



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Descripción de las principales comorbilidades en pacientes con Enfermedad Celiaca atendidos en un centro de tercer nivel: Cálculo de riesgo cardiovascular acorde a *Framingham score*, prevalencia de neoplasias así como frecuencia de alteraciones en la densidad ósea

T E S I S

PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. GRETEL HAYDEE GALICIA HERNÁNDEZ

TUTOR

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



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.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	3
II.	MARCO TEÓRICO	4
III.	JUSTIFICACIÓN	8
IV.	PREGUNTA A RESPONDER	9
V.	HIPÓTESIS	10
VI.	OBJETIVOS	10
VII.	VARIABLES	11
VIII.	TIPO DE ESTUDIO	12
IX.	DEFINICIONES CONCEPTUALES	12
X.	MATERIAL Y MÉTODOS	14
XI.	RESULTADOS	16
XII.	DISCUSIÓN	24
XIII.	CONCLUSIONES	27
XIV.	ABREVIATURAS	29
XV.	REFERENCIAS	30
XVI.	ANEXOS	34

I. INTRODUCCIÓN

Desde 1970 la prevalencia global de la enfermedad celiaca (EC) en la población general se estimaba en 0.03% y era previamente considerada como una enfermedad de la infancia; estudios poblacionales recientes sugieren que se puede diagnosticar a cualquier edad, con una prevalencia actual estimada realizada en cohortes poblacionales de norte América y Europa del 0.05% hasta 3%¹, este incremento de la prevalencia no solo se debe a mejores métodos de diagnóstico, sino que también sugiere a la presencia de un factor ambiental desencadenante en un individuo genéticamente predispuesto. Estos desencadenantes pueden ser desde la alteración genética de cereales, cambios en el procesamiento industrial de panes, hasta la más reciente hipótesis sobre higiene y exposición a enfermedades^{1,2}.

En México existe poca información de la prevalencia de esta enfermedad en la población en general, sin embargo se ha reportado que el 0.5% de la población sana presenta títulos altos de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA y anticuerpos antiendomiso IgG; por lo tanto tomando en cuenta el último censo poblacional de nuestro país (119'729,273) se podría estimar que 60,000,00 estarían en riesgo de padecer EC. Un estudio piloto realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición mostró una prevalencia del 4% en 76 sujetos sin diagnóstico previo de EC, lo que recalca la importancia de su sospecha diagnóstica, ya que el hecho de permitir la libre evolución de la enfermedad sin intervención dietética (excluyendo el gluten de la dieta) se ha relacionado con incremento del riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, enfermedades por carencias nutricionales, e incluso mayor asociación de

neoplasias solo por hablar de algunas complicaciones. Diversos estudios han demostrado que estas comorbilidades se presentan inclusive en enfermos con EC con adecuada adherencia a la dieta libre de gluten, y por lo tanto representan una importante causa de morbi-mortalidad. Hasta la fecha, en México se desconoce la prevalencia de estas comorbilidades.

II. MARCO TEÓRICO

Como hemos mencionado antes, la afección clínica de este padecimiento no es exclusivamente del tracto gastrointestinal, ya que suele coexistir con enfermedades autoinmunes multisistémicas, las cuales incrementan la morbilidad y reducen sustancialmente la expectativa de vida de los pacientes. Un claro ejemplo de lo previo es la enfermedad ósea; donde más del 50% de los pacientes con enfermedad celíaca tienen pérdida de la densidad ósea detectada por densitometría (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), y hasta el 15% de los casos presentan osteoporosis³⁻⁵, incrementando con esto el riesgo a padecer fracturas por fragilidad hasta 3.5 a 7 veces en comparación con la población de la misma edad y género sin EC⁶; es por este motivo que este padecimiento se considera como riesgo alto e independiente para osteoporosis secundaria, y en vista de lo anterior, la *American Gastroenterological Association* recomienda realizar densitometría ósea a todos los pacientes a los que se le diagnostique EC, particularmente aquellos de presentación clínica clásica (malabsortiva), de igual manera la suplementación de calcio y vitamina D se hacen mandatorios durante el primer año de la dieta libre de gluten^{3,5}.

Bollard MJ, y cols⁶ demostraron la presencia de DXA normal en el 88-93% de 137 pacientes con diagnóstico de EC recomendando que este estudio no debería realizarse de rutina en este grupo de pacientes; otro estudio realizado en Brasil⁷ con 101 pacientes con diagnóstico de EC demostró la presencia de algún grado de disminución de la densidad ósea en el 69%, siendo predominante el diagnóstico de osteopenia y el principal factor asociado la edad del paciente⁶. Como pudimos ejemplificar con lo anterior, en la actualidad los resultados siguen siendo controversiales sobre este tema¹¹. En México no hay estudios respecto a este rubro.

