

**ANTICUERPOS IgA CONTRA TRANSGLUTAMINASA TISULAR EN
NIÑOS DIABÉTICOS TIPO 1 DURANTE SEGUIMIENTO ANUAL EN
BOGOTÁ**

Investigadoras:

Dra. Laura Melissa Camargo Forero

Dra. Eliana Rodríguez Valencia

Residentes de Pediatría

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina

Postgrado de Pediatría

Bogotá, Colombia

2017

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina

Postgrado de Pediatría

**ANTICUERPOS IgA CONTRA TRANSGLUTAMINASA TISULAR EN
NIÑOS DIABÉTICOS TIPO 1 DURANTE SEGUIMIENTO ANUAL EN
BOGOTÁ**

Autoras:

Dra. Laura Melissa Camargo Forero

Dra. Eliana Rodríguez Valencia

Posgrado de Pediatría

Asesores Temáticos:

Dra. Liliana Ladino Meléndez

Dr. Oscar Javier Quintero Hernández

Grupo de Investigación:

Nutrición, Genética y Metabolismo

Investigación de Posgrado

Asesora Metodológica:

Dra. Erika Méndez

MD Esp. Epidemiología

PAGINA DE APROBACIÓN

Firma de Director de Post Grados

Firma de Director del Programa

Firma de la Directora de Investigaciones

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD

“La Universidad El Bosque no se hace responsable por los conceptos emitidos por los investigadores en el presente trabajo. Solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y de la justicia”.

Las autoras se reservan el derecho intelectual de la presente investigación, para determinar su publicación y difusión. La institución educativa será mencionada en las afiliaciones del autor principal.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se realizó en las instalaciones del Centro de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente en Bogotá, Colombia. Las autoras agradecen a todos los clínicos que participaron en el mismo.

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen	1
Abstract.....	3
Introducción.....	5
1. Marco Teórico.....	7
1.1. Definición	7
1.2. Epidemiología.....	8
1.3. Fisiopatología.....	10
1.3.1. Genética.....	10
1.3.2. Etiopatogenia.....	10
1.3.3. Histología	11
1.4. Asociación con enfermedades autoinmunes	13
1.5. Clasificación ⁽²²⁾	14
1.6. Manifestaciones clínicas	14
1.7. Diagnóstico	15
1.7.1. Pruebas serológicas	17
1.7.2. Determinación de HLA	19
1.7.3. Biopsias	19
1.7.4. Reto de gluten.....	20
1.9. Complicaciones.....	21
2. Problema del estudio	23
2.1. Planteamiento del problema.....	23
2.2. Pregunta de Investigación	24
3. Justificación	25
4. Objetivos.....	27
Objetivo General.....	27
Objetivos Específicos	27
5. Metodología.....	28
5.1. Enfoque metodológico de la investigación	28

5.2. Tipo de Estudio	28
5.3. Tamaño de muestra	30
5.4. Asignación de funciones	30
5.4.1. Funciones de la directora y co-director:	30
5.4.2. Funciones de las residentes-investigadoras	31
5.5. Técnicas de recolección de la información	32
5.5.1. Fuentes de información	32
5.5.2. Instrumentos de recolección	32
5.5.3. Procesos de obtención de la información	33
5.6. Control de errores y sesgos	33
5.6.1. Control de sesgos de selección	33
5.6.2. Control de sesgos de información	34
5.6.3. Control de errores de digitación	34
6. Consideraciones éticas	35
7. Análisis de Resultados	37
8. Discusión	49
9. Cronograma de actividades	56
Anexos	58
Referencias	69

LISTA DE TABLAS

Tabla No 1 Distribución de frecuencias del sexo en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.....	38
Tabla No 2 Estadígrafos de Resumen de las variables antropométricas en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular	38
Tabla No 3 Estadígrafos de Resumen de la distribución de las variables antropométricas en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular	40
Tabla No 4 Estadígrafos de Resumen de las variables de composición corporal y su distribución en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.....	43
Tabla No 5 Estadígrafos de Resumen de la dinámica de crecimiento en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular	46
Tabla No 6 Estadígrafos de Resumen de la dinámica de crecimiento en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular	47

Resumen

Objetivo: Identificar la presencia de AtTG al año de seguimiento con el test Biocard-Celiac en niños con DMT1 quienes asisten al CENPA en Bogotá, Colombia, además, describir características demográficas, antropométricas y requerimiento energético.

Métodos: Observacional, descriptivo. Se reclutaron 22 niños con DMT1, a los que hace un año se les había realizado tamización con anticuerpos antitransglutaminasa tisular AtTG, mediante prueba cualitativa. Por criterios de selección y disponibilidad de los pacientes, se recogió una muestra de 12 niños. Se utilizó estadística descriptiva, variables categóricas, valores absolutos y porcentajes, e inferencial.

Resultados: No se encontró al año de seguimiento, positividad para AtTG. Dentro de los datos demográficos, la edad promedio fue de 13 años (7-17). Encontramos un IMC promedio $20,2 \pm 4,2$ (15,6-29,2), gran parte de los pacientes estaban con sobrepeso. Respecto a la velocidad de crecimiento, se observa que los adolescentes presentaron una velocidad de crecimiento inferior a la esperada para su grupo etario, posiblemente debido a que el 60% de la muestra estudiada eran mayores de 15 años, se encontraban terminando el crecimiento y fuera del estirón puberal. Los escolares presentaron un promedio calórico según la OMS basal de $990,81 \pm 1,336$ (989,8;991,7) y un requerimiento total de $1337,6 \pm 1,803$ (1336,3;1338,9), mientras que los adolescentes, presentaron un promedio de $1405,7 \pm 248,4$ (884,3;1722) y un requerimiento total de $2140,4 \pm 413,7$ (1340,5;2697,9).

Conclusión: El grupo de pacientes a los que se les realizó seguimiento anual con AtTG, no se encontró positividad cualitativa, esto se debe posiblemente a la baja prevalencia de la enfermedad en nuestro medio. Se necesitan estudios con poblaciones más grandes para determinar con certeza la prevalencia de la EC en Colombia, y promover programas para tamización y detección temprana, y así evitar el subdiagnóstico.

Palabras clave: , Anticuerpos Antitransglutaminasa IgA, Diabetes Mellitus Tipo 1, enfermedad celiaca, antropometría, requerimientos energéticos.

Abstract

Objective: To identify the presence of AtTG in a year of follow-up with the Biocard-Celiac test in children with DMT1 who attend CENPA in Bogotá, Colombia. Additionally, describe demographic, anthropometric and energy requirements.

Methods: Observational, descriptive. Twentytwo children with DMT1 were recruited, who had been screened a year ago with AtTG anti-tissue transglutaminase antibodies by means of a qualitative test.

A sample of 12 children was collected according to selection criteria and patient availability. We use inferential and descriptive statistics with categorical variables, absolute values and percentages.

Results: We did not find one year followup, positivity for AtTG. Within the demographic data, the average age was 13 years (7-17). It was found an average BMI of 20.2 +/- 4.2 (15.6-29.2),

a large proportion of the patients were overweight. Regarding the speed of growth, it is observed that adolescents presented a slower growth rate than their group expected, possibly because 60% of the sample studied were older than 15 years, they were finishing their growth and were outside the pubertal spur. The students had a baseline WHO caloric average of 990.81 +/- 1.336 (989.8; 991.7) and a total requirement of 1337.6 +/- 1.803 (1336.3; 1338.9), while the adolescents presented an average of 1405.7 +/- 248.4 (884.3; 1722) and a total requirement of 2140.4 +/- 413.7 (1340.5; 2697.9).

Conclusions: The group of patients with annual followup with ATTG did not show qualitative positivity, probably due to the low prevalence of the disease in the testing environment. Studies with larger populations are needed to determine with certainty the prevalence of C

D in Colombia, and to promote programs for screening and early detection, thus avoiding underdiagnosis.

Key words: , Type 1 Diabetes Mellitus, Antibodies Antitransglutaminases IgA, Celiac Disease, Anthropometry, Energetic Requirements.

Introducción

Actualmente la enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades crónicas más comunes que afectan a la humanidad; la prevalencia en la población general es del uno por ciento⁽¹⁾. La EC se ha asociado con el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes dentro de las cuales se encuentran la diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Addison, síndrome de Sjögren y psoriasis. El nexo de unión entre los diferentes trastornos se ha atribuido al solapamiento en los genes HLA DQ2 y DQ8, que predisponen al individuo a padecer enfermedad celíaca asociado a patologías autoinmunes.

En el caso de la DMT1 se ha demostrado que un 90% de pacientes el diagnóstico de DMT1 precede al diagnóstico de EC⁽¹⁾, con un incremento en la prevalencia de dos a diez por ciento en estos pacientes⁽²⁾. La EC está directamente relacionada con el tiempo de evolución de la DMT 1, pero no con la edad de diagnóstico de la diabetes, por lo que la tamización con pruebas serológicas resulta fundamental para la detección temprana de enfermedad celiaca en estos pacientes, ya que la mayoría son asintomáticos⁽³⁾. Así mismo, se ha evidenciado relación de enfermedad celíaca con aumento de la prevalencia de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves⁽¹⁾.

Por la complejidad y el impacto que tiene la EC en pacientes con DMT1, y considerando que al igual que en la población general en los niños colombianos hay una mayor prevalencia de EC en el grupo de pacientes con DMT1⁽⁴⁾, este estudio busca identificar la

presencia de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular (antígeno específico de la enfermedad celíaca) con el test Biocard-Celiac al año de seguimiento en niños con DMT1 que asisten a el Centro de Endocrinología pediátrica y del adolescente CENPA SAS en Bogotá, Colombia, y a quienes previamente se les ha realizado el test obteniendo resultados negativos.

El seguimiento de detección de estos anticuerpos es recomendado por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPEGHAN) cada tres a seis meses. Éste estudio hace parte del Estudio CED₃ Coeliac Disease, Diabetes and Diet.

1. Marco Teórico

1.1. Definición

La enfermedad celiaca es una enteropatía de base autoinmune y multisistémica, en individuos genéticamente predispuestos, asociada con genes que codifican para las moléculas HLA DQ2 y DQ8 ⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína), y del triticale (híbrido de trigo y centeno)⁽⁷⁾.

La manifestación primaria es un desorden de la mucosa del duodeno y del yeyuno, que en casos severos provoca malabsorción⁽⁸⁾. Las manifestaciones clínicas son diversas, desde formas sintomáticas digestivas “clásicas” en niños, y formas extradigestivas en personas de todas las edades. Las presentaciones atípicas y extradigestivas dificultan el diagnóstico de la enfermedad celíaca⁽⁶⁾.

Se estima una prevalencia en la población mundial del uno por ciento; sin embargo, actualmente hay estudios que sugieren que está en aumento en países desarrollados⁽¹⁾.

En los niños es común que la presentación sea de manera asintomática, relacionándose con consecuencias a largo plazo como: falla en el crecimiento, osteoporosis, linfoma, y asociaciones con enfermedades autoinmunes⁽⁹⁾, dentro de las que se encuentran la diabetes mellitus tipo 1 con una prevalencia del dos al diez por ciento⁽²⁾.

El uso de marcadores serológicos, especialmente los anticuerpos contra la transglutaminasa tisular, facilitan el proceso de diagnóstico inicial, que debe ser confirmado con una biopsia intestinal, la cual evidencia lesiones histológicas características⁽⁶⁾, por lo que la detección temprana y el tratamiento oportuno, resultan fundamentales para evitar las complicaciones asociadas a esta patología.

1.2. Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad celíaca es de uno en 80 a uno en 300, según estudios en EEUU y en Europa, y en términos generales, oscila entre 0,5 a uno por ciento⁽⁶⁾. Los países con mayor prevalencia son Saharawi, Egipto, Tunisia, con una mortalidad de 12%. Existen patologías de alto riesgo dentro de las que se encuentran los pacientes con diabetes, enfermedad tiroidea autoinmune, Síndrome de Down, deficiencia de IgA, Síndrome de Turner y Síndrome de Williams⁽¹⁰⁾.

