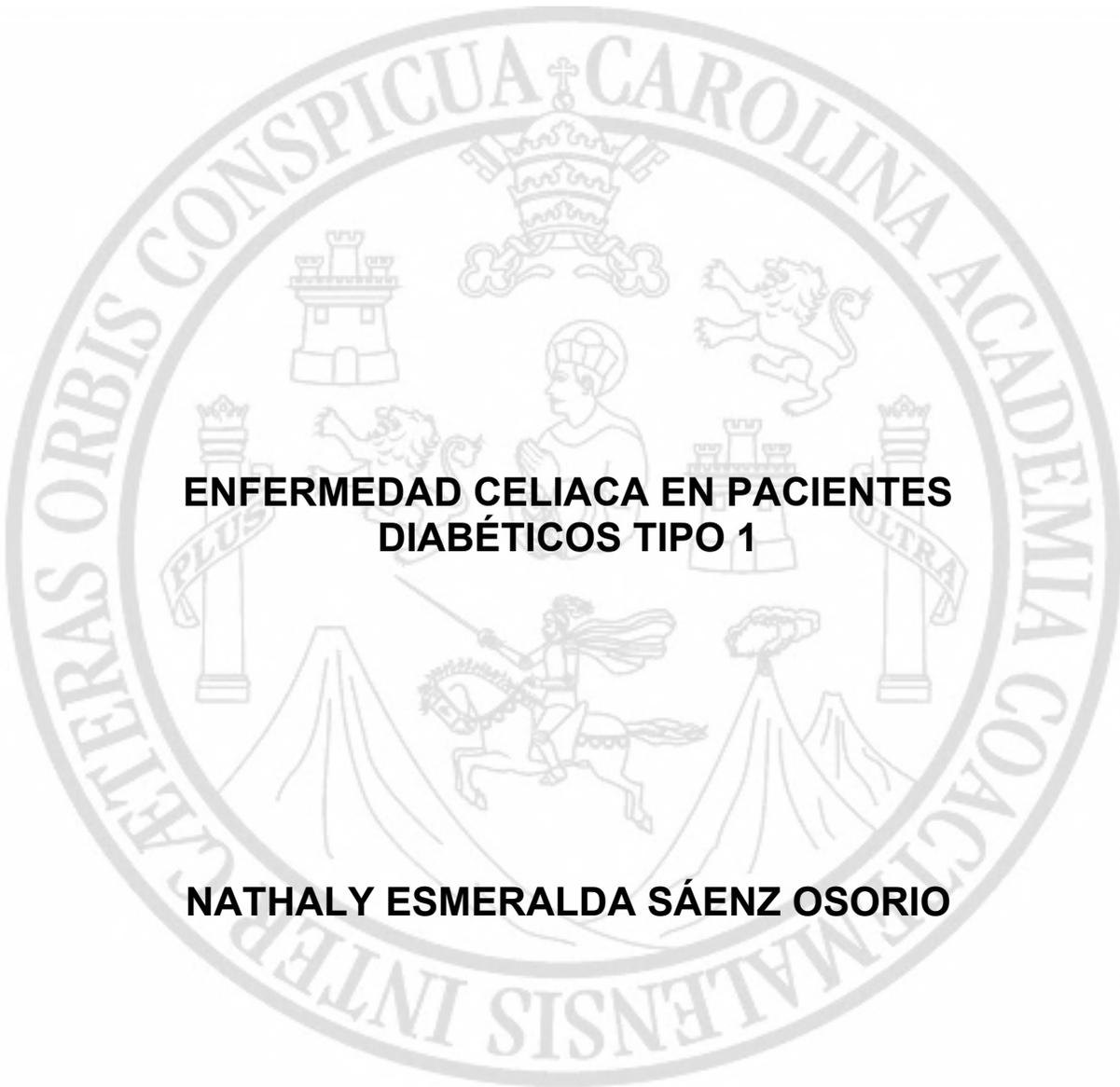


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 1**

NATHALY ESMERALDA SÁENZ OSORIO

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Agosto 2020

PME.OI.168.2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Nathaly Esmeralda Saenz Osorio

Registro Académico No.: 201790600

No. de CUI : A03534870

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y **Endoscopia Digestiva**, el trabajo de TESIS **ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1**.

Que fue asesorado por: Dr. Gerson Emmir Avila Martínez , MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal , MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **agosto 2020**.

Guatemala, 5 de agosto de 2020.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Mokaes, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

Ciudad de Guatemala, 02 de octubre de 2019

Doctor
Oliver Adrián Valiente Hernández
Coordinador Especifico de Maestrías
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Valiente:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Nathaly Esmeralda Sáenz Osorio, carné 201790600**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el cual se titula "**ENFERMEDAD CELÍACA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 1**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Sáenz Osorio** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **DICTAMEN POSITIVO** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. **Gerson Emmir Avila Martínez MSc.**
Asesor de Tesis

Guatemala 11 de octubre de 2019

Doctor(a)

Gerson Emmir Avila Martinez

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctor **Avila:**

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **Nathaly Esmeralda Sáenz Osorio** carné 201790600 de la carrera de Maestría en Ciencias Medicas con Especialidad en Gastroenterología, el cual se titula: **"Enfermedad celíaca en pacientes diabéticos tipo I"**.

Luego de **revisión**, hago constar que la Dra. Sáenz Osorio, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Revisora de Tesis





ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.014-2020
05 de febrero 2020

Doctor

Gerson Emmir Avila Martínez

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva
Hospital Roosevelt

Doctor Avila Martínez:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo se revisó el informe final del médico residente:

Nathaly Esmeralda Sáenz Osorio

Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación

"Enfermedad celíaca en pacientes diabéticos tipo I"

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, **MSc/IT**
Unidad de Investigación de Testes
Escuela de Estudios de Postgrado

Cc: Archivo

LARC/karin

AGRADECIMIENTO:

A Dios: que me mantiene de pie, mostrándome su fidelidad, a él todo el honor, el poder y la gloria

A mis Padres: Narcisa Osorio y Víctor Manuel Sáenz, quienes son mi fortaleza, con esfuerzo me han hecho una persona de bien, una mujer fuerte, me enseñaron a creer en mi misma, a nunca rendirme, los amo mucho.

A mis hermanos: por su cariño y apoyo, por siempre creer en mí y en momentos de tristeza y dificultad siempre tener una palabra de aliento, les estoy muy agradecida.

A mi esposo: Luis Mendoza, con profundo amor y agradecimiento a su apoyo, esfuerzo y comprensión. Mi éxito también es suyo.

A mis compañeros, por enriquecer mi vida con su compañía, por compartir todos los desvelos y sacrificios, especialmente por compartir alegrías y aventuras de la carrera.

A mi asesor y asesor estadístico por el apoyo, esfuerzo y dedicación, sin su colaboración este trabajo no hubiese sido posible.

A mis maestros y todas las personas que contribuyeron a mi formación profesional y al alcance de esta meta, por siempre exigirme un poco más para buscar la excelencia. Mi más sincero agradecimiento por su tiempo y paciencia para enseñar.

Hospital Roosevelt: Agradecida por la oportunidad brindada de obtener conocimientos y contribuir con ellos a mejorar la atención en salud de sus pacientes.

Nathaly Esmeralda Sáenz Osorio.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	X
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Definición	3
2.2. Historia	3
2.3. El trigo	4
2.4. Epidemiología.....	4
2.5. Fisiopatología.....	6
2.6. Enfermedad celiaca y enfermedades autoinmunes	9
2.7. Presentación clínica.....	10
2.8. Diagnóstico.....	11
2.9. Tratamiento.....	15
2.10. Complicaciones.....	16
III. OBJETIVOS.....	17
3.1. Objetivos generales	17
3.2. Objetivos específicos	17
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	17
4.1. Diseño de estudio	18
4.3. Población y Muestra	18
4.4. Sujetos a estudio.....	18
4.5. Operacionalización de las variables.....	20
4.6. Procedimientos de recolección de los datos	22
4.7. Instrumento de recolección de datos.....	24
4.8. Procesamiento y análisis de los datos	24
4.9. Aspectos éticos.....	25
V. RESULTADOS.....	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	32
6.1 Conclusiones.....	34
6.2 Recomendaciones.....	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
VIII. ANEXOS.....	43

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA 1.....	27
Características demográficas de los pacientes	
TABLA 2.....	27
Prevalencia de enfermedad celiaca	
TABLA 3.....	28
Manifestaciones clínicas asociadas a enfermedad celiaca	
TABLA 4.....	29
Resultados de pruebas inmunológicas de los pacientes	
TABLA 5.....	29
Valores de pruebas inmunológicas alteradas en pacientes con enfermedad celiaca	
TABLA 6.....	30
Hallazgos endoscópicos de atrofia de vellosidades duodenales	
TABLA 7.....	31
Características histológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1	

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Página

Figura No 1..... 26

Inscripción y resultados de pacientes en el estudio.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad celiaca, es una enteropatía inflamatoria crónica mediada por inmunidad desencadenada por la exposición al gluten en individuos genéticamente susceptibles. Existe aumento en la prevalencia de la enfermedad en los últimos 50 años, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes como enfermedad celiaca en un porcentaje variable entre 4.4% a 11%.

