UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA

HOSPITAL MILITAR DR.: "CARLOS ARVELO"

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA MUCOSA DUODENAL EN PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA ENFERMEDAD CELÍACA

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología

Autores:

Bournigal Tejada Jan Emile

Tutor: Sylvia Benítez

Caracas, octubre 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECONOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 31/10/2017

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, ***JAN EMILE BOURNIGAL TEJADA,*** *autor del trabajo o tesis:* ***"HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA MUCOSA DUODENAL EN PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA ENFERMEDAD CELÍACA",*** *Presentado para optar: El título de* ***ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA.***

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

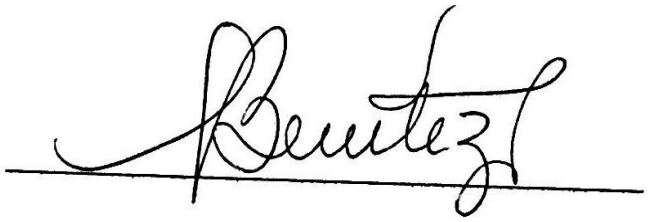
✓	*Si autorizo*
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma del autor:

N° de pasaporte: RP-0435594
e mail: jan_bournigal@hotmail.com

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Sylvia Benítez

Tutor



Guillermo Pérez

Director del Curso de Gastroenterología



Sylvia Benítez

Coordinador Docente del Curso de Post grado

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MÉTODOS	27
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	32
REFERENCIAS	36
ANEXOS	39

RESUMEN

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA MUCOSA DUODENAL EN PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA ENFERMEDAD CELÍACA

Bournigal Tejada Jan Emile. PP-0435594. Sexo: Masculino. E-mail: jan_bournigal@hotmail.comTelf: 0424-2869635. Programa de Especialización en Gastroenterología.

Tutor: Sylvia Benítez. C.I: V- 6.142.290. Sexo: Femenino, E-mail: sylviabenitez@gmail.comTelf.0414-1110595. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Gastroenterología.

RESUMEN:

Objetivo: Analizar los hallazgos endoscópicos y características histológicas de la mucosa duodenal en pacientes con presencia de anticuerpos específicos para Enfermedad Celíaca (EC). **Método:** Estudio descriptivo, prospectivo, transversal y unicéntrico. Muestra estuvo conformada por 12 pacientes con anticuerpos específicos para enfermedad celíaca, atendidos en el Departamento de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" en el período octubre – diciembre 2016. **Resultados:** Marcadores serológicos específicos para EC: antitransglutaminasa IgA e IgG, con positividad de 75 % y 50 %. Marcadores endoscópicos presentes en 75% de las duodenoscopias: pliegues disminuidos (33,3 %), pliegues festoneados (25 %) y bulbo nodular (16,7 %). Mucosa duodenal endoscópica normal en 25 %. Los hallazgos histológicos cónsonos con EC se observaron en 58.3 %: MO 3a 25 % y MO 2 33,3 %. Al analizar ausencia de marcadores endoscópicos y relacionarlos con los hallazgos histológicos, la endoscopia digestiva superior como herramienta diagnóstica; muestra sensibilidad del 100% ($p < 0,05$). **Conclusión:** La positividad de anti-TG de tipo IgA, es altamente sugestivo de EC. La ausencia de marcadores endoscópicos cónsonos de EC en duodenoscopia, sugiere la normalidad de la mucosa duodenal, mientras que su presencia sugiere inminentemente la toma de biopsia duodenal.

PALABRA CLAVE: Enfermedad celíaca, marcadores serológicos, marcadores endoscópicos, clasificación de Marsh-Oberhuber.

ENDOSCOPIC FINDINGS AND HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DUODENAL MUCOSA IN PATIENTS WITH PRESENCE OF ANTIBODIES SPECIFIC TO CELIAC DISEASE

ABSTRACT:

Objective: To analyze the endoscopic findings and histological characteristics of the duodenal mucosa in patients with specific antibodies to Celiac Disease (CD). Method: A descriptive, prospective, transversal and unicentric study. Sample was made up of 12 patients with specific antibodies for celiac disease, attended in the Gastroenterology Department of Military Hospital "Dr. Carlos Arvelo", in the period October – December 2016. Results: Serological markers specific for EC: IgA and IgG antitransglutaminase, with 75% and 50% positivity. Endoscopic markers present in 75% of duodenoscopies: decreased folds (33.3%), scalloped folds (25%) and nodular bulb (16.7%). Normal endoscopic duodenal mucosa in 25%. The histological findings with CD were observed in 58.3%: MO 3A 25% and MO 2 33.3%. When analyzing the absence of endoscopic markers and correlating them with the histological findings, the upper digestive endoscopy as a diagnostic tool; Shows sensitivity of 100% ($p < 0.05$). Conclusion: The positivity of antitransglutaminase IgA type is highly suggestive of CD. The absence of endoscopic CE markers in duodenoscopy suggests normal duodenal mucosa, while its presence imminently suggests duodenal biopsy.

KEYWORD: celiac disease, serological markers, endoscopic markers, Marsh-Oberhuber classification.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) se define como una enfermedad sistémica, mediada por el sistema inmunológico y precipitada por el contacto de la mucosa intestinal con el gluten y otras prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles. El trastorno se caracteriza por una combinación variable de síntomas y signos dependientes de la ingesta de gluten, anticuerpos específicos: antitransglutaminasa-2 (TTG-IgG e IgA), antiendomisio (EMA) y antipéptidos de la gliadinadeamidada (DGP-IgG e IgA); presencia de los haplotipos DQ2 y/o DQ8 del sistema HLA y diversos grados de enteropatía [(1)].

Originalmente, se pensaba que aparecía sólo raramente en la infancia, por el contrario, se conoce actualmente como una enfermedad relativamente frecuente que se puede diagnosticar a cualquier edad. Hasta un 20% de pacientes se diagnostican por encima de los 60 años [(2)].

A través de estudios sero-epidemiológicos realizados en diversos países europeos y en Estados Unidos, se estima que la prevalencia actual de la EC está situada alrededor del 1% de la población y que puede haber por cada caso diagnosticado entre 5 a 15 casos no diagnosticados; sin embargo; se observa una tendencia a un mayor número de diagnósticos en las últimas décadas, debido no sólo a un mejor conocimiento de la enfermedad y a un mayor índice de sospecha, sino también a la disponibilidad de mejores marcadores serológicos, a una mayor disponibilidad de equipos de endoscopias digestivas en los centros de atención médica, mejor capacitación de los especialistas y más recientemente el mejoramiento de la calidad diagnostica endoscópica con la introducción de equipos de mayor resolución y magnificación de las imágenes [(2)].

Por otro lado el estudio histológico de las muestras de biopsias duodenales, pueden demostrar la lesión intestinal que se caracteriza por aumento de linfocitos en el epitelio y lámina propia, pérdida de vellosidades, apoptosis de enterocitos y remodelación de la mucosa [(1)].

Estos hallazgos histológicos pueden producir alteraciones en la mucosa duodenal que pueden ser observados por el gastroenterólogo durante la evaluación endoscópica, lo que permitiría la toma de biopsias dirigidas en caso de ser detectados por el explorador [(3)].

Planteamiento y delimitación del problema

Los pacientes con evidencia clínica y/o histológica de EC han aumentado las tasas de mortalidad estandarizadas que van desde 1,3 a 2,5 respecto a la población general. Estudios en pacientes con marcadores serológicos específicos para EC positivos, han mostrado mayor aumento de comorbilidades como osteoporosis e hipotiroidismo y un aumento hasta de 4 veces de riesgo de mortalidad asociada a enfermedad maligna hematológica; que los pacientes serológicamente negativos [(4)].

Un diagnóstico a tiempo de EC es importante, no sólo para mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino también, para reducir el riesgo de malignidad y evitar la morbilidad y muerte prematura [(4)].

El desarrollo de las pruebas serológicas ha sido uno de los mayores avances en el diagnóstico de EC; por su elevada sensibilidad y especificidad. El TGA-IgA es el test de primera elección para el diagnóstico de EC según las guías actuales del American College of Gastroenterology, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 98%. Por lo que en base a su alta sensibilidad, menores costos y facilidad de interpretación, se sugiere como prueba de cribado los anticuerpos anti TG. Sin embargo, por el déficit de inmunoglobulina A que se describe en el 2-3% de los pacientes con EC, se recomienda realizar TGA-IgG. [(5)]. No obstante, es necesaria la realización de endoscopia con biopsia de intestino delgado para el diagnóstico de EC [(3,4)].

Se describen características endoscópicas en la mucosa duodenal, sugestivas de atrofia vellositaria, que incluyen: disminución de los pliegues, festoneado, patrón en mosaico, fisuras, nodularidad del bulbo y visualización de los vasos submucosos [(3,4)].

El conocimiento y presencia de estos marcadores endoscópicos, permite además la toma de biopsias duodenales dirigidas, aumentando el rendimiento diagnóstico de la evaluación histológica del daño intestinal, lo que es fundamental para un diagnóstico precoz y de esta forma disminuir la morbi-mortalidad asociada a EC [(3,6)].

Sobre las bases de las ideas expuestas, se plantea: Analizar los hallazgos endoscópicos y las características histológicas de la mucosa duodenal en pacientes con presencia de

anticuerpos específicos para Enfermedad Celíaca, atendidos en la consulta externa del Departamento de Gastroenterología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" en el período octubre – diciembre 2016.

Justificación e importancia

A pesar del aumento del diagnóstico de EC en la última década, esta sigue siendo subdiagnósticada; por lo que se han sumado esfuerzos para obtener un diagnóstico precoz [7].

Recientemente diferentes organizaciones, como: la Organización Mundial de la Salud (OMS), American College of Gastroenterologists (ACG), British Society of Gastroenterology (BSG), y European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN); han publicado sus directrices sobre el manejo y diagnóstico de EC [4].

En términos del enfoque diagnóstico para los pacientes con sospecha de EC, las directrices presentadas por el ACG y OMS recomiendan en pacientes con una alta probabilidad de diagnóstico, detectar si existen anticuerpos específicos para EC y llevar a cabo la biopsia de intestino delgado. Ambas directrices indican que la TTG-IgA es la prueba de elección en este contexto, aunque la OMS también incluye EMA y DGP-IgG. Sin embargo; si un paciente es negativo para TTG-IgA pero tiene IgA total baja, entonces las pruebas de DGP-IgG e TTG-IgG se deben realizar, y de resultar positivo, realizar la biopsia duodenal [4].

Estas recomendaciones hacen hincapié en que la biopsia sigue siendo necesaria para establecer el diagnóstico de EC. Además, la BSG aboga por endoscopia y biopsia en pacientes con evidencia de mala absorción, incluso si todos los marcadores serológicos específicos son negativos [4].

