



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD



HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN LA RAZA

DELEGACION 2 NORTE CIUDAD DE MEXICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELÍACA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN
DE ANTICUERPOS IGA E IGG ANTI TRANSGLUTAMINASA TISULAR EN
NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA**

PRESENTA

DRA. NORMA SARAI JUÁREZ SANDOVAL
RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

ASESOR DE PROTOCOLO

DR. JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

CIUDAD. DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

ENCARGADA DE DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN
SALUD DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA", CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA

PROFESOR TITULAR DE CURSO.
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZ.
ASESOR DE TESIS

DRA. NORMA SARAI JUÁREZ SANDOVAL

RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA
TESISTA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DR. JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA

MATRÍCULA: 10028935

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
“CMN LA RAZA”

CARGO INSTITUCIONAL: JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

TELÉFONO: 5724-5900 EXTENSIÓN 23520

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N,
COLONIA: LA RAZA; DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO.

CORREO: jose.chavezb@imss.gob.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. NORMA SARAI JUÁREZ SANDOVAL

MATRÍCULA: 98168206

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL: GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
“CMN LA RAZA “

CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO RESIDENTE DEL SEGUNDO AÑO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

TELEFONO: 5724-5900 EXT. 23489 Y 23490

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N,
COLONIA: LA RAZA; DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO.

CORREO: sheccidbb@hotmail.com

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	12
MARCO TEÓRICO	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
JUSTIFICACIÓN	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVO	32
MATERIAL Y MÉTODOS	35
PLAN DE ANÁLISIS	36
ASPECTOS ETICOS	37
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	38
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	58

ABREVIATURAS

Anti-TTG-IgA: IgA antitransglutaminasa
AGA-IgG: anticuerpos de clase IgG contra gliadina nativa
DGP: anticuerpos antigliadina desaminados
EAAT3: transportadores de aminoácidos excitadores
EC: Enfermedad celiaca
EMA: Anticuerpos endomisiales específicos
IEL: Recuento de linfocitos intraepiteliales
IMC: Índice de masa corporal
SAM: S-adenosilmetionina
TEA: Trastorno del espectro autista
TTG: Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular
TG2: Enzima humana transglutaminasa 2

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELÍACA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IGA E IGG ANTI TRANSGLUTAMINASA TISULAR EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Chávez Barrera, JA, Juárez Sandoval, NS.

RESUMEN:

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica con afección sistémica, mediada por el sistema inmunitario del intestino delgado, precipitada por la exposición al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos. A nivel mundial afecta del 1 al 2% de la población pediátrica, presentando síntomas, como; diarrea, distensión abdominal, pérdida de peso y deficiencias nutricionales, resultando en un gran reto diagnóstico. Su diagnóstico oportuno en la edad pediátrica previene complicaciones importantes como desnutrición, detención del crecimiento y muerte temprana. El trastorno del espectro autista es un complejo problema del neurodesarrollo caracterizado por la falla en la interacción social, en la comunicación y patrones de conducta repetitiva y/o restrictiva, su incidencia ha mostrado un alarmante incremento en las últimas décadas afectando a 1 de cada 150 niños en donde reportes de casos sugieren una asociación entre los trastornos del espectro autista (TEA) y la enfermedad celíaca (EC), sin embargo, la investigación sistematizada aún muestra resultados controvertidos. Se ha descrito en escasos estudios, sin embargo, su asociación no es clara; en un estudio realizado en niños con TEA por Calderoni y colaboradores reportaron una prevalencia general de EC en el 2,62%, que es estadísticamente significativa más alta que la informada en la población pediátrica sin TEA, por lo que estos datos sugieren la importancia de la detección regular de la EC en pacientes con TEA, siendo relevantes para la salud clínica y pública.

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de la enfermedad celíaca en niños con TEA mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG anti transglutaminasa tisular.

MATERIAL Y METODOS. Estudio de prevalencia. Se incluyeron expedientes clínicos completos de niños de 1 a 16 años con diagnóstico TEA quienes fueron referidos al servicio de gastroenterología pediátrica por presentar sintomatología gastrointestinal, a los cuales se les realizó pruebas serológicas para diagnóstico de enfermedad celiaca mediante la determinación sérica de niveles de IgA e IgM en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre el 1 de noviembre 2018 al 31 de mayo del 2019. El tamaño de muestra calculado fue de una proporción de 36 niños (IC 95%).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se calcularon la prevalencia de enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG anti transglutaminasa tisular en niños con TEA. La medida de resumen a calculada para variables cuantitativas fue la mediana, como medida de dispersión el rango intercuartilar. La diferencia entre los grupos conforme al sexo y grupos de edad (<72 meses vs > 72 meses) se calculó mediante la prueba de U Mann-Whitney. Para variables cualitativas, las medidas de resumen calculadas fueron frecuencias y porcentajes, la diferencia entre grupos se calculará mediante χ^2 de Pearson, prueba exacta de Fisher o asociación lineal por lineal.

RESULTADOS: La prevalencia de enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG anti transglutaminasa tisular en niños con trastorno de espectro autista encontrada fue de 2.7%. Se incluyeron 37 niños. Predominó el sexo masculino en 89.2% (n=33) (gráfico 1), la mediana de edad al momento del estudio fue de 66 meses (RIC 25-75: 55-133). La mediana de peso fue de 22.5 kg (RIC 16.75-36.4), la mediana de talla fue de 115 cm (RIC 100-136.5). Al clasificar por estado nutricional conforme al IMC/edad y sexo, predominó el normo peso en el 59.5% de los niños (n=22). Al interrogatorio de síntomas gastrointestinal o manifestaciones clínicas al momento del estudio, predominó la distensión abdominal en 73% de los niños con TAE (n=27), seguido de las flatulencias en 17

niños (45.8%), dolor abdominal y estreñimiento ambos en 40.5% de los niños (n=15).

DISCUSIÓN: Existen hasta el momento pocos estudios que hayan investigado la asociación entre TEA y EC, sin que exista alguna publicación nacional hasta el momento. Los primeros estudios se realizaron en los años 70 y ambos no encontraron ninguna asociación significativa entre el autismo y la EC. Algunos estudios más recientes también rechazaron el enlace TEA y EC. En particular, Batista y colaboradores no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de EC en 147 pacientes con TEA en comparación con un grupo de 2034 niños y adolescentes originados en la misma región geográfica y de un estrato socioeconómico similar. En el mismo trabajo, la prevalencia de TEA en 211 pacientes con EC fue del 0,95% y, por lo tanto, no es significativamente diferente de la prevalencia del 0,9% en la población general de los Estado Unidos. Pavone y colaboradores, en un estudio de casos y controles, no documentaron casos de autismo en 120 pacientes con EC ni casos de EC en 11 pacientes con autismo.

La prevalencia de enfermedad celiaca obtenida en nuestra población en estudio fue de 2.7%, lo cual es mayor a la de niños en población general reportada en la literatura internacional (0.9%). Dichos resultados son similares a los encontrados por Calderoni y colaboradores en donde seleccionaron a 382 niños (edad media: 46.97 ± 13.55 meses; rango de edad: 18-72 meses) diagnosticados consecutivamente como TEA (según los criterios de la 4ª edición del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales) durante el período 2010-2013, y quienes realizaron un cribado serológico de EC. En cuyos resultados la prevalencia general de EC fue del 2,62%, que es estadísticamente significativa más alta que la informada en la población pediátrica italiana ($p = 0,0246$). Los estudios de Barcia y colaboradores, también coinciden con nuestros resultados, al estudiar retrospectivamente una gran población de 150 niños seleccionados al azar con TEA, y una prevalencia de EC confirmada por biopsia intestinal del 3,3% comparativamente al 0,9% de la población normal .Esta prevalencia (3.3%). En otro trabajo reciente, Ludvigsson et al, recolectaron datos sobre 26,995 individuos

con EC, 12,304 individuos con inflamación y 3719 individuos con mucosa normal pero con serología positiva de CD (AGA IgA / IgG, EMA y tTG), y los compararon con 213,208 controles emparejados por edad y sexo. Encontraron que tener un diagnóstico previo de TEA no se asoció con EC (OR = 0,93) o inflamación (OR = 1,03), pero se relacionó con un riesgo notablemente mayor de serología de CD positiva (OR = 4,57).

Entre los síntomas gastrointestinales reportados por los padres de niños con TEA y EC en el estudio de Calderoni et al fue diarrea, disfagia y dolor abdominal. El primero es uno de los síntomas gastrointestinales informados con mayor frecuencia en niños con TEA en varios estudios, sin embargo en nuestro estudio encontramos que la mitad de los niños con TEA que acudieron a valoración a la consulta externa de Gastroenterología y nutrición pediátrica los síntomas reportados por los padres de éstos niños eran distensión abdominal, y flatulencias, La descripción de la sintomatología resultaba compleja ante las graves dificultades de comunicación de los niños preescolares con TEA , haciéndolos incapaces de expresar con claridad síntomas como: dolor abdominal recurrente, fatiga crónica, disfagia etc. De lo contrario, los niños en edad preescolar con TEA podrían mostrar su angustia relacionada con el tracto digestivo en formas alternativas a través de una mayor severidad de los comportamientos problemáticos como la irritabilidad, la ansiedad y los problemas afectivos, o conductas de externalización (conductas desafiantes y conductas opositivas). Estos datos clínicos contribuyeron en la revisión publicada por Lee et al [41] a resaltar la importancia de un examen serológico para la EC en niños pequeños con TEA, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales o sistémicos claros u otros factores de riesgo relacionados con la EC.

CONCLUSIONES: La prevalencia de Enfermedad celiaca en niños con TEA fue de 2.7% siendo mayor en comparación a la referida en la población general de aproximadamente 1%. Varios estudios han refutado tal asociación. La limitación del presente estudio fue la incapacidad de realizar anticuerpos anti-gliadina y antiendomiso. Algunos investigadores consideran que el TEA es una

manifestación de Sensibilidad al gluten no celíaca, que es una entidad mal definida en la que los síntomas neuro-psiquiátricos se desencadenan por la ingestión de gluten, en ausencia de anticuerpos celíacos específicos o atrofia vellosa clásica en la biopsia duodenal, con presencia variable de Anticuerpos anti-gliadina IgA de primera generación. Para concluir, parece existir alguna asociación entre el TEA y la enfermedad celíaca, por lo que la detección de rutina para la enfermedad celíaca en el TEA debe ser considerada en niños con diagnóstico de TEA.

El autismo es un trastorno neuropsiquiátrico devastador, que parece haber aumentado rápidamente en incidencia en las últimas dos décadas. La investigación exhaustiva continúa explorando los posibles determinantes de esta enfermedad, así como las razones para explicar el aumento epidemiológico de los trastornos generalizados del desarrollo. Es posible que parte de la respuesta a las dietas sin gluten que se encuentran en los estudios de eliminación del gluten se pueda relacionar con la atenuación del compromiso nutricional inicialmente como resultado de dificultades de malabsorción como consecuencia de la sensibilidad no diagnosticada al gluten. El enfoque de investigación y gestión en este caso se presenta no como una solución para las deficiencias de todos los pacientes con autismo, sino para aumentar la conciencia de que el estado nutricional podría desempeñar un papel central en la función del sistema nervioso central. Es relevante investigar las deficiencias nutricionales en niños con autismo y es preferible tratar de acuerdo con las deficiencias, en lugar de prescribir dietas y suplementos a ciegas a una amplia base de población que, a pesar de compartir un diagnóstico común de autismo, no comparte los mismos factores etiológicos. A medida que la investigación emergente con respecto a los determinantes relacionados con el autismo continúa desarrollándose, una evaluación etiológica científica completa que incluya factores ambientales y nutricionales podría ser útil en cada niño que presenta disfunción del sistema nervioso central, incluido el autismo.