La fisiopatología de la pérdida de la densidad ósea en la EC se centra en la malabsorción intestinal de calcio, así como la reducción en su ingesta debido a la intolerancia a la lactosa secundaria a la atrofia de vellosidades intestinales, y al aumento de su unión con ácidos grasos no absorbidos. Por otro lado la deficiencia de vitamina D la cual es muy común en la población mexicana, incrementa en este grupo de pacientes a pesar de no tener alteraciones en la expresión de los receptores de vitamina D; hipótesis recientes postulan la presencia de algún grado de asociación positiva entre la diferenciación-activación de osteoclastos y alteración de osteoblastos con la elevación continua de citocinas pro-inflamatorias visualizadas en pacientes con EC activa^{8,9}.

Por otro lado, es biológicamente factible que la EC se asocie con incremento de riesgo de enfermedad coronaria mediante múltiples vías, por una parte, los anticuerpos anti-Transglutaminasa son el principal auto-antígeno de la EC, los cuales se ha demostrado que

tienen el potencial para inhibir la angiogénesis, jugando de esta manera, un papel supresor importante en la formación de circulación colateral cardíaca^{12,13}.

La presencia de malabsorción de nutrientes que es característica en los primeros años tras el diagnóstico y secundario a la mala adherencia a la dieta libre de gluten, disminuye la concentración sérica de folatos y en contra parte, eleva las concentraciones de homocisteína; los cuales se encuentran implicados en la patología de la enfermedad aterosclerótica. En este punto también es fundamental el papel que juega la elevación continua de citocinas inflamatorias, las cuales ocasionan daño directo endotelial^{12,13}.

Respecto a las alteraciones estructurales cardíacas, en un estudio prospectivo se demostró la presencia de disfunción diastólica en pacientes con EC comparados con un grupo control¹⁴, de igual manera, Bayar y cols¹⁵ demostraron mediante ecocardiografía realizada en 81 pacientes con EC, aumento del índice de rigidez aórtica, el cual no mejoraba tras la dieta libre de gluten y normalización de las citocinas inflamatorias. Lo anterior muestra el importante daño estructural cardíaco que presentan los pacientes, el cual hasta el momento, al ser independiente del control de la EC mediante la dieta libre de gluten, sugiere algún otro tipo de desencadenante que aún no se ha dilucidado.

A pesar de estas teorías, los estudios observacionales que se han realizado, han documentado hallazgos inconsistentes sobre la asociación de la EC con el incremento del riesgo cardiovascular. Hiekkila K. y cols¹² en una revisión sistemática y meta análisis de 21 estudios

documentaron un riesgo relativo de padecer enfermedad cardiovascular de 1.05 (95% IC: 0.93, 1.19), mientras que comparado con la población general hay un incremento del 10% de riesgo para presentar angina o falla cardíaca¹³. Por otra parte y con resultados contradictorios, Stein AC y cols en una población americana de 258 pacientes con EC, describió un menor riesgo cardiovascular calculado por Framingham score (FS) comparado contra un grupo control, a pesar de que el 38% de los pacientes con EC padecía algún grado de sobrepeso, atribuyendo los autores a este resultado la ausencia de tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular comparado con la población sana de su misma edad y género. Confirmando esto, Emilsson y col¹⁶ demostraron que los pacientes con EC tienen un menor perfil de riesgo para enfermedad coronaria tales como ausencia de hipertensión, tabaquismo y bajo índice de masa corporal (IMC). Esto último en caso de corroborarse en más estudios, abre la posibilidad a que otros factores de riesgo cardiovascular fuera de los considerados tradicionales, se involucren en la patogenia de la disfunción endotelial. En México no existe suficiente información sobre la asociación que existe en pacientes con EC y el riesgo cardiovascular, así como la presencia de factores de riesgo para enfermedad arterioesclerótica en estos pacientes.

Respecto a incidencia de neoplasias, estudios poblacionales han encontrado una asociación clara entre EC y el incremento del riesgo de malignidades, siendo mayor este riesgo para linfomas (llegando a reportarse hasta 15 veces mayor con un HR 4.80) y cáncer gastrointestinal (HR 1.85) en especial orofaríngeo, adenocarcinoma de intestino delgado, cáncer colorectal y hepatocarcinoma²¹⁻²³, estableciéndose estos diagnósticos durante el primer año de evolución de EC²⁴. Un estudio sueco que contrasta con estos datos, y que sin duda es el que tiene la

cohorte de pacientes más grande con 12,000 enfermos celíacos durante un seguimiento aproximado de 30 años, documentó la presencia de cáncer en el 29% de la población estudiada estableciendo un ratio de incidencia estandarizado en 1.3 (95% IC 1.2-1.5), la principal malignidad fue linfoma (18%), y contrariamente, se observó un riesgo reducido para cáncer de mama²³. Se desconoce si hay un decremento de la incidencia de cáncer posterior a la dieta libre de gluten, sin embargo, en un estudio el riesgo para linfoma no Hodgkin persistió tras 5 años de adecuada adherencia a la dieta²¹⁻²⁴.

