



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. EDITH GONZALEZ AGUIRRE



ASESOR

DR. JOSE ANTONIO CHAVEZ BARRERA

MÉXICO, DF. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **17/07/2013**

DR. JOSE ANTONIO CHAVEZ BARRERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Prevalencia de Enfermedad Celiaca en pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-85

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR GERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro.
Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
U.M.A.E."La Raza"

Dra. Evelyn Juárez Naranjo
Profesor Titular del curso
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
U.M.A.E."La Raza"

Dr. José Antonio Chávez Barrera
Asesor de Tesis
Médico Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
U.M.A.E."La Raza"

Dra. Edith González Aguirre
Médico Residente de segundo año
Subespecialidad en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
U.M.A.E."La Raza"

AGRADECIMIENTOS

- A mis papás Eva Aguirre Solis y J. Refugio González Padilla, por creer siempre en mí, brindarme su amor, confianza y apoyo incondicional en todo lo que emprendo, y que a pesar de la distancia siempre han estado a mi lado.
- A mis hermanos Eva, Raúl y Remy que sin su compañía, risas, bromas, juegos y peleas mi vida no sería la misma.
- A la Dra. María del Carmen Bojorquez Ramos, por ver en mi algo que yo no veía, por su confianza, enseñanza y guía, que sin ella yo no hubiera emprendido este camino de la Gastroenterología Pediátrica.
- Al Dr. José Antonio Chávez Barrera y a la Dra. Evelyn Juárez Naranjo que al llegar a este hospital me brindaron siempre su apoyo, confianza y guía a lo largo de estos dos años, no sólo en el ámbito profesional sino también personal.
- A los médicos que conforman el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Doctoras: Leticia Castro, Leticia del Pilar Bilbao, Marcela Cervantes, Miriam Sosa, Laura Cerdan, Juana Casillas y al Dr. Marino Tellez por su apoyo, en mi formación profesional.
- Al servicio de Endoscopia Pediátrica, Dr. Jorge A. Fonseca Najera, Dr. Jesús Monroy Ubaldo, Dr. Carlos Juárez Ortiz y en especial a la Dra. Consuelo Ruelas Vargas por su paciencia, enseñanzas y disponibilidad durante este último año de mi formación.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. José Antonio Chávez Barrera

Gastroenterólogo Pediatra

Matricula: 10028935

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
de la Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"
Dirección: Av. Jacarandas esquina Vallejo, sin número
Teléfono: 57245900 extensión 23520

TESISTA

Dra. Edith González Aguirre

Matricula 991413807

Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"
Dirección: Av. Jacarandas esquina Vallejo, sin número
Teléfono: 57245900 extensión 23520

INDICE

RESUMEN	8
MARCO TEORICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
Justificación	18
Pregunta de investigación	18
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION	20
MATERIAL Y METODOS	21
Diseño	21
Universo	21
Unidad de observación	21
Tamaño de la muestra	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	22
Criterios de no exclusión	22
Identificación de las variables	22
Variables dependientes	22
Variables independientes	24
Variables demográficas	25

Metodología	27
Análisis estadístico	28
Métodos de recolección de la información	29
Aspectos éticos	29
Recursos, financiamiento y factibilidad	29
RESULTADOS	30
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
ANEXOS	45

RESUMEN

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW.

Antecedentes: En los últimos años, la frecuencia de EC ha ido en incremento tanto en población general como en los grupos de riesgo entre los que se encuentran aquellos con cualquier desorden inmunológico como pueden ser los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo su asociación específicamente con la enfermedad de Graves-Basedow ha sido poco estudiada tanto en población adulta como pediátrica, por lo que consideramos relevante la investigación de esta entidad en este grupo de pacientes; ya que si se considera que la enfermedad celíaca es una entidad subdiagnosticada, con detección generalmente tardía y que a su vez se asocia a un mayor riesgo de morir, resulta de vital importancia un diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de disminuir el índice de mortalidad asociado a esta enfermedad.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow?

Objetivo general. Identificar la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza.

Diseño del estudio. Observacional, analítico, transversal, prospectivo.

Metodología. Los pacientes serán seleccionados de la consulta externa del Servicio de Endocrinología Pediátrica del HG GGG CMN La Raza en forma consecutiva. Ingresaran al estudio todos los pacientes menores de 16 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow, sin diagnóstico previo de enfermedad celíaca. Una vez seleccionados los pacientes se buscarán la presencia de

manifestaciones digestivas y extradigestivas de enfermedad celiaca previo a la determinación de inmunoglobulina A y de anticuerpos antitransglutaminasa de tipo Ig A e IgG. En aquellos pacientes con reporte de anticuerpos antitransglutaminasa positivos se enviaran al servicio de Endoscopia Pediátrica para realizar panendoscopia, con toma de biopsias duodenales; las cuales una vez obtenidas se interpretarán bajo microscopia de luz por médico patólogo adscrito al servicio de Anatomía Patológica en búsqueda de datos histológicos compatibles con enfermedad celiaca. Todos los datos se colectaran en una hoja de recolección de datos y serán capturados en una base de datos de Excel 2007 diseñada para el estudio.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes con edad promedio de 11 años 5 meses, predominando el sexo femenino en el 90% de los casos. Ninguno de los pacientes presento enfermedades autoinmunes concomitantes. Se reportó un tiempo de evolución de la enfermedad de Graves-Basedow al momento de la determinación de los anticuerpos de 4.4 años. Así mismo se realizo determinación de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG siendo negativos en el 100% de los pacientes.

Conclusiones: La incidencia de enfermedad celiaca en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves-Basedow en nuestra población es menor a lo reportado en la literatura, sin embargo deberán de considerarse la detección seriada por el riesgo de complicaciones que en si conlleva la enfermedad celiaca.

MARCO TEORICO

La Enfermedad Celíaca (EC) es una compleja enteropatía autoinmune que, por un lado, afecta el intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos, y por otra parte, es el resultado de una inapropiada respuesta inmune mediada por células T. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, en la determinación de anticuerpos específicos (antiendomiso, anti gliadina y anti transglutaminasa tisular), así como en el estudio histopatológico de la mucosa intestinal con los hallazgos de las lesiones tipificadas y clasificadas por Marsh.^{1,2}

En 1990 la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición de la Unión Europea (ESPGHAN) publicó los criterios diagnósticos de EC, sin embargo desde entonces los conceptos de autoinmunidad de esta enfermedad han cambiado, así como la percepción de la misma y de considerarse una enteropatía poco común, ahora se considera una enfermedad con múltiples manifestaciones multiorgánicas con fuerte asociación a ciertos haplotipos leucocitarios humanos como son (HLA)-DQ2 y HLA-DQ8, además las pruebas de detección de los autoanticuerpos han mejorado.