En cuanto a la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los trastornos del espectro autista corroboramos la alta frecuencia de síntomas digestivos, los niños con trastornos autistas sufren varias anomalías gástricas con más frecuencia en comparación con la población general, que si bien no se establece el diagnóstico de enfermedad celiaca, se puede determinar otro tipo de padecimientos entre ellos, trastornos funcionales como estreñimiento funcional, síndrome de intestino irritable, diarrea funcional, dispepsia funcional o incluso otras patologías que ocasionan malabsorción como alergias alimentarias, alergia a la proteína de leche de vaca y que de igual manera puedan manifestarse en los pacientes con pobre ganancia ponderal. La coincidencia de trastornos autistas y la enfermedad celíaca es probablemente una concurrencia de dos enfermedades comunes. La dieta sin gluten no se debe aplicar a todos los pacientes con trastornos autistas, pero es probable que haya un grupo de pacientes con el fenotipo del autismo relacionado con la dieta, que puedan beneficiarse de la terapia dietética. Para establecer tales medidas, debemos realizar en mayor frecuencia medidas de detección oportuna, determinación sérica de anticuerpos IgA e IgG antitransglutaminasa y estar consciente en cuanto a la presentación, inicio y características clínicas de la enfermedad celiaca, sobre todo porque este padecimiento puede cursar de manera variable y confundir al personal médico para establecer el diagnóstico, originando un retraso en el crecimiento y desarrollo de los niños.

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, caracterizándose por una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas del centeno y cebada. Las manifestaciones clínicas son diversas, pudiendo presentarse con formas sintomáticas digestivas “clásicas”, en niños fundamentalmente, y con formas digestivas o extradigestivas en personas de todas las edades. Las manifestaciones atípicas y extradigestivas contribuyen cada vez más a dificultar y retrasar el diagnóstico de EC. ¹

Fue descrita en 1887 por el médico inglés Samuel Gee como una afección que requiere manejo nutricional de por vida.² Con la importante carencia de alimentos (incluido el trigo) en países europeos durante la II Guerra Mundial, algunos enfermos mostraban remisión de sus síntomas, los cuales reaparecían al reintroducir el pan en su dieta. Hacia los años 50 con el surgimiento de la endoscopia y la obtención de biopsias del intestino se describieron la atrofia de las microvellosidades intestinales y la hiperplasia de las criptas como hallazgos histopatológicos relacionados con la enfermedad.³

Aunque los síntomas y signos de la EC se han reconocido durante más de 100 años, fue en la década de 1940 en el que el pediatra holandés Willem Dicke, estableció un vínculo entre el componente proteico de la exposición al trigo (gluten) y la EC. La primera definición de consenso de EC se publicó en Acta Pediátrica en 1970. Esta publicación definió el EC como una condición permanente de intolerancia al gluten con aplanamiento de la mucosa que se invirtió con una dieta sin gluten y luego recayó con la reintroducción de gluten. ⁴

La epidemiología de la EC ha cambiado notoriamente en la última década, anteriormente era considerada un trastorno raro, y su prevalencia a nivel mundial era estimada en 1:500 hasta 1:8000 personas de la población general.⁵ Pero al extenderse el uso de técnicas que buscan anticuerpos antiendomio (EMA) y antitransglutaminasa tisular (tTG) circulantes, se demostró que la enfermedad es

mucho más frecuente que lo que se estimaba, y que existen presentaciones clínicas incompletas o atípicas; así pues, estudios recientes demuestran que la EC ha sido subdiagnosticada ⁶, y es uno de los trastornos más frecuentes en todo el mundo, afectando al 0,5-1% de la población general de los EE.UU. y otros países desarrollados. Anteriormente la distribución geográfica de la EC estaba restringida a Europa y otros países desarrollados como EE.UU., Canadá y Australia. Los nuevos estudios epidemiológicos evidencian que este trastorno es también común en otras partes del mundo, incluyendo el continente asiático.⁷

Entre los estudios realizados en Europa destacan el realizado por Catassi y colaboradores en una población de 17 201 estudiantes sanos de 6 a 15 años de edad; el número total de casos fue de 5.4 por 1 000 muy probablemente aplicable a un amplio sector de la población mundial, con una minoría de casos diagnosticados clínicamente y una gran mayoría que permanece sin diagnóstico ("iceberg celíaco").⁸ La mayor prevalencia de EC se sitúa en África en habitantes del Sahara occidental de origen árabe-bereber. Se estudiaron 990 niños Saharawi con anticuerpos antiendomio y biopsia intestinal hallando una prevalencia de 5.6%, casi diez veces mayor que la reportada en poblaciones europeas.⁹ Estudios en otras poblaciones africanas, como el realizado en estudiantes egipcios, han mostrado que los casos de EC son de 12 en 1 531 (0.78%).¹⁰

La EC parece ser frecuente en países de Oriente Medio ya que en población de Irán se confirmó que 12% a 20% de los pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable durante años correspondían a EC.¹¹

En estudios realizados en Irán, Iraq, Arabia Saudita y Kuwait, la EC se encuentra presente en el 18.5% a 20% de los casos de diarrea crónica en niños y adultos respectivamente. En Oceanía la prevalencia es similar a la de países europeos; estudios en Nueva Zelanda informan que ésta alcanza 1.2%. En el pasado se consideraba que la EC era una entidad menos frecuente en Norteamérica que en Europa; sin embargo, en un estudio estadounidense se examinaron las muestras de 4 126 individuos tanto niños como adultos, de los cuales 94% eran caucásicos,

3% afroamericanos, 1.5% hispanos, 1% asiáticos y 0.5% de otras razas. Se halló que uno de cada 105 adultos y uno de cada 320 niños presentaba serología positiva para EC, siendo la frecuencia total en esta muestra de 1:133.¹²

Los conocimientos acerca de la EC se encuentran profundamente arraigados en algunos países sudamericanos como Argentina y Brasil. En el estudio de Gandolfi y colaboradores se estima que la frecuencia de la enfermedad es de 0.54% en niños de Brasilia mientras que Gómez y colaboradores determinan una prevalencia de 1:167 en población adulta de Argentina.¹³

PREVALENCIA EN MÉXICO Y EN GRUPOS DE RIESGO.

Hasta el momento ha sido limitada la información con la que se cuenta en México para determinar la frecuencia de la EC, tradicionalmente considerada una entidad poco común en nuestro país. Los resultados de los estudios latinoamericanos difícilmente pueden ser extrapolados a la población mexicana en razón de la gran diversidad étnica y alimentaria. Nuestra población está constituida principalmente por mestizos mexicanos, es decir, individuos que tienen 56% de genes nativos indio-americanos, 40% de genes de raza blanca y 4% de genes africanos.

El estudio de Remes Troche y colaboradores analiza en población mexicana-mestiza las muestras séricas de 1 009 adultos que acudieron como donadores de sangre al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México; 65% eran originarios de la capital y el resto de alguna ciudad o población del interior de la república. En el 2.7% de los donadores se obtuvo un resultado positivo en la prueba serológica de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular por ELISA con una prevalencia general de 1:37, hallazgo que traduce que la prevalencia de la EC en México puede considerarse equiparable a la de países como Inglaterra o Finlandia y regiones como el Sahara. Los autores consideran que a pesar de que los donadores de sangre no constituyen una muestra totalmente representativa de la población general (se trata de individuos seleccionados), la prevalencia de la EC en México puede ser mucho más elevada de lo que se considera.¹⁴

Un estudio mexicano que busca determinar la seroprevalencia de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular en población universitaria la documenta en 0.72%, Las diferencias en relación al estudio en donadores de sangre probablemente están relacionadas con las variantes entre las poblaciones estudiadas.¹⁵

Madrazo de la Garza y colaboradores estudiaron en el estado de Morelos, México, la prevalencia de anticuerpos antitransglutaminasa en 1 000 estudiantes de preparatorias públicas y universitarios con edades comprendidas entre 14 y 28 años, encontrando que ésta alcanzaba 1.6% con la determinación de IgA a través de la prueba de inmunoensayo enzimático. Lo anterior documenta que la prevalencia de la seropositividad a la EC es similar a las de otras naciones de América o Europa.¹⁶

El autismo suele ser un diagnóstico de por vida donde la mayoría de las personas afectadas no logran su funcionamiento normal: aproximadamente el 85% de los pacientes tienen resultados desfavorables. Aunque las intervenciones educativas extensas han sido útiles para lograr cierta medida del funcionamiento diario, actualmente no existe una cura o terapia aprobada para el trastorno del espectro autista. Se han delineado las pautas adecuadas para identificar la enfermedad, pero la etiología de la condición sigue sin estar clara en la mayoría de los casos.¹⁷

Debido a que el trastorno del espectro autista es un diagnóstico sindrómico basado en una constelación de signos y síntomas neuropsiquiátricos, puede haber diferentes caminos que conducen a manifestaciones conductuales que cumplan con los criterios para esta condición. Este estudio de caso indica que una búsqueda vigorosa de etiología y desregulación bioquímica puede resultar gratificante en algunos niños con autismo. Se ha discutido en la literatura si las dietas con gluten y caseína restringidas pueden mejorar los síntomas en niños con autismo.

Sin embargo investigaciones recientes sugieren un posible fondo genético común entre los trastornos del espectro autista (TEA) y la enfermedad celíaca (EC). Sin embargo, los estudios con respecto a esta asociación son escasos y, a menudo, están limitados por los tamaños de muestra pequeños y / o la gran heterogeneidad

entre los grupos de TEA en términos de características demográficas y clínicas. En dichos estudios se ha propuesto a la autoinmunidad como posible factor contribuyente en la etiología de los TEA, en los cuales se ha documentado aumento de la permeabilidad intestinal y altas tasas de síntomas gastrointestinales observados en niños con TEA, la enfermedad celíaca también se ha propuesto como un posible factor etiológico. A pesar de la evidencia no concluyente, a muchos niños con TEA se les aconseja una dieta sin gluten presentando mejoría tanto de los síntomas gastrointestinales como de su desarrollo psicomotor e interacción con su entorno mediante la modulación del eje microbioma-intestino-cerebro, por lo que la detección oportuna de afección gastrointestinal en niños con TEA es de suma importancia para determinar carencias nutricionales y ofrecer un tratamiento oportuno para su adecuado crecimiento y desarrollo físico y social. ¹⁸

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES.

La enfermedad celíaca se define como una enteropatía crónica mediada por el sistema inmunitario del intestino delgado precipitada por la exposición al gluten en la dieta, en individuos genéticamente predispuestos. Dicha respuesta se desencadena por la ingestión de gluten, componente de la proteína de trigo, centeno, cebada, pero no avena. Tal exposición da como resultado un grado variable de daño intestinal.¹⁹

El término gluten es comúnmente usado para el complejo de proteínas insolubles en agua de trigo, centeno y cebada que son perjudiciales para los pacientes con EC. Las proteínas principales de las semillas en los cereales son las prolaminas solubles en alcohol, un complejo grupo de polipéptidos solubles en alcohol que forman parte de aproximadamente la mitad de la proteína en el grano maduro. El gluten muestra un amplio grupo de prolaminas (gliadinas y gluteninas) que se encuentran en el trigo. Otras prolaminas que muestran propiedades inmunogénicas similares se encuentran también en el centeno (secalinas), la cebada (hordeinas) y otros granos estrechamente relacionados. Las principales prolaminas del maíz

(zeinas) parecen haber evolucionado independientemente y no muestran efectos dañinos en pacientes celíacos. ²⁰

También se ha demostrado que la avena no es inmunogénica en la mayoría de los individuos con EC. Una dieta sin gluten generalmente indica una dieta libre de trigo, centeno, cebada, tritical, kamut y espelta.