III. JUSTIFICACIÓN

Por lo anterior, en vista de la gran incidencia de la EC reportado a nivel mundial, así como la elevada morbilidad cardiovascular, ósea y su alta asociación con neoplasias, que originan una importante discapacidad y afectación subsecuente en la calidad de vida en este grupo de pacientes, los cuales la mayoría de las veces son laboralmente activos; y tomando en cuenta que en México no existe suficiente información sobre la asociación de estas comorbilidades en pacientes con EC, realizamos un análisis descriptivo entre la asociación que existe en pacientes celíacos atendidos en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México, con el riesgo cardiovascular calculado mediante el score de Framingham, la prevalencia de trastornos en la densidad ósea así como la presencia de neoplasias sólidas y hematológicas.

Consideramos este estudio de utilidad en nuestro medio pues hasta la fecha no hay análisis de estas asociaciones en una cohorte de pacientes mexicanos con EC, lo cual, contribuye a reforzar la importancia de un seguimiento estricto de las comorbilidades que puedan presentarse con el fin de disminuir el número de secuelas, discapacidad, mortalidad y el consumo de recursos intrahospitalarios derivados de éstas.

III. PREGUNTA A REPONDER

- ¿Cuál es el puntaje promedio de FS en una cohorte de pacientes mexicanos con diagnóstico de EC?
- ¿Existe alguna relación del puntaje de FS con los factores tradicionales considerados para presentar enfermedad coronaria?
- ¿Cuál es la frecuencia de trastornos de la densidad ósea en esta cohorte de pacientes?
- ¿Cuál es la prevalencia puntual de neoplasias sólidas y hematológicas en esta cohorte de pacientes?

V. HIPÓTESIS

Los pacientes mexicanos con diagnóstico de EC cuentan con un puntaje de FS bajo debido a que carecen de factores de riesgo para presentar enfermedad coronaria, la presencia de trastornos de la densidad ósea y neoplasias en general se encontrará elevada como lo reporta literatura extranjera.

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario

- Calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular acorde a FS y determinar la frecuencia de trastornos de la densidad ósea así como la presencia de neoplasias en pacientes mexicanos con diagnóstico de EC.

Objetivos secundarios

- Describir si las características de los pacientes con puntajes altos de FS
- Identificar si los pacientes con EC tienen un adecuado seguimiento con DXA
- Describir si hay carencias en niveles de vitamina D en los pacientes con EC

VII. VARIABLES

Variables dependientes	Tipo de variable
1. Framingham score	Continua
2. Trastornos de la densidad ósea	Categórica
3. Neoplasias	Categórica

Variables independientes	Tipo de Variable
1. Género	Categórica
2. Edad	Continua
3. Tiempo de evolución de EC	Continua
4. IMC	Continua
5. Presión sistólica de última consulta	Continua
6. Diabetes Mellitus (DM)	Categórica
7. Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Categórica
8. Dislipidemia	Categórica
9. Enfermedades autoinmunes	Categórica
10. Tabaquismo	Categórica
11. Índice tabáquico	Continua
12. Valor de DXA	Continua
13. Consumo de estatinas	Categórica

14. Consumo de antihipertensivos	Categórica
15. Consumo de Ácido acetil salicílico (AAS)	Categórica
16. Niveles de Vitamina D	Continua
17. Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Continua
18. Colesterol Total	Continua
19. Presencia de enfermedad cardiovascular	Categórica

VIII. TIPO DE ESTUDIO

- Retrolectivo, observacional y descriptivo.

IX. DEFINICIONES CONCEPTUALES

1. Enfermedad Celiaca

Enteropatía autoinmune que posterior a la exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos ocurre una intensa reacción inflamatoria a la par del desarrollo de atrofia intestinal.

2. Riesgo Cardiovascular acorde a Framingham score

Método validado para cálculo de riesgo cardiovascular estimado a 10 años, aplica los factores de riesgo tradicionales, en los que se incluyen género, edad, presión arterial sistólica, IMC, diabetes y uso de tabaco.

3. Índice Tabáquico

Muestra un índice de consumo de paquetes de cigarrillo por año, designa una unidad de medida que permite valorar el consumo de tabaco de una persona.

4. Densidad ósea normal

La densidad ósea está dentro de 1 DE (Valor T score +1 ó -1) del promedio para un adulto joven en una DXA.

5. Osteoporosis

La densidad ósea está 2.5 DE o más por debajo del promedio para un adulto joven (Valor de T score -2.5 SD o más baja) en una DXA.

6. Osteopenia

La densidad ósea está entre 1 y 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven (Valor de T score -1 a -2.5 SD) en una DXA.