Objetivos: Comparar la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes con dispepsia no investigada en el Hospital Roosevelt de enero 2017 a junio 2019. **Metodología:** Estudio analítico, transversal y prospectivo; Se recolectaron pruebas serológicas, estudios endoscópicos y anatomo-patológico, se calcularon medias y desviación estándar, así como sensibilidad y especificidad por medio de tablas de contingencia.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 50 pacientes con dispepsia no investigada que cumplieron con los criterios de inclusión; dentro de las características basales se identificó predominio de sexo femenino 56% (70% en pacientes con dispepsia), con edad media de 21 años (46 en grupo control), manifestaciones intestinales en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca 50% (en el grupo control 100%), se identificaron hallazgos endoscópicos de atrofia de vellosidades en 24% (12% en el grupo control); confirmando por histología clasificación Marsh IIIa 2 pacientes y 1 paciente Marsh IIIc. **Conclusiones:** La prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 8% y pacientes con síntomas de dispepsia es de 2%, con una proporción similar a estudios latinoamericanos.

Palabras claves: Enfermedad celiaca, anti-transglutaminasas, anti-gliadina, atrofia de vellosidades, hiperplasia de las criptas, linfocitos intraepiteliales.

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad celiaca, es una enteropatía crónica mediada por el sistema inmune, provocada por el gluten dietético en individuos genéticamente predispuestos, desencadenando una reacción inflamatoria a nivel del intestino delgado y es considerada una de las causas de malabsorción crónica (1). Documentando un aumento sustancial en la prevalencia de enfermedad celiaca en los últimos 50 años y un incremento en la tasa de diagnóstico en los últimos 10 años (2). El primer reporte identificado en América latina fue descrito en Chile en el año 1947 (3). Diversos conceptos se han descrito según la literatura en relación a la forma de manifestación de la enfermedad típica y atípica (potencial, silente y latente), dado la heterogeneidad de estos términos en el 2012 se publicaron resultados del consenso de expertos de Oslo que homogenizaron los términos, en asintomática, clásica, subclínica y sintomática (4).

El diagnóstico de enfermedad celiaca se realiza con pruebas serológicas, el principal método utilizado en la detección es el anticuerpo anti-transglutaminasas tisular IgA, como prueba de detección de primera línea debido a su alta sensibilidad, así como la presencia de deficiencia de IgA total presente en el 3% de los pacientes con enfermedad celiaca (1); si la sospecha es alta debemos realizar biopsia de intestino a nivel de duodeno incluso si las pruebas serológicas son normales (5), los hallazgos clásicos que podemos encontrar son aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de vellosidades basados en la clasificación de Marsh-Oberhuber (6).

La enfermedad celiaca, en la medicina actual es una de las enfermedades con incremento significativo a nivel mundial, la proyección de individuos que componen la parte oculta del iceberg de la enfermedad se establece por la presencia de síntomas no clásicos o asintomáticos que constituyen la totalidad de la enfermedad. En América central y América del sur la magnitud de este componente oculto es esencial para identificar si hay alguna diferencia en la prevalencia global comparado con datos en Europa (7). Dentro de los estudios que se han realizado en Guatemala en el área de nutrición acerca de esta patología se identificó una proporción 1:1000, lo cual puede estar subestimada debido a que no se cuenta con datos de la red nacional de salud (8).

Las pautas mundiales utilizadas para el diagnóstico de enfermedad celiaca, sugieren evaluar a sujetos asintomáticos para detectar enfermedad celiaca, en caso de tener mayor

riesgo genético para desarrollar la enfermedad como familiares de primer grado con un riesgo que oscila entre 5-20% y pacientes con enfermedades autoinmunes (9, 10); es reconocido a nivel mundial que hay una mayor prevalencia de enfermedad celiaca asociada a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en comparación con la población general, con una prevalencia de 2.4% a 16.4%, la mayoría son asintomáticos al momento del diagnóstico (1); sin embargo, aún no se ha logrado establecer en Guatemala si este riesgo es mayor que en otras regiones, como se ha demostrado en Europa, si hay predominio de sexo o si existe relación entre la enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1. Al momento, no se han realizado estudios guatemaltecos previos sobre prevalencia, características clínicas, resultados de laboratorio y estudios histológicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celiaca.

En el presente estudio se evaluó la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes diabéticos tipo 1 comparándolos con personas con síntomas gastrointestinales de dispepsia no investigada, además características clínicas, serológicas e histológicas en pacientes de consulta externa de adultos de Endocrinología y Gastroenterología del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de enero de 2017 a junio 2019, en donde se analizaron 75 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión, el sexo femenino predominó; con prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes diabéticos de 8% y en pacientes con dispepsia 2%, manifestaciones intestinales 56% en pacientes diabéticos y con presencia de hallazgos endoscópicos en 24%, proporcionando datos similares a estudios latinoamericanos.

II. ANTECEDENTES

2.1. Definición

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía inflamatoria crónica mediada por inmunidad desencadenada por la exposición al gluten en individuos genéticamente susceptibles, que se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas. La genética juega un papel importante en la expresión de la enfermedad, los pacientes afectados son portadores de genotipos específicos HLA-DQ2 o HLA-DQ8, en muy raras excepciones presentan haplotipo negativo, diversos estudios han demostrado aumento de riesgo del 10% en parientes de primer grado (10).

La gliadina es un componente del gluten que se somete al proceso de desaminación en el intestino desencadenando una cascada inflamatoria y la activación de linfocitos que dañan la mucosa intestinal. La cantidad mínima de gluten necesaria para causar daño intestinal y provocar las manifestaciones de la enfermedad no se ha establecido, con certeza, pero, se ha sugerido una cantidad de 10 gramos por día (equivalente a 4 rebanadas de pan), durante 6 semanas (10).

2.2. Historia

La primera descripción de la EC, según Francis Adams, fue hecha por el médico Aretaeus de Capadocia en el siglo II A.C. designando la enfermedad como “el que padece del intestino” (11), la idea de un trastorno intestinal asociado a malabsorción vinculada a la ingestión de alimentos fue confirmada en la década de 1950 por Dicke, pediatra holandés (19). Posteriormente se confirmó la importancia del trigo en la génesis de la enfermedad. Estudios posteriores realizados por Dicke y Van de Kamer establecieron la relación existente entre la ingesta de alimentos con gluten y la aparición de los síntomas de la enfermedad (11,19).

En América latina, el primer reporte documentado fue en Chile en el año 1947, el cual fue descrito en paciente pediátrico a los 2 años que presentó manifestaciones gastrointestinales y a los 5 años progresó con signos de desnutrición y patologías secundarias a malabsorción como osteoporosis (11)

2.3. El trigo

Un periodo después de la última glaciación, hace 10,000 años aproximadamente, la presencia de abundantes lluvias y formación de ríos, favoreció las prácticas agrícolas. Incluyendo el sur oeste de Asia que abarcó el sur de Turquía, Palestina, Líbano y el norte de Iraq, que dio origen a una gran variedad de cereales silvestres, entre ellos *Triticum dicoccoides* (trigo) y *Hordeum Spontaneum* (cebada) (11)

Entre los años 9000 y 4000 a.c. se expandió la agricultura en países como Irlanda, Dinamarca y Suecia privilegiados por la abundancia de los recursos de agua, los cultivos iniciales incluían *Triticum* (Trigo) y *Hordeum* (cebada). Se estima que la primera formación estable del grano ocurrió unos 6000 años a.c. Existe una estrecha relación entre la historia de migración poblacional y el tiempo de exposición al gluten, una importante migración de población mesolítica locales en Europa fue sustituida por poblaciones neolíticas provenientes del suroeste de Asia (11).

En América precolombina, la papa y el maíz representaban el principal cultivo; constituyendo el alimento básico al momento de la conquista, así como numerosas hierbas y frutos. Sin embargo, los nuevos cultivos originarios de Europa aumentaron lentamente, imponiéndose sobre los productos aborígenes. (11)

2.4. Epidemiología

Actualmente la prevalencia de EC ha reportado una sustancial elevación, en los últimos 50 años y un aumento en la tasa de diagnóstico en los últimos 10 años. Sin embargo, en Estados Unidos se estima según datos reportados que la

prevalencia de enfermedad celiaca se ha mantenido estable en el tiempo (0.7% en 2009 hasta 2010, 0.77% en 2011 a 2012 y 0.58% en 2013 a 2014) (12). En un estudio con mayor número de participantes la prevalencia se documentó en 0.79% (13), la EC es variable según factores como la raza, etnia y sexo, un estudio reportó un marcado predominio entre blancos no hispanos, con una prevalencia similar a la identificada en Europa 1 en 141 (14); el sexo femenino ha sido diagnosticado con esta patología con mayor proporción con respecto al sexo masculino, lo que destaca el predominio del género femenino como factor de riesgo para enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la prevalencia reportada entre razas e inmigrantes es menos consistente (15). La proyección de la totalidad de la enfermedad la componen datos de prevalencia de EC en individuos asintomáticos que constituyen la parte oculta del iceberg de la enfermedad. En América central y América del sur la magnitud de este componente oculto es esencial para determinar si existe diferencia significativa en la prevalencia global en comparación con los datos de Europa. Por esta razón, es importante la detección en paralelo de las comunidades con estudios de incidencia en pacientes asintomáticos en la misma comunidad (16).

En un estudio realizado por nutricionistas de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el 2005, en clínicas privadas de Gastroenterólogos estimaron que la proporción de EC en dicha investigación fue de 1 caso por cada 1000 pacientes atendidos en las clínicas. Al compararlo con prevalencias de otros países, como el caso de Suecia donde la prevalencia es de 1:285 hasta 1:77 y con Finlandia donde es 1:99 a 1:67 pueden existir datos sobreestimados o subestimados en Guatemala y esto debido a que no se cuenta con datos de la red nacional de salud, sobre esta patología en pacientes sintomáticos o pacientes con características atípicas, dentro de las características demográficas identificadas en este estudio, con respecto a los grupos de edades corresponden a la tercera y cuarta década de la vida, relación mujer: hombre de 1.43:1, en cuanto a la ascendencia algunos pacientes, indicaron tener padres de origen griego y español, siendo estos 2 países las que poseen una mayor prevalencia de EC demostrada (17).