A pesar de que aún no hay registro de casos, estudios preliminares en América Latina indican una prevalencia de aproximadamente 1:200. Sin embargo, actualmente se calcula que una de cada 100 personas presenta enfermedad celíaca; esto teniendo en cuenta que puede existir un subregistro en relación a la prevalencia, ya que existe un importante porcentaje de casos sin diagnosticar^{(11) (12)}. El subdiagnóstico se conoce como modelo del iceberg celiaco que está asociado con los diferentes haplotipos y su frecuencia en cada población, los hábitos alimentarios relacionados con la ingesta de gluten. La punta del iceberg son los pacientes que presentan algún síntoma y la parte sumergida del iceberg corresponde a la mayoría de pacientes que al ser asintomáticos, son sub-diagnosticados⁽¹³⁾.

En Colombia, la enfermedad celíaca no es frecuente; sin embargo, se desconoce la prevalencia real⁽¹⁰⁾.

En las últimas dos décadas, se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de Enfermedad Celiaca 2.6 a 10.4% en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1⁽¹⁴⁾. En estudios recientes se ha demostrado que tanto en niños como en adultos la enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tiene una prevalencia del dos al diez por ciento⁽²⁾ en comparación con el 0.5 a uno por ciento de la población general. La relación mujer - varón es 2:1⁽¹¹⁾.

El promedio del diagnóstico de la enfermedad celíaca está alrededor de dos a tres años, mientras que el promedio del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 es de siete a ocho años, siendo más temprana en aquellos pacientes con las dos enfermedades que en aquellos que presenten diabetes mellitus tipo 1 únicamente.

La edad de inicio de los síntomas de la diabetes está asociada a un mayor riesgo de enfermedad celiaca: a menor edad mayor riesgo. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la patología se diagnostica primero en gran parte de los casos; la enfermedad celiaca precede a la aparición de diabetes sólo en el 10-25%⁽¹⁴⁾.

La enfermedad celiaca se relaciona al desarrollo de otras condiciones clínicas, entre las que destacan, osteopenia, desordenes hepáticos, enfermedades tiroideas autoinmunes y enfermedades reumatológicas⁽¹⁵⁾. Las alteraciones de interacción huésped-microbiota

durante el periodo neonatal pueden contribuir en la patogénesis de la enfermedad celiaca⁽¹⁶⁾.

1.3. Fisiopatología

Existen tres factores que resultan esenciales en la fisiopatología de la enfermedad celiaca que son: la susceptibilidad genética, el sistema inmunológico y la ingesta de gluten⁽⁸⁾.

1.3.1. Genética

Los estudios genéticos han demostrado que la enfermedad celiaca tiene mayor prevalencia en individuos genéticamente predispuestos. Se ha visto asociación con antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II, entre los que se encuentran HLA-DQ2 y HLA-DQ8, que está localizado en el cromosoma 6p21^{(8) (13)}. La presencia de uno de los dos antígenos resulta fundamental para la expresión de la enfermedad celíaca, sin embargo no es suficiente, ya que el riesgo de la enfermedad con estos haplotipos es del 36-53%⁽¹³⁾. Se conoce que alrededor del 95% de los pacientes expresan HLA-DQ2, y el restante son HLA-DQ8 positivos⁽¹⁷⁾.

1.3.2. Etiopatogenia

La cascada de eventos fisiopatológicos en la enfermedad celíaca se inicia cuando existe una alteración en la permeabilidad intestinal, permitiendo que ingresen péptidos como gliadina que no se encuentran degradados en su totalidad por las peptidasas intraluminales

y del borde en cepillo⁽¹⁰⁾. Es una enteropatía mediada inmunológicamente, implica la participación activa del sistema inmune innato y adaptativo. Constituye la única enfermedad autoinmune donde se ha identificado al gluten como desencadenante externo: en un 95% de los pacientes se encuentra positiva la enzima transglutaminasa⁽¹⁶⁾. Previamente, se suponía que existía un déficit enzimático, por lo que los pacientes eran incapaces de digerir el “gluten” y se generaba un fragmento tóxico no digerido. Bajo condiciones normales, el epitelio intestinal puede actuar como barrera para el paso de macromoléculas; por el contrario, en la enfermedad celíaca⁽¹⁸⁾.

La respuesta inmunológica es prerequisite para desarrollar una respuesta de células T Gluten específica, así como una respuesta de células B de memoria con la consecuente producción de anticuerpos anti AtTG, anti gliadina y antiendomesiales, las cuales se utilizan como marcador diagnóstico de la enfermedad, sin embargo no se conoce exactamente el mecanismo inmunopatogénico en humanos^{(19) (20) (21)}.

1.3.3. Histología

La enfermedad celiaca afecta principalmente la mucosa proximal del intestino delgado, con disminución gradual del daño hacia las porciones distales del intestino, en ocasiones llega a afectar el íleon. La gravedad se relaciona con el daño ocasionado en el intestino proximal.

Los hallazgos histológicos varían según la severidad de la enfermedad, y la clasificación de Marsh se emplea para determinar el grado de lesión:

- **Estadio 0:** Mucosa preinfiltrativa; cinco por ciento de los pacientes presentan piezas de biopsia de intestino delgado que parecen normales.
- **Estadio I:** Aumento del número de linfocitos Intraepiteliales (LIE), mayor de 30 LIE por 100 enterocitos.
- **Estadio II:** Hiperplasia de las criptas, además de los LIEs hay un aumento en la profundidad de las criptas sin una reducción en la altura de las vellosidades. La provocación con gluten puede inducir estas alteraciones que se observan en el 20% de los pacientes con dermatitis herpetiforme (DH) y EC.
- **Estadio III:** Atrofia Vellositaria: A parcial, B subtotal, C total. Esta es una lesión celiaca clásica. Se encuentra en el 40% de los pacientes, y en diez a 20% de los parientes en primer grado de los pacientes celíacos. A pesar de los cambios marcados de la mucosa muchos individuos son asintomáticos y por tanto son clasificados como casos subclínicos. Esta lesión es característica pero no patognomónica de enfermedad.
- **Estadio IV:** Atrofia Vellositaria Total. Se la puede considerar como la lesión terminal en un muy pequeño grupo de pacientes que no responden a la suspensión del gluten y pueden desarrollar complicaciones malignas. Los pacientes con lesiones tipo 4 habitualmente no responden al tratamiento con corticoides, agentes inmunosupresores o quimioterapia⁽²²⁾.

1.4. Asociación con enfermedades autoinmunes

Se ha documentado claramente la asociación de enfermedad celiaca con desarrollo de enfermedades autoinmunes; se describe un riesgo mayor a diez veces con respecto a la población general. Diversos estudios muestran presencia de HLA DQ2 y DQ8, haplotipos necesarios en el desarrollo de enfermedad celiaca, en pacientes con enfermedades autoinmunes. Dichas condiciones incluyen la Enfermedad de Addison⁽²³⁾, desórdenes hepáticos, la hepatitis criptogénica, seguida de la hepatitis autoinmune que tiene una prevalencia de dos a 11.5% en pacientes con enfermedad celiaca^{(24) (25)}.

Se ha reportado que entre el 17 y 58% de pacientes con enfermedad celiaca asociada a diabetes mellitus tipo 1, muestran anticuerpos tiroideos positivos, con presencia de hipotiroidismo subclínico⁽²⁶⁾, al igual que los desórdenes reumatológicos, siendo el síndrome de Sjögren el de mayor asociación: se reporta que el 55% de pacientes con dicho síndrome presentan haplotipo HLA-DQ2. Otras enfermedades reumatológicas referidas como el LES, y Artritis Reumatoidea tienen una prevalencia menor, se ha descrito el seis y dos por ciento respectivamente^{(27) (28) (29) (30)}.

Por otro lado, es frecuente encontrar manifestaciones dermatológicas: en pacientes pediátricos se manifiesta como urticaria que compromete plantas, palmas y lados de los dedos. La DH resuelve espontáneamente en el 12% de los pacientes y la dieta libre de gluten es el tratamiento estándar con mejoría en el 100% de los casos^{(31) (32)}.

1.5. Clasificación⁽²²⁾

La clasificación clínica de EC ha sufrido un cambio; hoy en día la mayoría de los expertos están de acuerdo con una clasificación *Clásica* (síntomas gastrointestinales), otra *Atípicas* (síntomas no gastrointestinales, monosintomática u oligosintomática) y una última *Silente* (sin síntomas a pesar de la presencia de una lesión intestinal característica).

1.6. Manifestaciones clínicas

La enfermedad celiaca se puede presentar con una gran variedad de signos y síntomas inespecíficos (33); esta sintomatología es mucho más severa en los niños que en los adultos y puede llevar a presentar complicaciones como falla en el medro y desnutrición e incluso osteoporosis⁽³⁴⁾. Sin embargo la mayoría de pacientes solo tienen sintomatología gastrointestinal leve y enfermedad subclínica que hace más difícil el diagnóstico de esta patología⁽³⁴⁾ y ocasiona que la mayoría de los individuos permanezcan sin diagnóstico⁽³⁵⁾.

Algunos de los síntomas clásicos, presentes en el 81.1% de los pacientes⁽³⁴⁾ incluyen diarrea crónica, esteatorrea, dolor y distensión abdominal, pérdida de peso, anorexia y deficiencias nutricionales (hierro, folato, calcio y vitamina D) cuando el diagnóstico es tardío⁽³⁴⁾.

Las manifestaciones extraintestinales incluyen anemia, elevación de transaminasas hepáticas, osteopenia, trastornos neurológicos, psiquiátricos y afectivos y síntomas

relacionados con enfermedades autoinmunes⁽³⁴⁾. Se ha relacionado con múltiples manifestaciones cutáneas, que pueden estar relacionadas con las deficiencias nutricionales causadas por la malabsorción⁽³⁴⁾; el hallazgo dermatológico más frecuentemente asociado es la xerosis que alcanza una frecuencia de 69.1%; sin embargo, se ha descrito la presencia de múltiples manifestaciones en piel, mucosas, uñas y pelo, los cuales mejoran significativamente con el tratamiento con dieta libre de gluten⁽³⁴⁾.

Cuando la patología se asocia a otras patologías, la sintomatología puede variar; un claro ejemplo de esto es que los pacientes que presentan diabetes Mellitus tipo 1 asociada, es raro que presenten sintomatología gastrointestinal típica⁽³⁶⁾ lo que haría necesario el tamizaje para enfermedad celiaca en pacientes con patologías de riesgo, por riesgo alto de complicaciones a largo plazo como infertilidad, anemia, osteoporosis y malignidad^{(36) (37)}.

1.7. Diagnóstico

Como la sintomatología es variable, es importante hacer el diagnóstico no solamente en niños con sintomatología gastrointestinal típica, sino también en niños con presentaciones clínicas menos claras por todos los efectos negativos sobre la salud que puede tener⁽⁵⁾. Se debe hacer tamizaje para enfermedad celiaca a los siguientes dos grupos:

- **Grupo 1:** Niños y adolescentes con los siguientes síntomas: diarrea crónica o intermitente, falla del medro, pérdida de peso, talla baja, pubertad precoz, amenorrea, deficiencia de hierro, náuseas o vómito, dolor o distensión abdominal crónico, constipación

crónica, fatiga crónica, estomatitis aftosa recurrente, dermatitis herpetiforme, bioquímica hepática alterada; cualquiera de las anteriores sin causa clara⁽⁵⁾.

- **Grupo 2:** Niños y adolescentes asintomáticos con riesgo aumentado para enfermedad celiaca como Diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A, enfermedad hepática autoinmune, familiares en primer grado con enfermedad celiaca⁽⁵⁾.