7. Insuficiencia de vitamina D

Valores absolutos de vitamina D <30ng/dL

X. MATERIALES Y MÉTODOS

X. a. Selección de casos

Los expedientes de los pacientes que se eligieron para este análisis fueron aquéllos que son atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la clínica de Páncreas del departamento de Gastroenterología. La identificación de los pacientes se realizó con base en el código diagnóstico de Enfermedad Celiaca, décima versión (CIE-10); y finalmente se realizó una selección con los siguientes:

- **Criterios de inclusión**
 - Hombres y mujeres, mayores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
 - Pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca, con confirmación de la misma mediante historia de trastornos gastrointestinales asociado a alteraciones histológicas compatibles con la enfermedad en base a la clasificación Marsh, presencia de anticuerpos específicos para esta enfermedad (Ac anti transglutaminasa IgA ó Acs anti gliadina IgG, acs anti endomisio).
 - Pacientes con expediente clínico completo

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con diagnóstico de intolerancia al gluten no Celiaca
- Pacientes con probable enfermedad celiaca aún no confirmada
- Expediente clínico con información incompleta

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, y medianas con rangos de intercuartiles (RIQ) para comparar las variables cuantitativas se empleó Chi2 o Prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas se utilizó T de student o prueba U de Mann-Whitney.

Calculamos OR para evaluar la asociación entre variables categóricas en pacientes con riesgo cardiovascular >10%, el análisis estadístico se hizo mediante el paquete estadístico SPSS v 21, considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

XI. RESULTADOS

A) Características basales de la población.

Se revisaron un total de 51 expedientes, con diagnóstico confirmado de enfermedad celiaca, de los cuales se incluyeron para el análisis 49 expedientes y se excluyeron un total de 2 expedientes, todos ellos por información incompleta en el expediente.

Las características generales de la población estudiada pueden observarse en la tabla 1, cabe destacar que el 75.5% de la población estudiada es de género femenino y 24.5% del género masculino, la edad promedio actual es de 61 años (49-75 años), mientras que el tiempo promedio de evolución de la enfermedad es de 10 años (6-14 años).

Tabla 1. Características generales de la población

	n= 49	% o rango
Género		
Femenino	37	75.5
Masculino	12	24.5
Edad	61	49-75
IMC	22.3	20.8-24.3
Años de evolución de EC	10	6-14
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	5	10.2
Hipertensión arterial	9	18.4
Dislipidemia	8	16.3
Autoinmune	18	36.7
Tabaquismo	14	28.6
Índice tabáquico	4.3	1-12.4

B) Descripción de riesgo de enfermedad cardiovascular acorde a Framingham Score

En este rubro del análisis, cabe destacar las principales comorbilidades que presentan los pacientes, siendo la presencia de hipertensión arterial sistémica y dislipidemia las más frecuentes (18.4% y 16.3% respectivamente); mientras que el 28.6% de la población tiene historia de tabaquismo con un índice tabáquico promedio de 4.3 paquetes/año, y un promedio de 23.30 años de consumo (4-63 años).

En la tabla 2 se puede ver la presencia del consumo de estatinas, medicamentos antihipertensivos y ácido acetil salicílico, así como valores promedio de presión arterial sistólica y niveles promedio de colesterol/HDL séricos en los pacientes.

Tabla 2. Medicamentos y parámetros empleados para cálculo de Framingham

	n=49	% o Rango
Estatinas	3	6.3
Anti-Hipertensivo	8	16.7
Aspirina	6	12.5
Presion Sistolica	119	110-124
Colesterol Total	172	131-190
HDL	42	36-54

En la tabla 3, puede observarse los diferentes diagnósticos cardiológicos que se documentaron en esta población, destacando que solo el 4.08% de los pacientes tiene diagnóstico de cardiopatía isquémica y uno de ellos enfermedad isquémica trivascular, estos diagnósticos

fueron corroborados mediante gamagrama de perfusión miocárdica en el primero y angiografía de coronarias en el segundo.

Tabla 3. Diagnósticos cardiovasculares

	n=49	% o rango
Enfermedad Cardiovascular		
Aterosclerosis aórtica	2	4.08
ICC sistólica	2	4.08
IAM en cara inferior	1	2.04
Cardiopatía hipertensiva	1	2.04
Cardiopatía isquémica trivascular	1	2.04

Respecto al Framingham Score calculado, como se puede ver en la tabla 4, este resulta ser mayor pacientes de género masculino en comparación con el obtenido en el género femenino, con un promedio del primer grupo de 33.2 vs 21.5 ($p=0.01$) respectivamente. Dentro de las variables que se incluyen en el cálculo de este puntaje de riesgo cardiovascular, es de llamar la atención que solo el tabaquismo es significativamente más prevalente en varones comparándolo con el género femenino (50% vs 18.9%, $p=0.03$).