El gluten es digerido pobremente en el intestino humano con o sin EC. Los péptidos del gluten se cruzan intactos en la submucosa del intestino delgado. En la submucosa del intestino delgado, la enzima humana transglutaminasa 2 (TG2) también conocida como transglutaminasa tisular (tTG), desamida los péptidos del gluten, que incorpora una respuesta mediada por células T adaptativa al gluten y que ocurre en individuos genéticamente predispuestos positivos a HLA DQ2-HLA DQ8, lo que permite una unión de alta afinidad a las moléculas HLA DQ2 y HLA DQ8, desencadenando una reacción inflamatoria en pacientes genéticamente predispuestos con EC. ²¹

El contenido de gluten en los alimentos está regulado por el Codex Alimentarius. Este código (CODEX STAN 118 - 1979 revisado en 2008) establece que los alimentos sin gluten son aquellos alimentos o ingredientes naturalmente libres de gluten, en los que el nivel de gluten medido es ≤ 20 mg / kg en total, o procesado a < 100 mg / kg. Según el Codex actual, los alimentos que cumplen con este criterio pueden ser etiquetados como 'alimentos libres de gluten'. ²²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La descripción más típica de la enfermedad celíaca es la de un síndrome de malabsorción, que aparece pocos meses después de la introducción del gluten en la dieta, con diarrea crónica, detención del crecimiento, distensión abdominal, edemas (por hipoproteïnemia), y deterioro progresivo que acababa en la muerte.²³ Estos niños a menudo se caracterizan por la falta de crecimiento, diarrea, pérdida de masa muscular, falta de apetito y distensión abdominal. Muchos niños con enfermedad celiaca clásica y malabsorción también muestran signos de malestar emocional ("cambio de humor") y letargo.²³

Se pueden dividir en gastrointestinales y extraintestinales. (Ver tabla 1).

CUADRO1. Clasificación de manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca.

GASTROINTESTINALES	EXTRAIESTINALES
Diarrea 70-75%	Falla para crecer 48-89%
Dolor abdominal 50-65%	Pérdida de peso 44-60%
Nausea y vómito 5-33%	Anorexia 8%
Flatulencias 5%	Irritabilidad 10-14%
Constipación 4-12%	Anemia 3-16%
Dispepsia 8%	Fatiga crónica 7%
Síndrome de intestino irritable 5%	Transaminasas elevadas 5-47%
	Osteopenia/osteoporosis 7%
	Dermatitis herpetiforme
	Pubertad retrasada
	Trastornos neuropsiquiátricos

Referencia. ^{23, 24}. Tomado de Husby S, Koletzco R, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54:136-160.

BIOMARCADORES DE LA ENFERMEDAD CELIACA.

La presencia de anticuerpos endomisiales específicos (EMA), anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti TTG IgA) y / o anticuerpos antigliadina desamidados (DGP). Se definen como células inmunitarias dirigidas contra proteínas propias de la submucosa del intestino delgado, siendo marcadores de autoinmunidad; la cual desamida los péptidos del gluten, que conlleva una respuesta mediada por células T adaptativa al gluten, y se recomienda como herramienta inicial en el algoritmo diagnóstico de la EC. Estos anticuerpos apoyan firmemente el diagnóstico de EC,

pero por sí mismos no son confirmatorios, siendo los anticuerpos antitransglutaminasa IgA los que detectan un valor predictivo positivo de la enfermedad del 97% con una sensibilidad 100%, especificidad 98%.²⁵

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

Para confirmar un diagnóstico de EC, se deben tomar biopsias del duodeno cuando los pacientes están consumiendo una dieta que contiene gluten. Se utilizan tres clasificaciones histológicas para EC: Marsh, Marsh –Oberhuber y Corazza. Los consensos indican son necesarias para el diagnóstico de 4 a 6 biopsias de duodeno, incluso del bulbo duodenal. La inflamación en la EC incluye un aumento en el recuento de linfocitos intraepiteliales, con mayor frecuencia >25/100 células.²⁶

ENFERMEDAD CELIACA Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

El autismo es un trastorno neuropsiquiátrico devastador, que parece haber aumentado rápidamente en incidencia en las últimas dos décadas. Con una incidencia actual de 1 en 150, este trastorno crónico se ha convertido en un grave problema de salud pública.²⁷ La investigación exhaustiva continúa explorando los posibles determinantes de esta enfermedad, así como las razones para explicar el aumento epidemiológico de los trastornos generalizados del desarrollo no comparte los mismos factores etiológicos. A medida que la investigación emergente con respecto a los determinantes relacionados con el autismo continúa desarrollándose, una evaluación etiológica científica completa que incluya factores ambientales y nutricionales podría ser útil en cada niño que presenta disfunción del sistema nervioso central, incluido el autismo.²⁸

Los partidarios de la idea de que el gluten y la caseína son desencadenantes de la disfunción del desarrollo neurológico han promovido varias teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos propuestos por que estos incitantes pueden provocar enfermedades del sistema nervioso central. Lázaro y colaboradores analizan la hipótesis de los opiáceos, sugieren que tanto el gluten como la caseína se descomponen para formar metabolitos con propiedades agonistas de los opiáceos,

que se escapan del intestino y pasan al sistema nervioso central donde interrumpen la actividad de los opioides en el cerebro.²⁹

Un segundo mecanismo propuesto sugiere que el gluten y la caseína pueden desencadenar una inflamación en el intestino que conduce a una enfermedad autoinmune o reactividad cruzada con otros posibles antígenos del sistema nervioso central. Otra consideración es que la inflamación intestinal en pacientes celíacos puede precipitar la malabsorción subyacente de los nutrientes esenciales requeridos para la función normal del sistema nervioso central. Para los pacientes con enfermedad celíaca, la degradación de los alimentos y la digestión puede deberse a una inflamación en el tracto gastrointestinal superior, a un pH alterado en el intestino, así como a un medio de enzimas digestivas alteradas necesarias para una adecuada descomposición de los alimentos. La inflamación en el intestino superior también puede inducir la falla en la regulación de los procesos de absorción y perjudicar la absorción normal de nutrientes específicos en el intestino, lo que podría conducir a una insuficiencia nutricional. Como consecuencia, la insuficiencia de nutrientes puede llevar a un sustrato esencial deficiente requerido para el funcionamiento normal del sistema nervioso central. La bioquímica y la fisiología del cerebro desordenado pueden a su vez manifestarse en signos y síntomas de un trastorno generalizado del desarrollo, como el autismo. La dieta de eliminación de gluten puede permitir el cese de la inflamación, la mejora de la digestión y la absorción de los nutrientes necesarios para una fisiología cerebral adecuada. Al igual que la deficiencia de vitamina C puede causar escorbuto, la insuficiencia de tiamina puede causar beriberi, y la insuficiencia de vitamina D puede provocar raquitismo, la deficiencia de ciertos nutrientes esenciales puede provocar un funcionamiento defectuoso del cerebro, que posiblemente se manifieste como un trastorno del desarrollo.³⁰

Investigaciones recientes sugieren un posible fondo genético común entre los trastornos del espectro autista y la enfermedad celíaca. Sin embargo, los estudios relacionados con esta asociación son escasos y, a menudo, están limitados por los tamaños de muestra pequeños y/o la gran heterogeneidad entre los grupos de TEA

en términos de características demográficas y clínicas. Calderoni realizó un estudio en población de 382 preescolares con TEA remitidos a un hospital universitario de atención terciaria, obteniendo una prevalencia general del 2.62% de la EC (casos de biopsia con diagnóstico de EC y detección de casos positivos de TTG y EMA), la cual es una prevalencia estadísticamente significativa más alta que la informada en la población pediátrica italiana ($p = 0,0246$). La mitad de estos niños no tenían síntomas ni factores de riesgo relacionados con la EC cuando realizaron la detección serológica.³¹

Al observar retrospectivamente a una población más grande ($n=150$) de pacientes seleccionados al azar con trastornos generalizados del desarrollo, Barcia y colaboradores encontraron recientemente un aumento en la incidencia de enfermedad celíaca confirmada por biopsia intestinal en sus pacientes con trastornos generalizados del desarrollo (3.3%) en comparación con población normal (0,9%). Estos pacientes se sometieron a una dieta sin gluten durante 6 meses y tuvieron alivio de sus síntomas gastrointestinales pero no de sus síntomas de comportamiento.

Los autores de este estudio reciente recomiendan la detección de la enfermedad celíaca en todos los niños con autismo, incluso si no hay síntomas gastrointestinales. Lo anterior contrasta con una revisión reciente, que sugirió que solo los niños con autismo y quejas gastrointestinales sintomáticas deben ser evaluados.³²

En resumen, la literatura hasta la fecha sugiere una posible asociación entre el autismo y la enfermedad celíaca en un subgrupo de pacientes. Christison en su reporte de caso en este artículo, es el primer informe explícito en la literatura de la resolución tanto de factores gastrointestinales como sintomatología neuropsiquiátrica mediante la identificación de la enfermedad celíaca subyacente en un niño diagnosticado con autismo, seguida de una dieta restringida al gluten y corrección de deficiencias nutricionales específicas.³³

Ha habido otros casos de niños con autismo informados en la literatura que han mejorado significativamente con el uso de intervenciones nutricionales como el folato, los ácidos grasos omega-3, el aceite de hígado de bacalao y la coenzima Q10. Patel y Curtis informan sobre el uso de la terapia nutricional junto con la combinación de la evitación del desencadenante ambiental, la desintoxicación de metales pesados y la terapia conductual para tratar el autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Estudios demuestran que los niños mostraron una mejora significativa en muchas áreas de interacción social, concentración, escritura, lenguaje y comportamiento posterior a la dieta de restricción del gluten. Los autores de esta investigación piloto también revisaron otros hallazgos relacionados con los factores nutricionales y ambientales en juego en el autismo y el TDAH. En particular, las deficiencias nutricionales se encuentran comúnmente en niños con autismo, incluidas las vitaminas solubles en grasa A, D, E, así como los ácidos grasos Omega-3.³⁴

Marcason realizó un ensayo clínico simple ciego, no obstante, parejas pareadas de pacientes con autismo se asignaron al azar a una dieta sin gluten y sin caseína o sin dieta; el grupo de dieta mostró una mejoría significativamente mayor que el grupo de control en muchas áreas de trastornos específicos del trastorno del espectro autista. Los autores de ese informe recomendaron que se completen más ensayos doble ciego, controlados con placebo para determinar el beneficio de las dietas de eliminación en niños con trastorno del espectro autista.³⁵

El cerebro es un órgano biológico que requiere una interacción compleja de numerosos nutrientes bioquímicos para llevar a cabo procesos fisiológicos. La evidencia emergente confirma que la deficiencia de una variedad de nutrientes como el folato, la vitamina D, o los ácidos grasos esenciales puede afectar diversos procesos biológicos necesarios para el funcionamiento metabólico y neurológico normal. Al igual que la digestión y la respiración, los estados de ánimo y los pensamientos tienen sustratos bioquímicos; la deficiencia de nutrientes necesaria para llevar a cabo funciones biológicas en el cerebro puede dar lugar a síndromes

neuropsiquiátricos como el autismo, que se caracteriza por estados de ánimo, pensamientos y comportamientos desordenados.³⁶

Estado nutricional en la enfermedad celiaca.

Se considera que la evaluación nutricional y las intervenciones nutricionales están fuera de la corriente principal de la medicina convencional. Con abundante evidencia en la literatura de que los nutrientes son elementos fundamentales de la bioquímica individual y que la nutrición deficiente es una causa común de enfermedad bien reconocida. Sin embargo, como el camino a la disfunción neuropsiquiátrica puede ser multifactorial, se sugiere que todos los casos de autismo estén relacionados con un compromiso nutricional. En cada caso clínico, es importante evaluar el estado nutricional para descartar la deficiencia de nutrientes bioquímicos como una fuente potencial de mal funcionamiento cerebral. Ha habido publicaciones recientes con respecto al supuesto éxito de una variedad de terapias de medicina complementaria y alternativa que incluyen innumerables suplementos y una variedad de otras intervenciones en el manejo del trastorno del espectro autista. Como resultado, muchas familias desesperadas que tienen niños con autismo practican este tipo de terapias en un esfuerzo por mejorar la condición neuropsiquiátrica.³⁷

Con base en la información emergente de que la deficiencia de micronutrientes puede ser un factor determinante de la disfunción del sistema nervioso central, se presentan 3 recomendaciones para su consideración:

1. Todos los niños con trastornos del sistema nervioso central del desarrollo, del comportamiento e inexplicables deben someterse a exámenes rutinarios para detectar la enfermedad celíaca.