A pesar de la alta sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos, al ser poco invasivos y de menor costo; se hace imperante, la toma de muestras de biopsias duodenales, ya que, puede proporcionar información adicional como el grado de daño intestinal, que se caracteriza por aumento de linfocitos en el epitelio y lámina propia, pérdida de vellosidades, apoptosis de enterocitos y remodelación de la mucosa. Estas alteraciones fueron descritas por el anatomopatólogo Michaell Marsh; y modificadas posteriormente por

Oberhuber, aceptadas y conocidas internacionalmente bajo el nombre de: Clasificación de Marsh modificada por Oberhuber [1,4]

Sin embargo, un grupo de pacientes con EC, pueden tener biopsias duodenales sin hallazgos patológicos, porque el daño del intestino delgado puede no ser continuo. Esto realza la importancia de la endoscopia digestiva superior para evaluar dicho daño intestinal; ya que representa una técnica importante en el diagnóstico de EC, al ser el método más empleado para la toma de biopsias duodenales y al existir cambios en la mucosa duodenal que pueden hacer sospechar la existencia de esta patología, al ser predictores de atrofia vellositaria [3].

Antecedentes

Mancilla et al. en 2005, describieron las características clínicas y hallazgos endoscópicos e histológicos de un grupo de pacientes celíacos adultos. Los hallazgos endoscópicos fueron sugestivos de enfermedad celíaca en el 47% de los casos y la biopsia duodenal mostró atrofia de vellosidades intestinales en 92% de los pacientes [8].

Giangreco et al. en 2008, estudiaron a 726 pacientes con una edad media de 39,6 años, rango 18-75 años, que presentaban síntomas dispépticos. Hallazgos cónsonos con enfermedad celíaca fueron evidenciados por endoscopia en 8 pacientes (1,1%), y por histología según los criterios de Marsh- Oberhuber (MO) en 15 pacientes (2%). Las características endoscópicas mostraron una sensibilidad del 34,8% y una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 97,9%[9].

Weitz et al. en 2011, analizaron 70 endoscopias de biopsias duodenales correspondientes en 28,5 % con MO tipo 3. Los marcadores endoscópicos reportados fueron, a nivel de bulbo: nodularidad (78,2 %) y aumento de la vasculatura (9 %); mientras que a nivel de segunda porción de duodeno observaron: pliegues festoneados (58,6 %), pliegues disminuidos (58,6 %) y surcos (45,7 %) [10].

Lebwohl et al. en 2012, demostraron que de 2.568 pacientes, 22 (2,3%) fueron diagnosticados con enfermedad celíaca, basados en la serología y biopsia. A pesar de los avances diagnósticos que ofrece la posibilidad de realizar pruebas serológicas, el hallazgo

histológico de biopsia del intestino delgado sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad [(11)].

Rosa et al. en 2014, evaluaron aspectos endoscópicos de 80 pacientes adultos y correlacionados con las características histológicas según el sistema de clasificación MO, observando que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los marcadores endoscópicos para diagnóstico de la enfermedad celíaca fueron de 60,9%, 88,2%, 87,5% y 62,5% respectivamente [(12)].

Balaban et al. en 2015, realizaron un estudio de 182 pacientes, 20 de ellos tuvieron un diagnóstico final de enfermedad celíaca. La presencia de cualquier marcador endoscópica tenía una alta sensibilidad (95%) y un valor predictivo negativo (98,41%). La atrofia del bulbo y pliegues reducidos en el duodeno descendente tenían una precisión diagnóstica baja, mientras que el festoneado, patrón de mosaico y fisuras eran altamente específico para enfermedad celíaca eran de 98,77%, 99,38% y 98,77% respectivamente, su presencia aumenta considerablemente la probabilidad del diagnóstico, con un resultado positivo cociente de probabilidad de 24.3, 24.3 y 12.15, respectivamente. [(13)]

Mokhtar et al. en 2016, realizaron un estudio que incluyó a 60 pacientes. Su edad varió de 2 a 70 años con una media de 19,5 años (± 15,7). El grupo de edad más común era menor de 10 años (41,6%). Hombres y mujeres son igualmente afectados. El grado de atrofia de las vellosidades osciló entre la atrofia completa (45,0%), atrofia marcada (38,3%) a atrofia leve (16,6%). Los grupos de edad más jóvenes tuvieron una mayor prevalencia de anemia por deficiencia de hierro y mayor afectación según la clasificación de MO.[(14)]

Bonatto et al. en 2016, demostraron mediante el método endoscópico que 55 pacientes (64,7%) de los cuales 4 (7,2%) fueron MO tipo 2, 50 (90,9%) MO tipo 3b, y 1 (1,8%) fue MO tipo 3c. Los resultados sugieren los cambios en la mucosa duodenal detectado en el estudio endoscópico fueron significativa y positivamente asociada con los hallazgos histopatológicos, la clasificación endoscópica propuesto es práctico y fácilmente reproducible y proporciona información valiosa con respecto a la extensión de la enfermedad [(15)].

Kav et al. en 2016, reportaron marcadores endoscópicos cónsonos con EC en todos sus pacientes, con predominio de los pliegues festoneados y nodularidad, sin significancia

estadística. Mientras que la normalidad de la mucosa fue observada solo en los pacientes sanos [16].

Marco teórico

La EC forma parte de un espectro de trastornos relacionados con el gluten entre los que se incluyen aquellos de etología claramente inmune (EC, dermatitis herpetiforme y ataxia relacionada con el gluten), los de etología alérgica, mediada por IgE (alergia al trigo) y otros no dependientes de alergia o inmunidad adquirida, como la sensibilidad al gluten no celíaco (SGNC) [1].

La introducción de cereales que contienen gluten, hace aproximadamente 10.000 años, propició las condiciones necesarias para el desarrollo de un conjunto de trastornos inmunes con la exposición al gluten, entre los que se citan básicamente la alergia al trigo y la EC. Aunque las primeras descripciones de este trastorno se remontan a los tiempos de Areteo de Capadocia, en la antigua Grecia (hoy Turquía), es en la década de 1940-1950 cuando Dicke, un pediatra holandés, establece una relación entre el gluten contenido en el trigo y los síntomas propios de esta afección [1]. Estableciéndose en 1970; por la ESPGHAN como primer criterio, la alteración de la mucosa duodenal por la exposición al gluten y una clara mejoría de las estructuras de las vellosidades, tras una dieta libre de gluten; con recaída de los cambios de la mucosa con la reintroducción del gluten [17].

Los siguientes 40 años ha sido de gran avance en el conocimiento de la enfermedad; con la introducción de la endoscopia digestiva, desarrollo de pruebas serológicas específicas y realización de grandes estudios epidemiológicos. Actualmente se reconoce que la mayoría de los pacientes adultos, presentan una clínica sutil; y no la clásica manifestación de malabsorción de la edad pediátrica [17,18].

Epidemiología

La prevalencia estimada de EC a nivel mundial es del 1% aproximadamente; no obstante; los datos varían significativamente según las diferentes regiones. En los EE.UU. se en 0,71%; basándose en cribado con serología positiva, y es similar a las estimaciones de

varios países de Europa occidental. Sorprendentemente, el 83% de los casos dentro de esta cohorte de individuos positivos serológicamente no habían sido previamente diagnosticado [4].

La EC está subdiagnósticada por su variable presentación clínica. Los antiguos datos de prevalencia de la EC se basaban solo en los casos sintomáticos diagnosticados, con cifras de prevalencia globales muy bajas (1:3,333) y con una gran variabilidad (en Europa, de 1:1,000 a 1:4,500). En la actualidad los estudios epidemiológicos poblacionales, han objetivado una prevalencia de EC de 1:100. Estos datos se han obtenido a partir de diferentes estudios de despistaje realizados en población sana asintomática [19].

Así como también se plantea que; las diferencias en la prevalencia de los alelos de susceptibilidad HLA, explicaría las variaciones entre las diversas poblaciones. Los datos disponibles de África, Asia y Latinoamérica, aunque esporádicos, indican que la enfermedad no está limitada a la población de origen europeo [19].

Como se menciona, los números en Latinoamérica son limitados, recientes estudios refieren en México una prevalencia 0.59%; y esta asciende a 5,6% en pacientes diabéticos tipo 1. En Brasil hay datos reportados con prevalencia que varían entre 0,23%-4,8%. Argentina reporta en niños 1,26% de prevalencia y 1,16% en adultos [20].

Genética

Los estudios moleculares han evidenciado que los factores directamente implicados son los genes HLA de clase II que codifican para las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8. La asociación de HLA-DQ2 con la enfermedad es la más fuerte y así, alrededor del 90% de los pacientes celíacos presentan al menos una copia del heterodímero HLA-DQ2.5. Por otro lado, un 20-30% de la población no celíaca también es portadora de esta variante de riesgo, lo que demuestra que, aun siendo muy importante, HLA-DQ2 es por sí solo insuficiente para desarrollar la enfermedad [21].

El grado de susceptibilidad a EC está relacionado con la abundancia del heterodímero DQ2.5. Los individuos homocigotos para el haplotipo DR3-DQ2 o heterocigotos DR3-DQ2/DR7-DQ2 expresan los niveles más elevados de heterodímeros DQ2.5 y presentan el máximo riesgo genético de desarrollar EC [21].

Clínica

Una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental es la EC; aunque aún sigue estando subdiagnosticada, por diversas razones, siendo la que cobra más fuerza las diferentes formas clínicas en que se manifiesta [7].

La principal diferencia entre la EC del adulto y la de la edad pediátrica es la menor frecuencia de casos graves en el momento del diagnóstico, de modo que la "forma clásica" con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación es prácticamente inexistente en la edad adulta [7].

Las manifestaciones pueden ser diversas por ser una enfermedad sistémica; clásicamente aparecen como consecuencia de la malabsorción de nutrientes y se manifiestan generalmente de forma muy selectiva (malabsorción aislada de Fe, Ca, vitamina D, etc.). En otras ocasiones la clínica puede ser debida a complicaciones de la enfermedad (linfoma u otras neoplasias) o a enfermedades asociadas (enfermedades autoinmunes). La relación entre el linfoma de células T primariamente intestinal y la EC está bien establecido [7].

Solo un alto índice de sospecha y la evaluación sistemática de los grupos de riesgo, permiten diagnosticar un número importante de casos [7].