Tabla 4. Framingham Score y sus variables

	Femenino n=37 (%)	Masculino n=12 (%)	p
Edad	61 ±16	62 ±13	0.9*
Presión Sistólica	115 ±12	116 ±13	0.9*
Colesterol total	167 ±47	157 ±31	0.4*
HDL	44 ±15	40 ±11	0.4*
Diabetes	4 (10.8)	1 (8.3)	0.7**
Hipertensión sistólica	8 (21.6)	1 (8.3)	0.2**
Tabaquismo	7 (18.9)	6 (50)	0.03**
Framingham	21.5	33.2	0.01***

*t student; **X²; ***U Mann Whitney

Como se ejemplifica en la tabla 5, la asociación entre la presencia de un riesgo cardiovascular intermedio-alto (es decir >10% en los siguientes 10 años) es mayor a medida que incrementa el valor numérico de la presión arterial sistólica ($p=0.003$) y los años de tabaquismo, siendo en promedio para este grupo de $11.9 \text{ años} \pm 20$ ($p=0.04$).

Tabla 5. Asociación de riesgo cardiovascular bajo o intermedio-alto con diversos factores

	Riesgo CV <10% a 10 años	Riesgo CV >10% a 10 años	p
n	32 (19.2%)	17 (35.7%)	
Edad	55 \pm 14	73 años \pm 10	0.079*
IMC	22.9 \pm 5.1	23.7 \pm 5	0.62*
TAS	112 \pm 11	122 \pm 12	0.003*
IT	4.1 \pm 4	8.4 \pm 6.2	0.15*
Años de tabaquismo	3.2 \pm 8	11.9 \pm 20	0.04*
Colesterol total	156 \pm 43	180 \pm 41	0.06*
HDL	44 \pm 16	42 \pm 10	0.62*
Género			
Femenino	27 (84.4%)	10 (58.8%)	0.04**
Masculino	5 (15.6%)	7 (41.2%)	
DM2	2 (40%)	3 (60%)	0.21**
HAS	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0.02**
DLP	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0.85**
Tabaquismo	7 (50%)	7 (50%)	0.15**
Uso de antihipertensivos	1 (3.1%)	7 (41.2)	0.001**
Uso de estatinas	1 (3.1%)	2 (11.8%)	0.23**
Uso de AAS	3 (9.4%)	3 (17.6)	0.40**
Pba T student *, Prueba de Chi 2**			

Por otro lado, acorde a la tabla 6, existe una asociación significativa entre la presencia de hipertensión arterial sistémica y por ende el uso de anti hipertensivos con el riesgo cardiovascular intermedio-alto acorde a Framingham Score ($p= 0.02$ y 0.001 respectivamente). No hubo una relación estadísticamente significativa entre la edad, el IMC, el IT, la presencia de DM2 o dislipidemia con incremento del riesgo cardiovascular a 10 años.

Tabla 6. Estimación de riesgo por factores asociados para pacientes con RCV >10% a 10 años

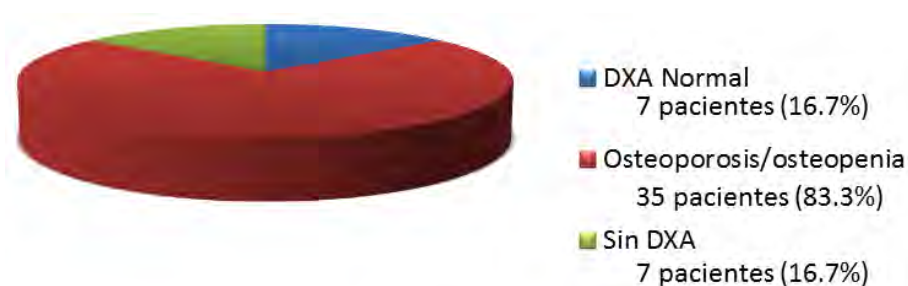
Masculino	OR 2.63 (IC 95%: 0.98-7.6)
DM2	OR 2.82 (IC 95%: 0.52-15.29)
HAS	OR 3.76 (IC 95%: 1.07-13.20)
DLP	OR 1.12 (IC 95%: 0.30-4.16)
Tabaquismo	OR 1.88 (IC 95%: 0.79-4.47)

C) Descripción sobre presencia de alteraciones en densidad ósea

En este apartado, el 85.71% de esta población (42 de 49 pacientes analizados) tiene disponible una densitometría ósea en los años de seguimiento de su enfermedad, de las cuales, el 16.7% tiene un resultado de T score >-1 en mediciones de columna y cadera.

Los pacientes que tienen algún grado de disminución de densidad ósea, corresponden al 83.3% de la población estudiada (35 pacientes), de los cuales se puede ver en la gráfica de barras la información disponible de estos pacientes.

