



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO

PERFIL SEROLÓGICO DE ENFERMEDAD CELÍACA Y DATOS
DE MALABSORCIÓN INTESTINAL EN PACIENTES CON
MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. ROLANDO ÁYAX GONZÁLEZ LEAL

TUTORES

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DR. JOSÉ JIRAM TORRES RUÍZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Tutor de tesis
Jefe del Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gulías Herrero
Profesor titular del curso de especialidad de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Agradecimientos

A Aniza, por su amor y por ser la fuente primordial de inspiración de mi vida y para este trabajo.

A mis padres, a quienes debo todo lo bueno que hay en mí.

A mis hermanas y hermanos políticos, que me han guiado en el camino.

A mis sobrinos, por el simple hecho de existir.

A mis amigos, que tienen un lugar más importante en mi corazón del que podrían imaginar.

Y a los doctores Luis Uscanga y Jiram Torres, por inspirarme, confiar en mí y creer en mi proyecto.

Contenido

1	Abreviaturas	6
2	Resumen	7
3	Marco teórico	9
3.1	Enfermedad celíaca	9
3.1.1	Epidemiología	9
3.1.2	Manifestaciones clínicas	10
3.1.3	Clasificación	11
3.1.4	Fisiopatología	12
3.1.5	Diagnóstico	14
3.1.6	Tratamiento	16
3.2	Miopatías inflamatorias idiopáticas	17
3.2.1	Epidemiología	17
3.2.2	Manifestaciones clínicas	17
3.2.3	Clasificación	18
3.2.4	Fisiopatología	18
3.2.5	Diagnóstico	19
3.2.6	Tratamiento	19
3.3	Asociación de la enfermedad celíaca con otras enfermedades	20
3.3.1	Gliadina, barrera intestinal y autoinmunidad	22
3.3.2	Enfermedad celíaca y miopatías inflamatorias	23
4	Planteamiento del problema y justificación	26
5	Hipótesis	26
6	Objetivos	26
7	Pacientes y métodos	27

7.1	Análisis estadístico	31
7.2	Criterios de inclusión	31
7.3	Criterios de exclusión	31
8	Resultados	32
8.1	Características de la población	32
8.2	Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA, anti-gliadina deaminada IgG/IgA y anti-endomisio	33
8.3	Anticuerpos en cada una de las miopatías inflamatorias idiopáticas	33
8.4	Malabsorción de hierro	34
8.5	Hipertransaminasemia	35
8.6	Deficiencia de vitamina 25-OHD, osteopenia y osteoporosis	36
8.7	Deficiencia de vitamina B12	37
8.8	Síntomas gastrointestinales	37
8.9	Serología, manifestaciones intestinales y extraintestinales	38
8.10	Asociación con otras variables clínicas y paraclínicas	39
9	Discusión y conclusiones	40
10	Bibliografía	46
11	Anexos	50

1. Abreviaturas

Ac:	Anticuerpos
ALT:	Alanina aminotransferasa
AST:	Aparato aminotransferasa
DMCA:	Dermatomiositis clínicamente amiopática
DM tipo 1:	Diabetes mellitus tipo 1
EC:	Enfermedad celíaca
ELISA:	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (del inglés <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EMA:	Endomiso
GDA:	Gliadina deaminada
Hb:	Hemoglobina
IFN- γ :	Interferón gamma
IL-15:	Interleucina 15
IST:	Índice de saturación de transferrina
LSN:	Límite superior de la normalidad
MII:	Miopatía inflamatoria idiopática
SGNC:	Sensibilidad al gluten no celíaca
tTG:	transglutaminasa tisular (tissue transglutaminase)
VR:	Valor de referencia

2. Resumen

Antecedentes y objetivo

La enfermedad celíaca (EC) se asocia con múltiples enfermedades autoinmunes. Cuando se busca de manera intencionada se ha encontrado una prevalencia de 4.5 a 29% entre pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), mucho mayor al 1% reportado en población general. Se considera que los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA, anti-gliadina deaminada IgG y anti-endomisio tienen una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar EC en pacientes con alta sospecha, pero su rendimiento en pacientes con MII parece ser distinto. El objetivo de este trabajo fue analizar la prevalencia de anticuerpos de enfermedad celiaca en pacientes con MII y su relación con características clínicas y de malabsorción intestinal.

Pacientes y métodos

Se analizó el suero de 99 pacientes con MII en busca de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA y anti-gliadina deaminada IgA/IgG con ELISA (Orgentec Diagnostika GmbH, Maguncia, Alemania) y el suero de 17 pacientes para anticuerpos anti-endomisio IgA/IgG por IFI (The Binding Site, Birmingham, Reino Unido). Se revisó el expediente clínico de los pacientes con un patrón serológico fuertemente sugerente de EC en busca de datos de malabsorción y se administró por vía telefónica la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (GSRS). Se utilizó el programa IBM® SPSS Statistics versión 25.0. Se utilizó estadística descriptiva, la relación entre variables nominales se evaluó con la prueba de χ^2 y la relación entre variables cuantitativas fue evaluada con el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Con los valores de referencia (VR) del INCMNSZ, 16.2% de los pacientes tienen anticuerpos anti-tTG IgA, 38.3% anti-GDA IgA y 62.6% anti-GDA IgG. Ninguno presentó anticuerpos anti-EMA IgA o IgG. Se encontró un patrón y una seroprevalencia distinta en las MII de forma individual. De los 17 pacientes con serología fuertemente sugerente, se encontró uno con anemia ferropénica, 4 con anemia macrocítica, 3 con osteopenia u osteoporosis, 8 con hipertransaminasemia, 2 con deficiencia de vitamina B12 y 5 con deficiencia de vitamina 25 OH-D. Se administró la escala GSRS a 12 pacientes, todos refirieron al menos un síntoma gastrointestinal, 2 reportaron 11 síntomas distintos, 8 reportaron 4 o más síntomas y 10 reportaron al menos un síntoma “bastante intenso” durante la última semana.

Conclusión

A pesar de existir evidencia en la literatura de una asociación entre EC y MII, no se busca de manera rutinaria en pacientes con MII. No está clara la mejor estrategia para elegir qué pacientes con serología positiva deben ser sometidos a biopsia intestinal. Existe una diferencia muy significativa entre la seroprevalencia con el VR del INCMNSZ y el propuesto por el fabricante. Sólo con una biopsia intestinal puede determinarse la relevancia de los hallazgos encontrados. Si una proporción considerable de los pacientes con serología muy sugerente de EC presentan alteraciones histológicas, se valorará someter a los pacientes con serología débilmente sugerente a biopsia. Si bien la mayoría de los pacientes presentaron hallazgos sugerentes de malabsorción o síntomas gastrointestinales, estos hallazgos son en su mayoría sutiles y pueden atribuirse a una multitud de causas, por lo que sería virtualmente imposible identificar a los pacientes con EC y MII sin la búsqueda sistemática de casos. Identificar y tratar a los pacientes con EC podría contribuir a controlar la actividad inflamatoria de las MII.

3. Marco teórico

3.1 Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. [1] Las personas con enfermedad celíaca pueden presentarse con síntomas gastrointestinales, manifestaciones extraintestinales o ser completamente asintomáticos. El diagnóstico se establece en base al cuadro clínico, hallazgos histológicos compatibles y serología positiva en un paciente que consume gluten. [1]

3.1.1 Epidemiología

Hasta finales del siglo XX la enfermedad celíaca era considerada infrecuente. Hoy se reconoce que tiene una distribución universal, que afecta a todas las razas y que es una de las enfermedades genéticas más comunes. Se considera una enfermedad subestimada e infradiagnosticada. [7] Actualmente la prevalencia mundial de enfermedad celíaca confirmada por biopsia se estima en 1% con amplia variedad regional, desde 0.2% en países como Alemania, hasta 5.6% en Argelia. [2] La prevalencia de EC en América Latina se estima entre 0.46% y 0.64%. [8]

Un estudio en México reportó una prevalencia de entre 0.7 y 1% (IC 95%, 1.6-3.2%), por lo que se estima que entre 800,000 y 1,000,000 de personas en México tienen enfermedad celíaca y pudieran beneficiarse de una dieta libre de gluten. [9]

La mayoría de los estudios poblacionales de enfermedad celíaca se basan en datos serológicos y en muchos casos, el diagnóstico de enfermedad celíaca no se confirma con biopsia intestinal. La seroprevalencia varía significativamente de acuerdo con la región estudiada y los anticuerpos utilizados. [3]

En un estudio realizado en la Ciudad de México con 1009 donadores de sangre con anticuerpos anti-tTG IgA se reportó una seroprevalencia de 2.7%, mayor a la reportada en otros países de Latinoamérica (0.54% en Brasil y 0.59% en Argentina). [11]

Diversos estudios han documentado un incremento en la seroprevalencia de enfermedad celíaca sin una explicación clara. Un estudio identificó un aumento al doble en el transcurso de dos décadas y otro un incremento de 5 veces en 50 años. [3] Un metaanálisis confirmó un incremento paralelo de los casos de enfermedad celíaca confirmados con biopsia. [12]

3.1.2 Manifestaciones clínicas

Los síntomas con los que clásicamente se presenta la enfermedad celíaca son diarrea crónica, absorción deficiente y pérdida de peso o retraso en el crecimiento. Si bien la presentación con síntomas o condiciones gastrointestinales es más común en la edad pediátrica, hasta el 50% de los adolescentes y adultos no presentan trastornos relacionados con el tracto digestivo. [1] La enfermedad celíaca puede manifestarse con una multitud de condiciones gastrointestinales (en ausencia de diarrea y pérdida de peso) tales como meteorismo, intolerancia a la lactosa, náusea, reflujo gastroesofágico, vómito, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal o pérdida de peso. [3].