La enfermedad Diabetes mellitus tipo 1, ha presentado un incremento en las últimas décadas, en México oscila entre las primeras causas de muerte en el país, su evolución ha presentado un aumento de adultos con diabetes mellitus tipo 1 (18); Además, se ha identificado asociación con enfermedad celiaca, con una prevalencia que oscila entre 0.6%-16.4% en diferentes estudios, los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, el vitíligo y la enfermedad celiaca. La relación entre la diabetes mellitus tipo 1 y patologías autoinmunes es considerada por un fondo genético común. Estas enfermedades están asociadas con anticuerpos específicos que pueden ser detectados antes del desarrollo de enfermedades clínicamente manifiestas. En consecuencia, los pacientes con alta carga genética generalmente se someten a un cribado programado (normalmente 1 vez al año) para estas patologías (15).

2.5. Fisiopatología

La EC es una enfermedad multifactorial, aunque está claro que están involucrados componentes genéticos y ambientales, la etiología no se comprende completamente, la evidencia de un componente genético es identificada por la presencia de haplotipos HLA-DQ2 (codificados por los alelos DQA1* 05 Y DQB1*02) y HLA-DQ8 (DQ*0302) (16).

El haplotipo HLA-DQ2 es expresado en más del 95% de las personas con EC, mientras que el resto expresa HLA-DQ8, sin embargo, se ha identificado que alrededor del 30-40% de la población general expresa HLA-DQ2, así que mientras estos genes HLA son necesarios, no son suficientes para el desarrollo de EC, por lo que se han realizado diversos estudios de genoma (16).

Los factores genéticos involucrados han aumentado y el número aproximado de genes no HLA se ha elevado a 39 los cuales se han identificado a través de estudios de asociación del genoma con EC, la mayoría de estos genes están involucrados en el control de la respuesta inmune innata y adaptativa, sin

embargo, estos genes no HLA juegan un papel relativamente pequeño en la EC (16).

El principal desencadenante ambiental es la ingesta de “gluten”, conocido por ser la fracción de proteína de trigo, la cebada y el centeno. El gluten Incluye dos proteínas principales la glutamina y prolina; estas proteínas es imposible ser completamente digeridas por los seres humanos. Estos péptidos residuales parcialmente digeridos inician la respuesta inmune innata y adaptativa en personas con predisposición genética (16,17,22).

La gliadina a su vez es modificada mediante transglutaminasa tisular, en gliadina desaminada. Este último péptido se presenta al sistema inmune, resultando en la activación de diversos tipos de células desencadenando una cascada de respuestas de tipo alérgica o autoinmune (22).

Las células linfocitos T CD4 específicas de gluten y los linfocitos T intraepiteliales citotóxicos implicados en la patogénesis establecen un importante papel en el desarrollo de EC, así como la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasas y factor transformador de crecimiento beta, importantes en la inducción de una respuesta inflamatoria de las células T CD4 y las células dendríticas de la mucosa intestinal de los pacientes con EC estimulando factores proinflamatorios. El FNT- α el cual es ampliamente expresado en la EC de la mucosa intestinal, puede jugar un papel en la promoción de la diferenciación de las células dendríticas proinflamatorias (25).

La EC se considera cada vez más un trastorno sistémico, no obstante, la lesión patológica principal se ubica en el intestino delgado proximal, la lesión desarrollada consiste en una pérdida de vellosidades intestinales e infiltración de leucocitos, tanto en el epitelio y la lámina propia. En la enfermedad se evidencia rechazo de la mucosa intestinal y las células epiteliales de las criptas contra el propio huésped, provocando hiperplasia de las criptas; el objetivo principal de la respuesta inmune es la enteropatía autoinmune. Estudios de asociación del genoma hasta ahora han identificado de 39 a 42 loci además de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que contribuyen a la

susceptibilidad en la EC. Muchos de los loci no CMH son compatibles con otras enfermedades autoinmunes (17,21).

La identificación del epítipo del gluten primero presentada por DQ2*5 dio una pista para dar una explicación de la fisiopatología, ya que indicó que la desaminación estaba implicada; poco después, se descubrió que la transglutaminasa 2, que había sido identificada ser la diana para auto anticuerpos en EC, específicamente péptidos del gluten desaminada se convirtieron en excelentes epítipos de células T y el motivo de reconocimiento de transglutaminasa 2 para dirigir los residuos de glutamina (21).

En la EC también se han descrito alteraciones de la respuesta inmune caracterizadas por una sobreexpresión de interleucina 15 y por los enterocitos que determinan la activación de linfocitos intraepiteliales del tipo Natural Killer. Estos linfocitos ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan el CMH tipo 1, en situaciones de inflamación (24). La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+, anti-gliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las células presentadoras de antígenos con CMH HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citoquinas proinflamatorias, especialmente interferón-alfa. Lo anterior genera una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de las criptas y daño a las vellosidades. Ambos tipos de respuesta inmune determinan el daño del intestino delgado representado por infiltración de células inflamatorias crónicas a nivel de lámina propia y epitelio con presencia de atrofia de vellosidades (23).

La EC se manifiesta en aquellos individuos que expresan HLA-DQ2 y HLA-DQ8, lo que explica la agregación familiar de la enfermedad y su asociación con otras entidades médicas, sin embargo, para el desarrollo de la enfermedad deben involucrarse otros factores ya que el 30-40% de la población general expresa HLA tipo DQ2 y es sabido que solo una minoría de estos es susceptible de desarrollar EC (16). Algunos de estos genes no HLA son COELIAC 2 que contiene genes de citoquinas, COELIAC3 que codifica la molécula CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), COELIAC4 que codifica una variante del gen

de la miosina y otras variantes para genes como interleucinas 2 y 21, además de otros genes relacionados a la respuesta inmune (25).

Actualmente, el papel del microbioma intestinal constituye un factor de interés como desencadenante adicional de la aparición de la enfermedad (1,17).

Otros factores pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad, que podrían corresponder a la marcada variabilidad en las manifestaciones clínicas y la edad de inicio de la enfermedad (16).

2.6. Enfermedad celiaca y su asociación con enfermedades autoinmunes

Los trastornos autoinmunitarios y su asociación con enfermedad celiaca están bien documentada. Existen diversos estudios que confirman un aumento de la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias como tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo 1 y trastornos inflamatorios como enfermedad inflamatoria intestinal (19), se han identificado afecciones autoinmunes en pacientes con enfermedad celiaca en un 35% y tienen más probabilidad de tener más de 1 enfermedad autoinmune (37).

En pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1, la presencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 están aumentados de manera desproporcionada, al igual que en otras patologías, como tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves. En una serie de 90 pacientes pediátricos con trastornos tiroides informaron una mayor prevalencia de EC en comparación con la población general. Además, identificaron aumento en la frecuencia de enfermedad celiaca en pacientes con tiroiditis autoinmune 6:68 en comparación con enfermedad de Graves 1:22; sin embargo, la comparación no fue estadísticamente significativa (16). La asociación en pacientes diabéticos tipo 1 está bien establecida, la EC afecta al menos el 10% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en algún momento de sus vidas, con una prevalencia que varía entre 0.6%-16.4%, según diferentes estudios (14). Un estudio multicéntrico pediátrico sueco de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (n=300), examinados anualmente para la EC, informó

que, durante un periodo de 5 años, el 6% de la cohorte desarrollo EC silente (16).

La fisiopatología de esta relación en ambas enfermedades comparte el mecanismo autoinmune asociado a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad HLA y loci genéticos no HLA, lo que orienta a la existencia de genes de autoinmunidad. La presencia de EC no tratada en un paciente diabético puede ser un factor agravante de mal control metabólico especialmente hipoglicemias por la malabsorción y retardo en el crecimiento. Por otra parte, la dieta libre de gluten mejora los síntomas y el control glicémico (19).

2.7. Presentación clínica

La enfermedad celiaca puede presentarse con una amplia gama de síntomas clínicos, entre los que se incluyen síntomas gastrointestinales como diarrea, disconfort abdominal, dispepsia y síntomas extraintestinales entre los que podemos encontrar anemia y crecimiento inadecuado. La condición también puede causar manifestaciones psicológicas como depresión, la discapacidad cognitiva, problemas de sueño y déficit de atención. Aunque la etiología queda por confirmar, los síntomas psicológicos pueden ser resultado de malabsorción de nutrientes o aumento de los niveles de citoquinas que afectan el funcionamiento emocional (25)

Sus manifestaciones gastrointestinales pueden ser bastante inespecíficas y se describe que el 20% de los pacientes con EC cumplen con los criterios de Roma para síndrome de intestino irritable, de hecho, en estos casos se recomienda descartar EC en aquellos pacientes en los que se sospecha este diagnóstico (26).