Por lo anterior la ESPGHAN en 2012 realiza una redefinición de los criterios diagnósticos de la EC así como de la clasificación de la enfermedad y considera a la enfermedad celíaca como una enfermedad sistémica desencadenada por el gluten y prolaminas relacionadas en individuos genéticamente susceptibles, que se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas como la enteropatía gluten dependiente, con anticuerpos para EC y haplotipos específicos HLA-DQ2 y HLA-DQ8.³

Existen varias clasificaciones de la EC, sin embargo debido a que los síntomas atípicos son más comunes que los síntomas típicos el grupo de trabajo de la ESPGHAN decidió dividir a los pacientes con enfermedad celíaca en los que presentan signos y síntomas gastrointestinales (diarrea crónica) y

aquellos con signos y síntomas extraintestinales (anemia, neuropatía, disminución de la densidad ósea, aumento del riesgo de fracturas).

Además considera a la enfermedad celiaca como silente cuando el paciente no presenta signos ni síntomas suficientes para justificar sospecha clínica de EC, sin embargo tienen evidencia histológica compatible con enfermedad celíaca, así como serológica y complejo mayor de histocompatibilidad positivos. La enfermedad celiaca latente será aquella con HLA compatible, pero sin enteropatía en un paciente que sido expuesto toda su vida a dieta con gluten, el paciente puede o no tener síntomas y puede o no tener anticuerpos específicos. La enfermedad celiaca potencial se define por la presencia de anticuerpos específicos y HLA compatibles pero sin anomalías histológicas en las biopsias duodenales. El paciente puede o no tener signos y síntomas y podrá o no más tarde desarrollar una enteropatía glutendependiente.³

El diagnóstico de la enfermedad celiaca se basa en los hallazgos clínicos, pruebas serológicas, biopsia intestinal, confirmación de respuesta clínica a la dieta de eliminación del gluten y en caso de tener el recurso de la determinación de alelos específicos HLA-DQ. Cada vez más se utilizan las pruebas serológicas, como forma de escrutinio para detectar EC, sobre todo en población que se considera de riesgo; en una revisión realizada por Rostom y colaboradores, reportan una especificidad de los anticuerpos antiendomiso entre 96-97%, con sensibilidad menor del 97% tanto en niños como en adultos; y para los anticuerpos anti transglutaminasa la sensibilidad se reportó del 90% para los adultos y del 93% en población pediátrica con especificidad del 95% y 99%, respectivamente.⁴ Es importante recordar que estos deben realizarse en sujetos que se encuentren ingiriendo gluten para evitar falsos negativos. En últimos estudios publicados se considera a los anticuerpos IgA antitransglutaminasa como los ideales para realizar la evaluación inicial ante sospecha de EC, debido a su buena sensibilidad y especificidad y a que su resultado no es observador dependiente como en el caso de los anticuerpos

IgA antiendomiso. Otros anticuerpos que se pueden determinar en estos pacientes son los anti gliadina tanto del tipo IgA como IgG; sin embargo por la baja efectividad (sensibilidad 53 – 100%, especificidad 42 – 100%) que tienen no se recomiendan su empleo de manera formal.² Es importante considerar que los pacientes con enfermedad celiaca pueden cursar con deficiencia selectiva de IgA hasta en el 2 a 3% de los casos, lo cual se considera de 10 a 18 veces más frecuente que en la población general. De forma inversa la prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con deficiencia selectiva de IgA es del 10 hasta el 30%. Por lo tanto en estos pacientes los anticuerpos antiendomiso y/o anti transglutaminasa tipo IgA pueden ser falsamente negativos, debido a esto se recomienda la determinación de estos mismos anticuerpos pero en su forma IgG para tener una adecuada sensibilidad y especificidad en este grupo de pacientes²⁷.

No existe duda sobre la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti transglutaminasa y antiendomiso, sin embargo existen pocos estudios acerca de la correlación de estos con el grado de atrofia de las vellosidades duodenales. En relación a esto Donalson y colaboradores realizaron un estudio en población pediátrica donde reporta que la presencia de seropositividad de anticuerpos anti transglutaminasa y antiendomiso del tipo IgA se correlaciona con atrofia de las vellosidades intestinales en pacientes con EC. Siendo estos más específicos cuando los niveles de anti transglutaminasa se encontraban por arriba de 100 UI o bien si los anticuerpos antiendomiso tenían títulos $\geq 1:1280$, para una clasificación de Marsh 3A o mayor con una especificidad $> 98\%$. Por lo anterior que los títulos fuertemente positivos podrían ser considerados suficientes para el diagnóstico de EC en pacientes pediátricos de riesgo.⁵

En relación a los hallazgos histológicos en la EC varían desde atrofia parcial o total de las vellosidades intestinales, criptas alargadas, disminución de la relación vellosidades/criptas, aumento en el índice mitótico de las criptas, incremento en la densidad de linfocitos intraepiteliales, con aumento en el índice

mitótico de estos, infiltración de células plasmáticas, linfocitos, células cebadas, eosinófilos y basófilos en la lámina propia; además de la ausencia del borde en cepillo de los enterocitos, así como anomalías en las células epiteliales. Es evidente que un espectro amplio de signos histológicos pueden estar presentes y que varían desde una arquitectura normal de las vellosidades hasta atrofia severa de estas. Conforme con la clasificación de Marsh, las lesiones se pueden clasificar en tres patrones principales las de predominio infiltrativo, hiperplásico o atrófico. Por lo tanto el informe de patología siempre debe incluir una descripción de las vellosidades (normales o grado de atrofia), longitud de las criptas, relación vellosidad/cripta, y el número de linfocitos intraepiteliales ya que si estos se encuentra $> 25/100$ células epiteliales sugieren una lesión infiltrante, sin embargo, estos cambios no son patognomónicos de EC y la mayoría de ellos pueden verse en otras entidades, tales como la alergia a la proteína de la leche de vaca, diarrea intratable de la infancia, infección por *Giardia lamblia*, inmunodeficiencias, esprue tropical, y sobrecrecimiento bacteriano. Por lo tanto, los cambios, incluso los más graves, siempre deben interpretarse en el contexto de la clínica y serológica, así como la respuesta a la restricción de gluten de la dieta³.

La enfermedad celíaca es una patología subdiagnosticada, ya que la mayor parte de los médicos no piensan en ella. En los últimos años, su frecuencia se ha incrementado, así como el de otras enfermedades asociadas a ésta. Se calcula que en Estados Unidos (EU), existen alrededor de dos a tres millones de personas que la padecen, sin embargo, sólo se han diagnosticado entre 70,000 y 80,000 casos. Una búsqueda serológica en Estados Unidos, en niños y adolescentes entre 2.5 y 15 años, registró una prevalencia de 3-13 casos por cada 1,000 niños.⁶ En un estudio multicéntrico, realizado por Fasano se observó que la prevalencia era muy similar a lo reportando en Europa la cual oscilo de 0.75% en los grupos sin factores de riesgo hasta un 4.54% en los familiares de primer grado con EC, lo que destaca a la predisposición genética como un factor de riesgo para desarrollo de EC. De

especial interés es comentar la asociación de esta enfermedad con numerosos desordenes como la diabetes mellitus tipo 1, la osteoporosis, la anemia, la artritis e infertilidad, sin acompañarse de ningún síntoma digestivo, lo que reafirma que actualmente los síntomas extradigestivos se presentan con mayor frecuencia. En relación a la población pediátrica sin factores de riesgo estudiada por Fasano reporta una incidencia de 0.31%.⁷

