

Primer estudio de prevalencia de la condición celíaca en Venezuela

Autores Fabiola Fabiano,¹ Daniel Lista,² Joselit Torres,³ Ana Urquiola⁴

Afiliación

¹Bioanalista, Especialista en Inmunología, Directora del Laboratorio Torre Caracas e Instituto Docente de Inmuno Diagnóstico, Caracas, Venezuela.

²Bioanalista del Laboratorio Torre Caracas e Instituto Docente de Inmuno Diagnóstico, Caracas, Venezuela.

³Médico Pediatra, Inmunólogo y Alergólogo, Instituto Docente de Inmuno Diagnóstico, Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

⁴Bioanalista, Especialista en Inmunología, Laboratorio Clínico Urquiola, Maracay, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(4):203-207. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Fabiola Fabiano. Bioanalista. Directora del Laboratorio Torre Caracas e Instituto Docente de Inmuno Diagnóstico, Caracas, Venezuela.

Correo-e: dirección.idid@gmail.com, lab.torreccs@gmail.com

Fecha de recepción: 2 de octubre de 2013. Fecha de revisión: 8 de octubre de 2013. Fecha de aprobación: 14 de noviembre de 2013.

Resumen

Introducción: La celiaquía es una enteropatía inmune desencadenada por la ingestión de cereales que contienen gluten en individuos predispuestos genéticamente, caracterizada por un síndrome de malabsorción intestinal con un espectro variable de manifestaciones. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de esta enfermedad en una población de Venezuela. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron 308 individuos de diversas ciudades del país. En cada caso se determinó anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA, anti-transglutaminasa IgG e IgA, y anti-endomisiales. En el análisis estadístico se utilizó Instad, SPSS y EPI INFO. **Resultados:** Se obtuvo 3% de individuos con marcadores positivos; el 20.13% se encontraban entre 1 y 15 años, 11,6% de 16 a 24 años, 7,14% de 25 a 40 años, 26,62% de 41 a 50 años y 34,51% de 51 y 72 años. Aún cuando la mayoría provenían de Caracas, fueron reportados casos en Carabobo, Aragua, Lara, Zulia, Táchira, Anzoátegui, Mérida, Monagas, Guárico, Cojedes, Bolívar, Sucre, Portuguesa y Miranda. **Conclusión:** Los resultados sugieren una importante prevalencia de esta condición en el país, siendo necesario ampliar estas investigaciones, a fin de determinar la relevancia exacta del problema con una población más representativa e implementar medidas de salud pública adecuadas.

Palabras clave: Enfermedad celíaca, gluten, gliadina, prevalencia.

FIRST STUDY OF PREVALENCE OF CELIAC CONDITION IN VENEZUELA

Summary

Introduction: Celiac condition is a immune-mediated enteropathy triggered by ingestion of gluten-containing cereals in genetically predisposed individuals, characterized by intestinal malabsorption syndrome a variable spectrum of manifestations. **Objective:** To determine the prevalence of this disease in the population of Venezuela. **Materials and Methods:** We studied 308 individuals from various cities. In each case, the determination was made of anti-gliadin IgG and IgA anti-transglutaminase IgG and IgA and anti-endomysial. The statistical analysis was used Entreat, SPSS and EPI INFO. **Results:** We obtained 3% of patients with positive markers for this condition, of which the 20.13% were between 1 and 15 years, 11.6% from 16 to 24 years, 7.14% from 25 to 40, 26.62% from 41 to 50 and 34.51% of 51 and 72. Although most came from Caracas, positive cases were reported in Carabobo, Aragua, Lara, Zulia, Táchira, Anzoategui, Merida, Monagas, Guárico, Cojedes, Bolívar, Sucre, Portuguesa and Miranda. **Conclusion:** The results strongly suggest a significant prevalence of this condition in the country, being necessary to extend these investigations to determine the exact significance of the problem with a more representative population and implement appropriate public health measures.

Key words: Celiac disease, gluten, gliadin, prevalence.