Varios conceptos en relación a las formas de manifestación de la EC han sido descritos en la literatura típica, atípica, potencial, silente y latente entre otros. Dada la diversidad de estos términos, en el 2012 se publicaron los resultados del consenso de expertos de Oslo que homogeniza las definiciones relacionadas a la EC (6). El consenso acepta los términos:

- EC asintomática: diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas, equivalente al concepto de EC silente.
- EC Clásica: Síntomas de malabsorción, diarrea, esteatorrea, descenso ponderal de peso, hipoalbuminemia.
- EC no clásica: sintomáticos, pero sin síntomas de malabsorción.
- EC subclínica: Manifestaciones de bajo umbral de detección por síntomas o signos clínicos, que pueden corresponder con síntomas inespecíficos, por ejemplo, dispepsia con alteraciones de laboratorio.
- EC sintomática con síntomas clínicamente evidentes gastrointestinales o extraintestinales (1,4,27)

Las manifestaciones clínicas de la EC pueden agruparse en síntomas típicos entre los que se incluyen diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y anemia, sin embargo, se identifican cada vez más las formas atípicas reconocidas como síntomas sutiles o manifestaciones de síndrome de intestino irritable y dispepsia o manifestaciones extraintestinales como dolores óseos, polineuropatías, aftosis bucales, dermatitis herpetiforme e infertilidad, particularmente en adultos y adolescentes (28).

2.8. Diagnóstico

Se ha evolucionado con respecto a la forma de realizar el diagnóstico de esta enfermedad, particularmente al aspecto de accesibilidad de pruebas inmunológicas, en la actualidad el diagnóstico se realiza basado en la historia clínica, serología y endoscopia con biopsia de duodeno, esta última con un rol confirmatorio de la enfermedad. El estudio de HLA se debe contemplar solo para situaciones de dificultad diagnóstica (34).

Es necesario tomar en consideración que existen entidades que debe realizarse diagnóstico diferencial con respecto a EC, entre las que podemos citar la sensibilidad al gluten no celiaca y la alergia al trigo. Estas presentan síntomas intestinales o extraintestinales similares a los de la enfermedad celiaca, pero sin los marcadores serológicos, la biopsia, ni la base genética que la caracterizan.

La sensibilidad al gluten de origen no celiaco se refiere a aquellos pacientes que desarrollan manifestaciones clínicas en relación a la ingesta de cereales que contienen gluten y que mejoran al suspender el gluten de la dieta; en estos pacientes se han excluido los criterios de EC. La alergia al trigo es una alergia alimentaria clásica inducida por el trigo (no solo gluten) que conduce a hipersensibilidad tipo I y tipo IV mediada por inmunoglobulina E, que se puede medir en sangre (26,47).

2.8.1. Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas, como los anticuerpos anti-endomisiales y anti-transglutaminasa tisular son las dos pruebas que se usan actualmente para el diagnóstico de EC y han reemplazado a los anticuerpos anti-gliadina, los cuales dejaron de ser utilizados debido a su bajo rendimiento diagnóstico (30).

Los anticuerpos anti-endomisiales se desarrollaron a mediados de 1980, estos tienen una especificidad de 99%, pero una sensibilidad variable, la medición de anticuerpos anti-transglutaminasas basado en IgA es el test de primera elección para el diagnóstico de EC, iniciando la era moderna de la enfermedad celiaca reconocidas en 1997, con una sensibilidad mayor a los anticuerpos anti-endomisiales y unas especificidades cercanas al 98% (29,30).

La existencia de déficit de inmunoglobulina A se ha documentado en el 2-3% de los pacientes con EC, las pruebas que en estos casos deben ser indicadas son anti-transglutaminasa IgG y/o anti-péptido gliadina deaminada IgG, cuando los pacientes presentan déficit de esta inmunoglobulina su uso se justifica en presencia de dicha condición (22, 30, 32).

Por la asociación familiar descrita se sugiere que los familiares de pacientes con EC sean estudiados específicamente con serología; ya sea que presenten o no síntomas compatibles con la enfermedad. Se ha visto que aquellos familiares que se consideraban asintomáticos mejoran algunas molestias para las cuales no tienen explicación luego de instaurar una dieta libre de gluten (17,30).

El anticuerpo anti-gliadina que posee una utilidad limitada desarrollada en la década 1980, su sensibilidad y especificidad es heterogénea en resultados, con un valor predictivo positivo inferior al 30%, en la población general, se han desarrollado nuevos anticuerpos como la anti-gliadina deaminada que mejoró su utilidad en el diagnóstico de esta patología (29).

2.8.2. Evaluación endoscópica

Se pueden describir una gran variedad de características endoscópicas en EC, entre las que podemos mencionar como la pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad; fisuras y prominencia de vasculatura submucosa; estos hallazgos contribuyen con la sospecha clínica, sin embargo, su ausencia no debería afectar la decisión de realizar una biopsia (34,37).

La sensibilidad por endoscopia digestiva alta es cercana al 60% y su especificidad 95-100% algunas técnicas como la visión bajo inmersión en agua, magnificación y cromoendoscopia pueden ayudar a identificar mejor las zonas de atrofia para dirigir las biopsias. Debido a la naturaleza en parche de las lesiones se recomienda la toma de múltiples biopsias endoscópicas de duodeno 1 o 2 en bulbo (posición horaria a las 9 y 12 horas de las agujas del reloj) que es donde se ha demostrado el mejor rendimiento diagnóstico, y al menos 4 de duodeno en región posterior al bulbo duodenal, es relevante la toma de biopsia de bulbo debido a que aumenta en 18% el rendimiento

diagnostico comparado a la toma de biopsia limitadas a la segunda porción del duodeno (31,37,44).

En los últimos años se han hecho grandes progresos en el conocimiento de las bases genéticas de la EC y de diabetes mellitus tipo 1, así como la asociación entre ambas y se ha encontrado prevalencias mayores de EC de acuerdo con la aplicación de métodos de cribado con mayor sensibilidad. Los programas de cribado en los grupos de riesgo, basados en la determinación de anticuerpos, han mostrado baja sensibilidad lo que ha llevado a investigar sobre la determinación del HLA. No obstante, en el grupo concreto de los diabéticos, el cribado de EC mediante la determinación del HLA parece aportar poco, pues obliga a realizar endoscopia a la mayoría de los pacientes, por lo que incluso podría plantearse la realización del cribado de EC mediante gastroscopia a todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aunque esto implica realizar métodos invasivos y mayores costos (32).

2.8.3. Histología

El diagnóstico de EC siempre debe ser confirmado por biopsia, independiente del estado serológico. Las características histológicas típicas son el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) > 40 por cada 100 enterocitos, la hiperplasia de criptas y los distintos grados de atrofia de vellosidades (33,34). Las características descritas son típicas, pero no específicas de EC. Se han desarrollado esquemas de clasificación los sistemas Marsh-Oberhuber y Corazza-Villanacci; el sistema Marsh-Oberhuber es más cualitativo y subjetivo, además se ha documentado menos concordancia entre patólogos (37). Repetir las biopsias duodenales luego de terapia libre de gluten puede ser útil para brindar mayor fundamento al diagnóstico y chequear la adherencia a la terapia, pero no es imprescindible para el diagnóstico siempre y cuando las características de la biopsia inicial sean típicas y el paciente presente una respuesta clínica adecuada a la dieta libre

de gluten. Además, puede ser de utilidad un nuevo estudio histológica con biopsias postratamiento en los casos en que se ha sospechado EC con serología negativa (34).

Cuadro No 1. Clasificación de Marsh

MARSH	LINFOCITOS INTRAEPITELIALES	VELLOSIDADES	CRIPTAS
0	< 40	NORMAL	NORMAL
1	>40	NORMAL	NORMAL
2	>40	NORMAL	HIPERTROFIA
3 ^a	>40	ATROFIA PARCIAL	HIPERTROFIA
3B	>40	ATROFIA SUBTOTAL	HIPERTROFIA
3C	>40	ATROFIA TOTAL	HIPERTROFIA
4	>40	HIPOPLASIA	HIPERTROFIA

Fuente: Rev. Med. Chile, vol.144 No2; Santiago Feb. 2016

2.9. Tratamiento

El pilar del tratamiento en la EC es la dieta libre de gluten, se debe orientar a los pacientes sobre una dieta libre de trigo, cebada y centeno para toda la vida. Aunque la avena no está relacionada con los otros cereales mencionados, se han descrito casos de sensibilidad cruzada en pacientes altamente sensibles. En las cadenas de producción puede existir contacto cruzado de la avena con cereales ricos en gluten, por lo tanto, es aconsejable la dieta libre de avena inicialmente por el primer año para luego reintroducirla en cantidades moderadas si han desaparecido los síntomas y si se certifica que la avena es pura y no contaminada con cereales que contengan gluten (1,22).

Uno de los problemas de eliminar la avena es la limitación que provoca en las opciones de alimentación. Los fármacos también pueden contener trazas de

gluten de manera que los pacientes deben cerciorarse de que sean libres de este (20,28). Sin embargo, una revisión sistemática sugiere que el consumo menor a 10 microgramos de gluten al día es seguro y es poco probable que cause alteraciones histológicas significativas, mientras que 50mg es perjudicial. Se define a un alimento como libre de gluten cuando posee menos de 20 partículas por millón (24,30).

La dieta libre de gluten resuelve los síntomas y mejora el daño histológico en la mayoría de los casos. Se ha identificado que pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ha mostrado aumento en el peso y altura, con tendencia hacia un adecuado control glicémico, que cumplen con la dieta libre de gluten (35).