Hasta hace poco la prevalencia de EC en América Latina era desconocida existen pocos estudios al respecto entre los que encontramos el realizado por Gandolfi en donantes de sangre brasileños encontrando una prevalencia del 0.14%,⁸ mientras que el estudio realizado por Gómez⁹ en Argentina reportó una prevalencia de 0.59%. Sólo existe un estudio realizado en población mexicana realizado por Remes-Troche en donantes de sangre de la Ciudad de México, donde encontró que el 2.7% de ellos fueron positivos para anticuerpos antitransglutaminasa, siendo más frecuente en mujeres; concluyendo que la prevalencia fue mucho más alta de lo esperado por lo se debe tener mayor conciencia de esta enfermedad.¹⁰ En relación a población pediátrica existen datos no publicados del Instituto Nacional de Pediatría donde se reportan 30 casos en 2 años del estudio (INP).

Se sabe que la enfermedad celíaca se produce con una mayor prevalencia en personas con ciertos trastornos autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad tiroidea autoinmune, psoriasis, hepatitis autoinmune, insuficiencia adrenal autoinmune¹¹, o en síndromes como el de Down y el síndrome de Turner siendo en estos grupos hasta 10 veces mayor la incidencia que lo esperado en la población en general.¹² En relación a la prevalencia de EC en la DM1 se ha reportado que oscila entre 1% a 16% en niños y de 2% a 8% en adultos.^{13, 14} En México Remes-Troche y colaboradores, publico la prevalencia de EC en pacientes mayores de 18 años de edad con DM1, encontrando seropositividad de anticuerpos antitransglutaminasa en el 10.7%, y diagnóstico de EC en el 5.9% considerándose como alta y similar a lo publicado en otras series.¹⁵

La enfermedad tiroidea autoinmune es un conjunto de entidades que pueden manifestarse con datos de hiper o hipotiroidismo, que comparten la presencia de autoanticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO), así como antitiroglobulina, o contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides. En la infancia las principales son la tiroiditis linfocitaria crónica y la enfermedad de Graves-Basedow; en ocasiones, es difícil diferenciarlas tanto clínica como analíticamente y los resultados de estudios genéticos e inmunológicos frecuentemente se solapan. Algunos autores consideran que son extremos de una misma enfermedad y prefieren hablar de enfermedad tiroidea autoinmune.¹⁶

La prevalencia de enfermedad de Graves-Basedow se estima en 0.1 a 3 casos por 100000 sujetos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados durante la pubertad, y esta enfermedad se considera una patología multisistémica, que compromete no sólo la función tiroidea originando un estado hipertiroideo, sino además puede existir compromiso y manifestaciones oculares y dermatológicas, por lo tanto la tríada diagnóstica clásica será la presencia de signos y síntomas de hipertiroidismo, con manifestaciones oculares (oftalmoplejía) y dermatológicas (mixedema), asociadas a niveles altos de T4 y T3 tanto en su forma total como libre acompañadas de niveles hormona estimulante del tiroides (TSH) suprimida.^{20,21}

Los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes son propensos a desarrollar otras manifestaciones autoinmunes o bien formar parte de síndromes poliendócrinos autoinmunes. Existen varios estudios en los que se demuestra un aumento en la prevalencia de EC en pacientes adultos con enfermedad tiroidea autoinmune, así como también es bien sabido que los pacientes con enfermedad celíaca tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune. En Estados Unidos la prevalencia de la enfermedad celíaca en adultos con enfermedad tiroidea autoinmune es del 1,5% al 6,7%.¹⁷ En el estudio realizado por Spadaccino y colaboradores en adultos italianos con enfermedad tiroidea autoinmune (principalmente con enfermedad de Graves-Basedow) se encontró una prevalencia

del 5.4% de enfermedad celíaca, considerándose mayor que la esperada.¹⁸ En la revisión publicada por Ch'ng acerca de la prevalencia de EC en diversas poblaciones con enfermedad tiroidea autoinmune reportan resultados que oscilan desde el 2% hasta el 7.8%;¹⁹ de todos los estudios incluidos sólo uno se realizó de forma exclusiva en población pediátrica y fue el realizado por Larizza en el que se encontró una prevalencia de 7.8%.²²

Otro estudio realizado en fechas más recientes en población pediátrica italiana con enfermedad tiroidea autoinmune (presencia de anticuerpos antitiroideos), encontró una seropositividad de anticuerpos antitransglutaminasa del tipo IgA de 4.6%; y prevalencia de EC confirmada por biopsia de 2.3%, sin embargo cuando se excluyeron pacientes con otras comorbilidades como aquellos con DM1 o síndrome de Down la prevalencia fue de sólo 1,3%, similar a la de la población general, por lo que se encuentran resultados contradictorios en relación al estudio de Larizza.²³

De manera más específica Ch'ng realizó un estudio en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves-Basedow con el objetivo de determinar la prevalencia de enfermedad celiaca en este grupo de pacientes que vivían en el Reino Unido, por medio de la detección de anticuerpos IgA antigliadina (AGA) y la transglutaminasa tisular (anti-tTG); a aquellos que resultaron positivos se les hizo prueba confirmatoria con anticuerpos antiendomiso; encontrando una prevalencia de la EC del 4,5% en comparación con el 0,9% en los controles sanos.²⁴

La enfermedad celíaca es una enfermedad que no sólo conlleva alto riesgo de morbilidad al asociarse a múltiples entidades autoinmunes sino que incrementa de forma importante la mortalidad en pacientes que la padecen desde las formas silentes hasta las clásicas. A este respecto se realizó una cohorte en población alemana que incluyó a 4663 pacientes a los que se tomaron anticuerpos IgA antitransglutaminasa al inicio del estudio, de los cuales 63 tuvieron serología positiva y de estos 15 fallecieron al final del estudio por múltiples causas, una vez ajustada la tasa de mortalidad por edad, se

observó que los que mostraron anticuerpos positivos tenían 3.95 veces más de fallecer contra el 1.86 de los que tuvieron serología negativa, y buscando entidades específicas como cáncer esta fue 6.65 veces más frecuentes en los que mostraron niveles elevados de IgA antitransglutaminasa en relación a los que se encontraron negativos. Por lo que hace suponer que aún en los pacientes no diagnosticados con enfermedad celíaca pero que cuentan con niveles elevados de IgA antitransglutaminasa tendrán mayor riesgo de desarrollar enfermedades como cáncer, enfermedad hepática crónica o insuficiencia cardíaca.²⁵