Se desconoce la razón por la cual algunos pacientes presentan síntomas gastrointestinales mientras que otros son asintomáticos y no existe correlación entre la gravedad de los hallazgos histológicos y la presencia de diarrea. [4]

Las manifestaciones extraintestinales son atribuibles a la inflamación crónica, deficiencia de nutrientes y posiblemente a la extensión de la respuesta inmune adaptativa del intestino a otros tejidos. Se han descrito múltiples manifestaciones extraintestinales, tales como anemia, ansiedad, artralgias, artritis, ataxia, retraso en la pubertad, depresión, alteración en pruebas de función hepática, fatiga, dermatosis, cefalea, infertilidad, irritabilidad, mialgias y baja estatura. [2]

3.1.3 Clasificación

Las variedades de enfermedad celíaca se definen y clasifican como sigue: [5]

- Sintomática: Presencia de síntomas intestinales o extraintestinales.
 - Clásica: Diarrea, signos y síntomas de malabsorción o ambas.
 - No clásica o atípica: Ausencia de síntomas de malabsorción, pero con otros síntomas como anemia u osteopenia.
- Asintomática: Ausencia de signos o síntomas a pesar de una búsqueda exhaustiva.
- Potencial o latente: Serología positiva con biopsia intestinal normal.

La sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) es una entidad clínica distinta a la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. La SGNC se caracteriza por síntomas gastrointestinales que ocurren tras el consumo de alimentos que contienen gluten con mejoría tras la implementación de una dieta libre de gluten. Característicamente no hay alteraciones histológicas ni marcadores serológicos. [6]

3.1.4 Fisiopatología

El gluten es una mezcla de gliadinas y gluteninas, proteínas de almacenamiento presentes en el trigo, la cebada y el centeno. [5] En la figura 1 se sintetiza la fisiopatogenia de la enfermedad celíaca. [7] Debido a su alto contenido de prolina, el gluten es relativamente resistente a la acción proteolítica de las enzimas de mamíferos y bacterias en el tracto digestivo, lo que conduce a la aparición de péptidos largos de gliadina como el *33mer* en el lumen intestinal. Estos péptidos atraviesan la lámina propia tanto activamente por una ruta transepitelial como pasivamente por flujo paracelular. En la lámina propia, estos péptidos inmunogénicos son modificados por la transglutaminasa 2, convirtiendo distintos residuos de glutamina en ácido glutámico, lo que incrementa su afinidad por las moléculas HLA DQ2 o DQ8. Las células B reconocen los antígenos (péptidos de gliadina y complejos TG2-gliadina) a través de receptores de superficie, los internalizan y los presentan a células CD4+. Una vez activadas, las células CD4+ liberan citocinas inflamatorias. Además, las células B activadas se pueden diferenciar a células plasmáticas, que producen y liberan anticuerpos anti-transglutaminasa.

Los síntomas extraintestinales pueden ser consecuencia del depósito de IgA anti-tTG en tTG localizada en el hígado, riñón, nódulos linfáticos y músculos de pacientes con EC. [14]

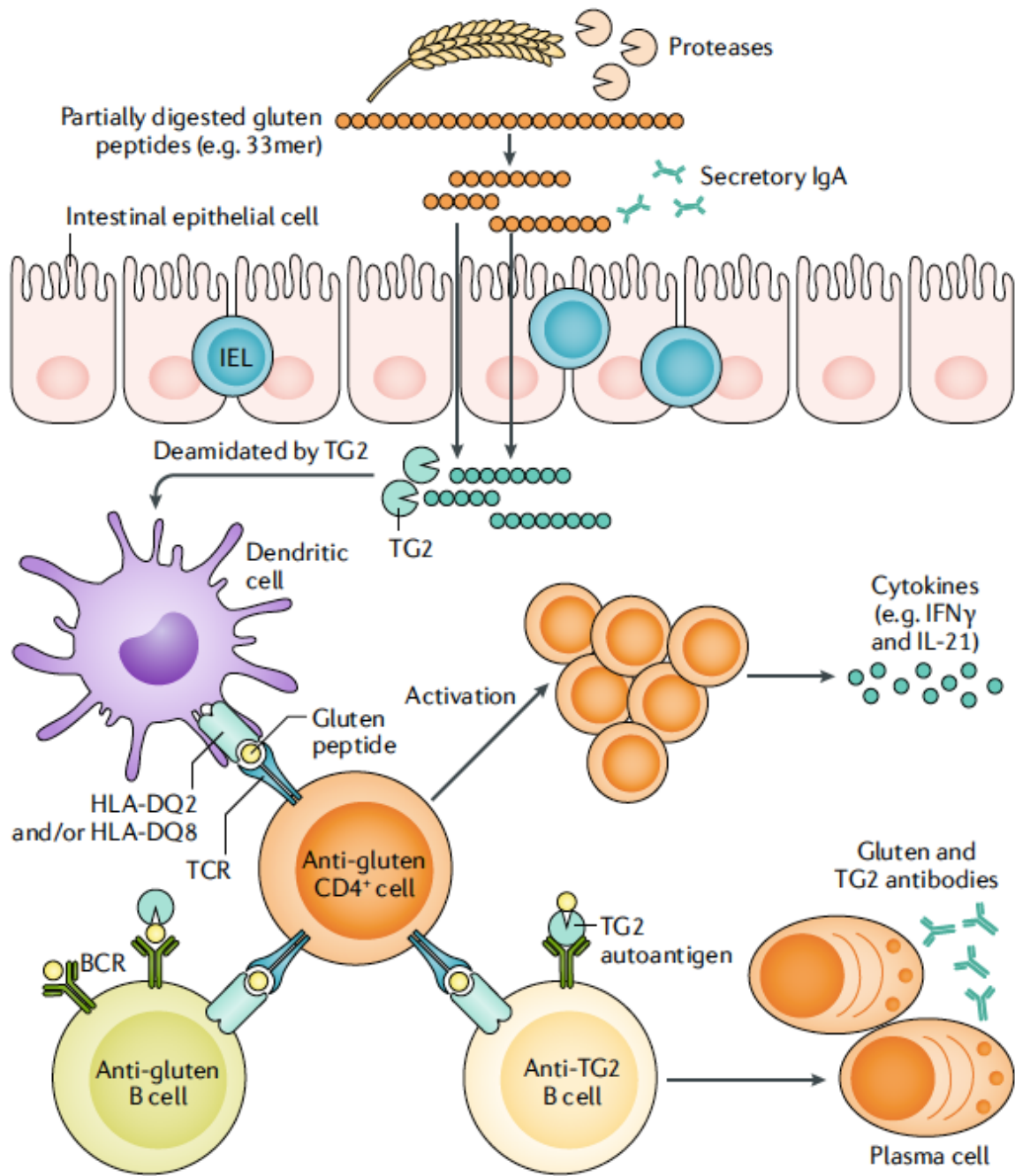


Figura 1. Fisiopatogenia de la enfermedad celíaca.

3.1.5 Diagnóstico

Diversos anticuerpos se utilizan para evaluar a pacientes con sospecha de enfermedad celíaca, monitorizar la adherencia a la dieta libre de gluten y tamizar individuos asintomáticos. La precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN) de los anticuerpos varía en la literatura. Los anticuerpos anti-gliadina tienen una baja sensibilidad y especificidad. Los anticuerpos anti-gliadina deaminada desarrollados posteriormente han demostrado una mayor precisión. Los anticuerpos anti-endomisio y los anti-transglutaminasa tienen una sensibilidad superior al 95% cuando se utilizan en conjunto. [1]

Actualmente se considera que los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA son los más relevantes en el diagnóstico de enfermedad celíaca ya que existen múltiples ensayos comerciales que permiten su evaluación de forma automática, económica y precisa. Por otra parte, la evaluación de anticuerpos anti-endomisio requiere de mayor tiempo, son más costosos y sus resultados están sujetos a errores de interpretación. Por estos motivos los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA se prefieren como prueba de tamizaje y su obtención es el primer paso en los diversos algoritmos diagnósticos propuestos por distintas organizaciones. Los anticuerpos anti-endomisio se utilizan como prueba confirmatoria por su elevada especificidad. [15]

Una concentración alta (más de 10 veces el límite superior de la normalidad) de anticuerpos anti-tTG se asocia casi invariablemente con enteropatía celíaca típica en biopsias duodenales. [6]

Los individuos con enfermedad celíaca y deficiencia de IgA (asociación frecuente) no tendrán concentraciones elevadas de anticuerpos IgA, por lo que deben ser estudiados con anticuerpos IgG. [6]

En un estudio realizado en el INCMNSZ [16] se determinaron de forma experimental los valores de referencia y precisión diagnóstica de los distintos anticuerpos empleados en esta investigación. En éste, se determinaron los valores de referencia (percentil 95) con el suero de 100 sujetos sanos (donadores de sangre) y se determinó la precisión diagnóstica con el suero de 67 pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia de enfermedad celíaca.

Tabla 1. Precisión diagnóstica de las distintas pruebas empleadas en el abordaje de enfermedad celíaca

	Anti-transglutaminasa IgA	Anti-gliadina deaminada IgG	Anti-gliadina deaminada IgA	Anti-endomisio
Sensibilidad	0.45	0.30	0.37	0.19
Especificidad	0.93	0.94	0.93	0.97
VPP	0.81	0.77	0.78	0.93
VPN	0.93	0.94	0.93	0.97

El estándar de oro para el diagnóstico de EC es la histología de la mucosa del intestino delgado proximal y prácticamente siempre debe realizarse para establecer el diagnóstico. Los cambios histológicos característicos incluyen un recuento de linfocitos intraepiteliales (IELs) mayor a 25 por 100 enterocitos, elongamiento de las criptas, atrofia total o parcial y una relación vellosidad:cripta disminuida. [6]

3.1.6 Tratamiento

El pilar del tratamiento en la enfermedad celíaca es la eliminación de la dieta de los alimentos que contienen gluten. La eliminación estricta se recomienda para todos los pacientes con enfermedad celíaca confirmada. Los pacientes sintomáticos suelen experimentar una mejoría significativa de los síntomas gastrointestinales en una dieta libre de gluten, lo que suele ser suficiente para justificar la carga que representa este cambio en el estilo de vida.