2. Teniendo en cuenta el incremento del problema de salud pública con los trastornos generalizados del desarrollo, un estudio adicional sobre la correlación entre la deficiencia de micronutrientes y los problemas neuropsiquiátricos son de interés público y deben emprenderse.

3. Reconociendo que la disfunción neuropsiquiátrica tiene un costo enorme tanto a nivel financiero como personal, se recomienda la prueba de micronutrientes para todos los niños con disfunción significativa del sistema nervioso central. Dicha detección debe incluir el estado de aminoácidos en plasma, el análisis de suero para la coenzima Q10 y las vitaminas liposolubles, el estado mineral de los glóbulos rojos, el folato sérico, el perfil de ácidos grasos en plasma y los ácidos orgánicos en la orina para evaluar la funcionalidad de la fisiología de los nutrientes.³⁸

En la mayoría de los pacientes con sensibilidad al glúten no celiaco se pueden encontrar anticuerpos de clase IgG contra gliadina nativa (AGA-IgG). Por lo tanto, el hallazgo de la positividad aislada de AGA-IgG parece ser el marcador serológico más valioso de la sensibilidad al gluten no celíaco. En el estudio de Magistris et al., la presencia de AGA-IgG y DPG-IgG se presentaron en niños con trastornos autistas con más frecuencia que en la población sana. La concentración de estos anticuerpos fue menor en los niños que estaban enfermos pero que utilizaban una dieta sin gluten. En un grupo de 21 niños con trastornos del espectro autista, a 1 paciente se le diagnosticó una enfermedad celíaca confirmada histopatológicamente y luego en el autismo, 7 pacientes fueron positivos al anticuerpo IgG antitransglutaminasa.³⁹

Los niños con trastornos autistas sufren varias anomalías digestivas con más frecuencia en comparación con la población general. La coincidencia de trastornos autistas y la enfermedad celíaca es probablemente una concurrencia de dos enfermedades comunes. Sin embargo, para evaluar la conexión entre los trastornos autistas y la sensibilidad al gluten no celíaca es necesario realizar estudios adicionales. La dieta sin gluten no se debe aplicar a todos los pacientes con trastornos autistas, pero es probable que haya un grupo de pacientes con el fenotipo del autismo relacionado con la dieta, que puedan beneficiarse de la terapia dietética.⁴⁰

Sensibilidad al glúten.

Inicialmente, se atribuyeron principalmente a la enfermedad celíaca. Esto se debió al hecho de que la enfermedad celíaca se diagnosticó con frecuencia en pacientes con síntomas neurológicos como la ataxia dependiente del gluten, la epilepsia, la polineuropatía periférica, la demencia o la depresión. Los síntomas neurológicos pueden ocurrir independientemente o pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales.⁴¹

Aunque se han postulado diferentes teorías para la etiología del autismo, encontrar una causa definitiva sigue siendo un desafío. La sensibilidad al gluten puede definirse como un estado de mayor reacción inmunológica a las proteínas del gluten, que puede ir acompañada de un aumento de los niveles de anticuerpos contra ellas. Se ha propuesto que puede haber una relación entre la sensibilidad al gluten y la TEA con algunos estudios que sugieren que los péptidos del gluten pueden tener un papel en la etiología del autismo. Teniendo en cuenta la prevalencia común tanto de la sensibilidad al gluten como del autismo, la detección de la sensibilidad al gluten es prudente en niños con TEA.⁴²

También se ha sugerido que la intervención dietética, específicamente la eliminación de alimentos que contienen gluten de la dieta, puede afectar la presentación sobre los trastornos del espectro autista. Sin embargo, los resultados de los estudios son contradictorios y no concluyentes.⁴³

Dieta.

El aumento de la permeabilidad intestinal en algunos pacientes con trastorno del espectro autista permite que los productos de la digestión de proteínas de los alimentos se transfieran a la circulación sistémica, desde donde pueden pasar a través de la barrera hematoencefálica, llegar al sistema nervioso central y afectar el comportamiento del niño.⁴⁴ Las proteínas de alto peso molecular, que se sospecha tienen un efecto en el funcionamiento del sistema nervioso central incluyen gliadinomorphin-7, producida en el proceso de digestión enzimática del trigo, α -gliadina h, β -casomorphin-7 y β casomorphin-7 producidos en el proceso de

hidrólisis de la β -caseína de la leche (humana y de vaca, respectivamente). La presencia de 2-3 residuos de prolina hace que estas proteínas sean resistentes a una proteólisis adicional. Se atribuyen al grupo de opioides exógenos llamados exorfinas.⁴⁵

El hecho de que sean similares a la morfina y puedan activar los receptores opioides se convirtió en la base de la teoría del péptido opioide propuesta por Panksepp en 1979. La activación de los receptores opioides μ induce cambios en la expresión de EAAT3 (transportadores de aminoácidos excitadores), que luego afectan la cisteína, captados por células nerviosas maduras y células epiteliales del tracto gastrointestinal, especialmente en la parte distal del íleon. En consecuencia, hay una disminución en la biodisponibilidad de la S-adenosilmetionina (SAM), que es un donante de grupos metilo en más de 200 reacciones de metilación diferentes. Esto conduce a alteraciones en la metilación del ADN y la transcripción de genes.⁴⁶ Las presuposiciones de la teoría de los opioides en la patogenia de los trastornos autistas se cuestionan porque con el uso de métodos de diagnóstico modernos como la espectrometría de masas combinada con cromatografía líquida de alto rendimiento no fue posible detectar los metabolitos peptídicos de la actividad opioide en la orina de pacientes con autismo. Además, la afinidad de los opioides exógenos a los receptores de opioides es baja, y en los productos alimenticios también hay péptidos de acción antagonista para estos receptores. Los datos que confirman la permeabilidad intestinal anormal en pacientes con diversas enfermedades del sistema nervioso central, incluido el autismo, son limitados y el efecto sobre los trastornos neurológicos y de comportamiento que afectan la barrera intestinal requiere estudios adicionales.⁴⁷

Las especulaciones asociadas con la teoría de los opioides dieron lugar a numerosos intentos de aplicación de dietas de eliminación (incluida la dieta sin gluten), generalmente unidas a una dieta sin caseína, para mejorar las alteraciones del comportamiento y la comunicación observadas en niños con autismo. Los datos de la literatura indican que el 20-70% de los niños con trastornos autistas intentan aplicar una dieta sin gluten y sin caseína.⁴⁸ Desafortunadamente, la mayoría de los

estudios que evalúan la efectividad de una dieta de este tipo en niños con trastornos autistas tienen poco valor. Esto se debe principalmente al hecho de que generalmente no hay un grupo de control, los grupos estudiados son pequeños y la heterogeneidad de edad del grupo analizado es grande.⁴⁹ También faltan criterios claros de inclusión y exclusión. Entre todos estos estudios, una publicación en el año 2000. Incluyó a un grupo de 150 niños de 3,5 a 16 años, en los que la dieta sin gluten resultó en una mejoría clínica con respecto a los síntomas del autismo. Sin embargo, según los autores, no se pueden descartar los efectos de otros factores independientes de la dieta.⁵⁰

En conclusión los niños con trastornos autistas sufren varias anomalías gastrointestinales con más frecuencia en comparación con la población general. La coincidencia de trastornos autistas y la enfermedad celíaca es probablemente una concurrencia de dos enfermedades comunes.⁵¹ Sin embargo, para evaluar la conexión entre los trastornos autistas y la sensibilidad al gluten no celíaca es necesario realizar estudios adicionales. La dieta sin gluten no se debe aplicar a todos los pacientes con trastornos autistas, pero es probable que haya un grupo de pacientes con el fenotipo del autismo relacionado con la dieta, que puedan beneficiarse de la terapia dietética.^{52, 53}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad celiaca es una enteropatía de base autoinmune que se manifiesta en sujetos genéticamente susceptibles, caracterizándose por una respuesta inmunológica a la ingesta del gluten de trigo y otras prolaminas relacionadas del centeno y cebada, cuya prevalencia e incidencia no se encuentra del todo establecida, sin embargo múltiples estudios nos hacen sospechar que muestra un incremento en los últimos años, no sólo en la población mundial, sino también en nuestro medio. La epidemiología de la EC ha sido replanteada en los últimos años, ya que anteriormente se consideraba una entidad poco frecuente y principalmente presente en individuos de origen europeo, con manifestaciones gastrointestinales en los primeros años de la vida y hallazgos de síndrome de malabsorción, generando retraso en el crecimiento y desarrollo de los niños. Sin embargo, los estudios recientes reconocen a la EC como uno de los padecimientos crónicos más ampliamente distribuidos en el mundo y con muy variadas formas de presentación. Hasta el momento ha sido limitada la información con la que se cuenta en México para determinar la frecuencia de la EC, tradicionalmente considerada una entidad poco común en nuestro país. Los resultados de los estudios latinoamericanos difícilmente pueden ser extrapolados a la población mexicana en razón de la gran diversidad étnica y alimentaria. La enfermedad celiaca se considera aún una entidad frecuentemente subdiagnosticada y así como sus asociaciones. En diversas publicaciones se ha descrito la asociación entre EC y otras enfermedades autoinmunitarias como diabetes mellitus tipo I, tiroiditis, psoriasis, enfermedades hepáticas autoinmunes sin embargo en México no contamos con publicaciones con otros padecimientos emergentes como lo son los trastornos del espectro autista por lo que hasta el momento aún no resulta clara. La hipótesis sobre el gluten como causa o como contribuyente al autismo u otras afecciones neuropsiquiátricas como la esquizofrenia se propuso poco después de la descripción original del autismo por Leo Kanner. Aparecieron referencias dispersas en la literatura, lo que sugiere una conexión entre factores nutricionales y síntomas neuroconductuales. Prugh,

Daynes, y Asperger sugirieron un vínculo entre los TEA y la enfermedad celíaca. Esta asociación ha sido hasta el momento poco estudiada tanto en población adulta como pediátrica, este hallazgo tiene implicaciones en el estado nutricional de los niños con TEA. Específicamente, el hecho de que los síntomas gastrointestinales sugestivos de EC sean difíciles de expresar en palabras por parte de los niños en edad preescolar. Siendo los niños con TEA un grupo de mayor riesgo cuya interacción con su entorno y la dificultad para la interacción con su medio cause dificultad en la expresión de sus manifestaciones gastrointestinales, por lo que implica una posible manifestación de síntomas conductuales, que incluyen aumento de la ansiedad, disminución de la capacidad de respuesta social, oposición, problemas de sueño, selectividad alimentaria, actos agresivos y auto agresivos por lo que consideramos importante la investigación de esta entidad en este grupo de pacientes, ya que el retraso en el diagnóstico de la enfermedad celiaca en niños con TEA condiciona un alto riesgo de mortalidad, debido a las deficiencias nutricionales que presentan, siendo de vital importancia un manejo nutricional oportuno, ya que se ha determinado que el retiro de los alimentos que contienen gluten mejora el desarrollo social y conductual del menor, mejorando los síntomas gastrointestinales, obteniendo una adecuada ganancia ponderal.⁵⁴

JUSTIFICACIÓN.