El estudio se debe iniciar con la medición de anticuerpos específicos para la enfermedad celíaca, idealmente anticuerpos IgA transglutaminasa (anti-TG2) sérica⁽⁵⁾ o incluso Ac IgA Endomisiales (EMA). Si el resultado es negativo, se considera que la sintomatología del paciente no es secundaria a enfermedad celiaca; si persiste la alta sospecha a pesar de la negatividad de la prueba se podría considerar la realización de biopsia intestinal. Si la prueba de anticuerpos es positiva, se debe hacer confirmación con diagnóstico histológico⁽⁵⁾.

El diagnóstico de enfermedad celiaca se podría hacer sin biopsia intestinal en caso de resultado muy positivo de anticuerpos asociado a sintomatología clásica; se debe en estos casos confirmar el diagnóstico verificando positividad de EMA, y si es positivo nuevamente se podría iniciar el tratamiento⁽⁵⁾. Si el tamizaje inicial se hizo con una prueba rápida, se debe realizar confirmación en sangre⁽⁵⁾.

En el caso del grupo número dos, se debe iniciar de ser posible con estudios de HLA de tipo DQ2 y/o DQ8. En caso de positividad para alguno de los HLA pero homocigoto se debe complementar con anti-TG2 o EMA y si estos son positivos es necesario hacer biopsia duodenal; si son negativos se recomienda seguimiento serológico cada tres a seis meses⁽⁵⁾.

1.7.1. Pruebas serológicas

Son usadas para realizar tamizaje⁽⁵⁾. Desde su introducción como prueba diagnóstica se ha aumentado la cantidad de casos detectados⁽³⁷⁾.

- **Anticuerpos de tipo Inmunoglobulina A endomociales (EMA):** Este tipo de estudio, que se realiza por inmunofluorescencia requiere evaluación en el microscopio por lo que puede ser observador dependiente⁽⁵⁾. Tienen alta sensibilidad (hasta 98-100% en laboratorios expertos) y especificidad, y son efectivos para el tamizaje de enfermedad celiaca, incluso para formas atípicas, latentes o silentes. El resultado se da en un valor numérico. Este es el examen de referencia estándar para el diagnóstico de enfermedad celiaca⁽⁵⁾. Tiene valor predictivo positivo de 97% y valor predictivo negativo de 98%⁽³⁸⁾. Se ha expuesto en diferentes estudios que los niños menores de 2 años de edad no expresan positividad para EMA⁽³⁸⁾. Además, existe una correlación entre los títulos de EMA y los valores en la escala de Marsh.

- **Anticuerpos de tipo inmunoglobulina A de transglutaminasa tisular (anti TG2):** Estos anticuerpos pueden ser obtenidos por varios tipos de inmunoensayo, usando

antígenos TG2 recombinantes o purificados⁽⁵⁾. Los antígenos usados pueden ser humanos o de animales, no hay valores universales aceptados para el diagnóstico, sin embargo lo que la mayoría de los kit reportan son valores numéricos correspondientes al valor de anticuerpos circulantes⁽⁵⁾. Pueden tener alta sensibilidad y especificidad y son efectivos para el tamizaje para formas atípicas, latentes o silentes. Concentraciones elevadas de anti-TG2 en suero son predictores de atrofia vellosa y los valores negativos de este mismo tienen baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad celíaca⁽³⁸⁾.

En el presente estudio se utilizó el Test para la enfermedad celíaca BIOCARD, que es una prueba inmunocromatográfica para la detección cualitativa de anticuerpos antitransglutaminasa tisular en una muestra de sangre de la yema del dedo. Si la muestra contiene anticuerpos IgA contra la Transglutaminasa, formará complejos contra la Transglutaminasa liberada de los eritrocitos que se unirán a los anticuerpos oro conjugado presente en el test, formando una línea visible en la ventana test que significa positivo. La prueba también cuenta con un sistema de medición de los IgA totales en la ventana control que muestran la presencia de anticuerpos IgA en el paciente; esto impide la obtención de falsos negativos en el caso de la deficiencia de inmunoglobulina. La prueba requiere solo una gota (10 ul) de la sangre de la yema del dedo, y puede realizarse en cinco a diez minutos. La prueba puede servir de ayuda en el diagnóstico de EC, y para supervisar la dieta libre de gluten.

La sensibilidad de la prueba celiaca Biocard, fue adelantada con 375 muestras clínicas y los resultados se compararon con la biopsia de diagnóstico clínico probado. La prueba celiaca Biocard demostró 95.8% de sensibilidad y especificidad de 96.6%, con un valor

predictivo positivo de 96% y un valor predictivo negativo de 93%⁽³⁹⁾ Al combinar anti-TG2 y EMA se alcanza un valor predictivo positivo y negativo mayor al 95%.

1.7.2. Determinación de HLA

Los pacientes con enfermedad celiaca tienen susceptibilidad genética por la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLAII), genes DQ2 y DQ8 codificados en el gen del HLA en una región en el brazo corto del cromosoma 6⁽⁵⁾. Es un desorden multigénico y la expresión de alguno de estos HLA debe estar presente, pero no es suficiente para causar la enfermedad⁽⁵⁾.

La especificidad del HLA DQ2y HLA DQ8 es alta, la combinación de ambas varía en varias publicaciones con un rango amplio entre 12 – 68% con una media de 54%⁽⁵⁾. El rol de la medición de HLA para enfermedad celiaca es para excluir el diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes de riesgo⁽⁵⁾.

1.7.3. Biopsias

El diagnóstico definitivo de enfermedad celiaca se hace, la mayoría de las veces, con diagnóstico histológico⁽⁵⁾. Se recomienda biopsia intestinal⁽⁵⁾. La clasificación histológica de la enfermedad celiaca es la clasificación de Marsh⁽⁵⁾. Las biopsias pueden ser realizadas por endoscopia digestiva superior o por cápsula de succión. El sitio de toma de biopsia aún es controversial, pero en general se dice que se deben tomar por lo menos 4 biopsias de la

segunda y tercera porción del duodeno y al menos una del bulbo duodenal⁽⁵⁾. Sin embargo, la valoración por biopsia puede omitirse en pacientes muy sintomáticos con niveles de inmunoglobulinas muy elevados y positividad para EMA⁽⁵⁾.

Es importante recordar que si se tiene una biopsia intestinal con patrón histológico compatible con lesiones de Marsh 1 a Marsh 3, se deben tomar niveles de anticuerpos y HLA; si estos son negativos se deben considerar otras causas de enteropatía como por ejemplo alergia alimentaria, enteropatía autoinmune⁽⁵⁾.

1.7.4. Reto de gluten

La mayoría de las veces no es necesario para hacer el diagnóstico, solo en casos especiales (duda diagnóstica, por ejemplo). No se debe hacer en menores de 5 años ni durante la pubertad⁽⁵⁾. Debe hacerse bajo monitoreo estricto. Se debe asegurar una ingesta adecuada de gluten en la dieta⁽⁵⁾.

Durante el reto se miden niveles de IgA anti-TG2⁽⁵⁾. La positividad se define como positividad de los anticuerpos o una recaída de la sintomatología o las lesiones en la biopsia⁽⁵⁾. Si no reaparecen los síntomas, después de 2 años, se considera un reto negativo. Se recomienda seguimiento porque los síntomas deben reaparecer⁽⁵⁾.

1.8 Tratamiento

Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento farmacológico específico⁽¹⁰⁾; además la mayoría de estudios del tema se han llevado a cabo en pacientes adultos⁽⁴⁰⁾. El objetivo del tratamiento tiene como pilar la alimentación, por lo que al momento del diagnóstico se debe iniciar de manera inmediata una dieta libre de gluten⁽¹⁰⁾. Este tipo de dieta no solo tiene fines terapéuticos, sino que podría ser de utilidad para el diagnóstico, si este no ha sido posible aclararlo antes⁽¹⁰⁾; sin embargo no deben someterse niños clasificados como potenciales o latentes para enfermedad celiaca a este tipo de dieta⁽¹⁰⁾.

Este tratamiento genera un reto importante, ya que es difícil asegurar una adecuada adherencia a la dieta, cuyas tasas son tan bajas como el 50%⁽⁴¹⁾, las cuales pueden ser secundarias al mal seguimiento que se hace a estos pacientes, pero también al alto costo de estos alimentos⁽⁴¹⁾.

La cantidad de gluten que produce síntomas es dependiente de cada persona⁽⁴²⁾. La mejoría clínica inicia de manera temprana, el 70% de los pacientes presenta mejoría a las dos semanas⁽¹³⁾; sin embargo, la mejoría de la recuperación histológica puede demorar hasta un año⁽¹⁰⁾. Además de la importancia del manejo de una dieta libre de gluten, estos pacientes se benefician del suplemento de hierro y otros minerales, principalmente el calcio, cuya absorción se encuentra alterada por el transporte defectuoso del intestino delgado⁽¹⁰⁾.

1.9. Complicaciones

Las complicaciones se relacionan con problemas de absorción a nivel del intestino delgado, como falla del medro, alteraciones de micronutrientes⁽¹⁰⁾ y disminución de la mineralización ósea, lo que hace necesario al momento del diagnóstico realizar medición de la densidad ósea y seguimientos según necesidad⁽⁴¹⁾. También son frecuentes deficiencias nutricionales y anemias carenciales, que elevan los valores de homocisteína, lo que aumenta el riesgo cardiovascular. Adicionalmente, tienen riesgo aumentado de obesidad ya que generalmente los alimentos libres de gluten tienen alto contenido calórico⁽⁴¹⁾. Por último, presentan riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo y Diabetes Mellitus tipo 1⁽⁴¹⁾, aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin y cáncer de intestino delgado que aparece enfermedad celiaca refractaria, por hiperplasia críptica⁽⁴¹⁾. La mayoría de estas complicaciones se reducen al tener una dieta libre de gluten⁽⁴¹⁾.

2. Problema del estudio

2.1. Planteamiento del problema

La enfermedad celíaca es un desorden crónico autoinmune que se presenta por una malabsorción intestinal, debido a una pérdida de la habilidad del cuerpo para absorber nutrientes a través de las vellosidades intestinales, causado por el gluten que se encuentra principalmente en el trigo y cereales relacionados⁽³⁴⁾. Esto ocurre en individuos genéticamente susceptibles y caracterizado por la presencia de una combinación de anticuerpos específicos para CD, HLA-DQ2 o HLA-DQ8 haplotipos, que expresan una clínica variables⁽⁵⁾.

La EC es de curso y evolución variable; por ende, tiene gran impacto en los pacientes que la padecen ya que si se presenta en edades tempranas tiene manifestaciones clínicas más severas a largo plazo⁽⁹⁾. Es así, como en pediatría se ha visto relacionada con retardo del crecimiento, malnutrición asociada a pérdida de peso, osteoporosis y otras enfermedades autoinmunes⁽³⁴⁾ dentro de las cuales se encuentra la DMT1.

La prevalencia de la enfermedad celiaca se incrementa entre el dos y el diez por ciento en pacientes⁽²⁾ con trastornos tiroideos, talla baja, síndrome de Down, psoriasis y patología reumática; y en la mayoría de los casos se presenta de forma asintomática o silente y puede ser detectada sólo con pruebas de tamizaje serológicas y confirmada mediante biopsia intestinal⁽³⁾.

En un estudio realizado en Colombia, que pretendía determinar la prevalencia de EC en niños con DMT1 y controles sanos, se evidenció que consistentemente con la literatura existente, existe una mayor prevalencia de EC en los pacientes con DMT1 que en los controles sanos⁽⁴⁾. Por tal motivo, es de gran importancia e interés realizar tamizaje y seguimiento serológico para la detección de AtTG en pacientes con patologías autoinmunes como la DMT1, tal como lo establecen las guías para el diagnóstico de la enfermedad celiaca de la ESPGHAN⁽⁵⁾ con el fin de brindar un apoyo al diagnóstico específico.