Por otra parte, el beneficio de evitar de manera estricta el gluten en pacientes asintomáticos o con síntomas leves es menos claro, pero existen argumentos que sustentan esta práctica:

- La enfermedad celíaca se asocia con un incremento en la mortalidad, particularmente por neoplasias malignas gastrointestinales. El riesgo de neoplasia maligna parece disminuir con la restricción dietética del gluten. [17]
- A pesar de sentirse bien, los pacientes pueden tener deficiencias nutricionales con impacto clínico, como la disminución en la densidad ósea por deficiencia de vitamina D. [18]
- La duración de la exposición al gluten se asocia con un incremento de riesgo de otras enfermedades autoinmunes. [19]
- Las mujeres con enfermedad celíaca no tratada tienen un riesgo incrementado de presentar embarazos complicados con bajo peso o parto pretérmino. [20]

3.2 Miopatías inflamatorias idiopáticas

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades sistémicas heterogéneas adquiridas caracterizadas por debilidad muscular progresiva y simétrica, enzimas musculares elevadas, alteraciones electromiográficas e infiltrados inflamatorios en la biopsia de músculo.

3.2.1 Epidemiología

La incidencia de las MII se estima en 19 casos por millón por año. La dermatomiositis tiene dos picos de incidencia, uno en la infancia y otro entre los 50-70 años, mientras que la polimiositis ocurre principalmente en la cuarta década de la vida. Las principales causas de mortalidad prematura son infecciones, cáncer, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar intersticial. [22]

3.2.2 Manifestaciones clínicas

Todas las miopatías inflamatorias idiopáticas (excepto la sIBM) se manifiestan con debilidad proximal simétrica subaguda. Los pacientes refieren con frecuencia mialgias y sensibilidad muscular. En algunos casos existe involucro de la musculatura estriada del esófago, ocasionando dificultad para la deglución. Las MII presentan con relativa frecuencia manifestaciones extra-musculares como neumopatía intersticial, enfermedad cardiovascular y neoplasias asociadas. La neumopatía intersticial se asocia particularmente con el síndrome antisintetasa, pero se observa en otras MII. La enfermedad cardiovascular se reporta hasta en 70% de los casos de MII, pero es usualmente asintomática en la mayoría de los casos.

La evolución de las MII se caracteriza por episodios de remisión y exacerbación y se ha reportado que hasta un 65% de los pacientes presentan recaída a través de su seguimiento a largo plazo. [25]

3.2.3 Clasificación

Las características clínicas e histopatológicas permiten diferenciar las MII en distintas clases: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis por cuerpos de inclusión (sIBM), síndrome antisintetasa, dermatomiositis juvenil, dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA) y miopatía necrosante. [21]

3.2.4 Fisiopatología

La causa primordial de las MII es desconocida. En cada enfermedad se han descrito procesos patológicos particulares. En la DM, la activación del complejo de ataque de membrana C5b-9 es una manifestación incipiente que se observa incluso antes de la presencia de atrofia muscular, se deposita en las células endoteliales y ocasiona necrosis, con reducción de la densidad de los capilares endomisiales, isquemia y destrucción de fibras musculares. Se cree que la activación del complejo de ataque de membrana está mediada por anticuerpos. La inmunidad innata participa con el aumento de expresión de proteínas inducidas por interferón de tipo I. [24]

Por otra parte, en la polimiositis y en la miositis por cuerpos de inclusión, las células CD8+ citotóxicas rodean e invaden las fibras musculares que expresan el CMH tipo I de manera aberrante, las células CD+ liberan gránulos de perforinas hacia la superficie de las fibras musculares, ocasionando necrosis. [24]

Se ha propuesto la participación de virus como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus Coxsackie, entre otros, en la patogenia de la enfermedad, pero esta relación no ha sido confirmada. [24]

3.2.5 Diagnóstico

El diagnóstico recae en una historia clínica compatible, evidencia bioquímica de inflamación muscular (elevación de enzimas musculares como CPK o aldolasa), alteraciones en estudios de conducción (electromiografía), biopsia muscular (considerada actualmente el estándar de oro) y recientemente, se han incluido en el abordaje los anticuerpos específicos de miositis, que se encuentran en 70% de los pacientes [23] y en muchos casos correlacionan con un determinado fenotipo de la enfermedad. [24]

3.2.6 Tratamiento

Los corticoesteroides son el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con MII. Usualmente se utiliza una dosis inicial de 1 mg/kg de prednisona por 6 semanas, con un descenso paulatino, dependiendo de la respuesta clínica y la aparición de efectos adversos. En los casos rápidamente progresivos, con debilidad grave o falla respiratoria, se utilizan dosis más elevadas, usualmente 500-1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa. La mayoría de los pacientes requieren tratamiento de sostén y entre las opciones se encuentran los inhibidores de la calcineurina, ciclofosfamida, anti-metabolitos y el rituximab, entre otros. [27]

3.3 Asociación de la enfermedad celíaca con otras enfermedades

Existen asociaciones bien descritas entre la enfermedad celíaca y otras enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. En algunos casos es práctica habitual buscar de manera intencionada la enfermedad celíaca en todos los pacientes afectados. Por mencionar algunos ejemplos, se ha descrito una prevalencia de enfermedad celíaca de hasta el 12% de los pacientes con DM tipo 1, 3% con enfermedad tiroidea autoinmune, 5.5% con síndrome de Down, 6.5% con síndrome de Turner, 9.5% con síndrome de Williams, 3% con nefropatía por IgA y 3% con deficiencia de IgA. [2]

De manera inversa, se estima que hasta 30% de los pacientes con enfermedad celíaca sufren además de una enfermedad autoinmune, comparado con 3 % de la población general. [4] [26]

Tabla 2. Enfermedades autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca

Enfermedades dermatológicas	Dermatitis herpetiforme
	Alopecia areata
	Vitiligo
Enfermedades hepáticas	Colangitis biliar primaria
	Hepatitis autoinmune
	Colangitis esclerosante
Enfermedades neurológicas	Ataxia cerebelosa
	Neuropatías periféricas
Enfermedades cardiovasculares	Miocardopatía dilatada
	Pericarditis autoinmune
Enfermedades reumatológicas	Artritis reumatoide
	Artritis idiopática juvenil
	Síndrome de Sjögren

Enfermedades endocrinas	Lupus eritematoso sistémico Diabetes mellitus tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmune Enfermedad de Addison
Otras	Psoriasis Sarcoidosis Púrpura trombocitopénica autoinmune Pancreatitis Colitis microscópica

Se considera que un diagnóstico temprano en la vida o tener una historia familiar de autoinmunidad son factores de riesgo para presentar una enfermedad autoinmune en el futuro. En cambio, la dieta libre de gluten podría tener un efecto protector. [32]

Se ha sugerido que esta asociación entre enfermedad celíaca y otras enfermedades autoinmunes podría atribuirse a la presencia de mecanismos patogénicos comunes, susceptibilidad genética, insultos ambientales comunes o a la alteración en la barrera intestinal secundaria a la disfunción de las uniones estrechas intercelulares con aumento de la permeabilidad intestinal, entre otros mecanismos aun no descritos.

Una explicación para la aparición de lesiones cutáneas en la dermatitis herpetiforme es la presencia de inflamación intestinal crónica que ocasiona producción local de IgA, que se une a las células endoteliales en la vasculatura de la dermis, lo que promueve la activación de neutrófilos e induce una respuesta inmune tipo Th-2 , ocasionando las manifestaciones cutáneas típicas. [26]

Se cree que existe reactividad cruzada entre epítomos del gluten y proteínas de las células de Purkinje y que esta es la base patológica de la ataxia por gluten. El diagnóstico y

tratamiento oportunos pueden mejorar las manifestaciones neurológicas, aunque este efecto no se observa en todos los casos. [26]

Un estudio investigó la prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con enfermedad celíaca y la influencia de la restricción dietética de gluten en su aparición. Estudiaron de manera retrospectiva 924 pacientes pediátricos y adultos, documentando en 178 de ellos la presencia de al menos una enfermedad autoinmune, con riesgo acumulado de 8.1% a la edad de 15 años y 15.7% a la edad de 30 años. Encontraron que la historia familiar de autoinmunidad y el diagnóstico de enfermedad celíaca antes de los 36 años son factores de riesgo para enfermedad autoinmune. Entre sus hallazgos más relevantes reportaron una disminución del riesgo de enfermedad autoinmune de 15.6% a 6% ($p=0.02$) entre pacientes adherentes a una dieta libre de gluten, en comparación con los no adherentes. [34]

3.3.1 Gliadina, barrera intestinal y autoinmunidad

El paradigma clásico en torno al origen de la autoinmunidad involucra factores genéticos y medioambientales. En las últimas décadas, este paradigma ha sido cuestionado y se ha propuesto la participación de un tercer factor: la pérdida de la función de la barrera intestinal. [26] El incremento en la permeabilidad intestinal parece ser un cambio biológico primario que antecede el inicio de algunas enfermedades autoinmunes. [35]

Tanto en la enfermedad celíaca como en la DM tipo 1 ha sido demostrado que la gliadina tiene un papel central en la alteración de la barrera intestinal. La gliadina induce un incremento en la permeabilidad intestinal al promover la liberación de zonulina preformada en las células del epitelio intestinal. La zonulina liberada se une a la superficie celular y propicia un reacomodo del citoesqueleto, con disminución de la

interacción entre las ocludinas, lo que ocasiona un incremento de la permeabilidad. Diversos estudios con modelos murinos e *in-vitro* sugieren que la regulación al alza de la zonulina antecede la aparición de la DM tipo 1. [36] Estos fenómenos han sido demostrado *in vitro* en biopsias de pacientes con enfermedad celíaca, pero también se observan en menor medida en biopsias de pacientes sin enfermedad celíaca. [37]

3.3.2 Enfermedad celíaca y miopatías inflamatorias

La posible asociación entre las miopatías inflamatorias con la enfermedad celíaca se ha planteado en la literatura desde la década de 1970. En un estudio publicado en 1982 por un grupo de investigadores suecos, [27] se diagnosticaron 5 casos de enfermedad celíaca en pacientes con polimiositis de entre 17 pacientes que vivían cerca de la región en la que se realizó el estudio (el resto de los 119 pacientes con diagnóstico de polimiositis en todo Suecia no fueron investigados). Tras el inicio de la restricción dietética de gluten en los 5 pacientes, uno presentó mejoría de los síntomas musculares, uno presentó deterioro (asociado a transgresión de las recomendaciones dietéticas) y en tres no se observó mejoría ni deterioro (en estos casos los síntomas musculares habían estado presentes por más de 24 meses y los autores hipotetizan que posiblemente esto atenuó el posible efecto benéfico de la restricción de gluten).