La clínica puede dividirse sistemáticamente:

- Digestivas: La ingesta de gluten desencadena en individuos genéticamente susceptibles una enteropatía autoinmune. La diarrea está presente actualmente en menos del 50% de los pacientes; el síntoma más consistente es la distensión abdominal, seguido de la flatulencia y el dolor abdominal. Es frecuente que muchos pacientes presenten síntomas indistinguibles del colon irritable o de dispepsia funcional.
- Hematológicas: La anemia se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes y es la complicación clínica extradigestiva más frecuente de la EC. Es generalmente microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial con déficit frecuente tanto de ácido fólico como de vitamina B12. Déficit de factores de coagulación

- Osteopenia y osteoporosis: La alteración de la absorción de micronutrientes en el intestino proximal ocasiona con gran frecuencia malabsorción de calcio y vitamina D y, consecuentemente, una pérdida de la masa ósea que se manifiesta con una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis y, más raramente, osteomalacia.
- Hepatobiliar: Colangitis, hipertransaminemia; entre el 4 y el 9% de los casos la EC se diagnostica en el transcurso del estudio de elevación de causa no aclarada, tanto en la edad adulta como pediátrica.
- Neurológicas: neuropatía periférica, epilepsia, demencia, ataxia, depresión.
- Cutáneas: dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa.
- Enfermedades autoinmunes: Diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis, Síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune, colangitis autoinmune, psoriasis, artritis idiopática juvenil, cirrosis biliar primaria, deficiencia de inmunoglobulina A, enfermedad de Adisson, nefropatía por inmunoglobulina A, alopecia areata, atopia, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis sistémica y cutánea, polimiositis, anomalías neurológicas
- Otras: infertilidad y abortos, miocardiopatía dilatada de causa no aclarada.

La literatura ha descrito varios conceptos en relación a las manifestaciones de la EC (EC típica, atípica, potencial, silente y latente, entre otros). Dada la heterogeneidad de estos términos, en 2013 se publicó el consenso de expertos de Oslo que homogeneizó las definiciones relacionadas a la EC [22,23].

- **EC clásica:** se presenta con signos y síntomas de mala absorción (diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, falta de crecimiento, anemia); otros como distensión abdominal, vómitos, dolor abdominal crónico, cambios de estado de ánimo, letargo.
- **EC no clásica:** presentación sin signos de mala absorción; por ejemplo, estreñimiento, dolor abdominal.
- **EC silente:** no manifiesta sintomatología, es diagnosticada con serología y biopsia positiva.

- **EC subclínica:** la enfermedad que está por debajo del umbral de detección clínica sin signos o síntomas suficientes para desencadenar otras pruebas de EC en la práctica habitual.
- **EC sintomática:** manifestaciones clínicas gastrointestinales y extraintestinales atribuibles a la ingesta de gluten.
- **EC refractaria**: EC con signos y síntomas de malabsorción persistentes o recurrentes, con atrofia de las vellosidades a pesar de una dieta estricta sin gluten durante más de 12 meses. La EC refractaria se divide en dos tipos; tipo I: LIEs de fenotipo normal, y tipo II: expansión clonal de una población aberrante de LIEs. El fenotipo anormal es apoyado por: pérdida de marcadores de la superficie normal de CD3, CD4, y CD8 con la expresión conservada de intracitoplasmática CD3 (CD3ε) en> 50% de los linfocitos intraepiteliales como se evaluó por inmunohistoquímica o> 20% según se determinó por citometría de flujo, y por detección de reordenamiento clonal de las cadenas del receptor de células T (γ o δ) por reacción en cadena de la polimerasa.
- **EC potencial:** individuos sin lesión histológica de la mucosa duodenal, con presencia de marcadores serológicos positivos [26].

Patogenia

La EC se caracteriza por la atrofia de las vellosidades intestinales. El antígeno ambiental importante asociado es la gliadina, una proteína presente en el trigo. La predisposición genética está vinculada a la presencia de ciertos alelos HLA de clase II, específicamente HLA-DQ2 y HLA-DQ8 [1,4].

Partiendo de esto, el desarrollo de la enfermedad requiere tanto; la presencia de gluten en la dieta como; la presencia de HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8. El gluten es una proteína que se encuentra en el trigo, proteínas análogas secalina y hordeina también se encuentran en el centeno y la cebada, respectivamente [4].

El gluten del trigo se compone de gliadinas y gluteninas. Las proteínas alfa-gliadina tienen algunas características únicas, incluyendo un gran número de prolina y residuos de glutamina. Las prolinas limitan la degradación proteolítica, lo que resulta en la presentación de

péptidos grandes, inmunogénicos. Los residuos de glutamina en gliadina que son excelentes sustratos para la enzima transglutaminasa tisular. La TG desamina la glutamina a glutamato, lo que aumenta de la antigenicidad de los péptidos [4].

Los péptidos de gliadina desaminadas muestran una interacción de alta afinidad con la ranura de unión a péptidos de las moléculas de HLA-DQ2 y HLA-DQ8. El complejo péptido HLA/gliadina-desaminada, interactúa con los receptores de células T (TCRs), activando las células T CD4-gliadina específico (respuesta inmune adaptativa). Estas células T interaccionan posteriormente con las células B, iniciando la producción de anticuerpos específicos para la gliadina desaminada. Además, otras células B activadas producen autoanticuerpos específicos para la enzima TG [4].

La respuesta innata se caracteriza por una sobre-expresión de interleukina 15 y la activación de linfocitos intraepiteliales del tipo natural killer que ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos. La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ que, al activarse, expresan citokinas pro-inflamatorias, especialmente interferón-γ y generan una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9 que inducen el daño tisular caracterizado por linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y aplanamiento de las vellosidades [22,24].

Es entonces, la enteropatía, causada por citotoxicidad mediada por células desencadenada también por la unión del gluten-desaminado a moléculas de HLA en las células presentadoras de antígeno, pero que resulta en la inflamación mediada por linfocitos T-CD8 con infiltración de linfocitos en la mucosa junto con la destrucción de las vellosidades [25].

Marcadores serológicos

La amplia disponibilidad de pruebas serológicas de gran precisión para EC ha sido un motor fundamental de los avances en la atención clínica y la investigación en este campo. En la década de 1960, se ha encontrado como desencadenante de la enfermedad, la gliadina del trigo; por ende; los autoanticuerpos anti-gliadina (AGA) fueron, los primeros en ser utilizados como herramienta diagnóstica [25].

A partir de los años 80, la determinación de AGA IgG – IgA, fue de uso clínico para el diagnóstico de EC; fue un gran paso adelante, ya que fueron las primeras pruebas para permitir un cierto grado de estratificación de riesgo no invasiva. La sensibilidad media y la especificidad de las mejores pruebas tanto para IgA e IgG AGA es entre 80% y 90%, con especificidades inferiores generalmente observado en adultos en comparación con los niños [5,25].

Una de las ventajas histórica de AGA había sido la disponibilidad de una prueba basada en IgG moderadamente precisa; ya que; mientras los anticuerpos IgA son el componente principal de la interacción gluten-autoanticuerpos en la luz intestinal, los IgG representa una respuesta inmune a largo plazo. Conociendo entonces, que existe una deficiencia selectiva de IgA hasta en un 2% de los pacientes con EC, la necesidad de una prueba basada en anticuerpos tipo no IgA sea hace necesaria; por consiguiente, el AGA IgG era la prueba de diagnóstico estándar para EC en individuos con deficiencia selectiva de IgA a través de los años 2000 [5,25].

Posteriormente, se observó, que su título se correlaciona con la ingesta de gluten. Sin embargo, aunque su sensibilidad para el diagnóstico es alta, se detectan frecuentemente en individuos sanos y también en sujetos que presentan otras formas de enteropatía no celíaca. Recientemente, AGA ha sido sugerido como un marcador de la sensibilidad al gluten no celíaca. Sin embargo, en este momento, no hay datos claros que apoyan el uso de pruebas de AGA en cualquier entorno clínico donde las pruebas más modernas están disponibles [25,26].

Más adelante, a mediados de la década de los 80; la introducción de la prueba de anticuerpos antiendomisio (EMA) fue un paso adelante significativo de las pruebas de AGA. La sensibilidad de EMA-IgA generalmente se informó a estar por encima de 90% con una especificidad de hasta 100%; lo que ha llevado a este marcador ser una prueba de confirmación para EC. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes con EC siguen siendo negativos para EMA. La prueba se ha observado, que es menos sensible en pacientes con lesiones intestinales más leves (Marsh 3a) y en los niños menores de 2 años de edad. Sin embargo, diversos estudios sugieren que la EMA aparece en el suero antes del desarrollo de atrofia de las vellosidades, por lo que es un marcador temprano de enfermedad o de EC

potencial. La desventaja de este método es que los resultados dependen del operador, lo que aumenta los costos y disminuye de la objetividad [25].

A finales de los 90, se logra identificar la enzima transglutaminasa tisular como autoantígeno; permitiendo el desarrollo de una herramienta fácil de realizar. La TG es responsable de la desaminación de péptidos de gliadina derivados del gluten, lo que resulta en péptidos de gliadina desaminadas con mayor immunoreactividad [25].

La medición de anticuerpos anti-TG se convirtió rápidamente en el marcador serológico estándar utilizado en el diagnóstico EC, ya que este método es más reproducible y objetivo en comparación con EMA. Las mejores pruebas para TG IgA han demostrado tanto sensibilidad y especificidad mayor del 95%. Los pacientes con EC son de 5 a 10 veces más propensos a tener deficiencia selectiva de IgA en comparación con la población general. Actualmente las pruebas recomendadas se basan IgA, no obstante un paciente con deficiencia de IgA podría tener un resultado falso negativo. Por lo tanto, los niveles de IgA en suero deben ser incluidos en la evaluación inicial. Cuando el nivel de IgA sérica total es menos de 0,2 g / L, los anticuerpos de clase IgG deben ser realizados. Estos tienen una sensibilidad de 70% y especificidad del 95% [5,25,26].

La tasa de concordancia entre TG y EMA es muy alta, pero en base a su alta sensibilidad, menores costos y facilidad de interpretación, se sugiere como prueba de cribado los anticuerpos anti TG. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, la especificidad de las pruebas EMA es mayor, lo que sugiere que esta prueba puede realizarse como confirmación en individuos TG positivos, con incertidumbres diagnósticas [25,26].

Continuando con la compresión de la fisiopatología de la EC; desde el 2004, se ha introducido en el espectro de las pruebas serológicas; los anticuerpos dirigidos a los péptidos de gliadina desaminada. DGP refleja los epítopos de células B de EC más específicos que los péptidos nativos no aminados dirigidos por el tradicional AGA, y por lo tanto tiene una mayor sensibilidad y especificidad. Aunque DGP-IgA ha demostrado ser casi tan sensible y específico como TG-IgA, estudios recientes mostraron mayor significancia para este último. La sensibilidad y especificidad de DGP-IgA en general, se ha demostrado que alrededor del 85% y el 95%, respectivamente. Sin embargo, mientras que la TG-IgG en pacientes con

deficiencia de IgA tienen una sensibilidad decepcionante, pruebas de DGP-IgG muestran una especificidad del 99% (similar a EMA) para EC [25].