2.2. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular positivos, detectados con el test Biocard-celiac al año de seguimiento, en niños con diabetes tipo 1 que asisten al Centro de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente (CENPA) en Bogotá, Colombia?

3. Justificación

La importancia de estudiar la relación de enfermedad celíaca en pacientes pediátricos con patologías de riesgo radica en que existe una fuerte asociación entre estas entidades, cuyo mecanismo fisiopatológico se ha atribuido al solapamiento en los genes HLA DQ2 y DQ8, que predisponen al individuo a sufrir patologías autoinmunes, como la diabetes tipo 1⁽¹⁾, cuyas manifestaciones clínicas a largo plazo son severas como retraso en el desarrollo, baja talla, osteoporosis, retraso en la pubertad, anorexia, distensión abdominal, diarrea, incomodidad abdominal y asociación con otras enfermedades autoinmunes⁽²⁾, aumento de riesgo de enfermedades neoplásicas del tracto digestivo, como carcinomas esofágicos y faríngeos, adenocarcinoma de intestino delgado y linfomas no Hodgkin⁽⁴³⁾.

La biopsia de las vellosidades intestinales juega un gran papel, sin embargo algunos estudios recientes proponen que títulos muy altos de AtTG son suficientes para realizar diagnóstico de enfermedad celiaca y que la confirmación histopatológica debe realizarse solo si a pesar de la dieta libre de gluten hay persistencia de sintomatología⁽²⁾, por lo que la tamización con pruebas serológicas tiene cada día más uso. Debe considerarse no obstante que la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico y que la positividad tampoco lo confirma, siendo necesario realizar otras clases de pruebas como las genéticas cuando la sospecha diagnóstica es elevada⁽¹¹⁾.

Si bien en nuestro país no hay datos claros sobre la presencia de los anticuerpos AtTG ni la prevalencia de la enfermedad sobre todo en población pediátrica general, en

Latinoamérica la prevalencia varió entre 0.46% y 0.64%, que es similar a la Europea; la coincidencia de enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1, fenómeno conocido como poliautoinmunidad, en América latina varió entre 4.6at% a 8.7%⁽⁴⁴⁾.

En relación a costos al sistema de salud se ha evidenciado que los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad crónica, dentro de las cuales se encuentra la enfermedad celiaca, presentan costos mayores en relación a hospitalizaciones, consultas de emergencias, consultas ambulatorias y fármacos que el promedio de la población pediátrica total. En el Reino Unido el costo promedio anual para el cuidado de los pacientes con EC incrementa en 401,43 dólares (95% CI 299, 320) después del diagnóstico, con un costo total de 458,41 dólares (95% IC 37 a 361) (45). En un estudio de costo efectividad realizado en Estados Unidos se demostró que la detección de anticuerpos AtTG, es la estrategia menos costosa: 22 dólares por individuo, siendo ésta altamente costo efectiva por su alta sensibilidad y especificidad⁽⁴⁶⁾. Por ello la detección temprana tiene un rol fundamental⁽⁷⁾.

Es importante determinar la positividad serológica de AtTG sugestivos para enfermedad celíaca en población pediátrica con patologías de riesgo, como pacientes con DMT1 al año de seguimiento a quienes previamente se les ha realizado este test con resultados negativos, ya que permite un diagnóstico temprano con lo cual reconoce la aproximación a la biopsia intestinal, para eventualmente disminuir las comorbilidades que se puedan derivar.

4. Objetivos

Objetivo General

Identificar la presencia de AtTG al año de seguimiento con el test Biocard-Celiac en niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia.

Objetivos Específicos

Describir las características demográficas de los niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia, al año de seguimiento.

Reportar el estado nutricional antropométrico de los niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia, al año de seguimiento.

Determinar el requerimiento energético mediante la aplicación nutricional online de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHN⁽⁴⁷⁾, de los niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia, al año de seguimiento.

5. Metodología

5.1. Enfoque metodológico de la investigación

Este estudio hace parte del Estudio CED3 Celiac Disease, Diabetes and Diet, el cual es un proyecto de la séptima convocatoria interna 2015 en la modalidad clínica PCI-2015-8317, cuyo objetivo es identificar la presencia de AtTG en niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia.

El presente estudio se realizó en niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia participantes del Estudio CED3, y a quienes previamente (entre enero y marzo 2015) se les había realizado el test Biocard-celiac para identificar la presencia de AtTG y cuyo resultado fue negativo. Además, se pretende describir las características demográficas, reportar el estado nutricional antropométrico y determinar el requerimiento energético de la población de estudio.

5.2. Tipo de Estudio

Observacional de tipo descriptivo.

La tabulación de la información se realizó por medio de una base de datos en Excel 2011 la cual se exportó a SPSS Statistics versión 22.0 con licencia de la Universidad El Bosque, para realizar el posterior análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial.

A nivel descriptivo se utilizaron variables categóricas, valores absolutos y porcentajes. En las variables cuantitativas de razón, se utilizaron medias y desviaciones estándar, y en las de intervalo se utilizaron medianas y rangos. Se aplicó el test Wilk-Shapiro para evaluar si los datos eran compatibles con una distribución normal. Si la distribución no era normal se utilizaron pruebas no paramétricas como el chi-cuadrado de Pearson para comparar proporciones y Mann Whitney Wilcoxon para comparar medias y medianas. Si la distribución era normal se utilizaron pruebas paramétricas como la t-student de Fisher para comparar proporciones y la Anova de Fisher para comparar medias y medianas. Para todas las pruebas estadísticas se consideraron un nivel de confianza del 95% ($P < 0,05$).

La investigación se desarrolló en las siguientes fases:

Fase 1: Identificación de pacientes con resultado del test Biocard-celiac negativo (entre enero y marzo 2015), se invitaron a participar en el estudio, se explicó del estudio y se firmó consentimiento y/o asentimiento informado.

Fase 2: Toma del test Biocard-celiac de seguimiento, aplicación de encuesta demográfica, valoración antropométrica y determinación del requerimiento energético de los pacientes.

Fase 3: Construcción y limpieza de la base de datos, análisis estadístico, análisis de resultados y publicación de resultados.

5.3. Tamaño de muestra

Muestra a conveniencia de niños con diagnóstico de DMT1 del CENPA en Bogotá, Colombia, a quienes previamente (aproximadamente un año antes entre enero y marzo 2015) se les había realizado el test Biocard-celiac con resultado negativo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que asistieron a la consulta externa del CENPA
- Pacientes con diagnóstico de DMT1
- Pacientes con edades entre cero y 18 años
- Pacientes a quienes un año antes se les realizó el test Biocard-celiac con resultado negativo
- Firma del consentimiento informado por parte del acudiente
- Firma del asentimiento informado en pacientes mayores de ocho años

Criterios de exclusión:

- Pacientes que estuvieron recibiendo dieta libre de gluten

5.4. Asignación de funciones

5.4.1. Funciones de los asesores temáticos:

- Hacer cumplir el cronograma

- Realizar el reclutamiento de pacientes
- Supervisar la aplicación del test Biocard-celiac a los pacientes
- Supervisar las entrevistas a los pacientes
- Supervisar la valoración antropométrica de los pacientes
- Supervisar la estimación del requerimiento energético de los pacientes
- Realizar el análisis estadístico de los datos
- Revisar todo el documento y retroalimentar a las estudiantes
- Supervisar la retroalimentación que se le hará a los pacientes y familiares una vez concluido el estudio

5.4.2. Funciones de las residentes-investigadoras.

- Aplicar el test Biocard-celiac a los pacientes
- Realizar las entrevistas a los pacientes
- Realizar la valoración antropométrica a los pacientes
- Realizar la estimación del requerimiento energético de los pacientes
- Construir la base de datos
- Interpretar el análisis estadístico de los datos
- Redactar todo el documento final y realizar las correcciones pertinentes de forma oportuna
- Realizar la retroalimentación que se hizo a los pacientes y familiares una vez concluido el estudio

5.5. Técnicas de recolección de la información

5.5.1. Fuentes de información

La fuente de información fue primaria, obtenida directamente del test Biocard-celiac que reportó su resultado por líneas (una línea: negativo, dos líneas: positivo). De la encuesta demográfica y de la valoración antropométrica de los pacientes y la base de datos para la estimación del requerimiento energético.

5.5.2. Instrumentos de recolección

Test Biocard-celiac: Se aplicó el test Biocard-celiac el cual detecta la presencia de AtTG, un antígeno específico de la enfermedad celíaca. El procedimiento consistió en disolver una pequeña gota de sangre y verter dos gotas en el cassette de la prueba y dos minutos después se obtuvo el resultado. Su fiabilidad está contrastada con los resultados de biopsias clínicas de intestino delgado⁽⁴⁸⁾. El resultado del test Biocard-celiac se anotó en un formato prediseñado conjunto con el kit en una bolsa ziploc, y fue consignado en la historia de cada paciente. Del Estudio CED₃, de los 100 Biocard-celiac test utilizados, se emplearon 12 para el presente estudio.

Valoración antropométrica: La valoración nutricional antropométrica incluyó toma de peso, talla, circunferencias cefálica y braquial, pliegues cutáneos tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco. Las mediciones se realizaron teniendo en cuenta el protocolo internacional de ISAK y el curso de capacitación sobre la evaluación del crecimiento del

niño de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁴⁹⁾. Los datos se anotaron en un formato prediseñado y el análisis se realizó con el programa Anthro de la OMS⁽⁴⁹⁾, sus resultados fueron impresos y consignados en la historia de cada paciente.

Requerimiento energético: Para estimar el requerimiento energético se utilizó la aplicación nutricional online de la SEGHN⁽⁴⁷⁾, sus resultados se imprimieron y fueron consignados en la historia de cada paciente.

5.5.3. Procesos de obtención de la información

La información se obtuvo a partir de pacientes con DMT1 en la consulta externa del CENPA. Se envió una invitación a los padres y pacientes donde se dieron a conocer los objetivos, metodología y beneficios de la investigación, y se aclaró que la participación no tenía ningún tipo de riesgo para las familias ni para los pacientes. A quienes estuvieron de acuerdo en participar en el estudio se les solicitó la firma del consentimiento informado del estudio por uno de los padres o acudientes, y asentimiento firmado por los niños y niñas mayores de ocho años.

5.6. Control de errores y sesgos

5.6.1. Control de sesgos de selección

La recolección de la muestra se realizó por conveniencia en el CENPA, contó con sesgo de selección propio de la ausencia de metodología de muestreo.

5.6.2. Control de sesgos de información

Por tener fuentes primarias de información y que los mismos investigadores estuvieran estandarizados para recolectar la información se aseguró la calidad de la misma, permitiendo el mayor control posible de los sesgos de información.

5.6.3. Control de errores de digitación

Los investigadores hicieron doble ingreso de los datos, es decir, dos investigadores, de manera independiente, ingresaron la información y después corroboraron que ésta fuera idéntica en ambas bases de datos para controlar errores de digitación. En caso contrario, se revisó la información digitada contra los formularios prediseñados en que se diligenciaron inicialmente o en los formatos impresos.

6. Consideraciones éticas

Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en el artículo 11, este estudio se considera con riesgo mínimo ya que se realizó una única punción, aplicación de una encuesta y valoración antropométrica.

Según la norma para las investigaciones que se realizan en humanos, es indispensable cumplir con los tres principios éticos fundamentales: respeto por las personas, beneficencia y justicia, que son aplicables a dichas investigaciones mediante normas.

Las normas éticas que empleamos en nuestra investigación de acuerdo a los objetivos planteados fueron el consentimiento informado individual, ya que en toda investigación biomédica en sujetos humanos el investigador debe tener el consentimiento informado del paciente para, de esta manera, proseguir con el estudio habiéndole brindado al paciente la información necesaria, asegurándose de que la ha comprendido suficientemente y después de considerarla ha tomado una decisión sin que medien coerción, influencias o incentivos indebidos. Es importante resaltar que el principio en el que se basa el consentimiento informado, radica en que los individuos tienen derecho a decidir libremente si participan en una investigación.