Grafica 1. Pacientes con DXA normal, con DXA que reportó osteoporosis/osteopenia o sin DXA



De factores asociados estudiados, como se puede ver en la tabla 7, el género femenino (29 pacientes correspondientes al 82.9%) mostró un OR de 1.16 (IC 95% 0.70-1.89) de padecer algún grado de disminución de la densidad ósea, sin embargo, al comparar el riesgo con la población masculina, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 7. El género como factor asociado a disminución de densidad ósea

	Osteoporosis/Osteopenia	Normal	p	OR
n	35	7	0.402	1.16 (IC 95% 0.70-1.89)
Femenino	29 (82.9%)	5 (71.4%)		
Masculino	6 (17.1%)	2 (28.6%)		

Entre las comorbilidades que presentaron los pacientes, no se relacionó la presencia de DM2 o dislipidemia con padecer algún grado de trastorno de la densidad ósea. De los 35 pacientes con presencia de osteoporosis, 9 de ellos (25.7%) tienen consumo de tabaco, sin embargo su presencia no alcanzó significancia estadística para condicionar algún trastorno de la densidad ósea ($p=0.10$). La presencia de Hipertensión arterial sistémica confiere un riesgo con una OR de 1.40 (IC 95%: 0.20-9.66).

Desglosando la información obtenida, de todas las DXA disponibles con T score <-1 , en total existe la presencia de 18 casos con presencia de osteoporosis en columna, lo que corresponde a un 42.9% de las DXA con algún grado de disminución de la densidad ósea, con un T score promedio de -3.43 (-2.5 a -4.7); respecto a la presencia de osteoporosis en cadera, esta se vio

en 15 pacientes correspondiendo al 42.9% de las DXA con algún grado de disminución de la densidad ósea, con un promedio de T score de -2.95 (-2.5 a -3.8).

Con respecto a la presencia de osteopenia tanto en DXA de cadera como en columna, esta se vio en 14 de las DXA de columna (33.3%) que mostraron algún grado de disminución de la densidad ósea con T score promedio -1.47 (-1 a -2.4), mientras que esta misma alteración se vio en 18 DXA de cadera (42.9%) con T score promedio de -1.80 (-1 a -2.4).

Respecto a la valoración de deficiencia de vitamina D el 42.8% de los pacientes carece de alguna medición a lo largo de su seguimiento (21 pacientes), dentro de los cuales el 41.17% de los pacientes tiene algún grado de pérdida de densidad ósea documentada por DXA.

De los 28 pacientes (57.14%) con mediciones de 25-OH vitamina D disponibles, se documentó la presencia de insuficiencia vitamínica (valores < 30ng/dL) en el 71.4% de los casos (20 pacientes). Comparando con los pacientes que tienen osteoporosis u osteopenia y mediciones de 25-OH vitamina D disponibles, el 66.7% (14 pacientes) tiene concentraciones consideradas como insuficientes. Encontrando un riesgo de asociación de OR 1 (IC 95% 0.42-2.35).

Por último cabe destacar que de 35 pacientes con osteoporosis 13 (37.1%) tienen algún riesgo cardiovascular >10% (intermedio a alto) a 10 años, 22 pacientes tienen riesgo <10% a 10 años (62.9%) con una $p=0.23$ y un OR 2.6 (IC 95%: 0.403-16.78). Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de presentar riesgo cardiovascular >10% en los siguientes 10 años.

D) Presencia de neoplasias y lesiones premalignas

La prevalencia total de malignidad ocurrió en 6 de 49 pacientes correspondiendo al 12% de nuestra población estudiada. De estos, se presentó un caso de linfoma folicular (2%); y el resto neoplasias solidas como se puede ver en la tabla 8.

Tabla 8. Neoplasias sólidas reportadas

Neoplasias sólidas	n	%
Carcinoma epidermoide	1	2
Cáncer tiroides	1	2
Cáncer renal	1	2
Cáncer de mama	1	2
TNE páncreas	1	2

TNE: Tumor neuroendócrino

Se encontraron lesiones premalignas en el 8% de los casos (4 de 49 pacientes), siendo dos adenomas tubulares en colon (4%), queratosis actínica (2%) y un caso de metaplasia intestinal incompleta gástrica no asociada a H. pylori (2%). No se ha presentado mortalidad por etiología neoplásica en nuestra cohorte de pacientes.

XII. DISCUSIÓN

La EC representa una enteropatía inmune crónica que afecta al intestino delgado, y que ocurren en individuos genéticamente predispuestos en respuesta a la exposición al gluten, con la consiguiente atrofia de las vellosidades intestinales y malabsorción de nutrientes. Su prevalencia varía acorde a estudios, en México se ha calculado en un 4.1%.

La mayoría de los estudios poblacionales han reportado que los pacientes con EC tienen un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares comparado con población normal, e incluso que la mayor parte de decesos en este grupo de enfermos corresponden a causas cardiovasculares¹⁷⁻¹⁹, todos estos resultados son extraídos de estudios realizados en población americana y europea.