A pesar de las grandes mejoras en las pruebas serológicas, estas aún no muestran una sensibilidad y especificidad absoluta para EC. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de EC todavía se basa en la demostración de la característica de pequeños cambios intestinales por biopsia duodenal. El mejor método serológico para la detección de casos podría ser la detección combinada de un panel de anticuerpos [25].

Recientemente, la ESPGHAN introdujo una directriz revisada para EC en niños basado en la optimización de los ensayos de anticuerpos. De acuerdo con esta directriz, los niños pueden ser diagnosticados con EC sin una biopsia duodenal cuando se presentan síntomas, TG IgA por encima 10 veces su valor normal, confirmada por EMA-IgA positivo en una muestra diferente, y presencia la predisposición genética (HLA-DQ2 y / o HLA-DQ8) [27]. Esta estrategia parece prematura para EC en adultos, y una proporción sustancial de los niños con sospecha de EC no cumplen los cuatro criterios de diagnóstico. Por lo tanto, en la actualidad sigue siendo necesaria para la mayoría de los pacientes una biopsia diagnóstica [26].

Marcadores endoscópicos

La endoscopia representa por diferentes motivos una técnica importante en el diagnóstico de EC. En primer lugar, actualmente constituye el método más empleado para la toma de biopsias duodenales. Por otra parte, existen cambios en la mucosa duodenal que pueden hacer sospechar la existencia EC, lo cual podría permitir el diagnóstico en casos en los que no se haya considerado esta patología. Esto sería relevante, ya que como es bien sabido la mayoría de las personas no son diagnosticadas [28].

La EC se caracteriza endoscópicamente por la inflamación que afecta a la mucosa del intestino delgado, que finalmente pierde sus vellosidades de absorción, mientras que las criptas entéricas se vuelven hiperplásicas. La endoscopia combinada con biopsias intestinales actualmente se considera fundamental para el diagnóstico [12]. Numerosos autores han descrito hallazgos endoscópicos en el duodeno, y los han relacionado con la existencia de atrofia vellositaria en las biopsias duodenales, y por lo tanto podrían teóricamente permitir predecir la existencia de EC [3]. Los más citados son:

- Disminución de los pliegues en la segunda porción del duodeno: descrito por primera vez en los años 70 por Nicollet y Tully en estudios radiológicos de intestino delgado con bario, siendo publicada por primera vez su descripción endoscópica el año 1988 por Brochi et al; definiéndolo como la visión de sólo tres pliegues en la segunda porción duodenal, con máxima insuflación [3,29]. En pacientes sometidos a endoscopia superior ha sido propuesto como predictivo de la enfermedad celíaca adulto, con una sensibilidad de 88% y una especificidad del 83% para la presencia de atrofia de las vellosidades intestinales [30].
- Pliegues festoneados: En 1988 se describió por primera vez el aspecto festoneado de los pliegues (en inglés, scalloping), en los enfermos con EC; la inspección correcta fue descrita como aquella que se realiza con insuflación máxima [3]. Describiéndose como configuración dentada o serrada de los pliegues circulares del duodeno, con aparición de fisuras superficiales múltiples [31].
- Patrón en mosaico de la mucosa: Se observa surcos en la mucosa que en casos severos muestran un patrón micronodular entre los pliegues. Este patrón es frecuente en la edad pediátrica; no así; en la edad adulta [3,32].
- Nodularidad de la mucosa: Brocchi et al., describieron por primera vez la nodularidad en bulbo en un paciente de 14 años con enfermedad celíaca y sin alteraciones en la segunda porción del duodeno. Presenta una sensibilidad baja 55%, pero alta especificidad 95-100% [3].
- Visualización de los vasos submucosos: La primera descripción de este hallazgo corresponde a Stevens y McCarthy en el año 1976; posteriormente Jabbari describió la prominencia de los vasos submucosos duodenales en pacientes con EC. En la actualidad presenta muy baja sensibilidad [3].

Estos hallazgos endoscópicos son importantes para el cribado de EC e indican la necesidad de biopsias duodenales [30]. Por otra parte, estos hallazgos han sido cuestionados por su bajo valor predictivo para la presencia de linfocitos intraepiteliales sin anormalidad de las vellosidades y atrofia de las vellosidades parcial; y a su vez; la presencia de algunos de estos

marcadores endoscópicos en otras condiciones que afectan el intestino delgado, por lo que no son específicos [30,32].

La biopsia del intestino delgado ha sido fundamental para la confirmación del diagnóstico de EC desde finales de los años 50. Tradicionalmente, el diagnóstico de la EC requeria tres biopsias intestinales: una biopsia en dieta que contiene gluten (diagnóstico), una biopsia después de un período con dieta libre de gluten, y una biopsia después de re-exposición al gluten. Estudios posteriores demostraron que una biopsia en el momento del diagnóstico en los niños sin biopsias intestinales posteriores fue capaz de diagnosticar correctamente 95% de los casos. La disponibilidad de pruebas serológicas específicas para EC facilitaba el reconocimiento de muchos pacientes con EC y el amplio espectro de manifestaciones clínicas [29].

Un diagnóstico de EC requiere la demostración de los cambios histológicos asociados con la enfermedad, que se pueden clasificar de acuerdo con Marsh 1992, Marsh-Oberhuber 1999 o la más reciente, clasificación simplificada Corazza 2005. La biopsia del intestino delgado también es útil para el diagnóstico diferencial de los trastornos de malabsorción [29].

La llegada de la cápsula endoscópica a comienzos de la década actual, ha cambiado de forma importante, el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades del intestino delgado, entre las que se incluyen la hemorragia digestiva recidivante de origen oscuro, la enfermedad inflamatoria intestinal, la EC y los tumores malignos del intestino delgado, entre los más frecuentes. Esta permite la visualización no invasiva de toda la mucosa del intestino delgado. Se puede realizar en pacientes que no pueden o no desean someterse a una endoscopia superior. Un meta-análisis mostró que la cápsula endoscópica tuvo una sensibilidad combinada del 89% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de EC [3].

La cápsula endoscópica tenía mejor sensibilidad general para la detección de las características macroscópicas de la atrofia en comparación con endoscopia normal superior (92% vs. 55%). La sensibilidad es menor cuando hay atrofia de las vellosidades parcial y todas las lesiones no atróficas (Marsh tipo 1-2) se pueden escapar de la detección visual. Además, los marcadores de atrofia de las vellosidades no fueron observados por la cápsula endoscópica entre los ocho pacientes con TTG o EMA positivo y biopsia duodenal normal [3].

El extenso daño de la mucosa detectada por la cápsula endoscópica se asocia con hipoalbuminemia y EC refractaria. Características macroscópicas de la atrofia que se encuentra en el 31% de los casos fue el hallazgo más frecuente por parte de la cápsula endoscópica en pacientes con EC que no responden a tratamiento. Otros hallazgos son las erosiones o ulceraciones son hallazgos frecuentes entre los pacientes con EC que no responden a menudo asociados con el uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, los hallazgos de la cápsula en EC complicada pueden utilizarse para evaluar la necesidad de una evaluación adicional profunda con enteroscopia, especialmente entre los pacientes con sospecha clínica de linfoma, adenocarcinoma, o yeyunitis ulcerosa. Otras modalidades diagnósticas que pueden ser de valor en EC complicada incluyen enterografía la tomografía computarizada y la resonancia magnética enterografía o enteroclisis [(3)].

Histología

Las alteraciones histopatológicas clásicas de la mucosa del intestino delgado, tales como el aplanamiento de las vellosidades, fueron descritas originalmente por Paulley en 1954, esta atrofia fue considerada durante muchos años como el cambio principal para hacer el diagnóstico. Posteriormente, el reconocimiento de alteraciones más leves, fue importante para entender las características histológicas de la enfermedad, especialmente tanto el infiltrado infamatorio intraepitelial, como en la lámina propia [(33)].

El patólogo inglés Michael N. Marsh, autor de los criterios de clasificación de las lesiones intestinales características en la EC, fue el encargado de hacer un recorrido histórico de la enfermedad desde el punto de vista de la histopatología. El aplanamiento de vellosidades intestinales observado en biopsias de duodeno fue descrito por el Dr. William Crosby como característica fundamental en la enfermedad [(33)].

El Dr. Marsh, estudiando la secuencia de acontecimientos que dan lugar a dicha observación, describió varias alteraciones estructurales del epitelio intestinal que le llevaron a publicar, en 1992, sus famosos criterios de clasificación; en los cuales; el espectro que va desde la arquitectura de las vellosidades normales con aumento de los linfocitos intraepiteliales, como única anormalidad, a la atrofia total de las vellosidades con hiperplasia de las criptas y el aumento de la inflamación de la lámina propia. Esta clasificación, se

compone de 4 categorías (tipos 1-4) que representan estados progresivos de la lesión de la mucosa; Marsh tipo 1 corresponde a lesión infiltrativa, tipo 2: hiperplasia de criptas (precede la atrofia), tipo 3 atrofia y tipo 4 lesión destructiva; la cual se considera obsoleta actualmente [33].

En 1999, el patólogo Georg Oberhuber redefinió los criterios propuestos por Marsh, y subdividió la lesión tipo 3 en 3a (atrofia parcial), 3b (atrofia subtotal) y 3c (atrofia total); desapareciendo la tipo 4 [33,34].

Históricamente, las biopsias fueron tomadas desde el yeyuno para el diagnóstico; seguidamente, desde mediados de la década de 1990 se ha demostrado que las biopsias de la segunda parte del duodeno son suficientes para el diagnóstico sin pérdida de sensibilidad o especificidad. Por su parte, las biopsias del bulbo duodenal deben interpretarse con precaución; ya que; esta zona está expuesta al ácido gástrico y es propenso a la lesión péptica de las glándulas de Brunner. Las vellosidades en esta ubicación son típicamente más cortas en longitud, y pueden tener un aspecto bífido [33].

No obstante, el bulbo duodenal es también el sitio más sensible para detectar lesión de la mucosa inducida por el gluten, porque es el primer punto de contacto del gluten con el intestino delgado. Por lo tanto, es posiblemente el sitio de lesión temprana. La gravedad de la lesión de la mucosa se cree que seguir un gradiente de proximal a distal. Por lo tanto, en la práctica, es razonable sugerir la toma de 4 a 6 muestras de biopsia endoscópicas del duodeno, con al menos 2 muestras de la región del bulbo [33,34].

La lesión intestinal se caracterizó, por un recuento de linfocitos intraepiteliales mayor de 40 por cada 100 enterocitos; actualmente; se considera que lo normal debe ser de 20 linfocitos intraepiteliales por cada 100 enterocitos; o sea, una proporción de 1 linfocito por cada 5 enterocitos [33].

La hiperplasia de las criptas produce su elongación, un proceso que inicialmente precede a la atrofia de las vellosidades. Este es un cambio secundario a la pérdida de enterocitos en la superficie de las vellosidades, como expresión de la lesión inmunológica generada. La atrofia de las vellosidades ha sido considerada como una de las alteraciones más características para el diagnóstico de EC [33].