Se aseguró que antes de presentar el consentimiento informado el investigador brindara información sobre el tiempo de participación en el estudio, explicando los objetivos y métodos de investigación, los beneficios que se obtendrían con el estudio de investigación,

los riesgos y molestias que se pudieran presentar durante el periodo de investigación, el límite hasta el cual se mantendría el carácter confidencial y el derecho que tenía la persona para negarse a participar en el estudio y la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento. Además, el investigador brindó a los pacientes toda la información que necesitaron para dar un consentimiento, ofreció la posibilidad a los sujetos de indagar acerca del estudio y pidió su consentimiento únicamente cuando éstos tuvieron pleno conocimiento de los hechos pertinentes y de las consecuencias de su participación.

Igualmente, se aseguró la protección del carácter confidencial de los datos⁽⁵⁾ que se obtuvieron en el curso de la investigación. Se informó a los sujetos sobre las limitaciones de la capacidad de los investigadores para proteger el carácter confidencial de los datos y de las consecuencias que cabía esperar de su quebramiento(50).

7. Análisis de Resultados

El presente estudio se elaboró con un subgrupo de 12 pacientes del estudio CD3 que se realizó con el objetivo de identificar el porcentaje de niños con DMT1 que presentan positividad cualitativa para AtTG. Con estos pacientes se buscó identificar la presencia de AtTG al año de seguimiento con el test Biocard-Celiac en niños con DMT1 que asisten al CENPA en Bogotá, Colombia

Al finalizar el seguimiento no se encontró la presencia de estos anticuerpos en ninguno de los 12 niños que entraron al estudio.

De los pacientes del estudio, el 58,3% fueron mujeres; la edad promedio en general fue de 13 años, con un rango total entre los siete a 17 años; el peso promedio fue de 48,5 Kg siendo de 21,8 kg para los escolares y de 53,9 kg para los adolescentes; ninguno de los pacientes presentó un IMC menor a 14 Kg/cms²; el promedio del IMC en la edad escolar fue de 16,1 Kg/cms² y en los adolescentes de 20,9 kg/cms²; el promedio del índice de masa corporal se ubicó por encima del percentil 50, presentó un rango amplio y la mayoría de pacientes tuvo un IMC entre percentil diez a 93.

La distribución del IMC según la OMS tiene un promedio similar al calculado por desviaciones estándar, con un rango similar y la mayoría de pacientes se mantuvo entre uno y dos desviaciones estándar. La velocidad de crecimiento en escolares fue de 6,78 cms y en

adolescentes 3,71 cms en un año de seguimiento. El área de superficie corporal tiene una distribución normal y es dependiente del peso.

Tabla No. 1 Distribución de frecuencias del sexo en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.

Variable	N	%
Femenino	7	58.3
Masculino	5	41.7
Total	12	100.0

Tabla No. 2 Estadígrafos de Resumen de las variables antropométricas en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.

Variable	Escolares				Adolescentes			
	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS
Peso Actual								
(kg)	21,8	21,9	21,85	0,07	34,3	70,4	53,91	11,02
Talla actual								
(cm)	114,6	118,4	116,5	2,69	141,2	180	160,29	12,04
Talla PC								
(cm)	9	30	19,5	14,85	1	87	43,5	30,47
Talla DS	-1,35	-0,52	-0,935	0,59	-2,29	1,14	-0,287	1,06

(cm)								
IMC actual	15,62	16,6	16,11	0,69	16,78	29,19	20,977	4,16
IMC actual								
DS	0,12	0,73	0,425	0,43	-1,52	2,58	0,327	1,52
IMC actual								
P	16,5	16,6	16,55	0,0707	16,1	26,6	19,85	2,997
Velocidad								
de								
crecimiento	5,96	7,61	6,785	1,17	0,33	7,69	3,71	2,99
Velocidad								
de								
crecimiento								
DS	-0,05	1,89	0,92	1,37	-2,63	0,71	-0,3013	1,16

La medida de la talla a través de los percentiles y desviaciones estándar evidencia que el promedio de pacientes se encuentran en el percentil 39,5 +/-29,4 (1,0;87), la distribución del índice de talla en desviaciones estándar es igual para la distribución de OMS. En el análisis independiente por grupos etarios se encuentra que los escolares estuvieron en promedio en el percentil 19,5 +/- 14,8 (9; 30) mientras que los adolescentes estuvieron en el percentil 43,5 +/- 30,4 (1,0; 87).

El índice de Waterlow para el peso tiene un valor promedio de 156,3 +/- 43,6 (94,7; 220,7), en escolares tiene un valor promedio de 105,95 +/- 5,10 (102,31; 109,55). En adolescentes tiene un valor promedio de 166,40 +/- 40,53 (94,66; 220,69). El índice de Waterlow para talla tiene un promedio es de 98 +/- 4,5 (89,7; 105,3) siendo para escolares

de 95,89 +/- 2,43 (94,17; 97,61). Y para adolescentes, de 98,80 +/- 4,75 (89,71; 105,20). Para el índice nutricional se encontró un promedio de 155,5 +/- 46,3 (83,8; 230,4); en escolares de 100,19 +/- 1,28 (99,28; 101,09) y para adolescentes de 166,53 +/- 42,46 (83,84; 230,35).

Tabla No. 3 Estadígrafos de Resumen de la distribución de las variables antropométricas en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.

	Escolares				Adolescentes			
	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS
Índice de								
Waterlow	102,34	109,55	105,95	5,10	94,66	220,69	166,40	40,53
peso								
Índice de								
Waterlow	94,17	97,61	95,89	2,43	89,71	105,20	98,80	4,75
talla								
OMS								
talla/edad	-1,26	-0,52	-0,89	0,52	-2,31	1,14	-0,28	1,07
DS								
OMS								
IMC/edad	0,12	0,73	0,43	0,43	-1,61	2,11	0,22	1,39
DS								
Índice								
Nutricional	99,28	101,09	100,19	1,28	83,84	230,35	166,53	42,46

La medida promedio del pliegue tricípital fue de 13 +/- 5,5 (5,8; 23,1) mm, la mayoría de pacientes presentaron una medida de ocho a 18 mm, lo que corresponde a que la mitad de los pacientes estaban por encima de 0.1 desviaciones estándar y el 50% se encontraba entre -0.8 a 1.1 desviaciones estándar. Los escolares presentaron un promedio 12,5 +/- 3,54 (10;15) mm; en general se encontraron a 0.65 ds en promedio, los adolescentes presentaron un promedio de 13,4 +/- 5,94 (5,8;23,1) mm, con una 0,78 ds en el promedio global.

El pliegue subescapular fue de 7,7 mm y el 50% de los pacientes se agruparon entre siete a 12 mm lo que corresponde a una distribución donde el promedio se ubicó a -0.4 desviaciones estándar (percentil 38) y la mayoría se agrupó entre -1.2 a 1.2 a desviaciones estándar (entre percentiles 11 y 66). Respecto al pliegue de bíceps el promedio fue de nueve milímetros ubicándose el 67% de los pacientes entre cinco a 13 mm lo que corresponde a una distribución donde el promedio se ubicó a -0.2 desviaciones estándar (percentil 43) y la mayoría se agrupó entre -1.3 a 1.3 a desviaciones estándar (entre percentiles 12 y 75). Los escolares presentaron un promedio de 5,95 +/- 1,34 (5;6,9) mm, que se ubicó a -0,18 ds, los adolescentes presentaron un promedio de 10,42 +/- 4,95 (6,6;21,9) mm lo que corresponde a una ubicación del promedio a -0,39 ds.

La distribución del pliegue supra ilíaco es no normal al igual que la ubicación según las desviaciones estándar en donde la mitad de los pacientes presentaron un pliegue supra ilíaco mayor a diez milímetros que corresponde a -0.1 desviaciones estándar y el 50% del total de pacientes se agruparon entre siete a 19 mm (-0,5 a 1,6 desviaciones estándar), En

los escolares se encontró un pliegue promedio de 41,5 +/- 13,44 (32;51) mm ubicado a 0,23 ds mientras en adolescentes el promedio fue de 17,55 +/- 14,69 (5,8;44) a 0.35 ds. El perímetro braquial en promedio fue de 24 cms y la mayoría se agrupó entre 20 a 28 mm; la distribución fue normal y se ubicaron entre uno y dos DE y percentil 20 a 87, medida por grupo etario en escolares tiene un promedio de 18.9 +/- 0.14 (18.8; 19) mm a 0.04 ds; en adolescentes el promedio fue 25.3 +/- 3.2 (20.8; 31) que corresponde a 1.32 ds.

El perímetro de cintura siguió una distribución normal al igual que su distribución en percentiles en promedio fue de 69 cms correspondiendo al percentil 52, ubicándose la mayoría entre 58 a 80 cms (percentil 19;1,85). Los escolares presentaron un promedio de 54,5 +/- 0,42 (54,2;54,8) cm ubicado a 0.12 ds, los adolescentes presentaron un promedio de 72,28 +/- 8,88 (62;86,6) cm a 0,648 ds.

El porcentaje de grasa corporal se ubicó por debajo 24 para la mitad de los pacientes, donde la mitad se agrupó entre 19 a 28% siguiendo una distribución no normal; sin embargo, al hacer el análisis por grupos etarios diferenciados la distribución para cada uno de ellos es normal, en escolares con un promedio de 19.2 +/- 3.15 (16.9; 21.4) y en adolescentes con un promedio de 26.5 +/- 8.63 (16.9; 45).

Tabla No. 4 Estadígrafos de Resumen de las variables de composición corporal y su distribución en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular

Variable	Mediana	Rango		Rango
		Intercuartil		
DS Pliegue Tríceps	.1	-8	1.1	12.3
Pliegue Subescapular	7.7	6.9	12.1	16.9
Pliegue Suprailíaco	10.0	6.6	19.2	38.8
DS Pliegue Suprailíaco	-1	-5	1.6	7.5
DS Perímetro de Cintura	-3	-5	1.2	7.2
Densidad Corporal	1.0	1.0	1.1	.1
% Grasa Corporal	23.7	19.2	28.3	28.0

	Escolares				Adolescentes			
	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS
Pliegue Tríceps	10	15	12,5	3,54	5,8	23,1	13,4	5,94
Pliegue Tríceps PC	56	87	71,5	21,9	3	91	41,56	31,53
Pliegue Tríceps DS	0,16	1,14	0,65	0,69	-1,9	10,35	0,78	3,5
Pliegue Subescapular	5	6,9	5,95	1,34	6,6	21,9	10,42	4,95

Pliegue									
Subescapular	28	58	43	21,2	9	91	37	29,5	
PC									
Pliegue									
Subescapular	-0,55	0,19	-0,18	0,52	-1,32	1,36	-0,395	0,9	
DS									
Pliegue									
Bíceps	6,3	8,2	7,25	1,34	5,1	15,7	9,24	3,92	
Pliegue									
Bíceps PC	25	41	33	11,3	7	95	45,3	34,08	
Pliegue									
Bíceps DS	-0,67	-0,22	-0,445	0,32	-1,48	1,69	-0,092	1,15	
Pliegue									
Supra iliaco	5,2	6,9	6,05	1,2	5,8	44	17,55	14,69	
Pliegue									
Supra iliaco	32	51	41,5	13,4	10	69	37,29	22,06	
PC									
Pliegue									
Supra iliaco	-0,48	0,02	-0,23	0,35	-1,31	6,14	1,175	2,75	
DS									
Perímetro									
Braquial	18,8	19	18,9	0,14	20,8	31	25,32	3,2	
Perímetro									
Braquial PC	65	67	66	1,41	4	91	46,22	33,59	
Perímetro	0,39	0,45	0,42	0,04	-1,72	2,5	0,128	1,32	

Braquial DS**Perímetro De**

54,2 54,8 54,5 0,42 62 86,6 72,28 8,88

Cintura

Respecto a las medidas antropométricas previas, el peso promedio fue de aproximadamente 42 Kg, para los escolares de 19.3 +/- 1ds (16.9;21.4) y adolescentes 46.7 +/- 11.1 (29.2;64.7); la talla promedio fue de 147 cms agrupándose la mayoría de los pacientes entre 126 a 168 cms. El diferenciado etario muestra para los escolares un promedio de 108.15 +/- 3.04 (106M; 11.3) y adolescentes 154 +/- 11.9 (134.7;175.8).