En este estudio descriptivo, realizado en una cohorte de 49 pacientes mexicanos con tiempo de evolución promedio de 10 años de EC (6-14 años), muestra que una gran proporción de afectados pertenece al género femenino (75.5%) con una edad promedio de 60 años cumplidos hasta la actualidad (49-75 años), no es tan frecuente la presencia de diabetes mellitus o dislipidemia en estos pacientes, en comparación con la frecuencia de hipertensión arterial sistémica, la cual resultó ser de 18.4%.

Otros factores clásicos descritos que confieren riesgo cardiovascular en la población general, como la presencia de obesidad, no se vio presente en la población de este estudio, ya que el

IMC promedio es de 22.3 (20.8-24.3), sin embargo llama la atención la presencia de tabaquismo activo hasta en el 28.6% de los pacientes atendidos en nuestra institución, a diferencia de otras series en población americana donde el consumo de esta toxicomanía en EC suele describirse en menos del 8% de los pacientes con EC²⁰, resulta aún más alarmante que el tiempo promedio de consumo de nuestros pacientes es de 21.7 años (1 año -63 años).

El score de Framingham muestra el riesgo estimado para padecer enfermedad coronaria durante un período de 10 años, es un método validado que aplica los factores de riesgo tradicionales, en los que se incluyen género, edad, presión arterial sistólica, IMC, diabetes, y uso de tabaco.

El promedio calculado de puntaje de Framingham en esta población resulta ser de 21.5 para el género femenino y 33.2 para el masculino, al ser teóricamente este padecimiento un riesgo adicional para enfermedad coronaria, dividimos los grupos que presentaron un riesgo <10% de padecer un evento coronario a lo largo de 10 años, comparándolos con aquellos que tienen un riesgo estimado de >10%, dentro de los factores que mostraron alguna asociación destacó el género masculino y el consumo de tabaco especialmente si este es mayor o igual a 12 años; así como la presencia de HAS. No encontramos asociación con la presencia de diabetes mellitus o dislipidemia, edad o IMC.

Por otro lado, respecto a la frecuencia de enfermedad ósea, es importante mencionar que solo el 85.71% de esta población (42 de 49 pacientes analizados) tiene disponible una densitometría

ósea en los años de seguimiento de su enfermedad, de los cuales solo el 16.7% tiene un resultado normal (T score >-1) en mediciones de columna y cadera.

Es relevante mencionar que la presencia de algún grado de disminución de la densidad ósea (ya sea osteoporosis u osteopenia) estuvo presente en el 83.3% de la población con DXA disponible (12 con presencia únicamente de osteopenia sin osteoporosis, y 22 con osteoporosis sin presencia de osteopenia), por lo que asumimos, que el 16.7% de la población a la que aún no se ha realizado DXA debe tener un porcentaje elevado de pacientes con disminución de la densidad ósea.

No pudo obtenerse una asociación significativa respecto al género con la presencia o ausencia de tener un resultado anormal de la DXA pues la población masculina que cuenta con dicho estudio sólo representa el 20% de esta cohorte. Por otro lado no se vio asociación significativa con la edad de los pacientes, el consumo de tabaco o la presencia de otras comorbilidades.

Es conocida la importante asociación de deficiencia de vitamina D con el agravamiento de osteoporosis y osteopenia en pacientes con trastornos de malabsorción, por lo que resulta relevante mencionar que el 42.8% de los pacientes con EC, carece de alguna medición de niveles séricos de 25-OH vitamina D a lo largo de su seguimiento, y de estos pacientes en el 41.17% se documentó algún grado de pérdida de densidad ósea mediante DXA.

La frecuencia de insuficiencia de vitamina D (es decir, valores <30ng/dL) en los pacientes con mediciones disponibles, es tan alta como el 71.4%, mientras que los pacientes con resultados anormales de DXA, el 66.7% coexiste con niveles bajos de vitamina D, mediante el riesgo de asociación calculado en este estudio podemos decir que por cada uno de los pacientes que tienen insuficiencia de Vitamina D hay un paciente con osteoporosis.

Respecto a la frecuencia de neoplasias, pudimos observar que la prevalencia de neoplasias fue de 12%, siendo notablemente menor acorde a lo reportado en la literatura en pacientes con EC, sólo se presentó un caso de linfoma confirmando una prevalencia del 2% en nuestra población. Las lesiones pre-malignas fueron de origen gastrointestinal en el 75% de las veces (3 de 4 casos), hasta el cierre de este estudio no se reportó ningún caso de mortalidad por malignidad.

XIII. CONCLUSIONES

Este estudio demuestra la presencia un riesgo cardiovascular incrementado evaluado por Framingham Score en pacientes con diagnóstico de EC, recalca la importancia del control de factores de riesgo cardiovasculares potencialmente modificables como el tabaquismo, el cual a pesar del seguimiento médico y nutricional en el que se encuentran estos pacientes, resulta ser elevado en comparación con estudios realizados en Norteamérica.