Es importante tener en cuenta que esta lesión puede no ser continua; por lo que la orientación de la toma de muestra de biopsia, aumentaría la sensibilidad diagnóstica. Los nuevos endoscopios permiten una visión más detallada de las vellosidades; sin embargo, en la mayor parte de los pacientes, si no existe una atrofia muy marcada, los cambios no son visibles [33].

La interpretación de las biopsias para el diagnóstico de EC ha evolucionado con el conocimiento de marcadores genéticos y serológicos fiables. Un diagnóstico correcto y oportuno es necesario para iniciar una dieta libre de gluten y reducir el riesgo de aparición de complicaciones crónicas [34].

Objetivo general

Analizar los hallazgos endoscópicos y las características histológicas de la mucosa duodenal en pacientes con presencia de anticuerpos específicos para Enfermedad Celíaca, atendidos en el área de consulta externa del Departamento de Gastroenterología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" en el período octubre – diciembre 2016.

Objetivos específicos

1. Establecer la sensibilidad de los anticuerpo específico para Enfermedad Celíaca positivos en los pacientes en estudio
2. Describir los hallazgos endoscópicos de la mucosa duodenal mediante la realización de la endoscopia digestiva superior realizada según técnica convencional y equipo estándar.
3. Categorizar los hallazgos histológicos duodenales según la clasificación de Marsh-Oberhuber.
4. Comparar los resultados endoscópicos e histopatológicos

Aspectos éticos

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki, como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos.

El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes.

En este estudio se garantizará que el uso de los datos obtenidos será destinado únicamente a la investigación para lo que han sido autorizados, manteniendo así el secreto médico.

MÉTODO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal y unicéntrico.

Población

La población estuvo constituida por la totalidad de pacientes clasificados como grupo de riesgo para EC, por ser familiares directos de pacientes celiacos, de la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo; a los cuales se les realiza marcadores serológicos específicos para EC, resultando positivos.

Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo, donde se incluyeron a pacientes clasificados como grupo de riesgo para EC, por ser familiares directos de pacientes celiacos, de la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo; que cumplieron con criterios de inclusión, fijados previamente por los autores de la investigación, durante el periodo de reclutamiento (octubre – diciembre 2016).

Se le entregó un consentimiento informado (anexo n°1), donde el paciente autoriza su inclusión en el estudio, de forma voluntaria y la realización del estudio endoscópico.

Se procedió a realizar sedación consciente con Midazolam vía endovenosa y se llevó a cabo la endoscopia digestiva superior por los autores del proyecto, con técnica convencional y una vez evaluada endoscópicamente las características de la mucosa del duodeno (bulbo y 2da porción) se procedió a la toma de muestras de biopsia (2 en bulbo y 4 en segunda porción de duodeno) colocándose en frascos de formol al 10% separados para bulbo y 2da porción respectivamente; las cuales fueron procesadas y clasificados según la clasificación de Marsh-Oberhuber (anexo n°2) por el Servicio de Anatomía patológica del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

Los datos fueron recogidos en un instrumento de recolección, que contó con datos de identificación (nombre, edad, sexo), marcadores serológicos para EC y hallazgos endoscópicos e histológicos encontrados (anexo n°3).

Criterios de inclusión:

1.-Pacientes con marcadores serológicos positivos para Enfermedad Celíaca.

2.- Dieta con gluten.

Criterios de exclusión:

1.- No autorizar la realización de endoscopia digestiva superior.

2.- No lograrse la toma de biopsia de mucosa duodenal mediante endoscopia digestiva superior.

3.- Dieta libre de gluten.

Variables

Cuantitativas

Edad

Cualitativas dicotómicas

Género (femenino / masculino)

Marcadores endoscópicos (presentes / ausentes)

Pliegues disminuidos (presentes / ausentes)

Mucosa en mosaico (presentes / ausentes)

Fisura en los pliegues (presentes / ausentes)

Bulbo nodular (presentes / ausentes)

Hallazgos histológicos según clasificación Marsh-Oberhuber (MO) (presentes / ausentes)

Cualitativas policotómicas

Hallazgos histológicos según clasificación Marsh-Oberhuber (MO): Marsh tipo 0, tipo 1, tipo 2, tipo 3a, 3b y 3c

Tratamiento estadístico

Los resultados se muestran en frecuencia y porcentaje.

Se determinará la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de cada uno de los hallazgos de los marcadores endoscópicos respecto a los resultados histológicos según la clasificación de Marsh-Oberhuber.

Para establecer la significancia estadística de las comparaciones entre los hallazgos endoscópicos y las características histológicas se utilizará la prueba exacta de Fisher considerando significativo su resultado con un valor de probabilidad menor de 0,05.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

Tutor: Dra. Sylvia Benítez
Asesor estadístico: Lic. Douglas Angulo
Personal de enfermería especializado en el área
Autores del proyecto: Dr.: Jan Bournigal y Dra. Marianella Santaella
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”
Videogastroscopio Olympus® Evis GIF Q-150
Midazolam ampollas 15 mg/3cc
Pinza de biopsia estándar para gastroscopio
Frascos de formol al 10%
Computadoras, papelería y material de oficina. Programas: Microsoft Office Word, Excel.

Presupuesto de gastos

Propios e institucionales

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 12 pacientes, correspondiente al total de la población con anticuerpos específicos para EC; que acudieron al área de consulta externa del Departamento de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", durante el período octubre – diciembre 2016; de los cuales; 66,7 % (n8) eran del sexo femenino y 33,3 % (n4) del sexo masculino. (Tabla 1)

Las edades estaban comprendidas entre 18 años y 52 años de edad, con una media de 35 años.

Los marcadores serológicos específicos para EC de cribado: antitransglutaminasa IgA e IgG, con positividad de 75 % y 50 % respectivamente. (Tabla 2)

Por su parte, los marcadores endoscópicos se evidenciaron en 9 duodenoscopias, correspondiente a 75 % de los pacientes en estudio.

El marcador endoscópico predominante fue pliegues disminuidos, presente en 33,3 % de los pacientes (n4) (Imagen 1), seguido de pliegues festoneados 25 % (n3) (Imagen 2) y por último; bulbo nodular en 16,7% (n2) (Imagen 3). En 25% (n3) de los casos, la mucosa duodenal estaba endoscópicamente normal (Imagen 4). (Tabla 1)

En los hallazgos histológicos; la alteración de tipo Marsh-Oberhurber tipo 3a fue observada en 25 % de especímenes (n3) (Imagen 5); por su parte hallazgos cónsonos con MO tipo 2 se reportaron en 33,3 % de las muestras (n4) (Imagen 6); mientras que el 41,7 % (n5) (Imagen 7) de las biopsias duodenales no presentaron alteraciones, por lo que se clasificó como MO tipo 0. (Tabla 1)

Al relacionar los marcadores endoscópicos y hallazgos histopatológico, los pliegues disminuidos correspondieron al 75 % de los casos con alteración histológica: MO 3a en 50 % de los sujetos (n2) y MO 2 en 25 % (n1). Demostrando sensibilidad 42,8 % y especificidad 80 %. (Tabla 3)

Por su parte; la presencia de pliegues festoneados se relacionó en 100 % con daño intestinal: 66,6 % (n2) MO tipo 3a, y el resto MO tipo 2. Indicando una especificidad de 100 % y sensibilidad 42,8 %. (Tabla 3)

Mientras que, la nodularidad de la mucosa del bulbo duodenal, sólo, el 50 % presentó alteración (n1), correspondiente a lesión tipo MO tipo 2. Con una especificidad de 80 % y sensibilidad 14,2 %. (Tabla 3)

Por otra parte, en los tres casos sin hallazgo de marcadores endoscópicos en mucosa duodenal, ninguno presentó alteración histológica.

Al analizar ausencia de marcadores endoscópicos y relacionarlos con los hallazgos histológicos, la endoscopia digestiva superior como herramienta diagnóstica; muestra sensibilidad del 100%, y especificidad 60 %. Con un valor predictivo negativo del 100 %. Siendo esto estadísticamente significativo, según el Test Exacto de Fisher con valor de $p < 0.05$. (Tabla 4 y 5)

DISCUSIÓN

A pesar de las grandes mejoras en las pruebas serológicas y de que estos marcadores tienen una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EC, la misma no es absoluta, pero constituyen la actualidad el método diagnóstico inicial, siendo según las directrices la TTG-IgA la prueba de elección.. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de EC todavía se basa en la demostración de la característica de pequeños cambios intestinales por biopsia duodenal. En el presente estudio se evaluaron las alteraciones endoscópicos y las características histológicas de la mucosa duodenal asociada a estos hallazgos, en pacientes con presencia de anticuerpos específicos para Enfermedad Celíaca.

La población estudiada fue predominantemente del sexo femenino con 66,7%, con un rango de edad de 35 $\pm$ 16 años; similar a lo reportado por Mancilla C. *et al* [8] (2005), con 76% de la población femenina y edad promedio 41 $\pm$ 13 años.

La determinación de los anticuerpos anti-TG, son los marcadores serológicos de cribado en la población adulta, para el descarte de EC, con una sensibilidad del anti-TG IgA hasta del 95%, similar a esta serie, donde se reporta sensibilidad de 87,5%. Por el contrario los anti-TG IgG mostraron baja sensibilidad y especificidad (42,9 % y 40 %), a diferencia de lo reportado en la literatura donde citan sensibilidad de 70 y especificidad de 95% [5].

La endoscopia representa por diferentes motivos una técnica importante en el diagnóstico de EC, constituyendo el método más empleado para la toma de biopsias duodenales. La detección de marcadores endoscópicos duodenales sugestivos de alteración histológica le permite al especialista mejorar el diagnóstico en pacientes con síntomas claros de EC, en pacientes con factores de riesgo para la misma y más aún permite la sospecha diagnóstica en casos en los que no se haya considerado esta patología [3]. Además la toma de biopsia dirigida a las áreas sospechosas de afectación contribuye al aumento de la tasa de diagnóstico de la patología; la cual sigue siendo subdiagnosticada.

En cuanto a la presencia de estos marcadores endoscópicos, se observaron en 75% de los pacientes, a diferencia de Mancilla C. *et al* [8] (2005), y Rosa R. *et al* [12] (2014), donde tan solo 47% y 40 % respectivamente, mostraron alteraciones endoscópicas cónsonas con EC. Por

el contrario, Bonatto M. *et al*[15] (2016) las reportan en el 100% de sus duodenoscopias, concluyendo que los cambios de la mucosa duodenal se asocian significativamente y positivamente con hallazgos histopatológicos, mostrando que, más fuerte es la asociación entre ambos, a mayor severidad de la atrofia de las vellosidades intestinales.

