000-00007>.
10. Remes-Troche JM, Núñez-Álvares C, Uscanga-Domínguez LF. Celiac disease in Mexican population: an update. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:283–4, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.408>.
11. Sánchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:994–1000, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12799>.
12. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:65–76, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.466>.
13. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656–76, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.79>.
14. Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MÁ, Bosques-Padilla F, et al. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico SIGAME. *ASECOM.* 2015;1:3–197.
15. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:314–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.008>.
16. Kelly CP, Bai JC, Liu E, et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015;148:1175–86, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>.
17. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med.* 2000;160:1489–91, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.10.1489>.
18. Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, et al. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol.* 2005;42:153–6, <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032005000300005>.
19. Ozaslan E, Akkorlu S, Eskioğlu E, et al. Prevalence of silent celiac disease in patients with dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2007;52:692–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-006-9453-1>.
20. Sharma H, Verma AK, Dattagupta S, et al. Prevalence of celiac disease in Indian patients with irritable bowel syndrome and uninvestigated dyspepsia. *J Dig Dis.* 2015;16:443–8, <http://dx.doi.org/10.1111/1751-2980.12260>.
21. Lebwahl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2021;160:63–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
22. Jansson-Knodell CL, Hujuel IA, West CP, et al. Sex difference in celiac disease in undiagnosed populations:

- a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1954–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.013>, e13.
23. Locke GR, 3rd, Murray JA, Zinsmeister AR, et al. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:476–82, <http://dx.doi.org/10.4065/79.4.476>.
 24. Dekante A, Daugule I, Pavlovics S, et al. Low prevalence of celiac disease among patients with functional gastrointestinal disorders in Latvia. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2020;29:33–9, <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-233>.
 25. Hujoel IA, Van Dyke CT, Brantner T, et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1358–66, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14625>.
 26. Lasa J, Spallone L, Gandara S, et al. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. *Arq Gastroenterol.* 2017;54:37–40, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.2017.54n1-07>.
 27. Giangreco E, D'agate C, Barbera C, et al. Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: value of routine duodenal biopsy. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6948–53, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6948>.