Otro estudio que investiga sobre el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad celíaca no diagnóstica es el realizado por Rubio en soldados de la Fuerza Aérea estadounidense, en el cual se incluyeron los sueros de 9133 adultos jóvenes sanos, así como dos poblaciones controles de misma edad y sexo. A los sueros se les realizó determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular; de salir esta positiva se realizó determinación de anticuerpos antiendomiso como prueba confirmatoria para enfermedad celíaca y se midió la supervivencia durante un período de seguimiento de 45 años. En la cohorte de la Fuerza Aérea la prevalencia de enfermedad celíaca no diagnosticada fue de 0.2% en ellos se observó que la mortalidad fue mayor (OR: 3.9), en comparación a los seronegativos. Dentro de las poblaciones control se encontró en una que la EC sin diagnosticar fue de 0.9% contra 0.8% de la segunda población, ambas equiparables en edad. Dentro de los datos que más llamaron la atención es que en todos los grupos se encontró un riesgo de morir similar de 4 veces más en pacientes con enfermedad celíaca no diagnóstica en comparación a aquellos que no la presentaban.²⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad celíaca es una enfermedad cuya prevalencia e incidencia no está del todo bien establecida, sin embargo múltiples estudios nos hacen pensar que están van en incremento en los últimos años, no sólo en población mundial, sino también en nuestro medio y más si se busca su incidencia en los considerados grupos de riesgo. Existen diversos estudios a nivel mundial que tratan de determinar las asociaciones de la enfermedad celíaca con diversas enfermedades autoinmunes, sin embargo su asociación con enfermedad tiroidea autoinmune y específicamente con la enfermedad de Graves-Basedow ha sido poco estudiada tanto en población adulta como pediátrica, por lo que consideramos relevante la investigación de esta entidad en este grupo de pacientes; ya que si se considera que la enfermedad celiaca es una entidad subdiagnosticada, con detección generalmente tardía y que a su vez se asocia a un mayor riesgo de morir, resulta de vital importancia un diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de disminuir el índice de mortalidad asociado a esta enfermedad.

Justificación: Hasta el momento no se conoce a nivel nacional algún estudio publicado en población pediátrica asociando la enfermedad de Graves-Basedow con enfermedad celiaca.

Pregunta de investigación. ¿Cuál es la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general. Identificar la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Objetivos específicos.

- a) Identificar las manifestaciones clínicas en los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow y diagnóstico de enfermedad celíaca.
- b) Identificar la seropositividad de anticuerpos IgA y/o IgG antitransglutaminasa en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.
- c) Identificar los hallazgos histológicos en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow y seropositividad para anticuerpos IgA y/o IgG antitransglutaminasa.

HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION

Ho

La prevalencia de Enfermedad Celiaca, en el paciente con enfermedad de Graves-Basedow que acude a la Consulta externa de Endocrinología Pediátrica del CMN La Raza es mayor del 7.8%.

H1

La prevalencia de Enfermedad Celiaca, del paciente con enfermedad de Graves-Basedow que acude a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del CMN La Raza es menor del 7.8%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Observacional, analítico, transversal, prospectivo.

Universo. Pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza.

Unidad de observación. Todos los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Tamaño de la muestra. Se realizara con casos consecutivos ingresando todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow, que sean atendidos en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza, IMSS, en el período comprendido del 01 de enero de 2013 al 30 de junio de 2013.

Criterios de inclusión.

- a. Pacientes de 1 mes a 15 años 11 meses de edad.
- b. Pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica, de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza, IMSS, con diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow.
- c. Pacientes que no cuenten con diagnóstico previo de enfermedad celíaca.

Criterios de exclusión.

- a. Pacientes que no otorgen el consentimiento para la toma de muestras séricas de anticuerpos antitransglutaminasa y en caso necesario para la realización de panendoscopia con toma de biopsias.

Criterios de no inclusión

- a. Pacientes que cuenten con enfermedad tiroidea autoinmune y diagnóstico establecido de enfermedad celíaca.
- b. Pacientes que tengan dieta libre de gluten.
- c. Pacientes con hipotiroidismo congénito, con anticuerpos antitiroideos negativos y/o que presenten deficiencia de IgA

Identificación de las variables

Variables Dependientes:

1.- Enfermedad celíaca.

Definición conceptual: enfermedad autoinmune multisistémica que afecta principalmente al intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos.

Definición operacional: se considerará paciente positivo para enfermedad celíaca aquellos que presenten las siguientes dos condiciones:

- Presencia de anticuerpos antitransglutaminasa IgA y/o IgG positivos: estos se determinaran por medio de prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Se considerara positiva según el punto de corte del laboratorio el cual para ambos anticuerpos es de > 6UI/dl.
- Histología positiva para enfermedad celíaca: se tomaran muestras a nivel de duodeno durante la realización de la panendoscopia, una vez obtenidas las biopsias se teñirán con hematoxilina y eosina y serán interpretadas bajo microscopia de luz de acuerdo con la clasificación de Marsh. El diagnóstico de EC requerirá de la presencia de un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales (> 25 linfocitos/100 células epiteliales) asociados a hiperplasia de las criptas y/o atrofia parcial o completa de las vellosidades. Por lo tanto se considerará positivo cuando presenten una clasificación de Marsh ≥ 2 .

Grado	Descripción histológica
Tipo 0	Mucosa normal.
Tipo 1	Lesión infiltrativa con aumento de linfocitos intraepiteliales.
Tipo 2	Lesión hiperplásica con aumento de linfocitos intraepiteliales y elongación de las criptas.
Tipo 3	Lesión destructiva que incluye además de todo lo anterior, una atrofia vellositaria <ul style="list-style-type: none"> • 3A: Parcial • 3B: Subtotal • 3C: Total.
Tipo 4	Lesión hipoplásica que incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Indicador: 1 = Positivos

2= Negativos.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

2.- Enfermedad de Graves-Basedow.

Definición conceptual: Entidad fisiopatológica que se manifiesta por datos de hipertiroidismo, oftalmoplejia y mixedema que se acompaña de la presencia de autoanticuerpos anti-tiroperoxidasa, así como antitiroglobulina, o contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides.

Definición operacional: pacientes con presencia de datos de hipertiroidismo, acompañados de exoftalmos, mixedema y bocio, que cuentan con niveles de hormonas tiroideas elevadas para la edad y TSH suprimida previo a recibir tratamiento ablativo. Una vez administrado los pacientes cursaran con datos de hipotiroidismo con T3 y T4 bajas, así como TSH elevada para la edad.