Sus hallazgos sugieren que los pacientes con polimiositis deberían considerarse como un grupo de riesgo para enfermedad celíaca y recomiendan realizar una biopsia intestinal a todos los pacientes, incluso sin síntomas gastrointestinales.

En otro estudio más reciente, también realizado en Suecia, se identificaron 127 pacientes con MII, de estos 106 accedieron a participar. De estos, 3 pacientes presentaron anticuerpos anti-endomiso, 7 pacientes anti-gliadina y ninguno anti-transglutaminasa.

De estos 13 pacientes con al menos un anticuerpo positivo, 8 fueron sometidos a biopsia intestinal y 4 pacientes fueron diagnosticados con enfermedad celíaca (4.5% de la muestra). Los 4 pacientes con enfermedad celíaca refirieron síntomas gastrointestinales al interrogatorio dirigido. [28]

En un estudio realizado por Selva O. Callaghan se buscó enfermedad celíaca en 51 pacientes consecutivos diagnosticados con MII en un centro de referencia español. Se estudiaron para la presencia de anticuerpos anti-gliadina, anti-endomisio IgA y anti-transglutaminasa IgA. Se encontraron anticuerpos anti-gliadina en 31% y no se encontraron anticuerpos anti-transglutaminasa ni anti-endomisio en ningún paciente. Cinco pacientes fueron sometidos a biopsia intestinal, confirmando enfermedad celíaca en 3 (prevalencia de 5.8% en la muestra) [21]. Destacó el mal rendimiento diagnóstico de las pruebas clásicamente utilizadas para tamizaje y diagnóstico (anti-tTG y anti-endomisio) en comparación con los anticuerpos anti-gliadina, ampliamente considerados inferiores a los anticuerpos anti-gliadina deaminada, anti-tTG y anti-endomisio. Para explicar los hallazgos, los autores comentan que es posible que los anticuerpos anti-tTG sean más susceptibles al tratamiento inmunosupresor. [21]

En 2006 Min Soo Song reportó el caso de una paciente con dermatomiositis a quien por anemia se le realizó una biopsia intestinal que demostró enfermedad celíaca. Se trató con restricción dietética de gluten, tras lo que se resolvió la anemia y disminuyó la actividad inflamatoria de la dermatomiositis, destacando que dicha actividad había persistido a pesar del tratamiento inmunosupresor estándar. *A posteriori* se encontró con anticuerpos anti-endomisio negativos. [29]

Las guías de diagnóstico y tratamiento de enfermedad celíaca de múltiples organizaciones nacionales e internacionales sugieren sospechar el diagnóstico de

enfermedad celíaca ante un número considerable de escenarios como fatiga crónica, migraña, neuropatía periférica, infertilidad, entre otras. Sin embargo, ninguna menciona explícitamente sospecharla en el contexto de una miopatía inflamatoria idiopática. [30] [15] [31] Hasta la fecha no se ha llevado a cabo un estudio prospectivo que evalúe la utilidad y la relación costo-beneficio de tamizar de manera rutinaria a los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas para enfermedad celíaca.

4. Planteamiento del problema y justificación

La EC se asocia con múltiples enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. Cuando se busca de manera intencionada, se ha encontrado una prevalencia de 4.5-29% entre pacientes con MII. [21] [27] [28], mucho mayor al 1% reportado en población general. [2] A pesar de esto, no se busca de manera rutinaria entre pacientes con MII. Además, no está clara la mejor estrategia para tamizar a los pacientes con EC, puesto que el rendimiento diagnóstico de los distintos anticuerpos en pacientes con MII parece ser distinto al observado comúnmente. Identificar y tratar a los pacientes con EC podría contribuir a controlar la actividad inflamatoria de las MII.

5. Hipótesis

La EC es más común en pacientes con MII que en la población general.

6. Objetivos

1. Describir el perfil serológico de enfermedad celíaca en pacientes con miopatías inflamatorias atendidos en el INCMNSZ.
 - a. Determinar el título de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA, anti-gliadina deaminada IgA, anti-gliadina deaminada IgG, anti-endomisio IgA y anti-endomisio IgG en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas.
 - b. Describir el espectro de manifestaciones clínicas gastrointestinales en los pacientes con serología sugerente de enfermedad celíaca.
 - c. Determinar la presencia de manifestaciones posiblemente secundarias a malabsorción intestinal en pacientes con serología sugerente de enfermedad celíaca.

- d. Buscar una asociación entre el título de anticuerpos para enfermedad celíaca y otras características clínicas o analíticas capturadas durante el seguimiento de los pacientes.

7. Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal y observacional. Se trabajó con una cohorte integrada por pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), un hospital de tercer nivel y centro de referencia nacional, ubicado en la Ciudad de México.

Los pacientes fueron diagnosticados con alguna de las MII (dermatomiositis, polimiositis, síndrome de sobreposición, síndrome antisintetasa, dermatomiositis juvenil, dermatomiositis amiofática o miopatía necrosante) por reumatólogos del INCMNSZ de acuerdo con los criterios de ACR/EULAR [38], Bohan y Peter [39], Connor y Sontheimer [40] y fueron reclutados a partir de noviembre de 2016 a dicha cohorte. La mayoría de ellos fueron diagnosticados antes de esta fecha.

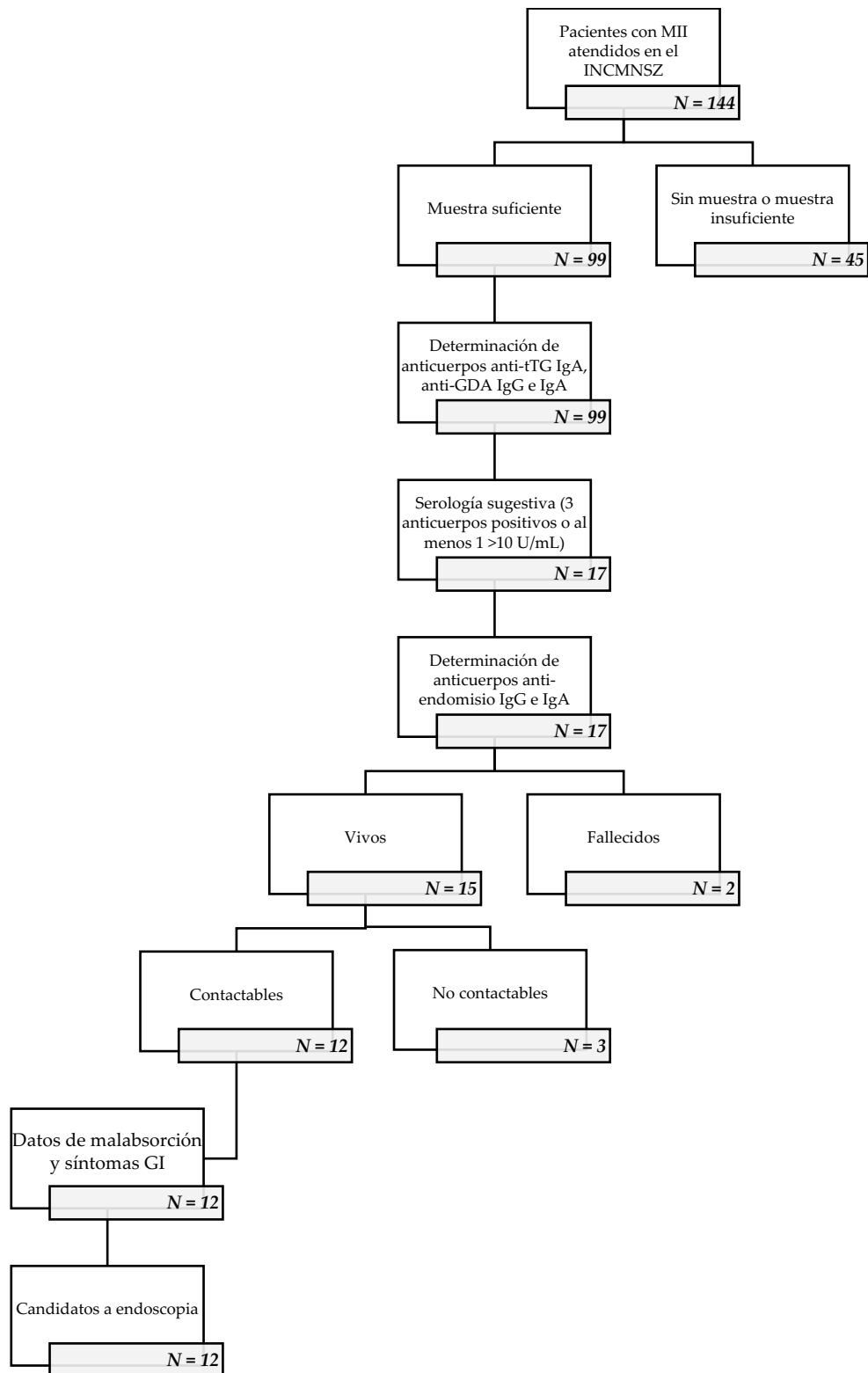


Figura 2. Representación esquemática de la metodología.