Hasta este momento a nivel mundial existen reportes de casos que sugieren una asociación entre los trastornos del espectro autista (TEA) y la enfermedad celíaca (EC), sin embargo, la investigación sistematizada aún muestra resultados controvertidos. Se ha descrito en escasos estudios, sin embargo, su asociación no es clara; en un estudio realizado en niños con TEA por Calderoni y colaboradores reportaron una prevalencia general de EC en el 2,62%, que es estadísticamente significativa más alta que la informada en la población pediátrica sin TEA. Existen dos estudios realizados en Italia donde informaron una prevalencia de enfermedad celíaca de alrededor del 3% en niños con TEA, en comparación con aproximadamente el 1% en la población general. A nivel nacional no existe algún estudio publicado en población pediátrica sobre la prevalencia de la Enfermedad celiaca en niños con diagnóstico confirmado del trastorno del espectro autista, sin embargo por los reportes publicados a nivel mundial hace notar que los paciente con TEA tienen mayor probabilidad de presentar EC que la población sin TEA. La enfermedad celiaca se establece como un problema de salud de distribución mundial el cual ha ido en incremento, siendo uno de los padecimientos crónicos más ampliamente distribuidos en el mundo y con muy variadas formas de presentación, que afecta a diversos grupos étnicos no siendo la población de México la excepción. La investigación realizada en nuestro país sobre la prevalencia en niños de EC con TEA es aún incipiente; sin embargo, los datos conocidos invitan a generar una mayor sospecha clínica del padecimiento y constituyen una motivación para generar mayores estudios de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En el servicio de Gastroenterología pediátrica y Nutrición, de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza

¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG antitranglutaminasa tisular en niños de 1 a 16 años con diagnóstico de TEA?

HIPÓTESIS.

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad celiaca diagnosticada mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG antitransglutaminasa tisular en niños con TEA?

OBJETIVO PRINCIPAL: Conocer la prevalencia de la enfermedad celiaca en niños de 1 a 16 años con diagnóstico de trastorno del espectro autista mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG antitransglutaminasa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- a) Describir las características clínicas y demográficas de los niños con TEA y enfermedad celiaca.
- b) Conocer las características de los niños con TEA en relación al sexo y edad.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO:

Tipo de intervención: **Analítico**

Temporalidad: **Retrospectivo**

Tipo de observación: **Transversal**

Tipo de diseño: **Encuesta Transversal**

UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL

Servicio de Gastroenterología pediátrica de la U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” C.M.N. La Raza.

PERÍODO DE ESTUDIO. Niños atendidos del 1 de noviembre de 2018 al 31 mayo del 2019 con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- A. Expedientes clínicos completos de Pacientes pediátricos de 1 año a 16 años.
- B. Ambos sexos
- C. Pacientes con diagnóstico de Trastorno de Espectro Autista que cuenten con determinación sérica de anticuerpos IgA e IgG antitransglutaminasa y niveles séricos de IgA.
- D. En seguimiento por Gastroenterología y Nutrición pediátrica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- A. Expediente clínico completo en archivo.

TAMAÑO DE MUESTRA

La estimación del tamaño de muestra se realizó para una proporción, considerando lo encontrado por Calderoni y colaboradores ³¹, quienes estudiaron 382 niños preescolares con trastorno de espectro autista, y encontraron la presencia de anticuerpos IgG e IgA anti transglutaminasa tisular positivos en el 2.62% (n=382), ya que se ignora la frecuencia del trastorno autista en el servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica.

El tamaño de muestra calculado para el estudio fue de 37 niños con trastorno de espectro autista, con intervalo de confianza del 95% mediante la siguiente fórmula:

Tamaño de la muestra $n = [EDFF \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p \cdot (1-p))]$

$$n = deff \times \frac{N\hat{p}\hat{q}}{\frac{d^2}{1.96^2} (N-1) + \hat{p}\hat{q}}$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra

$deff$ = Efecto de diseño

N = Tamaño de la población

\hat{p} = Proporción estimada

$\hat{q} = 1 - \hat{p}$

d = Precisión absoluta deseada o nivel absoluto de precisión

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	382
Frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	2.62%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- $EDFF$):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	36
80%	17
90%	26
97%	43
99%	58
99.9%	86
99.99%	111

Resultados de OpenEpi, versión 3.

MATERIAL Y MÉTODOS

Reclutamiento:

Después de ser autorizado el protocolo se procedió a lo siguiente.

- A.** Se obtuvo el listado de pacientes en formato 430-6 de los días de consulta programada subsecuente de Gastroenterología pediátrica.
- B.** Se solicitó al archivo clínico los expedientes clínicos de los pacientes.
- C.** Se obtuvo la información de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos derechohabientes del IMSS, de ambos géneros, de edades de 1 año hasta 16 años de edad que acudían al servicio de Gastroenterología pediátrica con diagnóstico de Trastorno de Espectro de la de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” enviados al servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica.
- D.** Los antecedentes, la historia clínica, antropométrica, historial de síntomas gastrointestinales y resultados de estudios de laboratorio se obtuvieron del expediente clínico. Se excluyeron a los niños con niveles bajos de IgA sérica total, sin criterios de diagnóstico.
- E.** Los datos recolectados se concentraron en una hoja diseñada por el investigador, en la cual se asignó un número a cada niño, sin tomar nombre o número de afiliación, se mantuvo la confidencialidad de datos de los participantes.
- F.** El concentrado de datos de los participantes se realizó y resguardó por investigador principal.
- G.** Se capturaron los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador y el análisis se realizó en el programa SPSS 23.

PLAN DE ANÁLISIS.

Se calcularon la prevalencia de enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG anti transglutamina tisular en niños con TEA. La medida de resumen a calculada para variables cuantitativas fue la mediana, como medida de dispersión el rango intercuartilar. La diferencia entre los grupos conforme al sexo y grupos de edad (<72 meses vs > 72 meses) se calculó mediante la prueba de U Mann-Whitney. Para variables cualitativas, las medidas de resumen calculadas fueron frecuencias y porcentajes, la diferencia entre grupos se calculará mediante χ^2 de Pearson, prueba exacta de Fisher o asociación lineal por lineal.

ASPECTOS ÉTICOS.

Se llevó a cabo, de acuerdo con los principios científicos y éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki en 1964 con sus últimas modificaciones en 2013, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables, y de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I. Disposiciones Comunes, artículo 17, ésta investigación se catalogó como una investigación sin riesgo ya que se obtuvo información antropométrica como peso, talla, antecedentes de síntomas gastrointestinales y resultados de estudios de laboratorio y gabinete del expediente clínico. Se mantuvo la privacidad del paciente y la información obtenida del expediente clínico para el estudio. El estudio se sometió a valoración por el Comité de Investigación, de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza".

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

I. RECURSOS

Recursos humanos

El proyecto de investigación se realizó con los recursos humanos de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, dado que se contaba con personal capacitado:

- a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dr. José Antonio Chávez Barrera, Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- b) Tesista Dra. Norma Sarai Juárez Sandoval. Residente de Segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, de Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Recursos materiales.

En nuestro Hospital contamos con un archivo clínico que nos proporcionará los expedientes de los pacientes en seguimiento por el servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica de niños con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista.

La papelería, computadora y software para el análisis estadístico fueron proporcionados por los investigadores.

Recursos económicos.

Dicho estudio no requirió de financiamiento o apoyo de otras instituciones, ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, cuenta con archivo clínico, donde se tuvo acceso a los expedientes clínicos.

FACTIBILIDAD.

El estudio fue factible por que se contaba con la información de los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Trastorno de Espectro Autista con síntomas digestivos en seguimiento por Gastroenterología y nutrición pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

DIFUSIÓN.

- Esta investigación se presentará para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado para la obtención del título en la subespecialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- Los resultados de ésta investigación se presentarán en la Semana Nacional de Gastroenterología en el mes de noviembre de 2019 en forma de trabajo libre.
- Se solicitará la publicación de un artículo médico en la Revista de Gastroenterología de México.

RESULTADOS.

La prevalencia de enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos IgA e IgG anti transglutaminasa tisular en niños con trastorno de espectro autista encontrada fue de 2.7%. Se incluyeron 37 niños. Predominó el sexo masculino en 89.2% (n=33) (gráfico 1), la mediana de edad al momento del estudio fue de 66 meses (RIC 25-75: 55-133). La mediana de peso fue de 22.5 kg (RIC 16.75-36.4), la mediana de talla fue de 115 cm (RIC 100-136.5). Al clasificar por estado nutricional conforme al IMC/edad y sexo, predominó el normo peso en el 59.5% de los niños (n=22). Al interrogatorio de síntomas gastrointestinal o manifestaciones clínicas al momento del estudio, predominó la distensión abdominal en 73% de los niños con TAE (n=27), seguido de las flatulencias en 17 niños (45.8%), dolor abdominal y estreñimiento ambos en 40.5% de los niños (n=15) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los niños con trastorno del espectro autista. (n=37)

Variables	
Sexo masculino ^a	33 (89.2)
Edad actual (meses) ^b	66 (55-133)
Peso (kg) ^b	22.5 (16.75-36.4)
Talla (cm) ^b	115 (100-136.5)
IMC/edad (kg/m ²) ^b	17.21 (15.69-19)
Estado nutricional (IMC/edad) ^a	
• Normo peso (Percentil 5 a <85%)	22 (59.5)
• Bajo peso (Percentil <5%)	5 (13.5)
• Sobrepeso (Percentil ≥85-94%)	4 (10.8)
• Obesidad (Percentil ≥95%)	6 (16.2)
Síntomas gastrointestinales al momento del estudio ^a	
• Diarrea	11 (29.7)
• Dolor abdominal	15 (40.5)
• Distensión abdominal	27 (73)
• Náusea	4 (10.8)
• Vómitos	4 (10.8)
• Flatulencias	17 (45.8)
• Estreñimiento	15 (40.5)
Exámenes de laboratorio ^a	
• IgA sérica normal	37 (100)
Anticuerpos ^a	
• IgA anti transglutaminasa tisular positivo	1 (2.7)
• IgG anti transglutaminasa tisular positivo	1 (2.7)

Abreviaturas: cm, centímetros; Ig, inmunoglobulina; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos.

^a Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes. ^b Los valores son presentados como mediana y rango Inter cuartil.

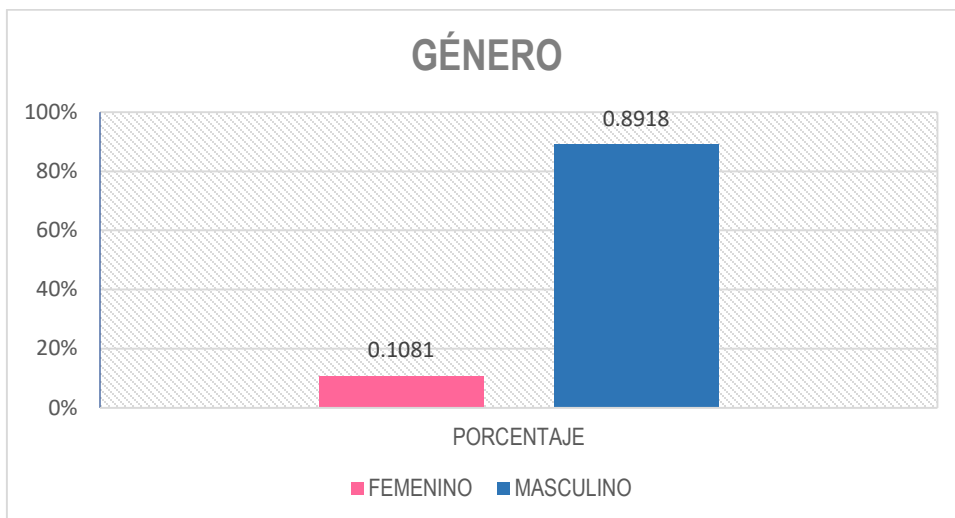


Gráfico 1. Distribución de los niños con trastorno de espectro autista conforme a sexo. (n=37).

Al comparar los grupos de niños con TEA, conforme al sexo no se encontró diferencia entre los grupos (Tabla 2).