En la literatura se ha definido cada uno de estos marcadores endoscópicos, para unificar criterios al momento de la descripción de los mismos: pérdida de pliegues mucosos, patrón en mosaico, pliegues festoneados, nodularidad, fisuras o surcos y prominencia de la vasculatura submucosa [3].

Desde la individualidad, los marcadores endoscópicos predominantes; fueron pliegues disminuidos con 33,3 % y pliegues festoneados 25 %, similar a WeitzJ. *et al* [10] (2011) quienes realizaron un estudio retrospectivo donde posterior a la selección de los casos con histología cónsonos con MO 3, revisaron sus endoscopias respectivas; las cuales fueron correspondientes en su totalidad; con predominio de bordes festoneados en 60 % y disminución de los pliegues en 58,6 %. La presencia de surcos se reporta en casi la mitad de los casos, a diferencia de esta serie donde no fueron observados.

Por su parte el aspecto nodular de la mucosa de bulbo, esta descrita incluso en ausencia de marcadores endoscópicos de segunda porción de duodeno [5]. Weitz J. et al [10] (2011) y Rosa R. *et al* [12] (2014) reportaron este hallazgo en 75 % y 40,6 %; a diferencia de lo encontrado en el presente estudio con una frecuencia de 16,7 %.

En cuanto a las alteraciones histológicas, la clasificación reconocida internacionalmente de Marsh modificada por Oberhuber en 1999; es pieza de vital importancia en el diagnóstico de EC, ya que muestra el daño intestinal, originado por el gluten, eje fundamental en la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, hay pacientes con biopsias normales, porque el daño del intestino puede no ser continuo [3]; lo que se correlaciona con el 41,7 % de los especímenes que no reportaron hallazgos patológicos. El restante revela características histológicas en 33,3 % de tipo MO 2 y 25 % MO 3a.

Al evaluar la relación individual de cada marcador endoscópico y la lesión histológica; muestra muy baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo, por lo que su presencia no permite detectar a todos los pacientes con lesión intestinal, ni predecir la misma. Por otra

parte, los pliegues festoneados y el bulbo nodular mostraron alta especificidad; pero sin significancia estadística. (Tabla 3)

No obstante; los totalidad de pacientes sin presencia de marcadores endoscópicos se relacionaron 100 % con histología normal; por lo que se evaluó a su vez; la endoscopia digestiva como prueba diagnóstica, demostrándose que la ausencia de marcadores endoscópicos revelan una sensibilidad 100 %, especificidad del 60 %, valor predictivo positivo 77,78 % y valor predictivo negativo 100 %; concluyendo que una mucosa duodenal endoscópicamente normal es altamente sugestiva de no tener alteración histológica; esto fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). (Tabla 4)

Actualmente existe un debate en la literatura sobre el muestreo de la biopsia duodenal en pacientes con sospecha de EC, algunos autores argumentan que debido al alto valor predictivo negativo de la ausencia de marcadores endoscópicos, la biopsia podría evitarse en una población de baja prevalencia, si no se observan signos endoscópicos en duodeno; mientras que otros afirman que se perdería la enteropatía infiltrativa o hiperplásica; abogando por biopsias duodenales de rutina en todos los pacientes, independiente de los hallazgos endoscópicos [(14)].

La principal limitación del estudio fue el tamaño de la muestra, esto es debido precisamente a lo subestimación del diagnóstico de la EC sobre todo en la población adulta dado a la presencia de síntomas poco claros o no disponerse de protocolos de estudio de pacientes adultos con factores de riesgo para EC como son: dispepsia, diarrea crónica, dolor abdominal, intestino irritable, dolores óseos o articulares, infertilidad o abortos, depresión o trastornos de conducta, epilepsia, calcificaciones cerebrales, ataxia, osteoporosis, anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme o hipertransaminasemia.

Conclusión:

La positividad de anti-TG de tipo IgA, es altamente sugestivo de EC.

La ausencia de marcadores endoscópicos cónsonos de EC en duodenoscopia, sugiere la normalidad de la mucosa duodenal.

La presencia de marcadores endoscópicos cónsonos de EC, sugiere inminentemente la toma de biopsia duodenal.

Recomendaciones:

Realizar estudios adicionales con muestras de mayor tamaño para afianzar los resultados expuestos en este trabajo.

Establecer protocolos de estudio en las consultas Gastroenterológicas para pacientes con factores de riesgo de EC y así establecer diagnósticos precoces de esta patología.

Un aspecto importante, a considerar y que puede tener influencia sobre los resultados para sucesivas investigaciones, es la práctica de rutina en el laboratorio de estas pruebas serológicas, y el tipo de kits utilizados, y su calidad.

Finalmente, ante la presencia de marcadores endoscópicos sugestivos de EC, tomar biopsias de duodeno, incluso en aquellos pacientes sin sospecha previa de esta patología.

REFERENCIAS

1. Montoro M, Domínguez Cajal M. Enfermedad celíaca en el adulto. En: Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1era ed. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 233-284.

2. Polanco I. ¿Qué es la enfermedad celíaca? En: Polanco I. Libro blanco de la enfermedad celíaca. 1era ed. Madrid: ICM; 2008. p. 7-17.

3. Parra-Blanco A, Agüero C, Cimmino D, González N, Ibáñez P, Pedreira S. Papel de la endoscopia en la enfermedad celíaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización. En: Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. 1era ed. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 171-202.

4. Snyder M, Murray J. Celiac Disease: Advances in Diagnosis. Expert Rev Clin Inmunol. 2016; 12(4):449-463.

5. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease. Can Fam Physician. 2016;62:38-43.

6. Elli L, Zini E, Tomba C, Bardella M, Bosari S, Conte D. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. BMC Gastroenterology. 2015;15:133.

7. Esteve M, Carrasco A, Mariné M. Peculiaridades de la enfermedad celíaca en el adulto. En: Polanco I, editores. Enfermedad celíaca presente y futuro. Madrid, España: Majadahonda; 2013. p. 23-8.

8. Mancilla A, Madrid S, Valenzuela E. Adult celiac: clinical experience. Rev Med Chile 2005; 133: 1317-1321.

9. Giangreco E, D'agate C, Barbera C. Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: Value of routine duodenal biopsy. World J Gastroenterol 2008; 14(45): 6948-6953.

10. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Guandalini S. Diagnosis of Celiac Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012 Oct; 22(4): 661–677.

11. Rosa RM, Ferrari MLA, Pedrosa MS, Ribeiro GM, Brasileiro-Filho G, Cunha AS. Correlation of endoscopic and histological features in adults with suspected celiac disease in a referral center of Minas Gerais, Brazil. Arq. Gastroenterol. 2014;51(4):290-296.

12. Balaban DV, Popp A, Vasilescu F. Diagnostic yield of endoscopic markers for celiac disease. J Med Life. 2015;8(4):452-457.

13. Mokhtar M, Mekki S, Mudawi H. Histopathological features of coeliac disease in a sample of Sudanese patients. Malaysian J Pathol 2016;38(3):267 – 272.

14. Bonatto M, Kotze L, Orlandoski M. Endoscopic evaluation of celiac disease severity and its correlation with histopathological aspects of the duodenal mucosa. Endosc Int Open. 2016;(4):767–777

15. Llanos O, Matzumura O, Tagle M, Huerta J, Cedrón H, Scavino Y, et al. Enfermedad celíaca: estudio descriptivo en la Clínica Anglo Americana. Rev gastroenterol Perú. 2012;32(2):134-140.

16. Weitz J, Cabezon R, Sabah S, Albornoz V, Silva J, Pisano R. Enfermedad celíaca del adulto: Hallazgos endoscópicos en pacientes con atrofia histológica de mucosa duodenal. Gastroenterol latinoam. 2012;22(2):91-7.

17. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi G, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The spectrum of differences between childhood and adulthood celiac disease. Nutrients. 2015;7(10):8733–8751.

18. Román E, Pascual C, Gutiérrez J. Epidemiología de la enfermedad celíaca en el adulto. En: Polanco I, editores. Enfermedad celíaca presente y futuro. Madrid, España: Majadahonda; 2013. p. 29-32.

19. Peña AS, Rodrigo L. Epidemiology of celiac disease and non-celiac gluten-related disorders. In Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editors. Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods. Barcelona, Spain: OmniaScience; 2015. p. 27-73.

20. Fernández N, Plaza L, Bilbao J. La enfermedad celíaca: marcadores genéticos. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p.103-122.

21. Moscoso F, Quera R. Enfermedad Celíaca. Revisión. Rev MedClin Condes. 2015; 26(5): 613-627.

22. Ludvigsson J, Leffler D, Bai C, Biagi F, Fasano A, Green P, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013;62:43-52.

23. Escudero C, Garrote J, Arranz E. Pathogenesis of celiac disease. In Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editors. Advances in the understanding of gluten related pathology and the evolution of gluten-free foods. Barcelona, Spain: OmniaScience;2015. p. 163-191.

24. Adrianse M, Leffler D. Serum markers in the clinical management of celiac disease. Dig Dis. 2015; 33(2):236-243.

25. Morales J, Antolín S, Llorente M. Utilidad de los marcadores serológicos. En: Polanco I, editores. Enfermedad celíaca presente y futuro. Madrid, España: Majadahonda; 2013. p. 47-50.

26. ESPGHAN. Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(1): 136-160.

27. Gadermayr M, Kogler H, Karla M, Merhof D, Uhl A, Vécsei A. Computer-aided texture analysis combined with experts' knowledge: Improving endoscopic celiac disease diagnosis. World J Gastroenterol. 2016;22(31):7124-34.

28. Rubio A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. American College of gastroenterology clinical guideline: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013; 108(5):656–677.

29. Gasbarrini A, Ojetti V, Couco L, Cammarota G, Migneico A, Armuzzi A, et al. Lack of endoscopic visualization of intestinal villi with the “immersion technique” in overt atrophic celiac disease. Gastrointest Endosc. 2003;57(3):348-351.

30. Rodríguez L. Enfermedad celíaca. Inf Ter SistNac Salud. 2010; 34: 49-59.

31. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. World J Gastroenterol. 2013;19(46): 8562–8570.

32. Brenes-Pino F, Herrera A. La biopsia intestinal y su interpretación. Resultados preliminares en Costa Rica. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 203-218.

33. Bao F, Bhagat G. Histopathology of Celiac Disease. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2012;22:679–694

ANEXOS

ANEXO 1

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE MARSH –OBERHUBER

	ALTERACIÓN HISTOLÓGICA		
TIPO	**Incremento de linfocitos intraepiteliales (>30 linfocitos por 100 enterocitos)**	**Hiperplasia de criptas**	**Atrofia vellositaria**
TIPO 0	No	No	No
TIPO 1	Si	No	No
TIPO 2	Si	Si	No
TIPO 3a	Si	Si	Si (parcial)
TIPO 3b	Si	Si	Si (sub-total)
TIPO 3c	Si	Si	Si (total)

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-677.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ CI: _____
Edad: _____ Historia Médica: _____
Fecha: _____

Usted ha sido invitado (a) a participar en un Proyecto de investigación titulado: "HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA MUCOSA DUODENAL EN PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA ENFERMEDAD CELÍACA". Este estudio es realizado en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Si usted acepta participar se le realizara:

- Endoscopia digestiva superior con toma de muestras de biopsia duodenal (2 en bulbo y 4 en segunda porción de duodeno); las cuales serán procesadas por el Servicio de Anatomía patológica del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

Descripción del Estudio.