De igual manera el seguimiento debe incluir la realización de DXA y mediciones séricas de vitamina D por la alta asociación de osteoporosis-osteopenia que se presentó en esta cohorte, cabe destacar que aún en un centro de tercer nivel, como hemos demostrado, existen pacientes que no cuentan con un seguimiento adecuado respecto a estudios sobre densidad ósea, lo que sugiere que debe incrementarse la vigilancia en los programas de prevención durante el seguimiento de estos enfermos. En esta cohorte de 49 pacientes con EC, se pudo observar una baja prevalencia de neoplasias a lo largo de 10 años de seguimiento, sin documentarse hasta el término de este estudio algún caso de mortalidad por cáncer.

XIV. ABREVIATURAS

EC	Enfermedad Celiaca
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
FS	Framingham score
IMC	Índice de masa corporal
DM	Diabetes Mellitus
DE	Desviación estándar
HAS	Hipertensión arterial sistémica
PS	Presión arterial sistólica
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IT	Índice Tabáquico
DLP	Dislipidemia
IQR	<i>Interquartile range</i> , rango intercuartilar
RCV	Riesgo cardiovascular

XVII. REFERENCIAS

1. Scanlon SA, Murray JA. Update on celiac disease –etiology, differential diagnosis, targets, and management advances. *Clinical and experimental Gastroenterology* (2004) 4: 297-311

Choung RS, Larson SA, Khaleghi S y cols. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology*. 2017 Mar; 152(4):830-839.e5.

2. Rubio TA, Murray JA, Classification and management of Refractory Celiac disease. *Gut* (2011) 4-59: 547-557.

3. Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. Internal Clinical Guidelines Team UK. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep; 52(3):176-9.

4. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and celiac disease. *N Z Med J* 2016, 29: 129(1429): 40-44

5. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: Pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015 September; 173(3): 131–151.

6. Bollard MJ, Grey A, Rowbotham DS. Outcomes of bone density measurements un coeliac disease. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* .2015; 82(4):308-12

7 Silva JT, Nisihara RM, Kotze LR y cols. Low bone mineral density in Brazilian patients at diagnosis of celiac disease. *Arq Gastroenterol* (2015) 52; 3: 176-179.

8 Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G, Pozzoli E, Bianchi P. Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* 1995, 90(11):2025-28.

9 Moreno ML, Crusius JB, Cherňavsky A, Sugai E, Sambuelli A, Vazquez H, et al. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease. *Immunogenetics.* 2005; 57(8):618-20.

10 Kázmierczak IK, Szymczak A, Lykowska.Szuber L, y cols. *Adv Clin Exp Med* 2016 25,1, 185-190

11 Hoffmanová I, Sánchez D, Džupa V. Bone and Joint Involvement in Celiac Disease. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2015; 82(4):308-12.

12 Heikkila K, Koskinen OA, Agarwal A y Cols. Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2015) 25, 816-831

13. Emilsson L, Lebwohl B, Sundström J y Cols. Cardiovascular disease in patients with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 47 (2015) 847-852.

14 Akin FE, Sari C1, Ozer-Sari S y cols. The evaluation of left ventricular functions with tissue doppler echocardiography in adults with celiac disease. Saudi J Gastroenterol. 2016 Mar-Apr; 22(2):116-21

15 Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş y cols. Assessment of Aortic Elasticity in Patients with Celiac Disease. Korean Circ J. 2016 Mar; 46(2):239-45

16 Emilsson L, Carlsson R, Holmavist M y cols. The characterization and risk factors of ischemic heart disease in patients with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013 May; 37(9):905-14.

17 Ludvigsson JF, de Faire U, Ekbom A, Montgomery SM. Vascular disease in a population-based cohort of individuals hospitalized with coeliac disease. Heart 2007; 93:1111-5.

18 Wei L, Spiers E, Reynolds N, Walsh S, Fahey T, MacDonald TM. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 27:514-9.

19 Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. Arch Intern Med 2003; 163:1566-72.

20 Adam C, Chuanhong L, Shirley P. Obesity and Cardiovascular Risk in Adults with Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2016 Aug; 50(7):545-50.

21 Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, y cols. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115:191.

22 Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:769.

23 Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, y cols. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:730.

24 West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329:716.

XVIII. ANEXOS

Lista de tablas y gráficas

Numero	Titulo	Página
TABLA 1	Características generales de la población	16
TABLA 2	Medicamentos y parámetros empleados para cálculo de Framingham score	17
TABLA 3	Diagnósticos cardiovasculares	18
TABLA 4	Framingham score y sus variables	18
TABLA 5	Asociación del riesgo cardiovascular bajo o intermedio-alto con diversos factores	19
TABLA 6	Estimación de riesgo por factores asociados para pacientes con RCV >10% a 10 años	20
GRÁFICA 1	Pacientes con DXA normal, con DXA que reportó osteoporosis/osteopenia o sin DXA	20
TABLA 7	El género como factor asociado a disminución de densidad ósea	21
TABLA 8	Neoplasias sólidas reportadas	23