Nuevamente ninguno de los pacientes presentó un IMC menor a 14; el promedio fue de 19 Kg/cms² global mientras que por edades es de 16.5 +/- 0.071 (16.5;16.6) para los escolares y 19.85 +/- 2.99 (16.1; 26.6) para los adolescentes.

Respecto a la velocidad de crecimiento presentó una amplia variabilidad, donde el promedio de pacientes se ubica con una velocidad de crecimiento alrededor del percentil 50 a cero desviaciones estándar ubicándose la mayoría entre -1.1 a +1.3 desviaciones estándar (percentiles 19 a 82), los escolares obtuvieron una velocidad de crecimiento promedio de 6.78 +/- 1.167 (5.96; 7.61) mientras los adolescentes de 3.71 +/- 2.99 (0.33;7.69).

Tabla No. 5 Estadígrafos de Resumen de la dinámica de crecimiento en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.

Variable	x	s	Min.	Max.
Peso Previo	42.2	14.7	18.6	64.7
Talla Previa (cms)	146.5	20.9	106.0	175.8
IMC previo	19.3	3.0	16.1	26.6
Velocidad de Crecimiento	3.9	3.5	-2.2	7.7
PC de Velocidad de Crecimiento	50.6	31.5	.9	97.0
DS de Velocidad de Crecimiento	-.1	1.2	-2.6	1.9

Los requerimientos calóricos según la OMS basales fueron de 1337 para el promedio y los requerimientos de la mayoría fueron de 1060 - 1613, respecto a unos requerimientos totales de 2006 en promedio, agrupándose la mayoría entre 1528 a 2485. Los escolares presentaron un promedio según la OMS basales de 990,81 +/- 1,336 (989,8;991,7) y unos requerimientos totales de 1337,6 +/- 1,803 (1336,3;1338,9). Mientras que los adolescentes, presentaron un promedio de 1405,7 +/- 248,4 (884,3;1722) y unos requerimientos totales de 2140,4 +/- 413,7 (1340,5;2697,9).

En comparación respecto a Harris Benedict con un requerimiento basal promedio de 1305 frente a un total de 1959 donde la mayoría se agrupan entre 1028 a 1582 para los requerimientos basales y de para los 1485 a 2433 requerimientos totales. Los escolares presentaron un promedio basal de 971,1 +/- 112,1 (891,8;1050,4), para un total de

requerimientos de 1311 +/- 151,4 (1204;1418,1). Los adolescentes presentaron un promedio basal de 1404,4 +/- 257,5 (884,6;1752), para un total de requerimientos de 2088,2 +/- 400,5 (1173,6;2587,8).

Según la fórmula de Schofield con un requerimiento basal promedio de 1342,2 frente a un total de 2015,8. Los escolares presentaron un promedio basal de 965,89 +/- 40,31 (934,3;991,4) para peso, con un total de requerimientos de 1302,8 +/- 65,36 (1256,5;1349). Los adolescentes presentaron un promedio basal de 1417,6 +/- 257,2 (893,6;1722), con un total de requerimientos de 2158,4 +/- 413,7 (1340,5;2697,9).

Tabla No. 6 Estadígrafos de Resumen de la dinámica de crecimiento en los pacientes con diabetes tipo 1 con Ac IgA contra Transglutaminasa Tisular.

	Escolares				Adolescentes			
	Mínimo	Máximo	Media	DS	Mínimo	Máximo	Media	DS
Basal OMS	989,86	991,75	990,805	1,33643	884,3	1722	1405,686	248,44478
Basal Schofield (P)	930,79	999,26	965,025	48,4156	893,68	1740,59	1417,643	257,19829
Basal Schofield (PyT)	934,36	991,41	962,885	40,34044	884,65	1752	1404,427	257,51035

Basal								
Harris-	891,83	1050,42	971,125	112,14006	782,43	1669,55	1371,767	250,02926
Benedict								
Total								
OMS	1336,31	1338,86	1337,585	1,80312	1326,46	2669,1	2140,083	400,48606
Total								
Schofield	1256,56	1349	1302,78	65,36495	1340,52	2697,91	2158,359	413,7149
(P)								
Total								
Schofield	1261,39	1338,4	1299,895	54,45429	1326,97	2715,61	2120,353	406,22562
(PyT)								
Total								
Harris-	1203,97	1418,06	1311,015	151,38449	1173,64	2587,8	2088,238	400,48219
Benedict								

8. Discusión

La enfermedad celíaca (EC) es una de las enfermedades crónicas más comunes que afectan a la humanidad, con una prevalencia en la población general del 1%⁽¹⁾. Los pacientes diabéticos tipo 1 pueden presentar Enfermedad Celiaca asintomática como comorbilidad, la cual se puede manifestar de manera silente. Craig y cols., realizaron un análisis de cuatro registros internacionales demostrando que la EC es común en niños con DMT1, con una prevalencia de 3.5%. La prevalencia de EC fue mayor en niñas que en niños (4.3% vs. 2.9%), y la edad media de diagnóstico de la DMT1 fue menor en aquellos con coexistencia de EC (5.4 vs 7 años)(51).

Existe la hipótesis que muchos niños pueden ser sintomáticos debido a que en edades tempranas pueden presentar ingesta alta en gluten(52). Sin embargo, existen estudios que evidencian una seroprevalencia de 1.18% en niños asintomáticos por lo que pasan subdiagnosticados(53). Por tal motivo, esta población en riesgo debe investigarse de manera acuciosa en pesquisa de esta entidad(54), lo cual se puede realizar mediante detección de anticuerpos, como los anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular. La seroconversión de anticuerpos asociados con enfermedad celíaca puede ocurrir en cualquier momento, y la progresión de la enfermedad puede demorar meses a años(55).

El seguimiento de detección de estos anticuerpos es recomendado por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPEGHAN) cada 3 a 6

meses⁽⁵⁾. En nuestro país no se utiliza el tamizaje para enfermedad celíaca por protocolo, por ende los pacientes son raramente tamizados y diagnosticados⁽⁴⁾.

En nuestro estudio, se utilizó la detección de Test para la enfermedad celíaca BIOCARD, que es una prueba inmunocromatográfica para la detección cualitativa de anticuerpos antitransglutaminasa tisular en una muestra de sangre de la yema del dedo, la cual demostró 95.8% de sensibilidad y especificidad de 96.6%, con un valor predictivo positivo de 96% y un valor predictivo negativo de 93%. Se han realizado otros estudios alrededor del mundo (en Sur América, especialmente en Venezuela), con la detección de antitransglutaminasa tisular, en la que reportan una prevalencia de 1,69% similar a lo reportado a nivel mundial(54). En Cuba, Galván y cols., realizaron la detección de AtTG en 208 niños con diabetes mellitus tipo 1, encontrando una seroprevalencia de 6.73%; de estos 14 niños con AtTG positiva, 14.28% presentaron síntomas gastrointestinales, mientras que el 82,75% fueron asintomáticos(56). Singh y cols., en India, realizaron un análisis retrospectivo entre el 2006 y el 2014, en el cual determinaron una serología positiva en el 34.1% de los niños con diabetes mellitus tipo 1 para EC, con diagnóstico confirmado en un 13.5%. Mostrando una asociación con baja estatura ((OR)-3.16; 95% CI: 1.09-9.20, P<0.05), y asociación con enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo (OR-6.4; 95% CI: 1.52-26.90, P<0.05)(57).

El presente estudio se realizó con un subgrupo de 12 pacientes, los cuales no son extrapolables a la población general; hacían parte del estudio CED3 que se realizó con el objetivo de identificar a los niños con diabetes tipo 1 que presentan positividad cualitativa para AtTG, en un Centro de Endocrinología Pediátrica en Bogotá, Colombia. Con estos

pacientes buscamos Identificar la presencia de AtTG al año de seguimiento con el test Biocard-Celiac en niños con DMT1 que asisten al Centro De Endocrinología Pediátrica en Bogotá, Colombia. Al finalizar el seguimiento no se encontró la presencia de estos anticuerpos en ninguno de los 12 niños que entraron al estudio. Estos resultados, se debieron posiblemente a la baja prevalencia de la enfermedad.

Recientemente el US Preventive Services Task Force (USPSTF) revisó el balance riesgo beneficio para el tamizaje de la EC y no recomendó hacer pruebas para población asintomática en general; para la población de riesgo incrementado manifestaron no tener suficiente información para sopesar adecuadamente y no hubo recomendación al respecto(55).

Dentro de los datos demográficos en los pacientes del estudio, la edad promedio en general fue de 13 años, con un rango total entre los siete a 17 años. En un estudio uruguayo la edad inicial de presentación de la diabetes tipo 1 fue a los 7,5 años(58); respecto a la enfermedad celiaca un estudio argentino encontró una edad promedio entre niños con EC de ocho años(59); otro estudio Italiano extenso con el 69% de la población elegible usó pacientes con un rango de edad entre los 6 y los 15 años con un promedio de 12,3 años(60).

Consideramos adecuada la muestra que se tomó para nuestro estudio y esperamos resultados positivos en el CED3 con más pacientes.

Encontramos un IMC promedio 20,2 +/- 4,2 (15,6-29,2), en general se observa un rango amplio evidenciándose que gran parte de los pacientes se encuentran con un índice de

sobrepeso. Naminder Sandhull y colaboradores encontraron un IMC promedio en pacientes diabéticos de 20.0 ± 3.4 (11.8-31.6)⁽¹²⁾, que es muy similar al encontrado por nosotros. En sujetos control encontraron IMC 18.3 ± 3.4 (13.1-33.8) lo que corrobora el impacto de la diabetes sobre el peso. Existen numerosos riesgos asociados a la ganancia de peso en la diabetes mellitus tipo 1, como aplicación diaria de la dosis de insulina, número de inyecciones diarias, duración de la enfermedad, control metabólico. Generalmente, es atribuido al estado de hiperinsulinización(61). Esta ganancia ponderal se ha atribuido a un aumento de grasa corporal que es proporcional a un aumento en los pliegues antropométricos. Schonfeld et al.(62) encuentran, como en nuestro trabajo, una mayor prevalencia en las mujeres respecto a los hombres, hecho acentuado en las pacientes de mayor edad.

Se observa que los escolares presentaron una velocidad de crecimiento promedio para la edad esperada, mientras que los adolescentes presentaron una velocidad de crecimiento inferior a la esperada para su grupo etario, posiblemente debido a que el 60% de la muestra estudiada eran mayores de 15 años, se encontraban pasando el estirón puberal y terminando el crecimiento, en nuestro estudio no se tuvo en cuenta el tanner, ni la maduración ósea por lo que no es posible determinar exactamente la fase de crecimiento en la que se encontraban los pacientes, Clarson y colaboradores encontraron en 122 niños con un promedio de edad similar a nuestro estudio que la relación talla/edad y la velocidad de crecimiento eran normales en hombres y mujeres, y no se observó correlación entre HbA1c y velocidad de crecimiento ni relación talla/edad(63), además de esto Ahmed y colaboradores documentaron que el pico de velocidad de crecimiento se correlacionó con la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y que los niveles del factor de crecimiento IGF-1 se

correlacionaron con la dosis de insulina (64), en Chile Codner y colaboradores demostró una correlación entre la velocidad de crecimiento y el control metabólico(65) (66). Una de las limitaciones de nuestro estudio fue la falta de datos completos de los factores que pueden influir en esta variable y esto limita su análisis.