Prueba	Edad	Normal
T4	Cordón umbilical	6-6 – 17.5 µg/dl
	1 – 3 días	11.0 – 21.5 µg/dl
	1 – 4 semanas	8.2 – 16.6 µg/dl
	1 – 12 meses	7.2 – 15.6 µg/dl
	1 – 5 años	7.3 – 15.0 µg/dl
	6 – 10 años	6.4 – 13.3 µg/dl
	11 – 15 años	5.6 – 11.7 µg/dl
	16 – 20 años	4.2 – 11.8 µg/dl
	21 – 50 años	4.3 – 12.5 µg/dl
T3	Cordón umbilical	14 – 86 µg/dl
	1 – 3 días	100 – 380 µg/dl
	1 – 4 semanas	99 -310 µg/dl
	1 – 12 meses	102 – 264 µg/dl
	1 – 5 años	105 – 269 µg/dl
	6 – 10 años	94 – 241 µg/dl
	11 – 15 años	83 – 213 µg/dl
	16 – 20 años	80 – 210 µg/dl
	21 – 50 años	70 – 204 µg/dl
TSH	Cordón umbilical	< 2.5 – 17.4 mUI/ml
	1 – 3 días	< 2.5 – 13.3 mUI/ml
	1 – 4 semanas	0.6 – 10.0 mUI/ml
	1 – 12 semanas	0.6 – 6.3 mUI/ml
	1 – 15 años	0.6 – 6.3 mUI/ml
	16 – 50 años	0.2 – 7.6 mUI/ml

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Indicador: 1= Presencia

2= Ausencia.

Variables demográficas:

1. Sexo:

Definición conceptual: Característica o rasgo observable que permite hacer la distinción entre hombres y mujeres.

Definición operacional: Se definirá como masculino o femenino según el fenotipo correspondiente del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1= Femenino

2 = Masculino

2. Edad:

Definición conceptual: Es el tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Definición operacional: Se medirá en meses a partir de la fecha de nacimiento reportada por los padres o tutores, hasta la toma de anticuerpos antitranglutaminasa.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: Meses cumplidos.

3. Antecedentes de importancia para el desarrollo de enfermedad celíaca:

Definición conceptual: Es el registro de las enfermedades presentes y pasadas de una persona y las de sus padres, hermanos, hermanas, hijos y otros miembros de la familia.

Definición operacional: Antecedentes de enfermedad celíaca en familiares de primer o segundo grado de enfermedad celíaca y/o la presencia de antecedentes personales de enfermedad autoinmune exceptuando a la enfermedad de Graves-Basedow.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1 = Presente

2 = Ausente

4. Estado nutricional:

Definición conceptual: Situación final del balance entre ingreso, absorción y metabolismo de los nutrientes y las necesidades del organismo, todo esto dentro de un contexto ecológico, que se determina por medio de la valoración nutricional y el cálculo de índices somatométricos.

Definición operacional: Se utilizarán los perfiles somatométricos publicados por la OMS, para calcular la puntuación Z y desviación estándar correspondiente de cada paciente y según resultado se clasificará de la siguiente forma:

Puntuación Z	Estado nutricional
+ 2 DE a - 2 DE	Normal
< - 2 DE	Desnutrición
> + 2 DE	Sobrepeso

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Indicador: 1 = Normal

2 = Desnutrición

3 = Sobrepeso

Metodología

- a) Los pacientes serán seleccionados de la consulta externa del Servicio de Endocrinología Pediátrica del HG GGG CMN La Raza en forma consecutiva.
- b) Ingresarán al estudio todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que firmen la carta de consentimiento bajo información.

- c) Una vez seleccionados los pacientes se aplicara un cuestionario en el que se buscarán la presencia de manifestaciones digestivas y extradigestivas de enfermedad celíaca, así como la presencia de antecedentes personales y familiares de enfermedad celíaca.
- d) Se determinara en todos los pacientes los niveles de inmunoglobulina A, así como anticuerpos antitransglutaminasa de tipo Ig A e IgG.
- e) En aquellos pacientes con reporte de anticuerpos antitransglutaminasa positivos; ya sea Iga A y/o IgG se enviaran al servicio de Endoscopia Pediátrica para realizar estudio de panendoscopia diagnóstica para obtener biopsias de duodeno.
- f) Una vez obtenidas las biopsias duodenales se enviaran al servicio de Anatomía Patológica, donde serán teñidas con hematoxilina y eosina y se interpretarán bajo microscopia de luz por médico patólogo adscrito al servicio en búsqueda de datos histológicos compatibles con enfermedad celíaca según la clasificación de Marsh.
- g) Aquellos pacientes con presencia de anticuerpos antitransglutaminasa positivos y datos histológicos compatibles de enfermedad celíaca se consideraran como casos positivos.
- h) Todos los datos se colectaran en una hoja de recolección de datos y serán capturados en una base de datos de Excel 2007 diseñada para el estudio, la cual servirá para analizar los datos con el programa SPSS 18.

Análisis estadístico.

Las variables se resumirán de acuerdo a su escala de medición; para las variables cualitativas nominales, los datos se presentan como frecuencias y porcentajes, en relación a las variables

cualitativas los resultados se presentarán como promedios y desviación estándar. La prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow se presentará como porcentaje.

Métodos de recolección de la información. La base de datos será elaborada con el Excel 2010 de Microsoft en su versión para window xp, donde se capturaron todas las variables. Y se analizarán con el programa SPSS 18.

Aspectos éticos. De acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, el presente estudio se ubicó en la categoría III de la Ley general de salud 1997, el cual es un estudio con riesgo superior al mínimo y por lo tanto requiere carta de consentimiento informado.

Este riesgo está dado básicamente por el procedimiento anestésico para la realización de endoscopia y la toma de muestras sanguíneas, por lo que uno de los padres o tutor del paciente deberá firmar la carta de consentimiento bajo información diseñada para el estudio y requerida por el propio Instituto Mexicano del Seguro Social para tal efecto.

Recursos, financiamiento y factibilidad. El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza es un hospital de tercer nivel que cuenta con el equipo tanto técnico como humano para la realización de estudios serológicos, endoscópicos y de patología para la evaluación del paciente con esta patología.

RESULTADOS

Variabes demográficas. Se estudiaron 10 pacientes en un período de 6 meses. Su edad promedio fue de 137.5 meses, lo que corresponde a 11 años 5 meses \pm 43.72; estos datos se representa en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

Tabla 1. Promedio de edad en meses en 10 pacientes pediátricos con diagnóstico enfermedad de Graves-Basedow.

	Media	DE	Máximo	Mínimo
Edad	137.5	43.72	187	56

De los 10 pacientes, nueve (90%) fueron del sexo femenino y 1 (10%) del sexo masculino, lo que proporciona una relación de 9:1, además se observó que la mayoría (50%) se encontró dentro de la adolescencia seguido por los escolares con el 40%. En la **Tabla 2** se observa la distribución por género y grupo etario.

Tabla 2. Distribución por género y grupo etario de 10 pacientes pediátricos con enfermedad de Graves-Basedow.

Grupo etario	Femenino		Masculino		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Lactantes	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Preescolares	1	(11.2)	0	(0)	1	(10)
Escolares	4	(44.4)	0	(0)	4	(40)
Adolescentes	4	(44.4)	1	(100)	5	(50)
Total	9	(100)	1	(100)	10	(100)

Variabes antropométricas. De los 10 pacientes estudiados se determinaron variables antropométricas al momento de la determinación de los anticuerpos antitransglutaminasa, obteniéndose un promedio en relación al peso de 50.6 kg, \pm 19.56. Para la talla el promedio de la muestra fue de 150.8 cm \pm 14.83; estos datos se representan en la siguiente tabla (**Tabla 3**).