Al comparar los grupos de niños con TEA, conforme al grupo de edad al momento del estudio (<72 meses vs >72 meses) solo se encontró diferencia entre los grupos para el peso y la talla. (Tabla 3)

Tabla 2. Características generales de los niños con trastorno del espectro autista conforme al sexo (n=37)

Variables	Sexo		Valor de p
	Masculino n = 33	Femenino n = 4	
Edad actual (meses) ^c	67 (51.5-141.5)	56.5 (56-67.5)	.330
Peso (kg) ^c	23.5 (17.5-37.9)	16.75 (16.25-17.75)	.082
Talla (cm) ^c	115 (102-144.5)	100 (97.75-103)	.058
IMC/edad (kg/m ²) ^c	17.54 (15.66-19.64)	16.85 (15.91-17.80)	.688
Estado nutricional (IMC/edad) ^b			
• Normo peso (Percentil 5 a <85%)			
• Bajo peso (Percentil <5%)	18 (54.5)	4 (100)	
• Sobrepeso (Percentil ≥85-94%)	5 (15.2)	0	.128
• Obesidad (Percentil ≥95%)	4 (12.1)	0	

	6 (18.2)	0	
Síntomas gastrointestinales al momento del estudio ^a			
• Diarrea			
• Dolor abdominal			
• Distensión abdominal	9 (27.3)	2 (50)	.567
• Náusea			
• Vómito	12 (36.4)	3 (75)	.283
• Flatulencias			
• Estreñimiento	23 (69.7)	4 (100)	.557
	2 (6.1)	2 (50)	.050
	2 (6.1)	2 (6.1)	.050
	14 (42.4)	3 (75)	.315
	12 (36.4)	3 (75)	.283
Anticuerpos ^a			
• IgA anti transglutaminasa tisular positivo	1 (3)	0	1.0
• IgG anti transglutaminasa tisular positivo			
	1 (3)	0	1.0

Abreviaturas: cm, centímetros; Ig, inmunoglobulina; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos.

^a Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X² de Fisher.

^b Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X² Asociación lineal por lineal.

^c Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil, prueba U Mann-Whitney.

Tabla 3. Características generales de los niños con trastorno del espectro autista conforme al grupo de edad. (n=37)

Variables	Grupo de edad		Valor de p
	< 72 meses n = 22	≥72 meses n = 15	
Sexo masculino ^a	18 (81.8)	15 (100)	.132
Peso (kg) ^c	17.5 (15.25-21.375)	39 (27.2-48)	.000
Talla (cm) ^c	102 (96.5-112.5)	149 (125-154)	.000
IMC/edad (kg/m ²) ^c	16.61 (15.31-18.15)	17.79 (16.60-20.80)	.065
Estado nutricional (IMC/edad) ^b			
• Normo peso (Percentil 5 a <85%)			
• Bajo peso (Percentil <5%)			

• Sobrepeso (Percentil $\geq 85-94\%$)	12 (54.5)	10 (66.7)	
• Obesidad (Percentil $\geq 95\%$)	3 (13.6)	2 (13.3)	.306
	2 (9.1)	2 (13.3)	
	5 (22.7)	1 (6.7)	
Síntomas gastrointestinales al momento del estudio			
• Diarrea ^a			
• Dolor abdominal ^d			
• Distensión abdominal ^a	9 (40.9)	2 (13.3)	.141
• Náusea ^a			
• Vómitos ^a	9 (40.9)	6 (40)	.956
• Flatulencias ^d			
• Estreñimiento ^d	17 (77.3)	10 (66.7)	.708
	2 (9.1)	2 (13.3)	1.0
	2 (9.1)	2 (9.1)	1.0
	13 (59.1)	4 (26.7)	.052
	8 (36.4)	7 (46.7)	.531
Anticuerpos ^a			
• IgA anti transglutaminasa tisular positivo			
• IgG anti transglutaminasa tisular positivo	0	1 (6.7)	.405
	0	1 (6.7)	.405

Abreviaturas: cm, centímetros; Ig, inmunoglobulina; IMC, índice de masa corporal; kg, kilogramos.

^a Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X^2 de Fisher.

^b Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X^2 Asociación lineal por lineal.

^c Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil, prueba U Mann-Whitney.

^d Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X^2 de Pearson.

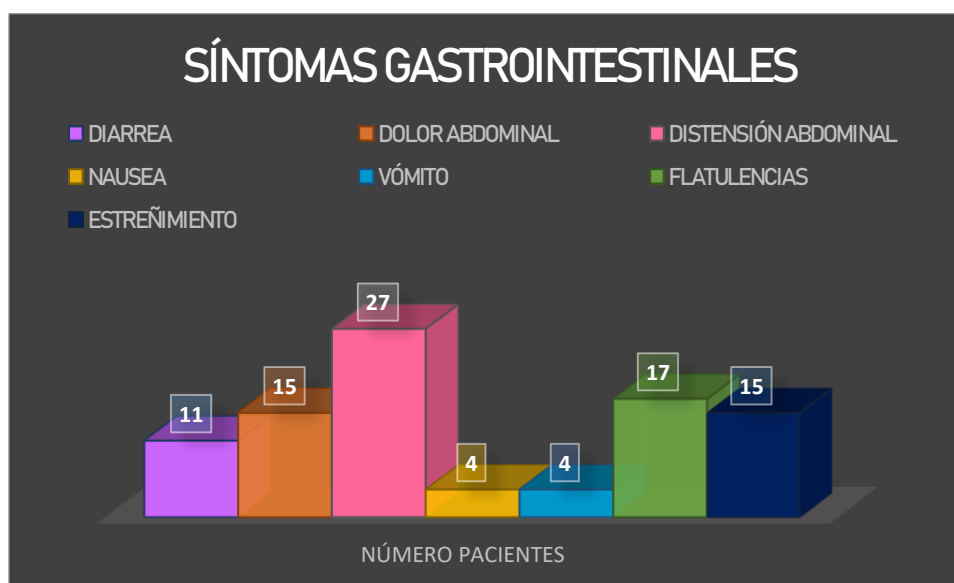
En cuanto al estado nutricional, 22 pacientes se encontraban con peso adecuado para la edad, 5 niños con bajo peso, 4 niños con sobrepeso y 6 niños con obesidad (Gráfico 2).

GRÁFICO 2. Estado nutricional de población en estudio.



La presentación de los síntomas gastrointestinales al momento del envío a la consulta de Gastropediatría fueron: distensión abdominal 72.97% (n=27), flatulencias en el 45.97% (n=17), dolor abdominal en el 40.54% (n=15), estreñimiento en el 40.54% (n=15), náusea 10.81% (n=4) y vómito en el 10.81% (n=4). (Gráfica 3)

GRÁFICA 3: Presentación de síntomas gastrointestinales



En cuanto a los resultados de los anticuerpos IgA a IgG antitransglutaminasa fueron positivos en un paciente de 95 meses de edad, con niveles de IgA antitransglutaminasa de 80, IgG antitransglutaminasa en 68 e IgA sérica en 96, con diagnóstico de TEA confirmado mediante criterios de DSM IV, cuyo padecimiento inicia a los 3 años 8 meses de edad, en seguimiento y tratamiento farmacológico por parte de psiquiatría con Risperidona, Topiramato y Bipireno, rinitis alérgica diagnosticada a los 8 años de edad con pruebas inmunoalérgicas positivas a cucaracha, fresno, gato y polvo, pruebas cutáneas a alimentos negativas. Fue referido al servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica por presencia de síntomas gastrointestinales de un año de evolución caracterizado por vómito gastroalimentario de 2 a 3 veces por semana, postprandial 20 a 30 minutos, de predominio nocturno, distensión abdominal y dolor abdominal postprandial en epigastrio de moderada intensidad, intermitente, también con hiporexia así como pobre ganancia ponderal. Se agrega al cuadro clínico disfagia inicialmente a sólidos y posteriormente a líquidos. Recibió manejo con omeprazol y metoclopramida. Se descartaron alteraciones estructurales a través de estudios complementarios de aparato digestivo y sistema nervioso central. Por endoscopia se reportó esofagitis crónica leve, gastritis crónica leve inactiva, duodeno con hiperplasia linfocitaria. Recibió manejo con omeprazol y metoclopramida. Persiste con sintomatología de distensión abdominal, dolor en epigastrio y mesogastrio y se agrega diarrea con heces líquidas, con moco a razón de 6 en 24 horas, de presentación intermitente. Se solicitan Inmunoglobulinas, anticuerpos antitransglutaminasa Ig G e IgA y nuevo procedimiento endoscópico con reporte de esófago normal, mucosa gástrica pálida, duodeno normal, las biopsias revelaron esófago sin alteraciones, gastritis crónica leve superficial no específica, duodeno con atrofia focal de vellosidades e infiltrado inflamatorio linfocitario intraepitelial 1 por cada enterocito de manera multifocal (más de 40 por campo de alto poder), no se observa hiperplasia de la cripta. Se reporta cifra de inmunoglobulinas A, G E y M normales. Resultando positivos con valor de anticuerpos IgA antitransglutaminasa de 80, IgG antitransglutaminasa en 68. Se

inicia inmediatamente tratamiento a base de dieta de restricción de gluten, presentando significativamente mejoría en sintomatología gastrointestinal, desaparición de diarrea y vómito, por consiguiente aumento de peso y talla. Se realiza panendoscopia con biopsias de control 12 meses posteriores a la dieta de restricción de gluten reportando: esofagitis crónica leve, gastritis crónica leve superficial no específica, duodeno con vellosidades de arquitectura conservada, sin proceso inflamatorio intraepitelial. Solicitamos estudios de laboratorio posterior des retiro de la dieta sin gluten: Anticuerpos IgA antitransglutaminasa de 3.8, IgG antitransglutaminasa en 3.07. Determinándose negativos posterior al retiro de gluten en los alimentos. Actualmente el paciente presenta mejoría clínica con adecuado apego a tratamiento no farmacológico con dieta de restricción y persiste con adecuada ganancia de peso y talla para la edad.

En relación al resto de los pacientes, uno alternaba episodios de diarrea con estreñimiento, Se determinó intolerancia a la lactosa y se retiró de la dieta productos lácteos y derivados. Dos pacientes cursaban con historia de estreñimiento crónico, que mejoría posterior a uso de laxante e incremento de la ingesta de fibra en la dieta.

Un paciente enviado a nuestro servicio por distensión abdominal y elevación de transaminasas, contaba con antecedente de importancia ingesta de valproato de magnesio y risperidona por 2 meses como parte del tratamiento de Trastorno de Espectro Autista. Reporte de ultrasonido de hígado y vías biliares con cambios parenquimatosos hepáticos de tipo fibroso graso leve y esplenomegalia. Se estableció la elevación de enzimas hepáticas secundario a hepatotoxicidad. Se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

En un paciente con carga familiar de atopias predominaron síntomas gastrointestinales de tipo diarrea con moco y sangre, que incrementaba con la ingesta de cereales. Se diagnosticó como alergia a la proteína de leche de vaca y se realiza restricción de lácteos y uso de fórmula extensamente hidrolizada con la cual presenta mejoría de los síntomas digestivos.

Un paciente cursó con diarrea crónica, además de síntomas respiratorios con cuadros recurrentes de neumonía grave que ameritaron 3 internamientos y se establece diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, se establece también el diagnóstico de alergia a proteína de la leche de vaca con indicación de restricción de lácteos en la dieta.

DISCUSIÓN.

Existen hasta el momento pocos estudios que hayan investigado la asociación entre TEA y EC, sin que exista alguna publicación nacional hasta el momento. Los primeros estudios se realizaron en los años 70 [35, 36] y ambos no encontraron ninguna asociación significativa entre el autismo y la EC. Algunos estudios más recientes también rechazaron el enlace TEA y EC. En particular, Batista y colaboradores. [17] no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de EC en 147 pacientes con TEA en comparación con un grupo de 2034 niños y adolescentes originados en la misma región geográfica y de un estrato socioeconómico similar. En el mismo trabajo, la prevalencia de TEA en 211 pacientes con EC fue del 0,95% y, por lo tanto, no es significativamente diferente de la prevalencia del 0,9% en la población general de los Estado Unidos. Pavone y colaboradores. [18], en un estudio de casos y controles, no documentaron casos de autismo en 120 pacientes con EC ni casos de EC en 11 pacientes con autismo.