Finalmente, se determinó el requerimiento energético, mediante la aplicación nutricional online de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHN. Los requerimientos calóricos según la OMS (67) basales fueron de 1337 para el promedio y los requerimientos de la mayoría fueron de 1060 - 1613, respecto a unos requerimientos totales de 2006 en promedio, agrupándose la mayoría entre 1528 a 2485. Es importante, determinar a su vez los requerimientos calóricos según la edad y el sexo, ya que un incremento de estos requerimientos se relaciona directamente con aumento del IMC, sobrepeso y obesidad. Esta elevación en el IMC, tiene efecto en complicaciones cardiovasculares y otras enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición(68).

Conclusiones

La enfermedad celíaca es común en niños con diabetes mellitus tipo 1, con una prevalencia del 3.5%(51), con una prevalencia a nivel mundial de EC de uno por ciento⁽¹⁾. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico, por lo que existen numerosos anticuerpos séricos que son útiles para la tamización de la EC. En el grupo de pacientes a los que se les realizó el seguimiento anual con AtTG, no se encontró positividad cualitativa en el test, lo cual se debe posiblemente a la baja prevalencia de la enfermedad en nuestro medio. Sin embargo, se esperarán resultados en el estudio CED3.

El USPFTS ha determinado que no hay evidencia de beneficio de tamizaje en pacientes asintomáticos independientemente de su edad y para los pacientes de alto riesgo, como familiares de primer grado y diabetes mellitus tipo 1 que es el caso de nuestro estudio, concluye que no hay evidencia suficiente para sopesar el costo-riesgo beneficio y emitir una recomendación al respecto. Hay que tener en cuenta sin embargo que las guías europeas SEGHP, hacen una recomendación respecto a tamización para EC sobre todo en aquellos grupos poblacionales, con patologías autoinmunes y de riesgo como la diabetes mellitus tipo 1, lo cual puede estar de la mano con su prevalencia más alta en sus zonas geográficas. Sin embargo, para Latinoamérica no hay un pronunciamiento oficial aún.

Se evidenció una alta proporción de pacientes con DMT1 con un Z-IMC en exceso de peso, siendo más significativo en el grupo de adolescentes. Respecto a la velocidad de

crecimiento, los escolares se encontraron dentro de rangos normales para la edad esperada, mientras que los adolescentes, se encontraron por debajo posiblemente se encontraban pasando estirón puberal y finalizando el crecimiento. Se evidenció finalmente, que el requerimiento energético se relaciona directamente con el estado nutricional. Se necesitan estudios con poblaciones más grandes para poder determinar con certeza la prevalencia de la EC en Colombia, y poder promover programas para su tamización y detección temprano, para obtener datos reales y no seguir en el subdiagnóstico.

9. Cronograma de actividades

#	Actividad	Mes de inicio	Duración
1	Construcción de la propuesta de trabajo de grado de investigación	Agosto 2014	12 meses
2	Sometimiento de la propuesta a división de posgrados	Agosto 2015	3 meses
3	Ajuste de la propuesta de investigación según correcciones y cambios sugeridos según comité técnico de investigaciones	Noviembre 2015	2 meses
4	Diseño y ajuste de formatos de recolección	Enero 2016	2 meses
5	Entrenamiento de la toma del test Biocard-celiac	Marzo 2016	2 meses
6	Capacitación del protocolo internacional de ISAK y del curso de evaluación de crecimiento del niño de la OMS.	Mayo 2016	1 mes
7	Entrenamiento del programa Anthro de la OMS y de la aplicación nutricional de la	Junio 2016	1 mes

	SEGHNP		
8	Toma test Biocard-celiac, aplicación encuesta demográfica a los padres, valoración antropométrica y estimación del requerimiento energético a los pacientes	Julio 2016	4 meses
9	Sistematización y análisis de la información	Diciembre 2016	4meses
10	Elaboración y entrega del documento final	Junio 2017	1 mes

Anexos

Anexo 1

Consentimiento informado

Parte 1: Información acerca de la Investigación

Señores Padres de Familia:

Los invitamos a participar en un estudio de investigación: **“Anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular al año de seguimiento, en niños con diabetes tipo 1 en un centro de endocrinología pediátrica Bogotá, Colombia”**.

El diagnóstico de enfermedad celiaca debe hacerse en niños con un mayor riesgo como los que padecen diabetes tipo 1. Numerosos estudios en diferentes partes del mundo han reportado una prevalencia del 3% al 12% en pacientes con diabetes tipo 1. Sin embargo, la enfermedad celiaca es subdiagnosticada debido a la variabilidad en su presentación clínica. Por ello, su diagnóstico precoz es vital para disminuir la mortalidad en quienes la padecen.

El objetivo de la investigación es identificar la presencia de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular (un antígeno específico para enfermedad celiaca), al año de seguimiento con el test Biocard-Celiac en niños con diabetes tipo 1.

Procedimiento: Es un estudio observacional de tipo descriptivo.

A los niños con diabetes tipo 1 se les aplicará:

- Registro de información general y demográfica (datos de identificación del niño)
- Test Biocard-Celiac, el procedimiento consiste en disolver una pequeña gota

de sangre y verter 2 gotas en el cassette de la prueba y dos 2 minutos después se obtiene el resultado.

- Valoración nutricional antropométrica que incluirá toma de peso, medición de talla, medición de circunferencias y pliegues.

Tenga en cuenta:

- Los investigadores del proyecto siempre estarán dispuestos a solucionar cualquier duda inquietud que se pueda presentar a lo largo de la intervención.
- Después de 3 meses de finalizada la investigación se procederá a hacer la retroalimentación a las familias participantes.
- Usted está en libertad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto genere juicios sobre usted o su familia.
- El paciente debe estar de acuerdo con la participación del estudio, además deberá conocer los ítems mencionados anteriormente.
- Después de conocer las implicaciones del proyecto de investigación y ser testigo de que este no representa riesgo alguno para mi hijo/a, autorizo para que mi hijo/a participe

Para ser partícipe del estudio es importante que tenga en cuenta los siguientes aspectos de interés en esta investigación:

- a) Su participación en este estudio es voluntaria, no tiene ningún costo y tampoco recibirá ningún pago por su participación

b) La participación en este estudio le permitirá conocer si su hijo/a es positivo a la detección de anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular y así mismo, el estado nutricional de su hijo/a

c) Se espera una participación entre 20-50 niños durante la duración del proyecto de investigación

Riesgos e incomodidades: La toma del test Bio-Card puede generar un dolor leve. La toma de peso, talla, circunferencias, pliegues y análisis de composición corporal no implica ningún riesgo para su hijo/a.

Confidencialidad: Los datos recolectados y los resultados de la investigación serán dados a conocer sin revelar su identidad

Responsabilidad del paciente y precauciones: Al participar en este estudio es importante que usted y su hijo/a respondan las preguntas de la manera más objetiva y veraz posible.

➤ INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Nadia Yadira Castañeda, Presidenta Comité Institucional de Ética en Investigaciones, 648 9000 extensión 1520, comiteetica@unbosque.edu.co Calle 132 No.7A-85. Bogotá, Colombia

➤ INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Liliana Ladino Meléndez, Docente investigador Instituto de Nutrición, Genética y Metabolismo, 648 9000 extensión 1105, celular 317-5751922 lladinom@unbosque.edu.co, Carrera 7B Bis No.132-11. Bogotá, Colombia

Parte 2: Formulario de firmas

He sido invitado(a) a participar en el estudio **“Anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular al año de seguimiento, en niños con diabetes tipo 1 en un centro de endocrinología pediátrica en Bogotá, Colombia”**. Entiendo que mi participación consistirá en los procedimientos mencionados previamente. He leído y entendido este documento de Consentimiento Informado o el mismo se me ha leído o explicado. Todas mis preguntas han sido contestadas claramente y he tenido el tiempo suficiente para pensar acerca de mi decisión. No tengo ninguna duda sobre mi participación, por lo que estoy de acuerdo en hacer parte de esta investigación. Cuando firme este documento de Consentimiento Informado recibiré una copia del mismo (partes 1 y 2).

Autorizo el uso y la divulgación de mi información a las entidades mencionadas en este Consentimiento Informado para los propósitos descritos anteriormente. Acepto voluntariamente participar y sé que tengo el derecho de terminar mi participación en cualquier momento. Al firmar esta hoja de Consentimiento Informado no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del Participante

Tutor legal del Participante

Firma del Participante y Fecha

Firma del Tutor legal y Fecha

Investigador principal

Firma del Investigador y Fecha

Nombre del Testigo (I)

Firma del Testigo (I) y Fecha

Nombre del Testigo (II)

Firma del Testigo (II) y Fecha

Anexo 2

Asentimiento informado

Yo _____ estoy de acuerdo en participar en el estudio de investigación: **“Anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular al año de seguimiento, en niños con diabetes tipo 1 en un centro de endocrinología pediátrica en Bogotá, Colombia”**.

Manifiesto libremente que acepto se me realice:

- Registro de información general y demográfica.
- Explicación del procedimiento que se realizará, que consiste en un pinchazo en el dedo de la mano para obtener dos gotas de sangre. Esa gota de sangre se va a poner en un test que se llama Biocard-celiac y 2 minutos después sale el resultado.
- Explicación sobre las posibles molestias que se pueden generar por la toma de la muestra: leve dolor local.
- Toma de peso, medición de la estatura, medición de la circunferencia del brazo, la espalda, y el abdomen.

Nombre del Participante

Firma del Participante y Fecha

Investigador principal

Firma del Investigador y Fecha

➤ INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Nadia Yadira Castañeda, Presidenta Comité Institucional de Ética en Investigaciones, 648 9000 extensión 1520, comiteetica@unbosque.edu.co Calle 132 No.7A-85. Bogotá, Colombia

➤ INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Liliana Ladino Meléndez, Docente investigador Instituto de Nutrición, Genética y Metabolismo, 648 9000 extensión 1105, celular 317-5751922 lladinom@unbosque.edu.co, Carrera 7B Bis No.132-11. Bogotá, Colombia

Anexo 3

Antropometría

ESTUDIO CED₃	
Nombre del Niño: <input type="text"/>	Fecha: <input type="text"/> Día/ mes/ año

Nombre de la variable	Primera medición	Segunda medición	Tercera medición (solo si hay diferencia entre 1ª y 2ª)	PROMEDIO
Peso (Kg)				
Talla de pie (cm)				
Longitud rodilla-talón (cm)				
Circunferencia media brazo (cm)				
Circunferencia cintura WHO (de pie) (cm)				
Perímetro cadera (cm)				

Pliegue tricipital (mm)				
Pliegue bicipital (mm)				
Pliegue subescapular (mm)				
Pliegue suprailíaco (mm)				

Anexo 4

Fórmulas de Requerimiento Energético

1. Schofield

Cálculo de GER		Schofield	
		Con el peso	Con el peso y la talla
Niños	0-3 años	$59,48 * P - 30,33$	$0,167 * P + 1.517,4 * T - 617,6$
	3 -10 años	$22,7 * P + 505$	$19,6 * P + 130,3 * T + 414,9$
	10-18 años	$13,4 * P + 693$	$16,25 * P + 137,2 * T + 515,5$
Niñas	0-3 años	$58,29 * P - 31,05$	$16,25 * P + 1.023,2 * T - 413,5$
	3 -10 años	$20,3 * P + 486$	$16,97 * P + 161,8 * T + 371,2$
	10-18 años	$17,7 * P + 659$	$8,365 * P + 465 * T + 200$

P: Peso (Kg): T: Talla (m). Requerimientos energéticos totales (Kcal/día): GER * factor

(1.1-1.2)