Tabla 3. Promedio, desviación estándar, máximo y mínimo de peso y talla en 10 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Media		DE		Máximo		Mínimo	
Peso	Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso	Talla
50.6	150.8	19.56	14.83	92	162	17.5	109

Sólo uno de los pacientes tenía edad menor de 5 años, motivo por el cual se determine en todos el índice de masa corporal para determinar el estado nutricional de los pacientes encontrándose en el 50% de los pacientes estado nutricional normal y el resto de los datos se explican en la **Tabla 4** y **5**, que se presenta a continuación.

Tabla 4. Estado nutricional por sexo en 10 pacientes con enfermedad de Graves- Basedow.

Estado nutricional	Femenino		Masculino		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Desnutrición	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Normal	5	(55.6)	0	(0)	5	(50)
Sobrepeso	2	(22.2)	1	(100)	3	(30)
Obesidad	2	(22.2)	0	(0)	2	(20)
Total	9	(100)	1	(100)	10	(100)

Tabla 5. Valores de índice de masa corporal (IMC) en 10 pacientes con enfermedad de Graves- Basedow.

	Media	DE	Máximo	Mínimo
IMC	21.64	6.76	35.05	21.18

VARIABLES CLÍNICAS. Se encontró en el 20% de los pacientes antecedentes de enfermedad de Graves-Basedow las cuales eran hermanas, el resto no tuvo antecedentes de ninguna enfermedad autoinmune. La media del tiempo de evolución desde el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow y la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa fue de 52.8 meses \pm 33.08, la cual se presenta en la

Tabla 6.

Tabla 6. Promedio de tiempo de evolución desde el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow hasta la toma de anticuerpos antitransglutaminasa en 10 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Tiempo de evolución	Media	DE	Máximo	Mínimo
	52.8	33.08	96	12

En relación al cuadro clínico relacionado a la enfermedad celíaca este se clasificó en manifestaciones digestivas, manifestaciones extradigestivas y asintomáticos; encontrándose el 50% de los casos asintomáticos y el otro 50% con manifestaciones digestivas, ningún paciente reportó manifestaciones extradigestivas, en la **Tabla 7 y 8**, se mencionan cuales fueron las principales manifestaciones digestivas presentadas en estos pacientes; algunos compartieron más de un síntoma.

Tabla 7. Manifestaciones clínicas relacionadas con enfermedad celíaca en 10 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Cuadro clínico de presentación	Femenino		Masculino		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Asintomático	5	(55.6)	0	(0)	5	(50)
Manifestaciones digestivas	4	(44.4)	1	(100)	5	(50)
Manifestaciones extradigestivas	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Total	9	(100)	1	(100)	10	(100)

Tabla 8. Manifestaciones digestivas encontradas en 5 de los 10 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Signo o síntoma	Femenino	Masculino	Total	
			N	(%)
Diarrea	2	0	2	(40)
Dolor abdominal	2	1	3	(60)
Constipación	2	1	3	(60)
Nausea/Vómito	0	0	0	(0)
Distensión abdominal	2	0	2	(40)

Variables inmunológicas. Se realizó determinación de anticuerpos antitransglutaminasa de tipo IgA e IgG al 100% de los pacientes, siendo ambos anticuerpos reportados como negativos en todos los pacientes.

DISCUSIÓN

La Enfermedad Celiaca es una compleja enteropatía autoinmune que por un lado afecta el intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos, y por otra parte, es el resultado de una inapropiada respuesta inmune mediada por células T.^{1,2}

Tradicionalmente la enfermedad celiaca ha sido considerada como una enfermedad que afecta a sujetos blancos en Europa y el Norte de América o a países colonizados por gente de Europa como Sudáfrica, Australia y Sudamérica. Sin embargo estudios recientes han mostrado que la enfermedad celiaca puede afectar de 0.5 al 3.0% de la población general incluyendo mestizos mexicanos.

La enfermedad celíaca tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas que varían desde el cuadro clínico clásico (caracterizado por diarrea, pérdida de peso, vómito, dolor abdominal y distensión abdominal) a una forma silente gastrointestinal sin síntomas clínicos evidentes. La mayoría de estos individuos asintomáticos son identificados a través de detecciones en grupos de alto riesgo así como familiares de primer grado. Dentro de estos grupos de riesgo podemos mencionar a los pacientes con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia adrenal autoinmune, enfermedades hepáticas autoinmunes y enfermedades tiroideas autoinmunes.³

Nuestro estudio considero una muestra de 10 pacientes de los cuales el 80% correspondió al sexo femenino, lo cual coincide con los estudios publicados previamente tanto en población adulta como en población pediátrica. A todos los pacientes se les realizo determinación de anticuerpos antitranglutaminasa tanto tipo IgG como IgA, siendo negativos en el 100% de los pacientes. Existen pocos estudios que incluyan población pediátrica entre los que encontramos el realizado por Spadaccino et al, que incluyó 276 pacientes de los cuales sólo 7 fueron niños y que reportó una incidencia de 5.4% (15 pacientes) siendo sólo uno de ellos paciente pediátrico, cuya manifestación

clínica era silente pero con valor de antitransglutaminasa IgA de 100 UI y reporte endoscópico de Marsh 3C.¹⁸

Son pocos los estudios realizados en pacientes pediátricos con enfermedad tiroidea autoinmune entre los que encontramos el estudio realizado por Larriza et al, donde se incluyeron 90 pacientes, con mayor predominio de mujeres (86.6%), al igual que en el nuestro, sin embargo sólo el 22.2% presentaba enfermedad de Graves-Basedow, además 16 de esos pacientes tuvieron condiciones autoinmunes asociadas como alopecia, vitíligo, artritis reumatoide juvenil, hepatitis autoinmune, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombocitopenia autoinmune, fenómeno de Raynaud, lupus discoide, síndrome de Down y deficiencia selectiva de IgA.²² El otro estudio realizado en pacientes pediátricos es el de Sattar et al, realizado en población estadounidense en el que se incluyeron 302 pacientes, con predominio del sexo femenino (79%), siendo sólo el 5% de ellos portadores de enfermedad de Graves-Basedow, el resto con tiroiditis de Hashimoto, y 24 pacientes del total de la muestra presentaron comorbilidades similares a las encontradas en el estudio de Larizza et al. Esto resulta importante ya que la incidencia pudiera modificarse cuando el paciente presenta comorbilidades como lo refleja el estudio de Sattar et al, donde se reporta una incidencia de 1.3% en pacientes sólo con enfermedad tiroidea autoinmune y se eleva hasta el 2.3% si se consideran otros grupos como pacientes con DM1 o síndrome de Down concomitante.²³

Es importante mencionar que en el estudio publicado por Larriza et al, el método de escrutinio en estos pacientes fue a través de anticuerpos antiendomiso tipo IgA, que como ya se mencionó previamente puede tener una mayor variabilidad intraobservador, por lo que actualmente se prefiere la realización de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG, como prueba diagnóstica inicial, ya que tienen menor variabilidad.²²