La cohorte está conformada por 144 pacientes, de quienes se obtuvo consentimiento informado y una muestra de sangre venosa al momento de su reclutamiento, para la integración de un biobanco en el marco del estudio *“Integración de una cohorte de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas. Análisis de sus características clínicas e histopatológicas”*. Las muestras fueron centrifugadas y almacenadas a -70°C hasta su utilización.

Se analizó de forma cuantitativa el suero de 99 pacientes en busca de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA y anticuerpos anti-gliadina deaminada IgG e IgA. Las muestras se evaluaron empleando un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) comercial (Orgentec Diagnostika GmbH, Maguncia, Alemania) y siguiendo las recomendaciones del fabricante en un procesador automatizado para inmunoensayos (DSX Systems, DYNEX Technologies, Virginia, Estados Unidos de América). La concentración de anticuerpos se obtuvo interpolando las densidades ópticas obtenidas de las muestras en la curva de calibración construida de manera experimental.

Se seleccionaron a los pacientes con un perfil serológico más sugerente de enfermedad celíaca (al menos un resultado positivo de acuerdo con los valores de la industria (≥ 10 U/mL) en las pruebas de anti-transglutaminasa IgA o anti-gliadina deaminada IgA o IgG o las 3 pruebas positivas con los valores locales) y en el suero de estos 17 pacientes se buscó de manera semicuantitativa la presencia de anticuerpos anti-endomisio IgG e IgA. La detección de anticuerpos anti-endomisio se realizó mediante IFI empleando un equipo comercial (The Binding Site, Birmingham, Reino Unido; sustrato antigénico: esófago de mono) siguiendo las recomendaciones del fabricante en un procesador automatizado para IFI (ASP 1200). Las muestras positivas se titulan realizando diluciones doble seriadas hasta donde se observa tinción fluorescente específica.

Dado que no existe una estrategia validada para diagnosticar EC en pacientes con MII y ante la presencia no prevista de un número significativo de pacientes con serología positiva, se seleccionaron a los pacientes con serología más fuertemente sugerente de EC para buscar datos de malabsorción o síntomas gastrointestinales que justifiquen la obtención de una biopsia intestinal.

De los 17 pacientes identificados con un patrón serológico sugerente de enfermedad celíaca, fue posible contactar a 12 (2 ya habían fallecido al momento de la realización del estudio y a 3 no se les logró contactar pese a múltiples intentos). Se llevó a cabo un análisis del expediente clínico y se efectuó una entrevista telefónica para identificar datos de malabsorción intestinal y síntomas gastrointestinales.

Se buscaron en el expediente clínico datos sugerentes de malabsorción de hierro (hemoglobina más baja, hemoglobina más reciente, ferritina e IST) y anemia ferropénica no abordada. Se buscó hipertransaminasemia (ALT más alta, ALT más reciente, AST más alta, AST más reciente) puesto que es una de las manifestaciones extraintestinales conocida de la enfermedad celíaca [45]. Se registró el valor de t-score o z-score total (según grupo de edad) de cadera y columna lumbar más reciente en la última densitometría ósea realizada en el INCMNSZ, considerando que la osteopenia y la osteoporosis son complicaciones conocidas de la enfermedad celíaca tanto por la malabsorción de calcio y vitamina D como por alteraciones en el remodelamiento óseo descritas en pacientes con enfermedad celíaca [46]. Se documentó la concentración sérica de vitamina 25-OHD más baja y la actual, así como la concentración de vitamina B12 más baja documentada. Ningún paciente cuenta con determinación de carotenos en sangre como dato inespecífico de malabsorción.

Se evaluó la presencia de síntomas gastrointestinales por vía telefónica utilizando la *escala de evaluación de síntomas gastrointestinales* (GSRS por sus siglas en inglés), un instrumento validado en español que incluye 15 ítems agrupados en 5 bloques en función de los diferentes síntomas gastrointestinales. Los 5 grupos de síntomas representan reflujo, dolor abdominal, indigestión, diarrea y estreñimiento. La GSRS tiene una escala tipo Likert de 7 grados, donde 0 representa la opción más positiva y 6 la más negativa. [41]

7.1 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM® SPSS Statistics versión 25.0. Los hallazgos se describieron utilizando promedio y desviación estándar. La relación entre variables nominales se evaluó con la prueba de χ^2 . La relación entre variables cuantitativas fue evaluada con el coeficiente de correlación de Spearman.

7.2 Criterios de inclusión

Pacientes pertenecientes a la cohorte establecida de miopatías inflamatorias idiopáticas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

7.3 Criterios de exclusión y eliminación

Muestra de suero insuficiente o inapropiada para análisis.

Contraindicaciones para realización de endoscopia.

Negativa a participar en el estudio.

Negativa a realización de endoscopia.

Imposibilidad para contactarlos.

Fallecimiento.

8. Resultados

8.1 Características de la población

Se contó con el suero de 99 pacientes para su análisis. La edad promedio fue de 43.9 años (20-68) y 70 (70.7%) fueron mujeres. La distribución de diagnósticos de base se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3. Distribución de los diagnósticos de miopatía inflamatoria idiopática en la muestra estudiada

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Dermatomiositis	67	67.7
Polimiositis	2	2
Síndrome antisintetasa	7	7.1
Síndrome de sobreposición	6	6.1
Dermatomiositis juvenil	11	11.1
Dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA)	4	4
Miopatía necrosante	2	2
Total	99	100

Únicamente en uno de los sujetos estudiados se ha encontrado una neoplasia maligna subyacente. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad en promedio fue de 58.6 meses (1 a 336) y al menos había transcurrido un año desde el diagnóstico en 58.2% de los casos.

8.2 Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA, anti-gliadina deaminada IgG/IgA y anti-endomisio

Se encontraron anticuerpos anti-tTG IgA en 16.2% (promedio 2.86 U/mL, intervalo 2 - 7.2 U/mL, DE 0.57), anti-GDA IgA en 38.3% (promedio 4.74 U/mL, intervalo 2.6 – 22.3 U/mL DE 3.34) y anti-GDA IgG en 62.6% (promedio 5.67 U/mL, intervalo 2.3 – 46.1 U/mL DE 6.3). El resultado fue negativo para anticuerpos anti-endomisio IgA e IgG en las 17 muestras analizadas. Los resultados individuales pueden observarse en el anexo A.

Tomando en cuenta los VR locales, 72 de los 99 pacientes presentaron al menos un anticuerpo positivo, 30 pacientes 2 anticuerpos y 8 pacientes 3 anticuerpos.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con anticuerpos por encima del valor de referencia local.

	Positivos (%)
Anticuerpos anti-tTG IgA	16.2
Anticuerpos anti-GDA IgA	38.3
Anticuerpos anti-GDA IgG	62.6
Anticuerpos anti- EMA IgA	0
Anticuerpos anti-EMA IgG	0

8.3 Anticuerpos en cada una de las miopatías inflamatorias idiopáticas

La enfermedad más representada en la muestra es la dermatomiositis con 67 individuos, seguida por dermatomiositis juvenil (11), síndrome antisintetasa (7), síndrome de sobreposición (6), DMCA (4), polimiositis (2) y miopatía necrosante (2).

El título de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA resultó positivo en 19.4% de los pacientes con dermatomiositis, 28.6% con síndrome antisintetasa y 16.7% de los pacientes con síndrome de sobreposición. Los resultados se observan en la tabla 5.

.Tabla 5. Positividad de anticuerpos por diagnóstico

	N	anti-tTG IgA (%/N) (≥3.2 U/mL)	anti-GDA IgA (%/N) (≥4.0 U/mL)	anti-GDA IgG (%/N) (≥3.7 U/mL)
Dermatomiositis	67	19.4% (13)	37.3% (25)	64.2% (43)
Polimiositis	2	0	0	50% (1)
Síndrome antisintetasa	7	28.6% (2)	14.3% (1)	71.4% (5)
Síndrome de sobreposición	6	16.7% (1)	66.7% (4)	83.3% (5)
Dermatomiositis juvenil	11	0	54.5% (6)	72.7% (8)
DMCA	4	0	25% (1)	0
Miopatía necrosante	2	0	50% (1)	0

8.4 Malabsorción de hierro

De los 15 pacientes estudiados, se encontró una cifra de hemoglobina anormalmente disminuida (< 13 g/dL en hombres, < 12 g/ dL en mujeres) en algún momento de la evolución en 8 pacientes. Solo en 1 caso se contó con suficiente información para clasificarla como anemia por ferropenia (anemia microcítica hipocrómica con ferritina disminuida).

Tabla 6. Valores de hemoglobina, ferritina e

IST en pacientes con la serología más fuertemente sugerente de enfermedad celíaca.

Paciente	Hb más baja (g/dL)	Hb más reciente (g/dL)	Ferritina (mcg/L)	IST (%)
1	13.1	13.1	-	-
2	12.8	17.4	-	-
3	16.3	17.2	-	-
4	7.2	7.2	7.7	-
5	8.1	12.8	-	-
6	14.1	14.6	-	-
7	14.1	14.1	-	-
8	16.0	17.0	-	-
9	15.2	12.1	-	-
10	11.8	14.3	2032.0	-
11	12.3	16.7	-	-
12	9.1	10.9	195.0	10.0
13	14.1	14.1	-	-
14	12.5	14.0	-	-
15	15.2	16.1	-	38.0

8.5 Hipertransaminasemia

De los 15 pacientes estudiados, se encontró hipertransaminasemia (ALT > 52 U/L, AST > 39 U/L) en 8 casos en algún momento de su evolución. Ninguno de los pacientes presentó hipertransaminasemia persistente o actual. En los 8 casos la cifra más alta de transaminasas coincidió con el debut de su enfermedad.

Tabla 7. Valores de aminotransferasas (ALT y AST)

en pacientes con serología más fuertemente positiva para enfermedad celíaca.