Se me ha explicado que el examen se realiza en una sala de endoscopia con un equipo especial gastroscopio que se introduce dentro de mi cuerpo a través de la boca. Desde el día previo en horas de la noche no debo comer ni beber nada hasta realizar el estudio. El estudio requiere de uso de sedación.

Beneficios de procedimiento.

Se ha informado que este estudio permite la toma de muestras de biospias duodenales, lo que permitirá evaluar mi patología. Estos procedimientos generalmente son inocuos sin embargo existe el riesgo de complicaciones al realizar los mismos, complicaciones por la sedación así como propias del estudio.

Riesgos generales y específicos del procedimiento.

Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables al tratarse de un procedimiento de alta complejidad.

La gastroscopia puede tener complicaciones como:

1. Reacciones a medicamentos

2. Perforación y hemorragias del esófago, estómago o duodeno.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico o quirúrgico, y pueden llegar a requerir una intervención quirúrgica generalmente de urgencia y excepcionalmente de alto riesgo que pueda producirse la muerte.

Declaro.

- Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por mi médico tratante del procedimiento que se me va a realizar, así como de sus riesgos y complicaciones
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran producirse por el acto endoscópico propiamente dicho, pese a que los médicos pongan todos los medios a su alcance.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- También comprendo que previo al procedimiento puedo revocar el consentimiento que ahora firmo con solo comunicarlo al equipo médico y firmar su revocación.

Autorizo al Dr._____, así como al médico que este designe como su asistente, a fin de realizar el procedimiento en mi persona que se describe previamente, así como para documentar por medios fotográficos y/o audiovisuales los procedimientos practicados, resguardando siempre mi identidad.

Firma del paciente: _____ Fecha: _____

Si el paciente es menor de edad, incompetente o inhábil o está incapacitado para dar su consentimiento.

Firma del responsable: _____Fecha:_____

Investigador responsable

Dr. Jan Bournigal – Dra. Marianella Santaella (Residentes de 2do año Postgrado de Gastroenterología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo)

Dra. Sylvia Benítez (Adjunto del Servicio de Gastroenterología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo)

ANEXO 3

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL MILITAR DR.: "CARLOS ARVELO"

Trabajo especial de grado: Hallazgos endoscópicos y características histológicas de la mucosa duodenal en pacientes con presencia de anticuerpos específicos para enfermedad celíaca

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° Historia	Nombre y Apellido	Edad	Genero	Marcadores serológicos					Hallazgos endoscópicos	Hallazgos Histológicos
				TG IgG	TG IgA	DPG IgG	DPG IgA	EMA		

Investigador responsable

Dr. Jan Bournigal (Residente de 2do año Postgrado de Gastroenterología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo)

Dra. Sylvia Benítez (Adjunto del Servicio de Gastroenterología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo)

TABLA 1

Característica de la muestra según indicadores clínicos

Variables	**Estadísticos**	
N	12	
Edad (años)(*)	35 ± 16	
Género		
Masculino	4	33,3 %
Femenino	8	66,7 %
Marcadores serológicos		
IGA TG	9	75,0 %
IGG TG	6	50,0 %
Hallazgos endoscópicos		
Normal	3	25,0 %
Bulbo nodular	2	16,7 %
Pliegues festoneados	3	25,0 %
Pliegues disminuidos	4	33,3 %
Hallazgos histológicos (MO)		
MARSH tipo 0	5	41,7 %
MARSH tipo 2	4	33,3 %
MARSH tipo 3a	3	25,0 %

(*) media ± desviación estándar

Fuente: Instrumento de recolección de datos

TABLA 2

Validez de prueba diagnóstica de los marcadores serológicos en relación a los hallazgos histológicos

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
IgA Antitransglutaminasa	85,7 %	40 %	66.7 %	66.7 %
IgG Antitransglutaminasa	42.9 %	40 %	50 %	33.3 %

Fuente: Instrumento de recolección de datos

TABLA 3
Relación entre hallazgos endoscópicos y alteraciones histológicas.

	Hallazgos histológicos				
Hallazgos endoscópicos	**MARSH 0**	**MARSH 1**	**MARSH 2**	**MARSH 3**	**Total**
Normal	3	0	0	0	3
Bulbo nodular	1	0	1	0	2
Pliegues disminuidos	1	0	1	2	4
Pliegues festoneados	0	0	2	1	2
Total	**5**	**0**	**4**	**3**	**12**

Fuente: Instrumento de recolección de datos

TABLA 4
Relación entre presencia/ausencia de hallazgos endoscópicos y presencia/ausencia de alteración histológica

	Hallazgos histológicos		
Hallazgos endoscópicos	**Positivo**	**Negativo**	**Total**
Positivo	7	2	9
Negativo	0	3	3
Total	**7**	**5**	**12**

p exacta de Fisher = 0,04

Fuente: Instrumento de recolección de datos

TABLA 5

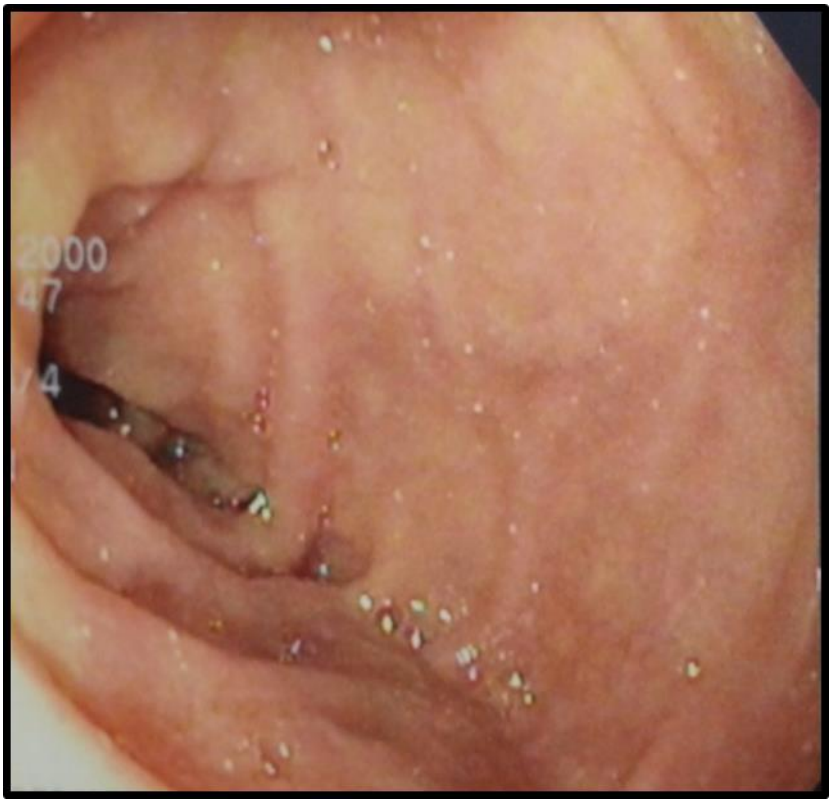
Validez de prueba diagnóstica de los marcadores endoscópicos en relación a los hallazgos histológicos

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
MARCADOR ENDOSCÓPICO AUSENTE	100%	60%	77,7 %	100 %
BULBO NODULAR	14,3%	80 %	50 %	40 %
PLIEGUES FESTONEADOS	42, 9 %	100 %	100 %	55,56 %
PLIEGUES DISMINUIDOS	42,9 %	80 %	75 %	50 %

Fuente: Instrumento de recolección de datos

IMAGEN 1

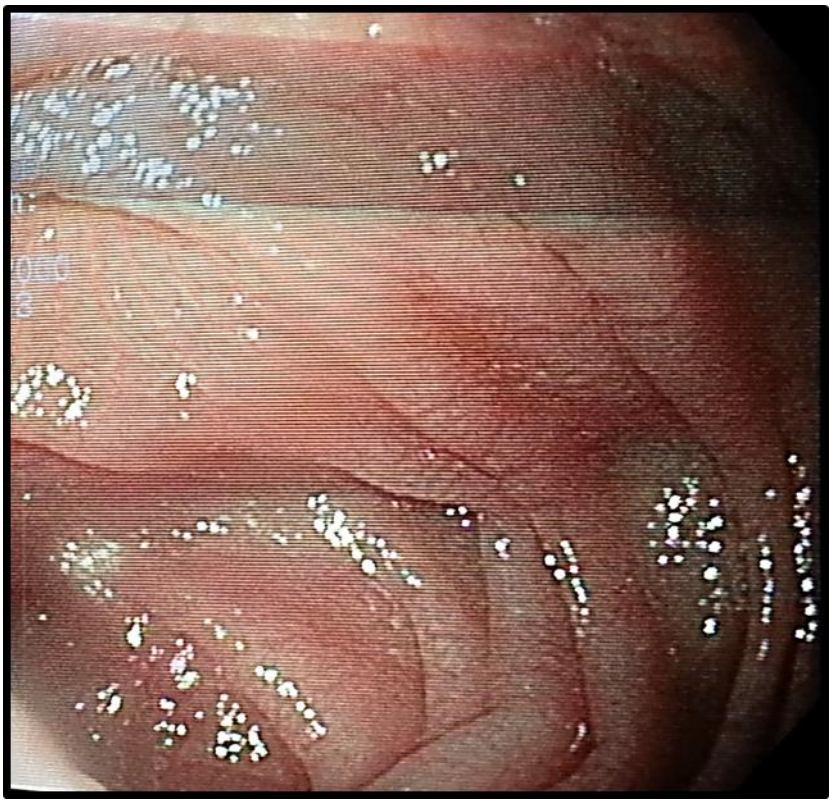
Hallazgos endoscópicos en mucosa duodenal: Pliegues Disminuidos