La prevalencia de enfermedad celiaca obtenida en nuestra población en estudio fue de 2.7%, lo cual es mayor a la de niños en población general reportada en la literatura internacional (0.9%) [8]. Dichos resultados son similares a los encontrados por Calderoni y colaboradores [31] en donde seleccionaron a 382 niños (edad media: 46.97 ± 13.55 meses; rango de edad: 18-72 meses) diagnosticados consecutivamente como TEA (según los criterios de la 4ª edición del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales) durante el período 2010-2013, y quienes realizaron un cribado serológico de EC. En cuyos resultados la prevalencia general de EC fue del 2,62%, que es estadísticamente significativa más alta que la informada en la población pediátrica italiana ($p = 0,0246$).

Los estudios de Barcia y colaboradores. [32] también coinciden con nuestros resultados, al estudiar retrospectivamente una gran población de 150 niños seleccionados al azar con TEA, y una prevalencia de EC confirmada por biopsia intestinal del 3,3% comparativamente al 0,9% de la población normal. Esta prevalencia (3.3%). En otro trabajo reciente, Ludvigsson et al. [52] recolectaron datos sobre 26,995 individuos con EC, 12,304 individuos con inflamación y 3719 individuos con mucosa normal pero con serología positiva de CD (AGA IgA / IgG, EMA y tTG), y los compararon con 213,208 controles emparejados por edad y sexo. Encontraron que tener un diagnóstico previo de TEA no se asoció con EC (OR = 0,93) o inflamación (OR = 1,03), pero se relacionó con un riesgo notablemente mayor de serología de CD positiva (OR = 4,57) [52].

Entre los síntomas gastrointestinales reportados por los padres de niños con TEA y EC en el estudio de Calderoni et al [31] fue diarrea, disfagia y dolor abdominal. El primero es uno de los síntomas gastrointestinales informados con mayor frecuencia en niños con TEA en varios estudios [20], sin embargo en nuestro estudio encontramos que la mitad de los niños con TEA que acudieron a valoración a la consulta externa de Gastroenterología y nutrición pediátrica los síntomas reportados por los padres de éstos niños eran distensión abdominal, y flatulencias, La descripción de la sintomatología resultaba compleja ante las graves dificultades de comunicación de los niños preescolares con TEA, haciéndolos incapaces de expresar con claridad síntomas como: dolor abdominal recurrente, fatiga crónica, disfagia etc. [19]. De lo contrario, los niños en edad preescolar con TEA podrían mostrar su angustia relacionada con el tracto digestivo en formas alternativas a través de una mayor severidad de los comportamientos problemáticos como la irritabilidad [47], la ansiedad y los problemas afectivos, o conductas de externalización (conductas desafiantes y oposiciones opositivas [48]. Estos datos clínicos contribuyeron en la revisión publicada por Lee et al [41] a resaltar la importancia de un examen serológico para la EC en niños pequeños con TEA, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales o sistémicos claros u otros factores de riesgo relacionados con la EC.

CONCLUSIONES.

La prevalencia de Enfermedad celiaca en niños con TEA fue de 2.7% siendo mayor en comparación a la referida en la población general de aproximadamente 1%. Varios estudios han refutado tal asociación. La limitación del presente estudio fue la incapacidad de realizar anticuerpos anti-gliadina y antiendomiso. Algunos investigadores consideran que el TEA es una manifestación de Sensibilidad al gluten no celíaca, que es una entidad mal definida en la que los síntomas neuropsiquiátricos se desencadenan por la ingestión de gluten, en ausencia de anticuerpos celíacos específicos o atrofia vellosa clásica en la biopsia duodenal, con presencia variable de Anticuerpos anti-gliadina IgA de primera generación. Para concluir, parece existir alguna asociación entre el TEA y la enfermedad celíaca, por lo que la detección de rutina para la enfermedad celíaca en el TEA debe ser considerada en niños con diagnóstico de TEA.

El autismo es un trastorno neuropsiquiátrico devastador, que parece haber aumentado rápidamente en incidencia en las últimas dos décadas. La investigación exhaustiva continúa explorando los posibles determinantes de esta enfermedad, así como las razones para explicar el aumento epidemiológico de los trastornos generalizados del desarrollo. Es posible que parte de la respuesta a las dietas sin gluten que se encuentran en los estudios de eliminación del gluten se pueda relacionar con la atenuación del compromiso nutricional inicialmente como resultado de dificultades de malabsorción como consecuencia de la sensibilidad no diagnosticada al gluten. El enfoque de investigación y gestión en este caso se presenta no como una solución para las deficiencias de todos los pacientes con autismo, sino para aumentar la conciencia de que el estado nutricional podría desempeñar un papel central en la función del sistema nervioso central. Es relevante investigar las deficiencias nutricionales en niños con autismo y es preferible tratar de acuerdo con las deficiencias, en lugar de prescribir dietas y suplementos a ciegas a una amplia base de población que, a pesar de compartir un diagnóstico común de autismo, no comparte los mismos factores etiológicos. A

medida que la investigación emergente con respecto a los determinantes relacionados con el autismo continúa desarrollándose, una evaluación etiológica científica completa que incluya factores ambientales y nutricionales podría ser útil en cada niño que presenta disfunción del sistema nervioso central, incluido el autismo.

En cuanto a la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en los trastornos del espectro autista corroboramos la alta frecuencia de síntomas digestivos, los niños con trastornos autistas sufren varias anomalías gástricas con más frecuencia en comparación con la población general, que si bien no se establece el diagnóstico de enfermedad celiaca, se puede determinar otro tipo de padecimientos entre ellos, trastornos funcionales como estreñimiento funcional, síndrome de intestino irritable, diarrea funcional, dispepsia funcional o incluso otras patologías que ocasionen malabsorción como alergias alimentarias, alergia a la proteína de leche de vaca y que de igual manera puedan manifestarse en los pacientes con pobre ganancia ponderal. La coincidencia de trastornos autistas y la enfermedad celíaca es probablemente una concurrencia de dos enfermedades comunes. La dieta sin gluten no se debe aplicar a todos los pacientes con trastornos autistas, pero es probable que haya un grupo de pacientes con el fenotipo del autismo relacionado con la dieta, que puedan beneficiarse de la terapia dietética. Para establecer tales medidas, debemos realizar en mayor frecuencia medidas de detección oportuna, determinación sérica de anticuerpos IgA e IgG antitransglutaminasa y estar consciente en cuanto a la presentación, inicio y características clínicas de la enfermedad celiaca, sobre todo porque este padecimiento puede cursar de manera variable y confundir al personal médico para establecer el diagnóstico, originando un retraso en el crecimiento y desarrollo de los niños.

BIBLIOGRAFÍA.

¹. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):251-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e318279887b.

² Guandalini S., Historical perspective of celiac disease. *Frontiers in celiac disease*, 2008. Vol 12. pp 1-11. Basei, Karger.

³ Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, et al. Celiac Disease Working Group. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 214-219.

⁴ Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.

⁵ Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.

⁶ Shamir R. Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003 Sep;32(3):931-47.

⁷ Catassi C., Fasano A. Celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 24(6): 687-691.

⁸ Catassi C., Fabiani E., Fasano A. Un viaje al rededor del mundo de la enfermedad celíaca. *Anales Nestlé* 2003; 59: 93-106.

⁹ Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatrica* 1953; 42: 34-42.

¹⁰ Dicke WK., *Coeliakie: Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie*. Utrecht, the Netherlands: University of Utrecht, 1950.

¹¹ Van de Kamer JH., Weyers HA., Dicke WK. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta pediátrica* 1953; 42: 223-231.

¹² Catassi C., Ratsch I. M., Gandolfi L., et al. Why is celiac disease endemic in the people of the Sahara?. *Lancet* 1999; 354: 647-8.

¹³ Gandolfi L., Pratesi R., Cordoba J. C., et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):689-92.

¹⁴ Remes Troche J., Ramirez-Iglesias M., Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):697-700.

¹⁵ Valcarce-León JC, Santiago LM, Schmulson M, et al. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university base population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol*.2005;100 Suppl 7:596.

¹⁶ Madrazo de la Garza JA., Santiago-Lomelí M., Mejía-Arengure JM., et al. Prevalence of serum IgA anti-transglutaminase antibodies(anti-tTG) in an open population in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71 (suppl 2):118-19.

¹⁷ American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA (USA): Am P Publish. 2013.

-
- ¹⁸ Szaflarska AP. The relationship of Autism Spectrum Disorders and Celiac Disease and Gluten-free Diet. *International Journal of Celiac Disease*, 2015, Vol 3, No 4, 132-135. doi:10.12691/ijcd-3-4-1.
- ¹⁹ Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*; 2015 May;110(5):760-7. doi: 10.1038/ajg.2015.87.
- ²⁰ Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55:349-65.
- ²¹ Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-477.
- ²² Biagi F, Campanella J, Martucci S, et al. A milligram of gluten a day keeps the mucosal recovery away: a case report. *Nutricion Rev*. 2004;62:360-363.
- ²³ Husby S, Koletzko R, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54:136-160.
- ²⁴ Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutr* 2005; 40:1-19.
- ²⁵ Benelli E^{1,2}, Zin A³, Martellosi S. Celiac disease in children. *Minerva Pediatr*. 2019 Feb;71(1):39-46. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05366-5.
- ²⁶ Donaldson M, Firth SD, Wimpee H, et al. Correlation of Duodenal Histology with Tissue Transglutaminase and Endomysial Antibody level in pediatric Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:567-573.

²⁷ Baio J, Wiggins L, Christensen D, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Surveillance Summaries CDC*. 2018;67(6);1–23.

²⁸ Lundström S, Reichenberg A, Melke J, et al. Autism Spectrum Disorders and coexisting disorders in a nationwide Swedish twin study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015; 56:702–10.

²⁹ Lázaro CP, Pondé MP, Rodrigues LE, et al. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry* 2016;38:243–246. doi:10.1590/1516-4446-2015-1777.

³⁰ Stephen JG, Bouchard PT, et al. Celiac Disease Presenting as Autism. *J Child Neurol* 2010; 25; 114. DOI: 10.1177/0883073809336127.

³¹ Calderoni S, Santocchi E, Del Bianco T, et al. Serological screening for Celiac Disease in 382 pre-schoolers with Autism Spectrum Disorder. *Ital J Pediatr*. 2016, 42:98 DOI 10.1186/s13052-016-0308-x.

³² Barcia G, Posar A, Santucci M, Parmeggiani A. Autism and coeliac disease. *J Autism Dev Disord*. 2008;38 (2):407-408.

³³ Juneja M, Venkatakrisnan A, Kapoor S, et al. Autism Spectrum Disorders and Celiac Disease: Is there an Association?. *Indian J Pediatr* 2018;55: 912-914.

³⁴ Szaflarska-Popławska A. The Relationship of Autism Spectrum Disorders and Celiac Disease and Gluten-free Diet. *Inter J of Celiac Disease*, 2015, Vol. 3, No. 4. DOI:10.12691/ijcd-3-4-1.

³⁵ Marcason RD, What is the Current Status of Reserch Concerning use of a Gluen-free, casein-free diet for Children Diagnosed with Autism?. *J Am Diet Assoc* 2009; 572-573. doi: 10.1016/jada.2009.01.013.

³⁶ Christison GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr.* 2006; 27(2 suppl):S162-S171.

³⁷ Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influence on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *SciVerse Science Direct, complementary therapies in medicine.* (2012) 20, 437-440.

³⁸ Millward C, Ferriter M, Calver SJ. WITHDRAWN: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 2;4: CD003498. doi: 10.1002/14651858.CD003498.pub4.