Los plazos para el control serológico no han sido establecidos, se ha sugerido realizar controles cada 3 a 6 meses, de iniciada la dieta y luego anualmente, el control histológico debería realizarse después de 2 años de iniciada la terapia y realizar biopsias duodenales en aquellos casos con pobre respuesta o recaída a pesar de una adecuada adherencia a la dieta (34)

2.10. Complicaciones

Los pacientes con EC tienen 1.2 veces mayor riesgo de desarrollar neoplasias intestinales y extraintestinales, particularmente, linfoma no Hodgkin y cáncer de intestino delgado. El linfoma de células T asociado a enteropatía se diagnostica en etapas avanzadas y es la principal causa de muerte de los pacientes con EC. Su sitio de afectación es principalmente en yeyuno, pero también puede identificarse en íleon o sitios extraintestinales (hígado, cerebro, tórax y hueso), se ha reportado una mayor prevalencia en el género masculino sobre los 60 años y su sobrevida es pobre, 15-20% a 2 años (34).

También se ha descrito mayor riesgo de adenocarcinoma orofaríngeo, esofágico, pancreático y neoplasias hepatobiliares, en menor riesgo de cáncer se encuentran sitios como mama y pulmón. La asociación con cáncer de colon es modesta a largo plazo (1).

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivos generales

- 3.1.1. Comparar la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en pacientes con dispepsia en el Hospital Roosevelt en el periodo de enero de 2017 a junio de 2019.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Describir las manifestaciones clínicas asociadas a enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y dispepsia no investigada.
- 3.2.2. Cuantificar la frecuencia de pruebas inmunológicas alteradas asociadas a enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y dispepsia.
- 3.2.3. Determinar la sensibilidad y especificidad de hallazgos endoscópicos de atrofia de vellosidades en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes con dispepsia.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño de estudio

Analítico, de corte transversal, prospectivo, realizado en la Consulta Externa de Endocrinología y Gastroenterología de Hospital Roosevelt durante el periodo de enero de 2017 a junio de 2019.

4.2. Unidad de Análisis

La unidad de análisis de este estudio comprende todos los pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 y pacientes con diagnóstico de dispepsia no investigada de consulta externa en el Hospital Roosevelt durante el periodo del año 2017 al año 2019.

4.3. Población y Muestra

Muestreo: No probabilístico para universo conocido

Se incluyó a todos los pacientes que asisten a Consulta Externa de Endocrinología y Gastroenterología de Hospital Roosevelt en el periodo comprendido de enero de 2017 a junio 2019.

4.4. Sujetos a estudio:

4.4.1. Criterios de inclusión

- Personas con edad mayor a 12 años, de ambos sexos
- Personas sin antecedentes médicos con sintomatología gastrointestinal
- Personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes con dispepsia que cumplan con criterios Roma IV
- Personas sin enfermedad maligna del tracto gastrointestinal.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Persona con contraindicación medica que impidan realizar estudios endoscópicos
- Personas que no acepten realizar estudios serológicos inmunológicos o Histopatología.
- Pacientes con deterioro neurocognitivo significativo que les impida proveer información.
- Embarazo
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad celiaca.

4.5. Operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida.
Enfermedad celiaca	Enfermedad sistémica inmuno mediada, provocada por el gluten en individuos genéticamente susceptibles y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas	Pacientes con pruebas inmunológicas positivas o pruebas histopatológicas sugestivas	Cualitativa	Nominal	Si / No
Edad	Tiempo de vida de un individuo desde su nacimiento.	Edad Registrada en documento de identidad	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y femenino.	Sexo Registrado en el documento de identidad y registro clínico	Cualitativa	Nominal	Femenina Masculino
Diabetes mellitus tipo 1	Enfermedad causada por el sistema inmunitario, caracterizada por una destrucción selectiva de las células beta del páncreas causando	Registrados en consulta externa de endocrinología con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1	Cualitativa	Nominal	Si / No

	una deficiencia absoluta de insulina				
Manifestaciones clínicas	Signos y/o síntomas, asociados a una enfermedad	Presencia de uno o más de los síntomas	Cualitativa	Nominal	Distensión Diarrea Flatulencia Dolor abdominal Pérdida de peso. Fatiga Deficiencia de Hierro Vómitos
Características histopatológicas	características especiales de los tejidos que los distinguen y es necesario conocerlas para poder hacer un diagnóstico tisular	Presencia de uno o más de las características histológicas de la enfermedad.	Cualitativo	Ordinal	Hiperplasia de criptas, atrofia de vellosidades, presencia de linfocitos intraepiteliales. Clasificación de Marsh: tipo 1, 2, 3 y tipo 4. (ver anexo # 1)
Pruebas serológicas inmunológicas	Técnicas diagnósticas que comprenden la demostración o medición de una respuesta inmune incluyendo la producción o medición de anticuerpos, reacción antígeno-anticuerpo, reactividad cruzada	Valor registrado a través de una medida por el equipo médico de la prueba inmunológica	Cuantitativas Continuas	Razón	Pruebas anti-transglutaminasa Niveles de IgA Pruebas anti-gliadina

4.6. Procedimientos de recolección de los datos

4.6.1. Técnica

Se utilizó la técnica de observación sistemática la cual consiste en realizar vigilancia a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y centrar la atención en aspectos concretos y conductas a investigar, en pacientes que asisten a consulta externa de Endocrinología con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 y pacientes que asisten a consulta externa de Gastroenterología sin comorbilidades para seguimiento.

4.6.2. Procedimientos

Se presentó el estudio a las autoridades hospitalarias y comités de ética hospitalaria correspondiente, para solicitar autorización para realizar el estudio. Se procedió de la siguiente manera:

Durante enero de 2017 a junio de 2019, se observaron y revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes que se encuentran en tratamiento y control de seguimiento en consulta externa de endocrinología con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1, se realizó consentimiento informado a cada participante del estudio, posteriormente se realizó una entrevista con instrumento de recolección de información en consulta externa de especialidad médica de endocrinología y gastroenterología del Hospital Roosevelt que cumplieran con los criterios de inclusión descritos.

Se verificó que el paciente cumpliera con los criterios de inclusión del estudio y se anotaron los datos en la hoja de recolección de datos. Si estos cumplían con los criterios se procedía a realizar interrogatorio sobre sintomatología clínica asociada a enfermedad celiaca, se

tomaron pruebas inmunológicas (anti-transglutaminasa, anti-gliadina y niveles de IgA) así como la toma de biopsia para estudio histopatológico a través de abordaje endoscópico previo consentimiento informado de cada paciente, si era menor de 18 años se solicitaba el consentimiento de sus encargados responsables.

- **Laboratorio:** A cada paciente, se extrajeron muestras sanguíneas para cribado serológico de EC por anti-gliadina, anti-transglutaminasa IgG/ IgA, Niveles de IgA. Las muestras de sangre extraídas de cada paciente, fueron centrifugadas y los sueros resultantes se almacenaron a menos 80°C, hasta el análisis de la prueba. Todas las muestras fueron analizadas para detectar la presencia de anticuerpos anti-gliadina, anti-transglutaminasa utilizando un método de ELISA de tipo indirecta (Orgentec, Alemania), Anticuerpos marcados con fluoresceína para IgA humana, todos los sueros se tamizaron a dilución 1/5, bajo microscopio fluorescencia; Los rangos de referencia del laboratorio para las pruebas identificadas como positivos >10U/ml y para niveles de IgA rango normal de referencia 70-400mg/dl.
- **Endoscopia y biopsia:** Las endoscopias gastrointestinales superiores se realizaron con endoscopios Fujifilm EG-530WR (Tokio, Japón) y Aohua AQ-100HD (Aohua Endoscopy Co. Shanghái, China); los resultados fueron registrados como normal o anormal (posible enfermedad celiaca), el diagnostico endoscópico de EC se basó en marcadores conocidos de EC, como pliegues duodenales festoneados, patrón mucoso mosaico, Pliegues duodenales aplanados/atróficos, se realizaron 4 biopsias de mucosa duodenal 2 de mucosa duodenal superior 2 de mucosa duodenal inferior, de área post bulbar duodenal y 2 biopsias de bulbo duodenal, se obtuvieron durante la endoscopia.

Las muestras de biopsia fueron enviadas a departamento de patología, se procesaron rutinariamente y teñidas con

hematoxilina-eosina, el diagnóstico histológico de EC se basó en la presencia de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de criptas y/o atrofia de vellosidades, se orientaron de acuerdo a la clasificación Marsh-Oberhuber ausencia de EC (Marsh 0) o sugestivo de EC (Marsh I-IV), los pacientes diagnosticados con EC, se orientaron en dieta libre de Gluten y se siguieron.

4.7. Instrumento de recolección de datos (ver Anexo # 2)

La hoja de recolección de datos, era de carácter individual, de acuerdo a las variables y sus indicadores, estando estructurada en las siguientes partes:

- Datos generales
- Enfermedades de cada participante
- Tratamiento médico
- Manifestaciones clínicas gastrointestinales
- Manifestaciones clínicas extraintestinales
- Tratamientos previos
- Medicación concomitante
- Cumplimiento de tratamiento
- Pruebas inmunológicas: anti-transglutaminasa IgA, anti gliadina, niveles de IgA
- Hallazgos endoscópicos identificados
- Reporte histopatológico de biopsias.

4.8. Procesamiento y análisis de los datos

- **Tabulación de datos:** El procesamiento de datos se realizó en una hoja electrónica de Excel.

Análisis estadístico:

- El análisis estadístico se realizó con el programa PSPP de distribución libre.

- Los datos cuantitativos se resumieron con media y desviación estándar, los datos cualitativos con conteo y porcentaje. La organización y presentación de resultados se realizó con tablas
- Cálculo de razones de prevalencia para establecer el tamaño del efecto de la asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celiaca. Dicho cálculo se realizó con prueba exacta de Fisher para establecer si las variables se asociaron significativamente.
- Se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la endoscopia con relación a los hallazgos histológicos para atrofia de vellosidades duodenales; para cada uno de estos estadísticos se calculó el intervalo de confianza del 95%.