Otro de los puntos a considerar es que a pesar de que el tiempo de diagnóstico fue similar tanto en nuestro estudio (11.4 años) como en el de Larizza (11.07 años), no se especifica en este último el

tiempo de evolución de la enfermedad de Graves-Basedow al momento de la detección de la enfermedad celiaca. En el estudio publicado por Ch'ng el cual estudio la incidencia de enfermedad celiaca en 115 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow, todos ellos pacientes adultos encontró una incidencia de 4.34%, llamando la atención que el tiempo de evolución de la enfermedad tiroidea al momento del diagnóstico de la enfermedad celiaca fue de 5.8 años, con rango de 3 hasta 26 años, a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio que fue de 4.4 años con un rango de 1 hasta 4 años; por lo que podríamos suponer que estos pacientes podrían presentar posteriormente la enfermedad.²⁴

Otro hallazgo importante de este estudio que deberá considerarse en nuestros pacientes fue lo reportado por Larizza et al, ya que en los 7 pacientes que resultaron positivos se realizó determinación del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y II para DQA1 y DQB1 encontrando en el 100% de los pacientes heterodímeros DQA1*0501, DQB1*02, y sólo en el 15.4% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune sin enfermedad celiaca. La presencia de estos haplotipos pudiera explicar el incremento de las enfermedades autoinmunes vistas en pacientes con enfermedad celiaca. Sin embargo no se han identificado los haplotipos más frecuentes en pacientes mexicanos con estas patologías, por lo que posiblemente pudieran ser distintos en nuestra población y ser esa una de las causas de la no asociación positiva de enfermedad celiaca en nuestro grupo de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.²²

En relación a las manifestaciones clínicas asociadas a enfermedad celiaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow, encontramos a diferencia de lo publicado con Larizza, que el 50% de nuestros pacientes tuvieron manifestaciones digestivas, a diferencia de su estudio que sólo el 14.3% las presentó y el resto 28.6% tuvieron manifestaciones extradigestivas a diferencia de nuestro estudio que ninguno de los pacientes las presentó.²²

En relación al estado nutricional es importante comentar que cada vez es menos frecuente la presentación clásica del niño con diarrea, distensión abdominal y falla para crecer, como lo demuestra

el estudio realizado por Reilly et al, en el que se estudiaron a 142 niños de 1.1 a 19 años, con enfermedad celíaca, se determinó su IMC al momento del diagnóstico y se encontró que sólo el 6.5% de los pacientes se encontraba por debajo del percentil 5, el 74.5% entre el percentil 5 – 85 y el 19% (21 pacientes) por arriba del percentil 85.²⁸ Esto coincide en cierta forma con lo encontrado en nuestro estudio ya que ninguno de los pacientes se encontró con desnutrición, el 50% se encontró con peso adecuado y el otro 50% con sobrepeso (30% sobrepeso, 20% obesidad). Lo anterior debe hacernos conscientes de que el cuadro clínico de la enfermedad celíaca ha cambiado y en los últimos años las manifestaciones extraintestinales se presentan más comúnmente tanto en niños como en adultos; por lo que la enfermedad celíaca debe ser considerada en pacientes sin evidencia de desnutrición; ya que los informes de sobrepeso y obesidad en adultos y niños con diagnóstico de enfermedad celíaca son cada vez más comunes.

Si consideramos el número neto de pacientes pediátricos con enfermedad de Graves-Basedow en los estudios publicados, (Larizza 22 pacientes, Sattar 15 pacientes); no hay mucha diferencia en relación al número de nuestra muestra sin embargo no se determinó ningún paciente con anticuerpos antitransglutamina IgA e IgG positivo, lo anterior pudiera explicarse porque ninguno de nuestros pacientes curso con comorbilidades autoinmunes asociadas, o bien porque los haplotipos de HLA sean diferentes en nuestra población ya que los estudios mencionados anteriormente fueron realizados en población italiana y estadounidense respectivamente.

A pesar de los resultados encontrados en nuestro estudio no existe duda acerca de la asociación entre enfermedad celíaca y enfermedad tiroidea autoinmune, esto se puede constatar en el estudio realizado por Elfström et al, el cual es el estudio longitudinal más grande hasta el momento realizado de 1964 a 2003; en el que se incluyeron 14021 individuos con un grupo control de 68068 individuos, cuyos resultados arrojaron una asociación positiva de enfermedad celíaca con hipotiroidismo

de un HR 4.4, con una mayor asociación en población pediátrica, cuando se realizó la asociación a la inversa se encontró un HR de 3.4.²⁹

Debido a que los sujetos con enfermedad celíaca tienen un riesgo elevado de complicaciones tales como osteoporosis y neoplasias (particularmente linfomas), ha sido recomendado que la detección de esta enfermedad sea parte de la rutina de investigación en los grupos considerados de riesgo como los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow estudiados en nuestra unidad es más baja que la reportada en otras series.

2.- El género predominante en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow en nuestro grupo al igual que la mayoría de enfermedades autoinmunes fue el sexo femenino, que coincide con lo reportado en la literatura.

3.- El estado nutricional en la mitad de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow se encuentra normal, y el resto entre obesidad y sobrepeso.

4.- El 50% de los pacientes muestra manifestaciones digestivas como dolor abdominal, distensión y constipación las cuales están asociadas a enfermedad celiaca.

5.- El tiempo de evolución de la enfermedad de Graves-Basedow desde el diagnóstico hasta la determinación de los anticuerpos anti-transglutaminasa fue de 52.8 meses \pm 33.08, posiblemente insuficiente para el desarrollo de la enfermedad celiaca.

6.- La enfermedad celiaca es una patología que debe considerarse en pacientes que se encuentran dentro de los grupos de riesgo conocidos, sobre todo en aquellos que presentan manifestaciones digestivas. Por lo que debe formar parte de los estudios a realizar de forma periódica en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nisha C. Celiac Disease. Current Concepts in Diagnosis and Treatment. J Clin Gastroenterol. 2006;40(1).
2. 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. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; (40): 1-19.
3. Husby S, Koletzko R, Shamir R, Korponay-Szabo M, Mearin L, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012;54: 136–160
4. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Soloojee N, Sy R, et al. The Diagnostic Accuracy of Serologic Tests for Celiac Disease: A Systematic Review. Gastroenterology 2005;128:S38–S46
5. Donaldson M, Firth SD, Wimpee H, Leiferman KM, Zone JJ, et al. Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase and Endomysial Antibody Levels in Pediatric Celiac Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2007;5:567–573
6. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. Am J Gastroenterol. 2001;96:126-131.

7. Fasano A, Berti I, G Ferarduzzi T. Prevalence of celiac disease in at risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-292.
8. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689–692.
9. Gomez JC, Selvaggio G, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2700–2704.
10. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, et al. Celiac Disease Could be a Frequent Disease in Mexico: Prevalence of Tissue Transglutaminase Antibody in Healthy Blood Donors. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:697–700
11. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:612–4.
12. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5495–8.
13. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1429–1434.