Paciente	ALT más alta (U/L)	ALT más reciente (U/L)	AST más alta (U/L)	AST más reciente (U/L)
1	34.4	13.7	53.0	20.4
2	46.7	46.7	36.0	31.0
3	74.6	50.0	101.0	35.0
4	29.0	23.0	75.0	33.0
5	70.0	23.0	150.0	41.0

6	28.0	23.0	34.0	24.0
7	26.9	26.9	19.0	19.0
8	54.0	45.0	39.0	39.0
9	102.0	48.0	98.0	67.0
10	291.0	23.0	181.0	21.0
11	42.0	16.0	48.0	18.0
12	29.0	11.0	35.0	17.0
13	112.0	27.0	127.0	29.0
14	41.0	30.0	41.0	27.0
15	103.0	22.0	92.0	22.0

8.6 Deficiencia de vitamina 25-OHD, osteopenia y osteoporosis

De los 15 pacientes estudiados, se encontraron 5 pacientes con deficiencia de vitamina 25-OHD (< 20 ng/mL) en algún punto de su evolución (sólo se cuenta con determinación de 8 pacientes). Sólo 4 pacientes cuentan con densitometría ósea, 1 de ellos presenta osteoporosis en cadera (t-score total -2.9), 2 presentan osteopenia (t-score total en columna -2.3, z-score en columna -1.3) y uno de ellos no presenta alteraciones en la densitometría ósea de columna.

Tabla 8. Concentración de vitamina 25-OHD y resultado de densitometrías óseas disponibles en pacientes con serología fuertemente sugerente de enfermedad celíaca.

Paciente	Vit 25 OH-D más baja (ng/mL)	Vit 25 OH-D más reciente (ng/mL)	T-score total cadera	T-score total columna lumbar	Z-score cadera	Z-score columna lumbar
1	8.3	8.3	-	-	-	-
2	21.4	21.4	-	-	-0.8	-1.3
3	13.1	13.1	-	-	-	1.2
4	12.8	18	-2.9	-2.5	-	-
5	15	19.2	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-

7	28.5	28.5	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	22.4	24.3	1.6	-2.3	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	9.8	25.4	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-

8.7 Deficiencia de vitamina B12

Se contó con determinación de vitamina B12 de 7 pacientes, en 2 casos el resultado fue anormalmente bajo (< 200 pg/mL).

8.8 Síntomas gastrointestinales

Para evaluar la presencia de síntomas gastrointestinales se eligió la *escala de evaluación de síntomas gastrointestinales* (GSRS por sus siglas en inglés), un instrumento validado en español.

Fue posible entrevistar por vía telefónica a 12 pacientes de los 15 con serología fuertemente sugerente de enfermedad celíaca. Todos reportaron la presencia de al menos un síntoma gastrointestinal. El síntoma más frecuentemente reportado fue la presencia de eructos (7 de 12 pacientes), seguido de sensación de hambre, distensión y meteorismo (6 de 12 pacientes cada síntoma). Sólo un paciente reportó la presencia de diarrea durante

la última semana. Dos pacientes reportaron la presencia de 11 síntomas distintos (de 15 posibles). 8 pacientes reportaron la presencia de 4 o más síntomas. 10 pacientes reportaron al menos un síntoma de intensidad “bastante fuerte” durante la última semana. Los resultados de la evaluación completa se encuentran en el anexo C.

De forma complementaria al cuestionario se preguntó de manera dirigida a los pacientes por esteatorrea, diarrea crónica (no durante la última semana) y pérdida de peso, ninguno reportó estos síntomas.

8.9 Serología, manifestaciones intestinales y extraintestinales

En la tabla 9 se sintetizan los hallazgos expuestos previamente. Destaca que todos los pacientes tienen serología positiva y al menos un síntoma gastrointestinal. La mayoría de los pacientes tienen evidencia objetiva de una alteración que al menos potencialmente puede ser secundaria a enfermedad celíaca.

Tabla 9. Síntesis de las posibles manifestaciones extraintestinales por enfermedad celíaca no diagnosticada.

Paciente	Serología	Síntomas GI	Anemia microcítica	Anemia macrocítica	Osteopenia u osteoporosis	Hipertransaminasemia	Deficiencia de vit. B12	Deficiencia de vit. 25 OH-D
1	+	+	-	-	SD	+	SD	+
2	+	+	-	-	+	-	SD	-
3	+	+	-	-	-	+	-	+
4	+	+	+	-	+	+	SD	+
5	+	-	-	-	SD	+	-	+
6	+	+	-	-	SD	-	SD	SD
7	+	+	-	-	SD	-	SD	-
8	+	+	-	-	SD	-	SD	SD
9	+	+	-	-	SD	+	+	-
10	+	-	-	-	+	+	SD	SD
11	+	+	-	+	SD	-	-	SD
12	+	-	-	+	SD	-	+	+
13	+	+	-	-	SD	+	SD	SD
14	+	+	-	+	SD	-	SD	SD
15	+	+	-	+	SD	+	SD	SD

SD: Sin datos

8.10 Asociación con otras variables clínicas y paraclínicas

Se encontró que los pacientes con anticuerpos anti-Jo1 presentan una menor frecuencia de positividad para anticuerpos anti-gliadina deaminada IgA e IgG con una RM 0.56 (0.46-0.67 $p = 0.039$) y RM 0.11 (0.01-0.91 $p = 0.017$), respectivamente.

Por otra parte, los pacientes con anticuerpos anti-Mi2 presentan con mayor frecuencia anticuerpos anti-gliadina IgG RM 2.66 (1.09-6.43 $p = 0.014$), mientras que los pacientes con anticuerpos anti-NXP2 los presentan con menor frecuencia RM 0.29 (0.09-0.89 $p = 0.023$).

Además, los títulos de anticuerpos anti-gliadina IgA correlacionan con los niveles de aldolasa (ρ de Spearman = 0.94, $p = 0.051$) y con la escala visual análoga de actividad constitucional (ρ de Spearman de 0.31, $P = 0.001$).

9. Discusión y conclusiones

La literatura sugiere que existe una asociación entre EC y las MII, posiblemente mayor incluso que la observada en otras enfermedades comúnmente emparentadas. La EC se ha reportado en 4.5, 5.8 y 29% de poblaciones de pacientes con MII, en estudios con metodología imperfecta y estrategias diversas (aunque una metodología más estricta en realidad podría haber revelado una prevalencia incluso mayor). En comparación, se ha observado en 12% de pacientes con DM tipo 1, en quienes se busca de manera rutinaria y cuya asociación es ampliamente conocida y aceptada.

Llama la atención la diferencia en la seroprevalencia de anti-tTG IgA en este estudio (16.2%), con la reportada por Remes-Troche (2.7%) [42]. Además, los títulos de anticuerpos difieren significativamente: En nuestro estudio se encontró un valor promedio de 2.86 U/mL con un intervalo de 2 a 7.2 U/mL, mientras que Remes-Troche reportó que todos los pacientes positivos presentaron valores > 30 U/mL con un intervalo de 36-1396 U/mL. El hecho de que se utilizó un kit diagnóstico distinto y el hecho de que la mayoría de los pacientes estudiados en este estudio se encuentran en tratamiento inmunosupresor, podría explicar parcialmente esta discrepancia.

Si bien, es aceptable establecer el diagnóstico sin biopsia con títulos de anti-tTG IgA ≥ 10 LSN con un resultado positivo para anticuerpos anti-endomisio en una segunda muestra [44], ninguno de los pacientes estudiados presentó un título de anti-tTG IgA ≥ 10 LSN (ni con el VR local ni con el provisto por el fabricante).

En cuanto a la seroprevalencia en las distintas miopatías inflamatorias, es difícil extraer conclusiones a partir de los resultados dado que el tamaño de muestra de la mayoría de

las enfermedades es pequeño (excepto por la dermatomiositis). Dicho lo anterior, resulta interesante el hecho de que a pesar de que los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA son clásicamente considerados la prueba de tamizaje de elección por su mayor sensibilidad (y por lo tanto, sería esperable encontrar un número mayor de resultados positivos en comparación con los anticuerpos anti-gliadina deaminada IgA e IgG) en esta muestra fueron los anticuerpos que se encontraron con menor frecuencia. Esta parte va en la discusión

Otra observación interesante es que las enfermedades en las que se encontró un porcentaje mayor de pacientes con anticuerpos son la dermatomiositis, síndrome antisintetasa, síndrome de sobreposición y dermatomiositis juvenil. Esto en contraste con la polimiositis, DMCA y la miopatía necrosante, poblaciones en las que se observó un menor número de pacientes con serología positiva. Lo anterior podría ser indicio de un vínculo fisiopatogénico entre estas 4 enfermedades entre sí y/o con la enfermedad celíaca.

En lo relativo a la relación de la serología con otras variables clínicas y paraclínicas, se encontró una correlación significativa estadísticamente entre los títulos de anticuerpos anti-gliadina IgA con los niveles de aldolasa y la escala visual análoga de actividad constitucional. Estas dos variables son indicios claros de actividad muscular inflamatoria y dicha correlación pudiera sugerir que, en el contexto de una miopatía inflamatoria idiopática, los títulos de anti-gliadina IgA pueden representar un epifenómeno de la enfermedad de base, más que un marcador de enfermedad celíaca.

Si bien la anemia es uno de los síntomas de la enfermedad celíaca, la mayoría de los casos presentaron anemia normocítica normocrómica, coincidiendo con el debut de su enfermedad previo al inicio de terapia inmunosupresora o en el contexto de una hospitalización o exacerbación. En algunos casos se observó anemia macrocítica

(posiblemente secundaria a deficiencia de vitamina B12 por malabsorción, gastritis atrófica, anemia perniciosa o asociada al uso de fármacos como metotrexate).

Vale la pena mencionar que los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas pueden presentar hipertransaminasemia (particularmente AST) mientras presenten inflamación muscular activa y la mayoría utiliza como parte de su esquema de tratamiento fármacos con potencial hepatotóxico (como metotrexate y azatioprina), por lo que es un hallazgo difícil de atribuir a enfermedad celíaca.