4.9. Aspectos éticos

Se realizó consentimiento informado para cada paciente evaluado e incluido en el estudio. Se explicó a cada participante cuales son los beneficios de participar en la investigación, así como cuales fueron los estudios a realizar. Se presentó el proyecto al Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt para su revisión y aprobación.

V. RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 75, de los cuales 25 pertenecen al grupo con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 50 al grupo con dispepsia no investigada (Figura 1).

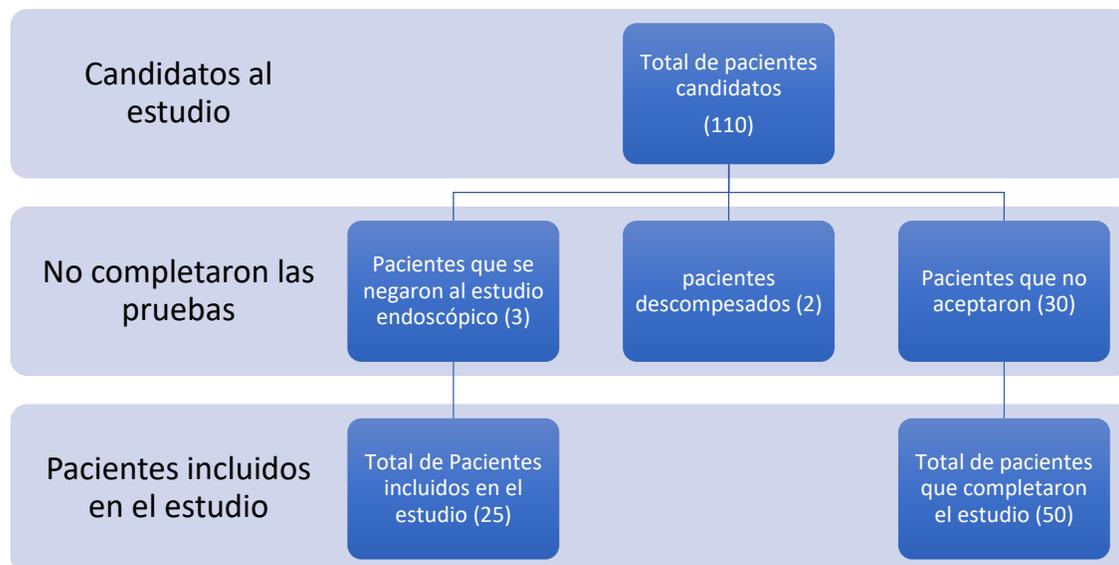


Figura 1. Inscripción y resultados de pacientes en el estudio

El género que predominó en el total de la población incluida en el estudio fue el femenino representando en 56% en el grupo de diabéticos tipo 1 y 70% en pacientes con dispepsia no investigada, la edad media fue de 21 y 46 años, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes

Características		Grupo			
		Diabetes tipo I		Dispepsia	
		<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Sexo	Femenino	14	56.0%	35	70.0%
	Masculino	11	44.0%	15	30.0%
		Media	DE	Media	DE
Edad (años)		21	7	46	14
Tiempo diagnóstico diabetes (años)		6	5	NA	NA

DE: desviación estándar

De los 25 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, se documentaron 2 pacientes con enfermedad celiaca representando estos un 8% y de 50 pacientes con dispepsia no investigada, se logró identificar 1 paciente, lo que representa el 2% ($p=0.256$), la razón de prevalencia entre ambos grupos fue de 4.0 (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de enfermedad celiaca (n = 75)

Grupo	Enfermedad celiaca				Valor <i>p</i>	Razón de prevalencia
	Normal		Enfermedad celiaca			
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%		
Diabetes tipo I	23	92.0%	2	8.0%		
Sin diabetes	49	98.0%	1	2.0%	0.256	4.0

f. frecuencia

Las manifestaciones gastrointestinales en pacientes diabéticos tipo 1 con diagnóstico de enfermedad celiaca fueron; diarrea crónica y distensión abdominal en el 100% (2 pacientes) y el único paciente con diagnóstico de enfermedad celiaca en el grupo de dispepsia no investigada presentó síntomas inespecíficos como dispepsia, distensión abdominal y síntomas intermitentes de alteraciones en el tránsito intestinal. (tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad celiaca.

Manifestaciones clínicas	Grupo			
	Diabetes tipo I		Sin diabetes	
	Enfermedad celiaca	Enfermedad celiaca	Enfermedad celiaca	Enfermedad celiaca
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Dispepsia	0	0%	1	100%
Distensión abdominal	1	50%	1	100%
Alteraciones leves tránsito intestinal	0	0%	1	100%
Diarrea crónica	2	100%	0	0%
Esteatorrea	0	0%	0	0%
Palidez	1	50%	0	0%
Fatiga aislada	1	50%	0	0%

f. frecuencia

En base a los resultados de las pruebas inmunológicas, la frecuencia de valores anormales de anti-transglutaminasa IgA fue 2 pacientes en el grupo de diabetes tipo1 y un paciente en el grupo de dispepsia, con respecto anti-transglutaminasa IgG únicamente 2 pacientes en el grupo de diabetes tipo 1. En la prueba anti-gliadina se documentaron 6 resultados anormales en diabéticos y un caso en el grupo control ningún caso con deficiencia de IgA (tabla 4)

Las medias de las diferentes pruebas serológicas utilizadas en el diagnóstico de enfermedad celiaca fueron para anti-transglutaminasa IgA de 106.21U/ml y 11.6U/ml en los grupos con diabetes mellitus tipo1 y en el grupo de dispepsia no investigada respectivamente. En los casos diagnosticados con enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1 se realizó medición de anti-transglutaminasa IgG con una media de 58.5U/ml (1.5U/ml para el grupo control), y anti-gliadina una media de 76U/ml (119.6 U/ml para el grupo control) (Tabla 5).

Tabla 4. Resultados de pruebas inmunológicas de los pacientes

		Diabetes tipo I		Dispepsia		Valor <i>p</i>
		<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	
Anti-transglutaminasa IgA	Normal	23	92.00%	49	98.00%	0.211
	Anormal	2	8.00%	1	2.00%	
Anti-transglutaminasa IgG	Normal	23	92.00%	50	100.00%	0.043
	Anormal	2	8.00%	0	0.00%	
Anti-gliadina	Normal	19	76.00%	49	98.00%	0.002
	Anormal	6	24.00%	1	2.00%	
Niveles IgA*	Normal	21	100.00%	42	100.00%	
	Anormal	0	0.00%	0	0.00%	
		Media	DE	Media	DE	
Antitransglutaminasa IgA		9.22	39.82	1.56	1.58	0.346
Antitransglutaminasa IgG		6.78	20.85	2.63	1.04	0.33
Anti-gliadina		14.90	44.17	5.46	10.45	0.302
Niveles IgA		282.48	178.50	286.61	126.94	0.918

* Datos corresponden a pacientes con deficiencia de niveles de IgA

Tabla 5. Resultados de las pruebas inmunológicas de pacientes con enfermedad celiaca

	Diabetes tipo I		Dispepsia	<i>p</i>
	Enfermedad celiaca			
	Media	DS	Media	
Anti transglutaminasa IgA	106.2	132.65	11.6	0.346
Anti transglutaminasa IgG	58.5	67.74	1.5	0.162
Anti-gliadina	119.6	147.64	76	0.154
Niveles IgA	69	1.41	373.6	0.908

DS: desviación estándar

En relación a los hallazgos endoscópicos encontrados en las vellosidades duodenales se pudo observar que por endoscopia se identificaron 19 casos de atrofia de vellosidades duodenales, sin embargo, solo se logró confirmar con histología en 9 pacientes; además en 7 casos se evidenció atrofia de vellosidades microscópicas, sin correlación por endoscopia. Se determinó que la sensibilidad de diagnóstico de atrofia duodenal por duodenoscopia es de 56.3% y especificidad de 83.1% (Tabla 6).

Tabla 6. Hallazgos endoscópicos de atrofia de vellosidades duodenales

Alteración endoscópica	Atrofia según histología		TOTAL
	Sí	No	
Sí	9	10	19
No	7	49	56
TOTAL	16	59	75

Sensibilidad= 56.3 IC95% [28.8 a 83.7]

Especificidad = 83.1 IC95% [72.6 a 93.5]

VPP = 47.4 IC95% [22.3 a 72.5]

VPN = 87.5 IC95% [78.0 a 97.1]

Dentro del grupo de diabéticos tipo I, el 28% de las biopsias duodenales fueron reportadas con grado leve de atrofia, y 14% del grupo de dispepsia no investigada; además, hiperplasia de criptas en 8% en el grupo diabéticos tipo 1 y 2% en el grupo con dispepsia (Tabla 7). Dentro de la clasificación Marsh se encontraron 2 casos de tipo IIIa y 1 IIIc.

Tabla 7. Características histológicas en el total de la población.