³⁹ Magistris DL, Picardi A, Siniscalco D, et al. Antibodies against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 729349. doi: 10.1155/2013/729349.

⁴⁰ Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010 Jan;125 Suppl 1:S1-18. doi: 10.1542/peds.2009-1878C.

⁴¹ Lee RW, Corley MJ, Pange A, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav.* 2018 May 1;188:205-211. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.02.006.

⁴² Pardo, CA, Vargas, DL, zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry.* 2005; 17: 485–495

⁴³ Chia-Lin HL, Delmar CY, Chia-Lin CM, et al. The Effects of a Gluten and Casein-free Diet in Children with Autism: A Case Report. *Chang Gung Med J* 2009;32:45965.

⁴⁴ D'Eufemia, P, Celli M, Finocchiaro R. et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1076–1079.

⁴⁵ Reichelt, WH, Ek J, Stensrud, M, Reichelt KL. Peptide excretion in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 305–309.

⁴⁶ Shattock P, Kennedy A, Rowell F, Berney T. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunction.* 1990; 3: 328–345.

⁴⁷ Hsiao EY. Gastrointestinal Issues in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 2014 Mar-Apr;22(2):104-11. doi: 10.1097/HRP.000000000000029.

⁴⁸ Knivsberg AM, Wiig K, Lind G. et al. Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunction.* 1990; 3: 315–327.

⁴⁹ Elder, JH, Shankar, M, Shuster, J. et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Dis.* 2006; 36: 413–420.

⁵⁰ Buie TM. The Relationship of Autism and Gluten. *Clinical Therapeutics*, (2013) 35:5, 578–583. doi:/10.1016/j.clinthera.2013.04.011.

⁵¹ Whiteley P, Shattock P, Knivsberg A, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* 2012; 6: 344.

⁵² Ludvigsson JF, Reichenberg, AP, Hultman CM, et al. A Nationwide Study of the Association Between Celiac Disease and the Risk of Autistic Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry* 2013;70(11):1224-1230. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2048.

⁵³ Aleanzi M, Demonte A, Esper C, et.al. Celiac Disease: Antibody recognition against native and selectively deaminated gliadin peptides. Clin Chem. 2001; 47(11):2013-28.

⁵⁴ Juneja M, Venkatakrisnan A, Kapoor S, Autism Spectrum Disorders and Celiac Disease: Is there an Association?. Indian Pediatr. 2018 Oct 15;55(10):912-914.

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELÍACA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IGA E IGG ANTI TRANSGLUTAMINASA TISULAR EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NÚMERO DE PACIENTE	DIAGNÓSTICO
EDAD	GÉNERO

ANTROPOMETRÍA

PESO	IMC
TALLA	ESTADO NUTRICIONAL

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

Poner una X en caso de estar presente	Diarrea ()
Asintomático ()	Dolor abdominal ()
	Distensión abdominal ()
	Nausea ()
	Vómito ()
	Flatulencias ()
	Estreñimiento ()
	Otros: _____

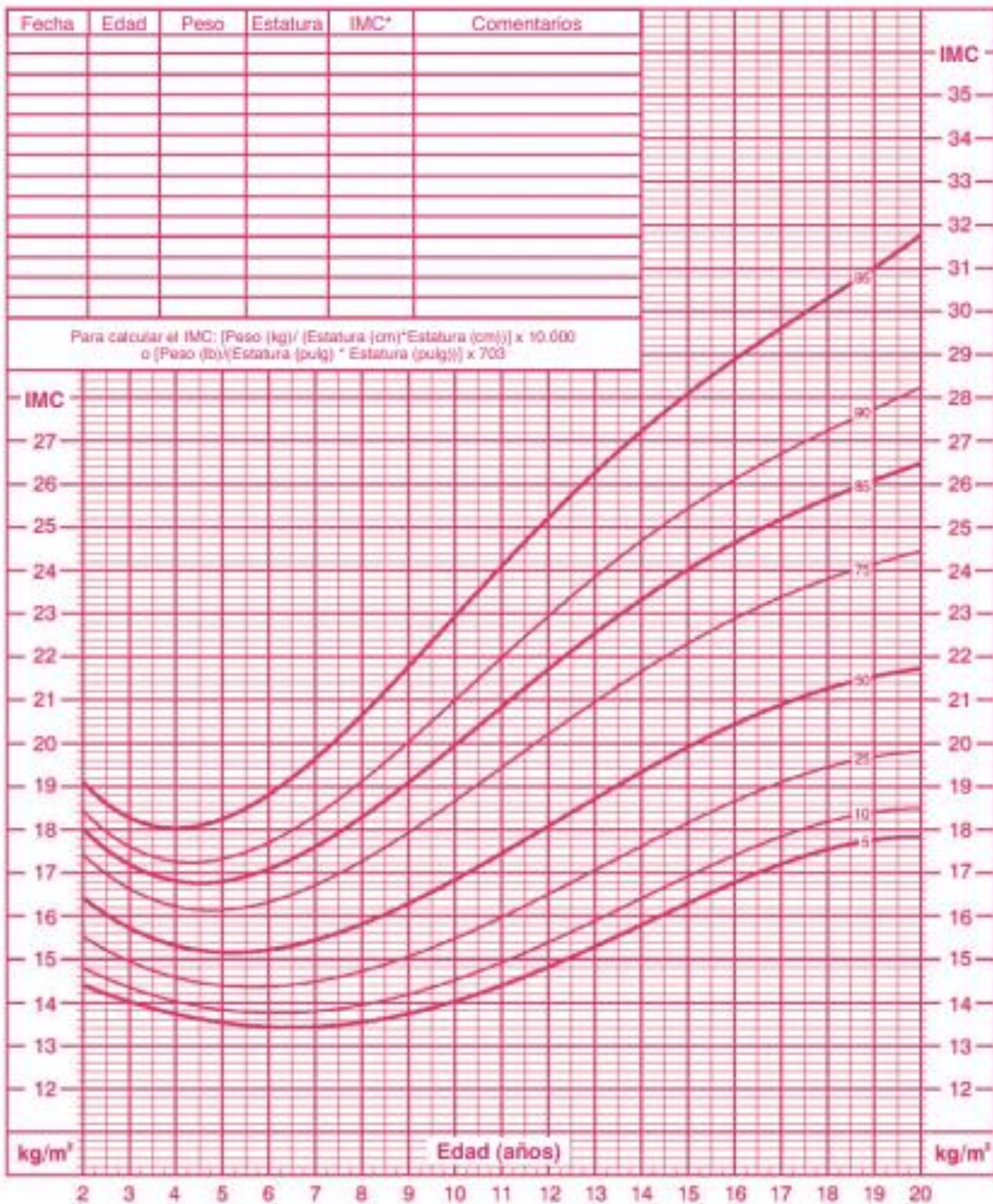
ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA IGA E IGG

POSITIVO () NEGATIVO ()	RESULTADO: _____
FECHA DE TOMA: _____	

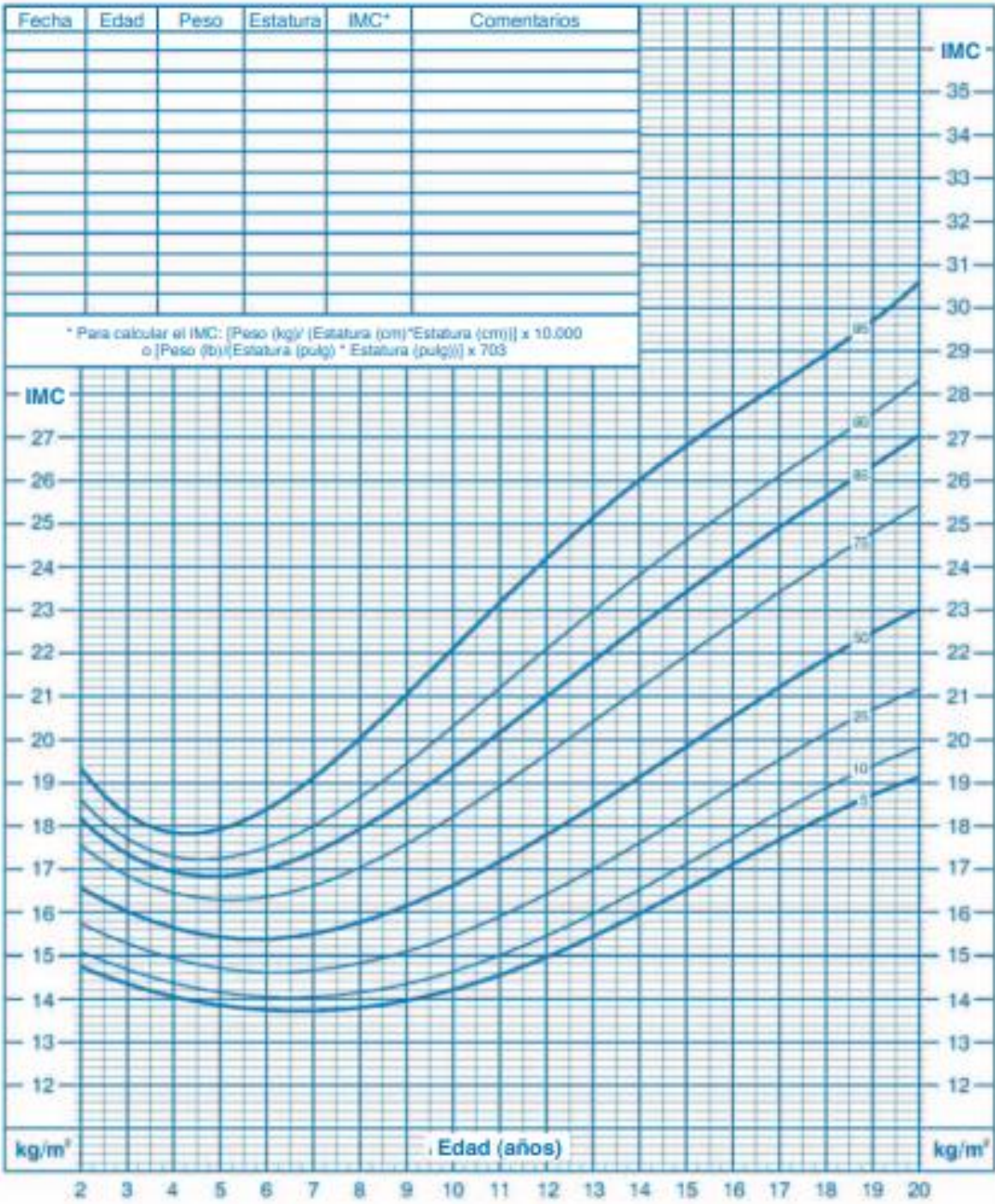
IGA

FECHA DE TOMA: _____	RESULTADO : _____ RANGO PARA LA EDAD: _____
----------------------	--

Anexo 2: Tablas de IMC/edad de la CDC para población pediátrica
Gráfica de IMC de niñas de 2 a 20 años. ⁵⁸



Anexo 3: Tablas de IMC/edad de la CDC para población pediátrica
Grafica de IMC de niños de 2 a 20 años. ⁵⁸



ANEXO 4. Niveles de inmunoglobulina a de acuerdo a edad. ⁵⁸

Edad	IgA (mg/dL)
Sangre de cordón umbilical	2.3 (1.4-3.6)
1 mes	13 (1.3-53)
2 meses	15 (2.8-47)
3 meses	17 (4.6-46)
4 meses	23 (4.4-73)
5 meses	31 (8.1-84)
6 meses	25 (8.1-68)
7-9 meses	36 (11-90)
10-12 meses	40 (16-84)
1 año	44 (14-106)
2 años	47 (14-123)
3 años	66 (22-159)
4-5 años	68 (25-154)
6-8 años	107 (48-207)
9-10 años	113 (45-236)
Adultos	171 (70-312)