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017

IMAGEN 2

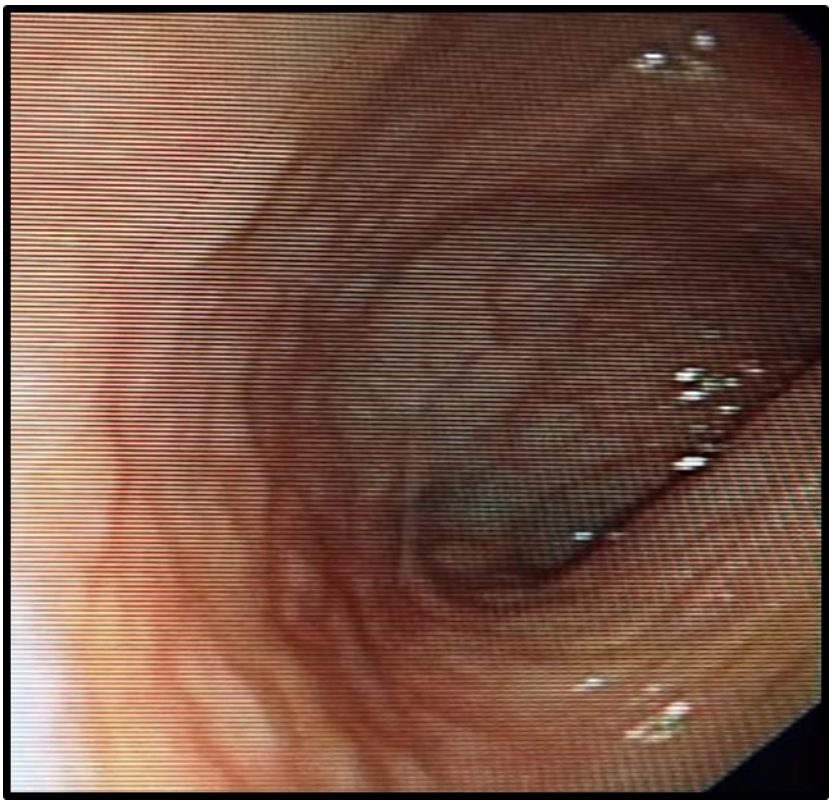
Hallazgos endoscópicos en mucosa duodenal: Pliegues Festoneados



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017

IMAGEN 3

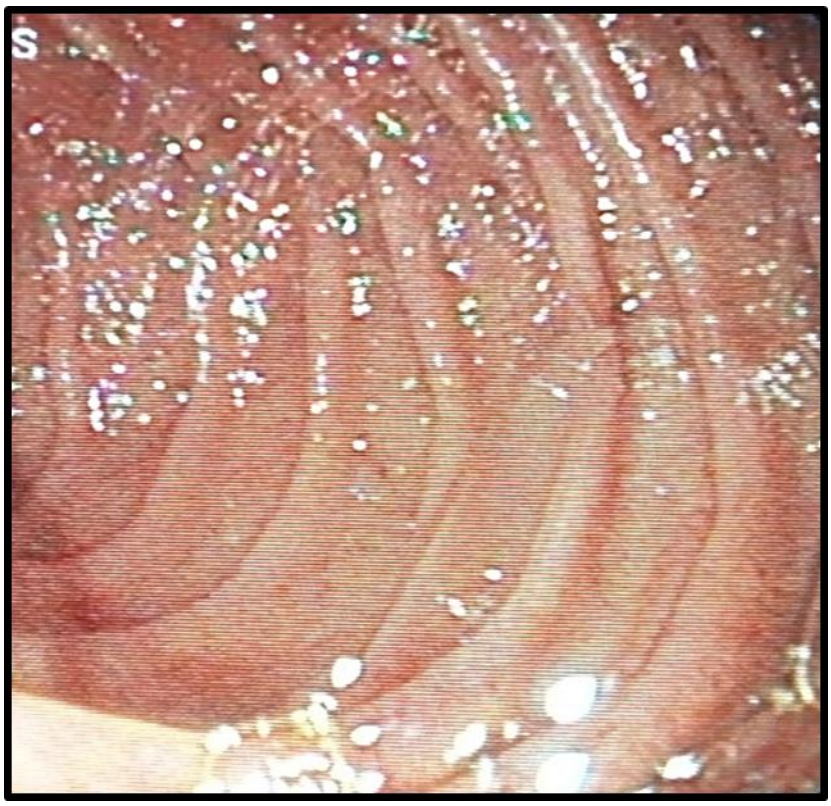
Hallazgos endoscópicos en mucosa duodenal: Bulbo Nodular



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017

IMAGEN 4

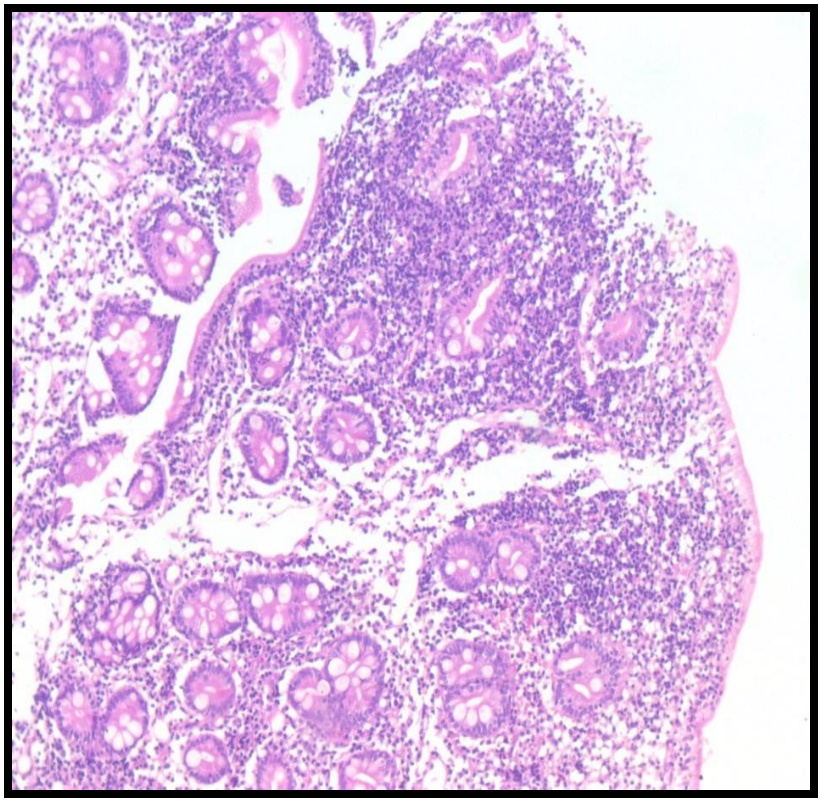
Hallazgos endoscópicos en mucosa duodenal: Normal



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017

IMAGEN 5

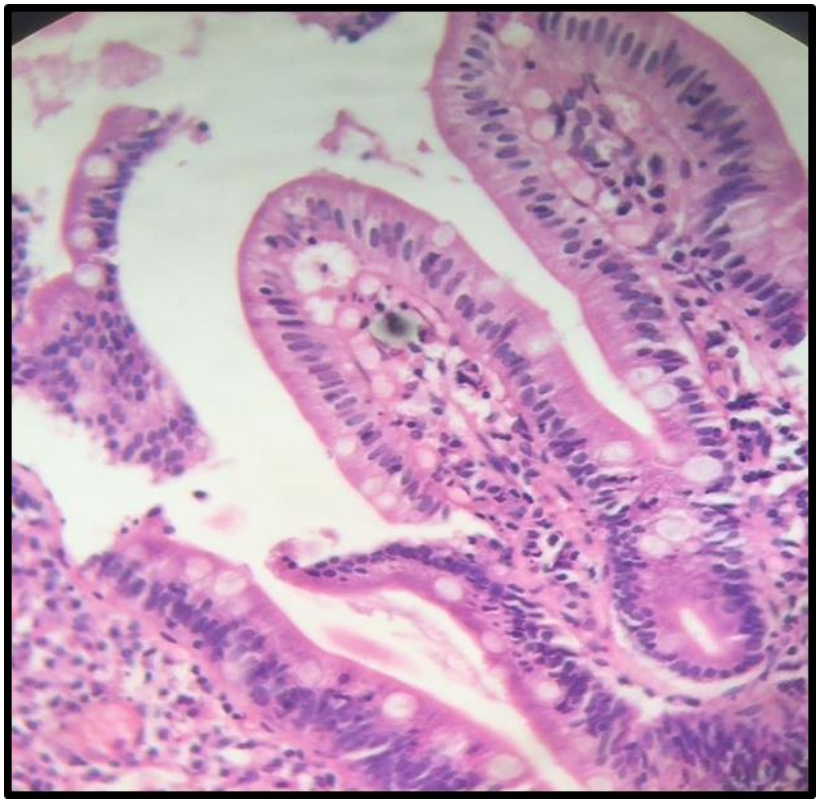
Hallazgos histológicos en biopsia duodenal: Marsh 3a



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017

IMAGEN 6

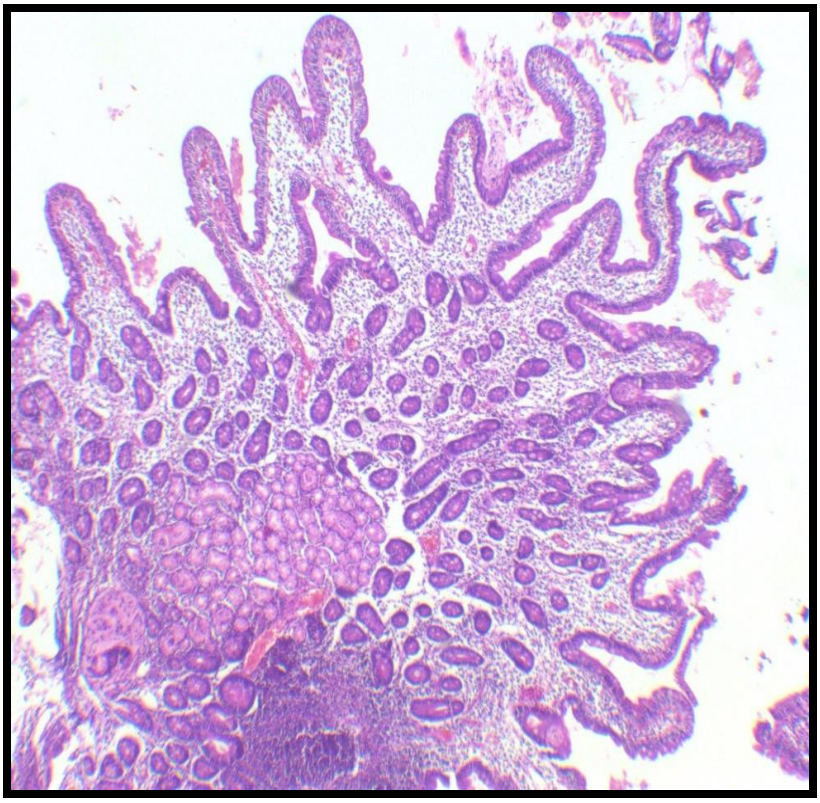
Hallazgos histológicos en biopsia duodenal: Marsh 2



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017

IMAGEN 7

Hallazgos histológicos en biopsia duodenal: Marsh 0



Fuente: Bournigal, Santaella. 2017