		Grupo			
		Diabetes tipo I		Dispepsia	
		<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Atrofia según histología	No	17	68.0%	42	84.0%
	Sí	8	32.0%	8	16.0%
Grado atrofia	Sin atrofia	17	68.0%	42	84.0%
	Leve	7	28.0%	7	14.0%
	Moderada	0	0.0%	1	2.0%
	Severa	1	4.0%	0	0.0%
Hiperplasia de las criptas	No	23	92.0%	49	98.0%
	Si	2	8.0%	1	2.0%
Endoscopía	Normal	15	60.0%	41	82.0%
	Atrofia	6	24.0%	6	12.0%
	Fenestraciones	4	16.0%	2	4.0%
	Mosaico	0	0.0%	1	2.0%

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En base a los resultados de esta investigación, la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 8% y en pacientes con diagnóstico de dispepsia no investigada es del 2%; en la actualidad, la prevalencia en Guatemala de enfermedad celíaca se desconocía. La literatura reporta que la prevalencia en pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca es similar en estudios realizados en otros países latinoamericanos reportados, donde se documenta una mayor prevalencia que la población general (38,39,40,48).

Estudios recientes realizados en población general estiman una prevalencia aproximada de 1% (38), mientras que estudios en población con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 presentan predisposición inmunológica; reportando en Latinoamérica prevalencia similar a la encontrada en el estudio; respecto a países como Colombia de 7.1% (38), Venezuela 1.7% (40), Brasil 2.6% (39), Paraguay 9.4% (48). Así mismo comparándolo con estudios realizados en países con alta prevalencia como Asia 5.66% (41), Europa 3.5% (42), España 8% (48) y baja prevalencia como Egipto 3.0% (43), los diferentes datos de prevalencias en la enfermedad celiaca documentadas en diferentes regiones reflejan variabilidad en componente genético y diversidad en ingesta de gluten en diferentes países, además de una estricta definición de enfermedad celiaca en este estudio con reporte serológico e histológico, sin embargo, las prácticas de diagnóstico varían internacionalmente; aunque actualmente se han estandarizado por guías de diagnóstico (2). La variación en la prevalencia de los resultados obtenidos del estudio comparados con estudios internacionales también es probable que refleje diferencias en el riesgo de enfermedad celíaca, particularmente dada la diversidad étnica a través de los estudios y algunas de las investigaciones realizadas en niños y adolescentes, en los resultados obtenidos se desarrolló en adolescentes y adultos-

La manifestación clínica de pacientes diabéticos tipo 1 fue: diarrea crónica, difiere a la identificada en pacientes con dispepsia, en donde predominó el dolor y distensión abdominal. La enfermedad celíaca ha pasado de presentar síntomas clásicos de malabsorción que incluyen diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, aumentando la frecuencia de síntomas atípicos (síntomas sutiles de síndrome de intestino irritable y dispepsia o manifestaciones extraintestinales como dolores óseos, polineuropatías, aftosis bucales, dermatitis herpetiforme e infertilidad) (25,26). Estos han pasado a ser un hallazgo cada vez más frecuente especialmente en población adulta. Con respecto a los pacientes con

dispepsia como síntoma inespecífico de la enfermedad celiaca, existen resultados en estudios previos contradictorios, en un estudio reciente en argentina no se identificó un mayor riesgo de EC en este grupo de pacientes en comparación con población sana (44).

La frecuencia de pruebas inmunológicas alteradas utilizadas en el diagnóstico de enfermedad celiaca en la población, se identificó una adecuada correlación con anti-transglutaminasa IgA en un 8% en el grupo de diabéticos y 2% en el grupo control, con una media de 106.2U/ml, es la prueba actualmente utilizada en la identificación de esta patología y en el presente estudio se documentó positividad confirmada con estudio histológico con alta sensibilidad y especificidad de esta prueba documentada en estudios previos (29,30). Con respecto a la prueba anti-transglutaminasa IgG tuvo una frecuencia de resultados anormales en el grupo de diabéticos en un 8% mientras que en el grupo control no se identificaron pruebas anormales, la prueba inmunológica anti-gliadina tuvo una frecuencia de resultados anormales en diabéticos 24% y 2% en el grupo control, que se correlaciona con reportes que informan baja especificidad para el diagnóstico de enfermedad celiaca (29,30)

Los hallazgos endoscópicos identificados fueron: atrofia de vellosidades duodenales y patrón mosaico o Fenestraciones duodenales, identificando un porcentaje superior de atrofia endoscópica de vellosidades en un 24 y 12% pacientes con diabetes tipo 1 y dispepsia respectivamente; y al confirmar por estudio histológico se documentó una sensibilidad de 56.5% y especificidad de 83.1%, con buena correlación de hallazgos endoscópicos con estudios histológicos; similares a resultados encontrados en estudios previos donde se documentan sensibilidad 41% y especificidad 100%; que mejora al adicionar magnificación y cromoendoscopia con una sensibilidad del 100% y especificidad 93% (31, 46).

No se descarta que al incluir un número mayor de pacientes incluyendo población general la prevalencia de EC aumentaría, por lo que el presente estudio sirve de base para el desarrollo de nuevas investigaciones.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 8% y en pacientes con dispepsia es de 2%.
- 6.1.2 Las manifestaciones clínicas asociadas con enfermedad celiaca son variables e incluyen diarrea crónica en el 100%, así como síntomas atípicos de dispepsia y distensión abdominal en 50% de los pacientes.
- 6.1.3 La frecuencia de pruebas inmunológicas anormales se correlaciona con enfermedad celiaca principalmente anti-transglutaminasa IgA 8% en el grupo de diabetes mellitus tipo 1 y 2% en el grupo de dispepsia con una media de 106.2 U/ml.
- 6.1.4 Las alteraciones endoscópicas tienen especificidad 83.1% y sensibilidad 56.3%; sin embargo, la histología sigue siendo la piedra angular para el diagnóstico definitivo de pacientes con enfermedad celiaca.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Se recomienda concientizar a los médicos sobre la identificación y cribado temprano de los pacientes para detectar la enfermedad celíaca.
- 6.2.2 El personal médico debe indagar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sobre síntomas atípicos intestinales, tomando a consideración la existencia de manifestaciones extraintestinales, que podrían ser consideradas dentro de la enfermedad celíaca no clásica o subclínicas.
- 6.2.3 Realizar estudios multicéntricos en clínicas dirigidas a la atención de pacientes diabéticos tipo 1, para obtener una mayor población de este grupo de riesgo.
- 6.2.4 Desarrollar protocolos para estandarizar los patrones endoscópicos de mucosa duodenal alterada asociados a enfermedad celíaca que favorezcan la correlación con estudios histológicos de esta entidad.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lebowitz B, Sanders D, Green P. Coeliac disease. *Lancet* [en línea]. 2018 Jan [citado:18/02/2019]; 391(10115):70-81. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8).
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology clinical Guideline: Diagnosis and Management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2013 May [citado:20/03/2019]; 108(5):656-677. doi:10.1038/ajg.2013.79.
3. Meneghello J, Undurraga O. Síndrome celiaco, *Rev Chil pediatr*, [en línea]. 1946 [citado:20/03/2019]; 17:325-33. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=9133035.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green Ph, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* [en línea]. 2013 Jan [citado:22/05/2017]; 62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
5. Cichewicz A, Mearns E, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler D, et al. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig Dis Sci* [en línea]. 2019 Aug [citado: 04/09/2019]; 64(8): 2095-2106. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>
6. Oberhuber, G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* [en línea]. 2000 Aug [citado:30/05/2017]; 54(7):368-372, doi: 10.1016/S0753-3322(01)80003-2
7. Farrukh A, Mayberry JF. Celiac Disease in Central and South America: Time for a concerted approach to its epidemiology, *Arq Gastroenterol* [en línea]. 2015 Apr-Jun [Citado: 20/02/2017]; 52(2):129-33, doi: 10.1590/S0004-28032015000200010.

8. Portillo Vargas JE. Elaboración de un manual de orientación nutricional para el paciente con Enfermedad Celiaca en Guatemala. [Tesis de nutrición en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2006 [Citado: 20/02/2017]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2415.pdf
9. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders D, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders, United European Gastroenterol J [en línea]. 2019 Jun [citado:04/06/2019]; 7(5): 583-613, doi: 10.1177/2050640619844125.
10. Al-Bawardy B, Codipilly C, Rubio-Tapia A, Bruining D, Hansel S, Murray J, Celiac Disease: a clinical review, Abdom Radiol [en línea]. 2017 Feb [Citado:16/02/2017]; 42(2):351-360, doi:10.1007/s00261-016-1034-y.
11. Parada A, Araya M. El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca, Rev Med Chile, [en línea]. 2010 [citado:20/03/2019]; 138:1319-1325. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010001100018>.
12. Kim HS, Patel KG, Orosz E, Kothari N, Demyen MF, Pyrsopoulos N, et al. Time Trends in the prevalence of Celiac Disease and Gluten-free Diet in the US population: Results from the National health and nutrition examination surveys 2009-2014. JAMA Intern Med [en línea]. 2016 Nov [Citado:18/02/2017]; 176(11):1716-1717. doi: 10.1001/jamainternmed.2016. 5254.
13. Mardini HE, Westgate P, Grigorian AY. Racial Differences in the prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) 2009-2012. Dig Dis Sci [en línea]. 2015 Jun [Citado:18/02/2017]; 60(6)1738-1742. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10620-014-3514-7>

14. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am. J Gastroenterol* [en línea]. 2012 Oct [citado:20/02/2017]; 107(10):1538-1544. doi: 10.1038/ajg. 2012.219
15. Real Delor RE, Ortiz N, Escurra L. Enfermedad celiaca silente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev cubana Med* [en línea]. 2016 Jul-Sept [citado:20/02/2017]; 55(3):1561-1563, Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
16. Scaramuzza A, Mantegazza C, Bosetti A, Zuccotti GV. Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World J Diabetes* [en línea]. 2013 Aug [Citado: 20/02/2017]; 4(4):130-134 Disponible en:<http://www.wjgnet.com/esps/wjd@wjgnet.com>.
17. Denham J, Hill I. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* [en línea]. 2013 may [citado:21/02/2017]; 13:347-353, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681421>.
18. Rosales E. Epidemiologia de la Diabetes Mellitus en Guatemala, *Rev Med Interna (Guatemala)*. 2015 enero-abril; [citado:30/06/2017].19(1):19-31.
19. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* [en línea]. 2012 Jul [Citado:02/03/2017]; 34(4):567-580, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410018>
20. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* [en línea]. 2011 [citado:02/03/2017]; 29:493-525, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219178>
21. Araujo M, Ozuna B, Krochik G, Martinengo L, Litwin N, Rosa S, et al. Prevalencia de enfermedad celiaca en Diabetes tipo 1: Estudio basado en manifestaciones clínicas y serológicas. *Rev Medicina Infantil (Argentina)*. 2001 marzo; [citado:02/03/2017]. 8:18-22.