La deficiencia de vitamina B12 puede ser secundaria a múltiples entidades, en estos casos, como primera posibilidad valdría la pena considerar como explicación la malabsorción intestinal, la gastritis atrófica o la anemia perniciosa. La primera como consecuencia directa de enfermedad celíaca, las últimas dos por su asociación descrita con la enfermedad celíaca. [47] [48]

Se eligió la escala GSRS al no existir una escala específica para tamizaje de síntomas gastrointestinales por enfermedad celíaca y porque permite valorar de manera sistemática la presencia de una amplia gama de síntomas gastrointestinales, tanto de tracto digestivo superior como inferior. Si bien, los síntomas gastrointestinales “clásicos” asociados con la enfermedad celíaca incluyen la diarrea, pérdida de peso y la falla de medro, sólo una proporción reducida de los pacientes los presenta. En cambio, síntomas considerados “no clásicos” como distensión, estreñimiento y dolor abdominal, se observan con mayor frecuencia. [5] Asimismo, otros síntomas gastrointestinales inespecíficos como meteorismo, eructos, pirosis y náusea pueden ocurrir en el contexto de enfermedad celíaca [45], por lo que la escala resulta apropiada para los fines propuestos. Las preguntas que conforma la escala pueden revisarse en el anexo B.

Previo al inicio del estudio no fue posible prever dos circunstancias: la discrepancia entre los VR del INCMNSZ y del fabricante y la elevada seroprevalencia encontrada.

El VR del INCMNSZ fue derivado de manera experimental con pacientes sanos y se validó con pacientes con EC, encontrando elevadas especificidades y VPP, por lo que un resultado positivo sugiere una alta probabilidad de enfermedad celíaca. Sin embargo, el valor difiere considerablemente respecto al sugerido por el fabricante y la seroprevalencia incrementa de manera significativa al emplear los VR del INCMNSZ.

La elevada seroprevalencia de anticuerpos anti-tTG y anti-GDA fue inesperada. De manera original se planteó ofrecer una endoscopia a todos los pacientes con serología positiva, sin embargo, al representar esto un reto logístico y ser inusual e improbable que todos los pacientes con anticuerpos sean efectivamente celíacos, se decidió ofrecer la endoscopia a los 12 pacientes en quienes se encontró un patrón más fuertemente sugerente y en quienes se confirmó la presencia de síntomas gastrointestinales y datos de malabsorción. Las biopsias intestinales serán obtenidas en una fecha posterior, en una segunda fase del presente estudio. Si un número considerable de esta población presenta hallazgos histológicos, se ofrecerá la endoscopia a pacientes con un patrón menos sugerente.

Las biopsias intestinales permitirán dar sentido a estos dos hallazgos: determinar si el VR local es inapropiadamente laxo y si la prevalencia de EC es tan alta en esta población como la seroprevalencia sugiere.

Es interesante mencionar que incluso con una biopsia sin hallazgos característicos, los pacientes podrían clasificarse como afectados por enfermedad celíaca potencial por la presencia de serología positiva. Complicando aun más el panorama, existe la posibilidad

de que algunos pacientes presenten SGNC, con síntomas gastrointestinales discretos y cuya asociación con la ingesta de gluten sea difícil de identificar por los pacientes. Tanto los pacientes con enfermedad celíaca potencial como con SGNC podrían incluso beneficiarse de una dieta libre de gluten, pero se requerirá de más tiempo y estudios para probar esta hipótesis.

Se requieren estudios prospectivos, a gran escala y con metodología homogénea para conocer la prevalencia real de EC en MII. De observarse de manera consistente una prevalencia mayor a la de la población general y comparable o incluso mayor a la observada en entidades comúnmente asociadas a la EC, sería razonable plantear su búsqueda sistemática e intencionada en pacientes con MII.

Es importante señalar que ningún paciente refirió de manera espontánea durante su seguimiento previo al estudio la presencia de síntomas que suscitaban la sospecha de enfermedad celíaca. Los síntomas y datos de malabsorción encontrados de manera retrospectiva en el presente estudio son sutiles, inespecíficos y en su mayoría pueden explicarse por motivos distintos a la EC. De confirmarse una prevalencia significativamente mayor de EC en pacientes con MII, la única manera de identificar los casos sería mediante una búsqueda sistemática.

El impacto del diagnóstico y tratamiento de EC en pacientes con MII es incierto. En la literatura se han reportado casos de mejoría tras la restricción del gluten, en pacientes con MII y otras entidades autoinmunes asociadas, pero también se ha reportado futilidad del tratamiento. Será necesario estudiar la respuesta al tratamiento con restricción de gluten en los casos confirmados a través de la disminución o desaparición de síntomas, la disminución de la frecuencia de brotes de actividad o la disminución en las dosis de fármacos inmunosupresores.

El presente estudio adolece de defectos metodológicos. En primer lugar, no fue posible analizar el suero de 45 pacientes pertenecientes a la cohorte al no contar con una muestra suficiente durante la realización del estudio. No se buscaron anticuerpos anti-endomisio ni se contó con suficiente información para evaluar la presencia de manifestaciones extraintestinales en todos los pacientes. La escala empleada para valorar los síntomas gastrointestinales no ha sido validada en una población de pacientes con enfermedad celíaca, evalúa la presencia de síntomas únicamente durante la semana previa y está sujeta a todos los inconvenientes que representa la implementación de este tipo de herramientas (sesgo de memoria, subjetividad, exageración o atenuación de los síntomas, etc.).

Se requieren más estudios para mejorar nuestro entendimiento, pero la evidencia y los hallazgos del presente estudio sugieren que al menos es plausible que los pacientes con MII sean un grupo de riesgo de EC y que algunos pacientes podrían mejorar su calidad de vida y ver su morbi-mortalidad disminuida si se identifican y se tratan con una dieta libre de gluten.

10. Bibliografía

- [1] G. Naiyana, "Celiac Disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment," *World Journal of Gastroenterology*, pp. 6036-6059, 2012.
- [2] L. Rodrigo, Celiac disease, *World Journal of Gastroenterology*, 2006.
- [3] M. M, "Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. A review," *JAMA*, 2017.
- [4] P.-M. Rafael, " Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression," *PLoS ONE*, 2015.
- [5] C. Quevedo, "Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual," *Med Int Mex*, 2017.
- [6] L. Giuseppe, "Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: an expanding pa," *World Journal of Gastroenterology*, 2018.
- [7] L. Katri, "Coeliac Disease," *Nature*, 2019.
- [8] J. M. Remes-Troche, Celiac Disease Could be a Frequent Disease in Mexico: Prevalence of Tissue Transglutaminase Antibody in Healthy Blood Donors, *J Clin Gastroenterology*, 2006.
- [9] S. P., "Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018.
- [10] N. Rizkalla, Presentation of Celiac Disease, *Gastrointestinal endoscopy Clin N Am*, 2012.
- [11] B. Lebowitz, "Celiac disease," *Lancet*, 2017.
- [12] A. Sapone, Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification, *BioMed Central*, 2012.
- [13] T. Not, Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus, *Diabetología*, 2001.
- [14] I. Caputo, "Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies," *Amino acids*, pp. 693-699, 2009.
- [15] H. Steffen, "AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease: Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review," *American Gastroenterology Association*, 2018.
- [16] L. Martínez Robles, "Validación de los inmunoensayos para detectar anticuerpos anti-gliadina IgG/IgA, anti-gliadina modificada IgG/IgA, anti-endomisio IgG/IgA, anti-transglutaminasa IgG/IgA y su utilidad diagnóstica en pacientes con Enfermedad Celíaca," *Tesis de Licenciatura (No publicada)*, 2012.
- [17] L. RF, "Mortality in celiac disease," *Gastroenterology*, 1989.

- [18] S. JL, "Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease.," *Arch Intern Med*, 1997.
- [19] V. A, "Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease.," *Gastroenterology*, 1999.
- [20] N. B, "Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study.," *Am J Gastroenterology*, 1999.
- [21] B. M, "Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory disease.," *Autoimmun rev*, vol. 10, no. 11, 2011.
- [22] A. SK, "Characterization of relapses in adult idiopathic inflammatory myopathies," *Clin Rheumatol*, vol. 25, 2006.
- [23] A. Selva, CELIAC DISEASE AND ANTIBODIES ASSOCIATED WITH CELIAC DISEASE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY MYOPATHY, Barcelona: Muscle & Nerve, 2007.
- [24] L. Dan, "Inflammatory muscle diseases," *the New England Journal of Medicine*, 2015.
- [25] A. H, "Disease-specific quality indicators, outcome measures and guidelines in polymyositis and dermatomyositis," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 25, 2008.
- [26] K. S, " Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features," *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 37, 2011.
- [27] A. Catherine, "Idiopathic inflammatory myopathies: a review," *Internal Medicine Journal*, 2021.
- [28] L. Eugenia, "Celiac disease and autoimmune-associated conditions," *BioMed Research International*, 2013.
- [29] Henrikssen, "Polymyositis and adult coeliac disease," *Acta neurol. scandinav.*, vol. 65, 1982.
- [30] D. Olof, "Increased prevalence of celiac disease in idiopathic inflammatory myopathies," *Brain and behavior*, vol. 7, 2017.
- [31] M. S. Song, Dermatomyositis associated with celiac disease: Response to a gluten-free diet, *Can J Gastroenterol*, 2006.
- [32] C. B. Julio, "Celiac Disease," *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2016.
- [33] H. S., "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac D," *JPGN*, vol. 54, no. 1, 2012.
- [34] C. J., "Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten free diet," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 6, no. 7, pp. 753-758, 2008.