2. Harris – Benedict

Lactantes (GER)	$Kcal/día = 22.1 + (31.05 \times \text{peso (kg)} + (1.15 \times \text{talla (cm)}))$
Mayores de 10 años	
Hombres (Kcal/día)	$66.47 + (13.75 \times \text{peso (kg)}) + (5 \times \text{talla (cm)}) - (6.76 \times \text{edad (años)})$
Mujeres (Kcal/día)	$655.1 + (9.65 \times \text{peso (kg)}) + (1.85 \times \text{talla (cm)}) - (4.68 \times \text{edad (años)})$

	(años))
--	---------

3. FAO/OMS

Edad	Hombres	Mujeres
0 – 3 años	$(60.9 \times \text{peso (Kg)}) - 54$	$(61 \times \text{peso (Kg)}) - 51$
3 – 10 años	$(22.7 \times \text{peso (Kg)}) + 495$	$(22.5 \times \text{peso (Kg)}) + 499$
10 - 18 años	$(17.5 \times \text{peso (Kg)}) + 651$	$(12.2 \times \text{peso (Kg)}) + 746$

Referencias

1. Denham JM, Hill ID. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:347–53.
2. Collin C, Barker, Craig Mitton GJ and TM. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small bowel biopsy to diagnose in CD in select pediatric population. *Pediatrics.* 2005;115(5):1341–6.
3. Meschi F, Bianchi C, Chiumello Graziano Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, et al. Prospective Longitudinal Study Occurrence of Celiac Disease After Onset of Type 1 Diabetes: A 6-Year Occurrence of Celiac Disease After Onset of Type 1 Diabetes: A 6-Year Prospective Longitudinal Study. *Pediatr Blvd* [Internet]. 2002;109833. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/109/5/833.full.html>
4. Velasco-benitez CA, Matallana-rhoades AM, Ruiz-extremera A. First Epidemiological Study on Celiac Disease in Children in Colombia. A Study on the Prevalence of Celiac Disease in Children With Type I Diabetes and Controls. :1281.
5. Husby ÅS, Koletzko S, Korponay - Szabo L Mearin IM, Phillips jj A, Shamir ô R, Troncone R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac DiseasefortheESPGHANWorkingGroupon CoeliacDiseaseDiagnosis,onbehalfoftheESPGHANGastroenterologyCommittee.
6. Ortigosa L. Manifestaciones digestivas y extradigestivas de la enfermedad celíaca. *Colomb Med.* 2005;36(Supl 1):52–7.

7. Ferraris F, Beratarrechea A, Marchetti M. Utilización de recursos y costos médicos directos de las enfermedades crónicas en una población pediátrica argentina. 2011;109(3):213–8.
8. MCGOUGH N, CUMMINGS JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proc Nutr Soc.* 2005;64:434–50.
9. HOFFENBERG EJ, MACKENZIE T, BARRIGA KJ, EISENBARTH GS, BAO F, HAAS JE, et al. A Prospective Study of the Incidence of Childhood Celiac Disease. *J Pediatr.* 2003;308–14.
10. WILSON DAZA CARREÑO, SILVANA DADÁN MUNOZ ECA, CAICEDO XQ. Enfermedad Celíaca. In: *Temas Pediátr.* 2010. p. 1–28.
11. ALLUÉ P, POLANCO ALLUÉ I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr.* 2011;7:1–6.
12. LO IACONO O, PETTA S, VENEZIA G, DI MARCO V, TARANTINO G, BARBARIA F, et al. Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies in Patients with Abnormal Liver Tests: Is It Always Coeliac Disease? *Am J Gastroenterol J Gastroenterol.* 2005;100:2472–7.
13. WILCHES LUNA A, GOMEZ LOPEZ DE MESA C. Enfermedad celíaca en niños. *Rev Colomb Gastroenterol [Internet].* 2010;25(3):204–13. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n2/v25n2a13>
14. IMENA CLJ, IVERA OR, AROLINA MDSAC, ORA GI, LBERTO CAA, ENÍTEZ VE, et al. Enfermedad celíaca en el niño diabético. *Rev Gastrohnutp.* 2013;15(2):28–35.
15. KALAYCI AG, KANSU A, GIRGIN N, KUCUK O, ARAS G. Celiac Disease in Childhood Bone Mineral Density and Importance of a Gluten-Free Diet in Patients With Bone Mineral Density and Importance of a Gluten-Free Diet in Patients With Celiac Disease in Childhood. *Pediatrics [Internet].* 2001;108. Available from:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/108/5/e89.full.html>

16. Barker JM, Edwin L. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Associated Autoimmune Conditions. 2009;349–65. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775561/pdf/nihms75319.pdf>
17. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA Types in Celiac Disease Patients not Carrying the. Human Immunology. 2003. p. 469–77.
18. Lammers KM1, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, Rallabhandi P, Shea-Donohue T, Tamiz A, Alkan S, Netzel-Arnett S, Antalis T, Vogel SN FA. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. Gastroenterology [Internet]. 2008;135(1):194–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485912>
19. Kim SY, Jeong EJ, Steinert PM. IFN-gamma induces transglutaminase 2 expression in rat small intestinal cells. JInterferon Cytokine Res. 2002;22(1079–9907 (Print)):677–82.
20. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet. 2003;362(9377):30–7.
21. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. Gut. 1995;37(6):766–76.
22. Rodrigo L. Celiac disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2006;12(41):6585–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960014>
23. Leary CO, Walsh CH, Wieneke P, Regan PO, Buckley B, Halloran DJO, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison ' s disease : a clinical pitfall. 2002;79–82.

24. Volta U. Pathogenesis and Clinical Significance of Liver Injury in Celiac Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2009;36(1):62–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-008-8086-x>
25. Duggan JM DA. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):515–8.
26. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino a., De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: An Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):751–7.
27. Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EKL, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjögren’s syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2613.
28. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K. Celiac Disease and Markers of Celiac Disease Latency in Patients With Primary Sjogren’s Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1042–6.
29. Komatireddy GR, Komatireddy GR, Marshall JB, Aqel R, Spollen LE. Association of Systemic Lupus Erythematosus and Gluten Enteropathy. *South Med J.* 1995;88(6):673–6.
30. Mukamel M, Rosenbach Y, Zahavi I, Mimouni M, Dinari G. Celiac disease associated with systemic lupus erythematosus. *Isr J Med Sci.* 1994;30(8):656.
31. Snchez MEG, Berruga CF, de Onzoo Martn L, Cha SN. Dermatitis herpetiformis. *Med clinica.* 9AD;143(11):e21; e21.
32. Pluta R, Pluta RM. Remission in Dermatitis Herpetiformis: A Cohort Study. *JAMA.* 18AD;305(19):1948; 1948.

33. Husby ÅS, Koletzko S, Korponay - Szabo L Mearin IM, Phillips jj A, Shamir ô R, Troncone R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac DiseasefortheESPGHANWorkingGroupon CoeliacDiseaseDiagnosis,onbehalfoftheESPGHANGastroenterologyCommittee.
34. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Ays M, Lu S. The Mucocutaneous Manifestations Associated with Celiac Disease in Childhood and Adolescence. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):28–33.
35. Hernell AC, Karlsson E, Stenhammar L, Webb C, Sandström O, Högberg L, et al. Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding. *Pediatrics.* 2013;131(3):e687.
36. Anneli K. Carlsson, Irene E. M. Axelsson, Stefan K. Borulf ACAB. Prevalence of IgA antiendomysium ang IgA antigliadin antibodies at diagnosis of insulin dependent DM in swedish children and adolcescents. *Pediatrics.* 1999;103(6):1248–52.
37. MCGOWAN KE, CASTIGLIONE DA, DECKER J, TESTING BS. The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing. *Pediatrics.* 2009;124(6):1572–8.
38. Al-Hussaini A, Sulaiman N, Al-Zahrani M, Alenizi A, Haj I El. High prevalence of celiac disease among Saudi children with type 1 diabetes: a prospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:1.
39. Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. 2003;2517–24.
40. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Nci I, Saltık N, et al. Bone Mineral Density

- in Children With Untreated and Treated Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):434–6.
41. Robinson BL, Davis SC, Vess J, Lebel J. Primary care management of celiac disease. *Nurse Pract.* 1AD;40(2):34; 34.
 42. Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H MM. Review article: future research on coeliac disease - a position report from the European multistakeholder platform on coeliac disease (CDEUSSA). *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1030–43.
 43. Olivencia Palomar MP. Enfermedad celiaca. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2005;97(9).
 44. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, Shoenfeld Y, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: A systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015;10(5):1–19.
 45. Violato M, Gray A, Papanicolas I, Ouellet M. Resource use and costs associated with Coeliac disease before and after diagnosis in 3,646 cases: Results of a UK primary care database analysis. *PLoS One.* 2012;7(7).
 46. Dorn SD, Matchar DB. Cost-effectiveness analysis of strategies for diagnosing celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53(3):680–8.
 47. SEGHN. p. <https://www.gastroinf.es/nutricional/>.
 48. Prashant Singh¹, Nitya Wadhwa¹, Mona K Chaturvedi¹, Vidyut Bhatia¹, Savita Saini¹, Nikhil Tandon², Govind K Makharia³, Markku Maki⁴, Tarcisio Not⁵, Alan Phillips⁶ SB. Validation of point-of-care testing for coeliac disease in children in a tertiary hospital in north India. *Arch Dis Child.* 2014;99(11):1004–8.
 49. who. WHO Anthro.
 50. Favaloro A. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres

- humanos. *Index Infectológico*. 2008;1–119.
51. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52 , 721 Youth With Type 1 Diabetes : International Comparison Across Three Continents. 2017;(December 2016):1–7.
 52. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Maki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. 1993;91:375–80.
 53. Galván JA, Castañeda C, Rodríguez EA, Alvarez R, Turcaz N, Novoa LI, et al. Screening for celiac disease in a healthy Cuban children cohort from Pinar del Río province. *Biotechnol Apl*. 2010;27(4):5–7.
 54. Neyda DL, Ana F, Magaly R, Zu- P. Enfermedad Celiana en Pacientes Pediatricos con Diabetes Mellitus Tipo 1. *Rev la Soc Venez Gastroenterol*. 2008;62(2):96–9.
 55. Association AM. Screening for Celiac Disease US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(12):1252–7.
 56. Galván JA, Cabrera-Rode E, Molina G, Díaz-Horta O, Palenzuela DO, Novoa LI, et al. Celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetes patients in Cuba. *Biotechnol Apl*. 2008;25(1):47–50.
 57. Preeti Singh, Anju Seth PK& SS. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian J Med Res*. 2017;28–32.
 58. Machado K, Freire MV, Pérez L, Montano A. Complicaciones microvasculares en niños con diabetes mellitus tipo I. 2013;84:34–41.
 59. Mora M, Toca C, Sol R, Battiston F, Ortiz G, Wagener M, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca : estudio multicéntrico en población pediátrica de cinco distritos urbanos de la Argentina. 2012;110(6):490–6.
 60. Fabiani CCE, Ratsch IM, Coppa G V, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, et

- al. The coeliac iceberg in Italy . A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. 1996;29–35.
61. Sandhu N, Witmans MB, Lemay J, Crawford S. Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. 1996;640:631–40.
 62. Schonfeld-Warden N1 WC. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *le. Pediatr Clin North Am.* 1997;44(2):339–61.
 63. Clarson C, Daneman D ER. The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res.* 1985;2(5):237–41.
 64. Ahmed ML1, Connors MH, Drayer NM, Jones JS DD. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care.* 1998;21(5):831–5.
 65. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2004;5(4):182–9.
 66. P FU, F CG Von, T VG. Diabetes Mellitus tipo 1 y crecimiento. 2012;83(5):423–30.
 67. WHO Child Growth Standards.
 68. Yahel Alvarado, José Grimaldo, Héctor Moreno IR-C. Trabajos originales. Estado Nutricional de Niños y Adolescentes con Diabetes Mellitus Tipo 1 Atendidos en el Hospital de Especialidades Pediátricas “Omar Torrijos”, Panamá. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013;11(2):67–75.