22. Jadri B, Sollid L. T Cells in Celiac Disease. *J Immunol* [en línea]. 2017 April [citado:03/04/2017]; 198(8):3005-3014. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/198/8/3005>
23. Withoff S, Li Y, Jonkers I, Wijmenga C. Understanding Celiac Disease by Genomics. *Trends in Genetics* [en línea]. 2016 May [citado:03/04/2017]; 32(5):295-308. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972670>
24. Green P, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* [en línea]. 2007 Oct [citado:03/04/2017]; 357:1731-1743. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra071600>.
25. Sollid LM, Lie BA. Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2005 Sep [citado:04/04/2017]; 3(9):843-51, Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00532-X](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00532-X)
26. Sabatino A, Corazza G. Coeliac Disease. *Lancet* [en línea]. 2009 Apr [citado:04/04/2017]; 373(9673):1480-1493. doi:10.1016/S0140-6736(09) 60254-3
27. Smith L, Lynch K, Kurppa K, Koletzko S, Krischer J, Liu E, et al. Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children. *Pediatrics* [en línea]. 2017 March [citado:22/05/2017]; 139(3): e20162848 Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2016-4323
28. O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cronin C, Quigley E, et al. Celiac Disease and Irritable Bowel-Type Symptoms. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2002 Jun [citado:22/05/2017]; 97(6):1463-1467 doi: 10.1111/j. 1572-0241.2002.05690.x
29. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The Changing Clinical Profile of Celiac Disease: A 15-years Experience (1998-2012) in an Italian Referral Center. *BMC Gastroenterol* [en línea]. 2014 Nov [citado:22/05/2017]; 14:194. Disponible en: <https://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/194>.

30. Matysiak-Budnik T, Malamut G, Serre N, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Long-term Follow-Up of 61 Coeliac Patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* [en línea]. 2007 Oct [citado:22/05/2017]; 56(10):1379-1386. doi: 10.1136/gut.2006.100511.
31. Leffler D, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2010 Dec [citado:29/05/2017]; 105(12):2520-2524. doi:10.1038/ajg.2010.276doi:10.1038/ajg.2010.276
32. Oxentenko A, Murray J. Celiac Disease: Ten Things that Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2015 Aug [citado:29/05/2017]; 13(8):1396-1404 doi: 10.1016/j.cgh.2014.07. 024
33. Kurien M, Evans K, Hopper A, Hale M, Cross S, Sanders D. Duodenal Bulb Biopsies for Diagnosing Adult Celiac Disease: Is There an Optimal Biopsy Site? *Gastrointest Endosc* [en línea]. 2012 Jun [citado:29/05/2017]; 75(6):1190-1196, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624810>
34. Arregui M, Martínez JP, Forga L, Zozaya J. Diabetes mellitus tipo 1 y Enfermedad celíaca: Secretos de familia. *Endocrinol Nutr* [en línea]. 2009 Dic [citado:23/05/2017]; 56(10):437-440. doi: 10.1016/S1575-0922(09) 73310-8
35. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic Review: Tolerable Amount of Gluten for People with Coeliac Disease. *Aliment Pharmacol Ther* [en línea]. 2008 Jun [citado:30/06/2017]; 27(11): 1044-1052. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18315587>
36. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celiaca: Revisión. *Rev. Med. Chile* [en línea]. 2016 feb [citado:30/06/2017]; 144(2):211-221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>

37. Chang C, Jones M, Kingham J. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. Clin Med Res [en línea]. 2007 Oct [citado:30/06/2017]; 5(3):184-192. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2111403
38. Hujoel I, Reilly N, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. Gastroenterol Clin N Am [en línea]. 2008 Dec [citado:18/02/2019]; 48(1):19-37 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.001>.
39. Velasco-Benítez C, Ruíz-Extremera A, Matallana-Rhoades A, Giraldo-Lora S, Ortíz-Rivera C. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. Colomb Med [en línea]. 2018 Oct-Dec [citado:15/07/2019]; 49(4):273-79. doi:10.25100/cm.v49i4.3650
40. Tanure MG, Silva I, Bahia M, Penna F. Prevalence of Celiac Disease in Brazilian Children with Type 1 Diabetes Mellitus. J pediatr Gastroenterol Nutr [en línea]. 2006 Feb [citado 15/07/2019]; 42(2):155-159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456407>
41. Landaeta N, Fernández A, Rodríguez M, Pimentel Z, Medina M, Ross E, et al. Enfermedad Celiaca en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 1. Gen [en línea]. 2008 Jun [citado:15/07/2019]; 62(2):96-99. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-3503200800200004&lng=es.
42. Zamanfar D, Aarabi M, Sadeghian I. Prevalence of Celiac Disease in Type 1 Diabetes Mellitus Children: A review of literatures in the Islamic Republic of Iran. J Pediatr Rev [en línea]. 2014 [citado: 18/07/2019]; 2(1):10-16. Disponible en: <http://jpr.mazums.ac.ir/article-1-62-en.html>
43. Craig M, Prinz N, Boyle C, Campbell F, Jones T, Hofer S, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth with Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. Diabetes Care [en línea]. 2017 Aug [citado:18/07/2019];

44. Dayem S, Ahmed A, Gafar E, Kamel H. Screening for coeliac disease among Egyptian children. *Arch Med Sci [en línea]*. 2010 April [citado:18/07/2019]; 6(2): 226-235 doi:10.5114/aoms.2010.13900
45. Lasa J, Spallone L, Gandara S, Chaar E, Berman S, Zagalsky D. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. *Arq Gastroenterol [en línea]*. 2017 Mar [citado:20/03/2019]; 54(1):37-40 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803,2017v54n1-07>
46. De Luca L, Ricciardiello L, Rocchi M, Fabi M, Bianchi M, Leone A, et al. Narrow Band Imaging with Magnification Endoscopy for Celiac Disease: Results from a Propective, Single-Center Study. *Diagn Ther Endosco [en línea]*. 2013 Jun [citado:20/06/2019]; 2013:580526 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3748412>
47. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Balabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas) [en línea]*. 2019 Jun [citado:20/06/2019]; 55(6):222 doi:10.3390/medicina55060222.
48. Benítez A, Miranda M, Ferreira L, Palacios M, Jiménez J, Flores L. Enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1: asociación y características clínicas. *Rev Virtual Soc Parag Med Int [en línea]*. 2014 marzo [citado:20/06/2019]; 1(1):8-17 Disponible en: [http:// dx.doi.org/10.18004/ rvspmi/2312-3893/2014.01\(01\)08-017](http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2014.01(01)08-017)

VIII ANEXOS

Anexo # 1

Clasificación de Marsh

MARSH	LINFOCITOS INTRAEPITELIALES	VELLOSIDADES	CRIPTAS
0	< 40	NORMAL	NORMAL
1	>40	NORMAL	NORMAL
2	>40	NORMAL	HIPERTROFIA
3 ^a	>40	ATROFIA PARCIAL	HIPERTROFIA
3B	>40	ATROFIA SUBTOTAL	HIPERTROFIA
3C	>40	ATROFIA TOTAL	HIPERTROFIA
4	>40	HIPOPLASIA	HIPERTROFIA

Fuente: Enfermedad celiaca: Revisión. Rev. Med. Chile. 2016 Feb. 144(2); 2011

Anexo # 2
HOSPITAL ROOSEVELT.
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

1. Datos generales.

No. De Boleta _____

Nombre:

Edad:

Sexo:

Municipio de Residencia:

Enfermedad sistémica:

2. Antecedentes médicos:

Enfermedades Crónicas:

Fecha de Diagnostico de enfermedad:

Tratamiento actual:

3. Sintomatología clínica:

Manifestaciones Gastrointestinales:

Dispepsia

Distensión abdominal

Alteraciones leves del tránsito intestinal

Diarrea

Esteatorrea

Otros:

Manifestaciones no gastrointestinales.

Palidez Generalizada

Fatiga aislada

Edema de miembros inferiores

Calambres

Alteraciones neurológicas centrales y periféricas

Otros:

4. Pruebas inmunológicas.

Anti- Transglutaminasa IgA: _____

Anti- Transglutaminasa IgG: _____

Anti- Gliadina: _____

Niveles de IgA: _____

5. Reporte endoscópico:

Hallazgos endoscópicos:

Diagnostico Endoscópico:

6. Pruebas Histopatológicas.

Hallazgos Patológicos:

Llenado de Datos: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO.

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“Enfermedad celíaca en pacientes diabéticos tipo 1”** para pronósticos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.