- [35] N. S. L., "Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives," *Journal of Autoimmunity*, vol. 31, no. 2, pp. 160-165, 2008.
- [36] J. Cosnes, Incidence of Autoimmune Disease in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten Free Diet, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008.
- [37] K. Lammers, "Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3," *Gastroenterology*, 2008.
- [38] V. Jeroen, "Tight junctions, intestinal permeability and autoimmune celiac disease and type 1 diabetes pardigms," *Ann NY Acad Sci*, vol. 1165, 2009.
- [39] D. Sandro, "Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines," *Scand J Gastroenterol* , vol. 41, no. 4, 2006.
- [40] R. Aggarwal, "2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 69, no. 5, 2017.
- [41] A. Bohan, "Polymyositis and Dermatomyositis — (First of Two Parts)," *The New England Journal of Medicine*, vol. 292, 1975.
- [42] R. L. Ewer, "Amyopathic dermatomyositis: a review," *J Invest Dermatol* , vol. 100, 1993.
- [43] J. M. Remes-Troche, "Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of celiac disease in Mexico," *Revista de gastroenterología de México*, vol. 83, no. 4, pp. 434-450, 2018.
- [44] V. S. Anna, "Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 4, pp. 498-505, 2008.
- [45] K. R. Kulich, "Validación psicométrica de la traducción al español de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (GSRS) y del cuestionario de calidad de vida de reflujo y dispepsia (QOLRAD) en los pacientes con," *Rev. Clin. Esp.* , vol. 205, no. 12, pp. 588-94, 2005.
- [46] R.-T. J. M., "Celiac Disease Could be a Frequent Disease in Mexico: Prevalence of Tissue Transglutaminase Antibody in Healthy Donors," *Journal of Clinical Gastroenterology* , vol. 40, no. 8, 2006.
- [47] "2020 New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease," *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*, 2020.
- [48] B. Lebwohl, "The Coeliac Stomach: Gastritis in Patients with Coeliac Disease," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 42, no. 2, pp. 80-87, 2015.

- [49] T. R. Halfdanarson, "Hematologic manifestations of celiac disease," *Blood*, vol. 109, no. 2, pp. 402-421, 2007.
- [50] R.-T. J. M., "Celiac disease in mexican population: An update," *The American Journal of Gastroenterology*, 2013.

Anexo A. Títulos de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA, anti-gliadina deaminada IgA e IgG y resultado de anticuerpos anti-endomisio IgA e IgG.

Paciente	Título de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA	Título de anticuerpos anti-gliadina deaminada IgA	Título de anticuerpos anti gliadina deaminada IgG	Resultado semicuantitativo para anticuerpos anti-endomisio IgA e IgG
1	2.9	3.7	3.8	No realizado
2	2.9	5.2	4.9	No realizado
3	2.8	3.7	6.1	No realizado
4	2.6	3.4	4.9	No realizado
5	2.6	3.0	3.5	No realizado
6	2.8	3.9	3.8	No realizado
7	2.9	4.0	4.5	No realizado
8	2.8	3.9	3.1	No realizado
9	2.9	3.4	3.4	No realizado
10	3.1	4.3	15.1	Negativo
11	2.7	4.9	3.5	No realizado
12	2.9	4.6	4.6	No realizado
13	2.9	5.9	14.7	Negativo
14	3.2	4.8	4.4	Negativo
15	2.6	3.2	3.6	No realizado
16	7.2	10.2	5.4	Negativo
17	3.3	3.6	3.8	No realizado
18	2.4	3.1	3.4	No realizado
19	2.9	5.2	4.3	No realizado
20	2.5	3.1	3.4	No realizado
21	2.6	3.1	4.0	No realizado
22	2.7	3.4	5.3	No realizado
23	3.5	19.5	29.5	Negativo
24	2.8	3.5	3.8	No realizado
25	3.9	5.2	5.5	Negativo
26	2.6	3.5	6.3	No realizado
27	2.8	14.9	8.8	Negativo
28	2.7	3.5	3.7	No realizado
29	2.5	4.2	14.9	Negativo
30	2.6	3.2	3.2	No realizado
31	2.9	7.2	6.6	No realizado
32	2.7	3.2	3.7	No realizado

33	2.6	3.9	5.3	No realizado
34	2.5	3.1	3.4	No realizado
35	2.6	3.2	6.1	No realizado
36	2.5	3.0	3.6	No realizado
37	2.5	3.6	5.0	No realizado
38	2.8	3.5	5.2	No realizado
39	2.9	4.6	9.9	No realizado
40	2.7	3.1	4.0	No realizado
41	2.5	3.6	3.7	No realizado
42	2.7	10.1	4.0	Negativo
43	2.5	2.9	4.4	No realizado
44	2.7	3.1	2.9	No realizado
45	3.1	4.3	6.5	No realizado
46	2.4	2.8	3.5	No realizado
47	2.9	3.8	3.7	No realizado
48	2.6	3.0	2.8	No realizado
49	2.6	4.1	3.4	No realizado
50	2.5	3.2	2.9	No realizado
51	2.6	3.6	3.7	No realizado
52	2.4	3.0	3.4	No realizado
53	2.7	3.4	3.2	No realizado
54	2.8	3.6	3.6	No realizado
55	2.6	3.2	3.4	No realizado
56	2.5	3.1	2.9	No realizado
57	3	12.0	4.6	Negativo
58	2.7	3.8	4.2	No realizado
59	2.8	3.8	3.2	No realizado
60	2.5	2.6	2.7	No realizado
61	2.6	3.2	3.5	No realizado
62	2.7	3.3	4.4	No realizado
63	3	3.4	3.4	No realizado
64	3.2	3.9	46.1	Negativo
65	2.8	4.8	3.9	No realizado
66	2.9	3.7	4.7	No realizado
67	3.3	3.5	4.2	No realizado
68	2.9	4.1	4.0	No realizado
69	2.5	2.8	3.4	No realizado
70	3.3	6.8	4.8	Negativo
71	3.1	5.6	3.9	No realizado
72	3.3	3.3	3.7	No realizado

73	2.8	3.7	8.9	No realizado
74	2.9	4.0	4.8	No realizado
75	2.5	3.1	4.5	No realizado
76	3.2	3.7	36.4	Negativo
77	3.5	5.6	3.5	No realizado
78	3.1	22.3	3.9	Negativo
79	3.2	3.3	4.7	No realizado
80	2.8	4.0	3.2	No realizado
81	2.6	3.1	2.8	No realizado
82	2.6	3.1	7.9	No realizado
83	2.8	3.5	3.4	No realizado
84	2.8	3.5	3.5	No realizado
85	2.8	3.1	3.1	No realizado
86	2.7	3.8	4.1	No realizado
87	3.1	4.4	3.3	No realizado
88	4.2	11.5	4.1	Negativo
89	2.3	3.8	2.3	No realizado
90	3.1	7.6	5.9	No realizado
91	2	3.3	2.7	No realizado
92	2.8	4.2	2.7	No realizado
93	4.3	17.5	16.9	Negativo
94	2.4	4.0	2.8	No realizado
95	3.1	4.1	3.8	No realizado
96	3.3	4.2	3.6	No realizado
97	2.8	4.6	6.1	No realizado
98	3.3	5	4.1	Negativo
99	2	5	3.8	No realizado

Anexo B Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (GSRS por sus siglas en inglés)

1 ¿Ha tenido dolor o malestar en la parte alta del abdomen o en la boca del estómago durante la última semana?

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

2 ¿Ha tenido ardor de estómago durante la última semana? (por ardor de estómago nos referimos a una sensación desagradable de quemazón en la parte alta del abdomen)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

3 ¿Ha tenido reflujo ácido durante la última semana? (por reflujo ácido nos referimos a la subida de pequeñas cantidades de ácido desde el estómago a la garganta)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

4 ¿Ha tenido sensación de hambre durante la última semana? (por sensación de hambre nos referimos a la necesidad de comer entre comidas)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

5 ¿Ha tenido náuseas durante la última semana? (por náuseas nos referimos a la sensación que antecede a las arcadas y a los vómitos)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes

- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

6 ¿Ha tenido molestias porque “le hayan hecho ruido las tripas?” (por hacer ruido las tripas se entiende los movimientos intestinales)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

7 ¿Ha tenido hinchazón de estómago durante la última semana? (por hinchazón nos referimos a tener gases en el estómago)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

8 ¿Ha tenido eructos durante la última semana? (por eructos nos referimos a la expulsión de aire por la boca, que se asocia a menudo a una sensación de alivio)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

9 ¿Ha tenido ventosidades durante la última semana? (por ventosidades nos referimos a la necesidad de “tirarse pedos”, que se asocia a menudo con una sensación de alivio)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

10 ¿Ha estado estreñido durante la última semana? (por estreñimiento nos referimos a “hacer de vientre” con menor frecuencia de la habitual)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

11 ¿Ha tenido diarrea durante la última semana? (por diarrea nos referimos a un aumento excesivo en la frecuencia de las deposiciones)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

12 ¿Ha tenido deposiciones blandas durante la última semana? (si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones blandas)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

13 ¿Ha tenido deposiciones duras durante la última semana? (si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones duras)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

14 ¿Ha tenido una necesidad urgente de hacer de vientre durante la última semana? (por necesidad urgente de hacer de vientre se entiende la necesidad repentina de ir al lavabo, que suele asociarse con la sensación de “no poder aguantar más”)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

15 ¿Al ir al lavabo durante la última semana ¿ha tenido la sensación de no haber terminado de hacer de vientre? (nos referimos a la sensación de no haber evacuado completamente a pesar de haberse esforzado)

- 0 Ninguna molestia en absoluto
- 1 Molestias insignificantes
- 2 Ligeras molestias
- 3 Molestias moderadas
- 4 Molestias bastante fuertes
- 5 Molestias fuertes
- 6 Molestias muy fuertes

Anexo C Resultado de la evaluación con la escala GSRS

Paciente	Ítem en la escala GSRS														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	0	0	1	1	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	5	0	0	3	3	0	6	0	0	3	0	0	2
3	0	0	0	6	3	0	0	4	0	0	0	0	0	0	6
4	3	3	3	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0
5	0	0	0	3	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6	6	6	5	0	4	6	6	3	2	6	0	0	5	0
7	0	0	0	0	0	0	0	2	4	1	0	0	0	0	0
8	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	4	4	0	0	5	5	1	5	5	5	0	4	0	3	0
10	0	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	3
11	3	0	0	4	2	4	2	0	3	1	0	3	3	5	1
12	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0