14. Rewers M, Liu E, Simmons J, et al. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33: 197–214.
15. Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, et al. High Prevalence of Celiac Disease in Mexican Mestizo Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:460–465.
16. López-Siguero JP, Moreno-Molina JA. Bocios. Deficiencias de yodo en: Ppombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3ra edición.pp: 570: 583.
17. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.
18. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D’Odorico A, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2008;41:116-21.
19. Ch’ng CL, Jones K, Kingham JG. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Medicine & Research* 2007; 5(3): 184-192
20. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Wintrob N,Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in PrepubertalChildren Compared with Pubertal and PostpubertalPatients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3678-82.
21. Weetman A: Graves’s Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1236-48.

22. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;139:738-40.
23. Sattar N, Lazare F, Kacer M, Aguayo-Figueroa L, Desikan V, et al. Celiac Disease in Children, Adolescents, and Young Adults with Autoimmune Thyroid Disease. *J Pediatr* 2011;158:272-5.
24. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol* 2005;62:303-6.
25. Metzger MH, Heier M, Mäki M, Bravi E, Schneider A, et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: The KORAMONICA Augsburg cohort study 1989–1998. *European Journal of Epidemiology*. 2006(21):359–365.
26. Rubio-Tapia A, Kyle R, Kaplan E, Johnson D, Page W, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology* 2009;137:88–93
27. Guerrerio A, Frischmeyer-Guerrero PA, Lederman H, Oliva-Hemker M. Recognizing Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases. *JPGN* 2010;51: 548–555
28. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, DeFelice AR, et al. Celiac Disease in Normal-weight and Overweight Children: Clinical Features and Growth Outcomes Following a Gluten-free Diet. *JPGN* 2011;53: 528–531.

29. Elfström P, Montgomery S, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of Thyroid Disease in Individuals with Celiac Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008(10):3915–3921.

Anexo 1.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Dic 2012	Ene 2013	Feb 2013	Mar 2013	Abril 2013	Mayo 2013	Jun 2013	Jul 2013	Agosto 2013
Anteproyecto	•								
Protocolo	•								
Presentación al Comité Local de Investigación	•	•							
Colección de datos		•	•	•	•	•	•		
Análisis de resultados							•	•	
Redacción de tesis									•

Anexo 2.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTUO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GGG C.M.N. "LA RAZA"
CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

Nombre del paciente _____

Numero de afiliación _____

De _____ años de edad. Domicilio _____

Representante legal Padre Madre... Abuelo.... Tio....Tutor...

Nombre del representante legal _____

Domicilio _____ Telefono _____

He sido informado por el (la) Doctor (a) _____ de los beneficios y riesgos a que todo paciente esta expuesto derivado de :

PANENDOSCOPIA CON TOMA DE BIOPSIAS
TOMA DE MUESTRAS SANGUINEAS

Que requiere mi paciente, debido a que se está realizando un protocolo titulado "PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW"; para el cual se requiere realizar tomas de sangre para búsqueda de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo IgA e IgG y de salir estos positivos los doctores están obligados a realizar estudio endoscópico del tubo digestivo superior con toma de biopsias duodenales para enviarse éstas a patología en búsqueda de hallazgos característicos de enfermedad celíaca, y de encontrarse ambos hallazgos positivos mi paciente recibirá atención y seguimiento para esta enfermedad ya que esta entidad se asocia a incremento en la mortalidad de los pacientes que la portan si no llevan un tratamiento adecuado. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se identificará a mi hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. De igual forma se me ha explicado que todo acto médico, diagnostico o terapéutico, sea quirúrgico o no, lleva implícito una serie de complicaciones, mayores o menores, a veces potencialmente serias, incluyendo riesgo de mortalidad o perdida de la función de un órgano y que pueden requerir tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en el procedimiento endoscopico Se encuentran: Sangrado del tubo digestivo, perforación, infecciones, reacción adversa a medicamentos anestésicos, anafilaxia, broncoespasmo.

Por lo que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el médico tratante me realizo todas las observaciones y aclaro todas las dudas que le he planteado.

También entiendo que en cualquier momento y sin otorgar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto

Por ello manifiesto que estoy satisfecho(a) con la información recibida y que comprendo el alcance de los riesgos del tratamiento o procedimiento.

CONSIENTO

En que se realicen los procedimientos de diagnostico y tratamiento que me fueron explicados y que me doy por enterado(a), en mi declaración, y autorizo al Instituto Mexicano del Seguro Social a realizar los procedimientos necesarios en caso de surgir una urgencia

Del mismo modo me reservo expresamente el derecho de revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el y/o los procedimientos objetos de este documento se lleven a cabo.

México, Distrito Federal, a los ____ días del mes de _____ de 20_____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO
TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OTORGA
EL CONSENTIMIENTO

Matricula _____ Identificación_____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

Identificación_____

Identificación_____

EN CASO DE QUE EL PACIENTE O SU REPRESENTANTE REVOQUE EL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en la fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento que se instituyo, doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad al médico tratante una mes que me ha explicado los alcances clínicos de la suspensión del acto mencionado

México Distrito Federal a los ____ días del mes de ____ del año 20__ a las _____-hs.

Nombre y Firma de quien revoca procedimiento

Nombre y firma del médico tratante

Se identifica con

Matricula

EN CASO DE QUE EL REPRESENTANTE LEGAL NIEGUE EL CONSENTIMIENTO

Niego la autorización para que se realicen los procedimientos de diagnostico y tratamiento que me fueron explicados, eximiendo de toda responsabilidad al médico tratante una vez que me ha explicado los alcances clínicos.

México, Distrito Federal a los _____ días del mes de _____ del año 20__ a las _____ hs.

Norma y firma del Medico Tratante
Se identifica con

Nombre y firma del representante legal
Se identifica con

ANEXO 3.

HOJA DE COLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO CORRELACION CLINICA DE LA HIPERPLASIA NODULAR LINFOIDE DE COLON EN UMAE HG DR. GGG. CMN "LA RAZA".

IDENTIFICACION

#	Nombre paciente	Afiliaación		
Género	F Evaluacion	F Nac	Edad	
Nombre de la madre				
Dirección				
Antecedentes familiares de atopias				
Antecedentes personales de atopias				

ANTROPOMETRIA BASAL

Peso (g)	Talla (cm)	P/T (Z)	P/E (Z)	T/E (Z)
IMC	IMC (pt)	Diagnóstico nutricional		

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones digestivas		
Constipación	Nausea/vómito	Distensión abdominal
Diarrea crónica	Dolor abdominal	
Manifestaciones extradigestivas		
Rinitis alérgica	Dermatitis atópica	Asma
Anemia		
Asintomático		

REPORTE DE LA PANENDOSCOPIA

Fecha de realización:
Diagnóstico:
Comentarios:

REPORTE HISTOLÓGICO

Fecha de realización:	Número de biopsia:
Diagnóstico:	
Número de eosinófilos:	
Comentarios:	