Introducción

La condición o enfermedad celíaca (EC) se define actualmente como una intolerancia permanente a la gliadina del trigo y otras proteínas afines, presentes en otros cereales (cebada, centeno y en menor medida, avena), lo cual genera una atrofia de las vellosidades intestinales en individuos predispuestos genéticamente. Como consecuencia, se produce un defecto de utilización de nutrientes en el tracto digestivo, cuya repercusión clínica y funcional varía según la edad y situación fisiopatológica de cada paciente.¹

La EC representa un interesante modelo para estudiar cómo la interacción entre factores genéticos y ambientales conlleva a la pérdida de tolerancia oral por parte del sistema inmunológico a una proteína de la dieta como el gluten. Las principales familias de proteínas del gluten de trigo (gliadinas y gluteninas), y sus homólogos de la cebada y centeno (denominadas prolaminas por su alto contenido en los aminoácidos glutamina y prolina) contienen fragmentos nocivos para el intestino celíaco. Se han identificado dos tipos de péptidos que desencadenan el daño: inmunogénicos (estimulando a los linfocitos T del intestino o de la sangre periférica de los pacientes celíacos con restricción DQ2/DQ8), y tóxicos (de acción directa sobre el epitelio, independientes de los linfocitos T).² Debido a que no todos los cereales contienen la misma proporción de péptidos ni la misma cantidad relativa de gluten, existe una gran variedad en su capacidad patogénica, de allí que la respuesta varía de acuerdo al cereal que se consume.

La susceptibilidad genética de la EC proviene de la región HLA codificada en el cromosoma.⁶ La identificación de los heterodímeros HLA-DQ2 (codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02) y HLA-DQ8 (codificado por DQA1*03 y DQB1*0302) ha permitido un gran avance en el conocimiento de la enfermedad.³ La gliadina del gluten representa el sustrato para la enzima transglutaminasa tisular (tTG) que actúa mediante desaminación de la glutamina de la gliadina transformándola en ácido glutámico, el cual posee la carga negativa necesaria para su unión a la molécula HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8, por tanto, la exposición de los péptidos para el reconocimiento antigénico por parte de las células T es un paso esencial en la patogénesis de esta enfermedad. Posterior al procesamiento y presentación antigénica a las células T, se desarrolla una respuesta inmune celular con secreción de citoquinas, lo que origina una alteración de la estructura epitelial de la mucosa intestinal con la consiguiente atrofia vellosa e hiperplasia de las criptas; y una respuesta humoral con activación de los linfocitos B, lo cual se traduce en la generación de anticuerpos dirigidos frente a tTG y a los complejos péptido-tTG.⁴

La importancia del estudio genético en pacientes con EC radica en que más del 90% de ellos presentan un HLA-DQ2 (DQA1*05/DQB1*02), un 6% son HLA-DQ8 (DQA1*03/DQB1*0302), un 4% presenta un solo alelo DQB1*02 y un 2% el alelo DQA1*0517. Existe un pequeño porcentaje (0,5%) en los que los pacientes carecen de ambos marcadores de susceptibilidad, por lo que es probable que existan genes secundarios de otros subtipos localizados o no en el sistema HLA.³

El diagnóstico de esta condición que, realizado de forma precoz, es fundamental para evitar las complicaciones de la enfer-

medad, se establece mediante una combinación de hallazgos clínicos, genéticos, serológicos y morfológicos, asociados a una buena respuesta tras un tiempo de adherencia a una dieta libre de gluten.⁵ En la nueva guía publicada por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ES-PGHAN por sus siglas en inglés) en el año 2012, la serología constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico de la EC, siendo el primer paso a realizar en pacientes con sintomatología clínica.⁶ Esta se encuentra conformada principalmente por la determinación de los anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA, anti-transglutaminasa IgG e IgA, anti-endomisiales (EMA), y los recientemente descritos anti-péptidos deaminados de la gliadina IgG e IgA.⁷

La epidemiología de la EC ha sido replanteada en la última década. Hasta hace aproximadamente 15 años era considerada una enfermedad poco frecuente que afectaba fundamentalmente a niños de origen caucásico, y que se manifestaba con un cuadro de malabsorción intestinal. En la actualidad, esta enfermedad parece ser un proceso frecuente, de distribución mundial, que afecta tanto a niños como a adultos y que puede manifestarse con formas clínicas atípicas o silentes. En los países occidentales, en los que el trigo es el cereal esencial en la alimentación, una gran cantidad de estudios epidemiológicos poblacionales han demostrado que la prevalencia de esta patología se sitúa entre el 0,33 y el 1,5%, siendo en muchas series más frecuente en mujeres con una relación 2:1.⁸ Es más frecuente entre los familiares de primer grado de una persona afectada (entre un 5 y un 15%), y se asocia significativamente con otras entidades de naturaleza inmunológica, tales como la deficiencia selectiva de IgA, diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, colitis microscópica, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, hepatopatía autoinmune, linfoma intestinal, síndrome de Down, síndrome de Turner y síndrome de Williams. En Venezuela, la prevalencia y el impacto de esta patología se desconocen completamente. Por estas razones, y considerando que la distribución geográfica de esta enfermedad puede ayudar a entender los factores genéticos y ambientales fundamentales en su desarrollo, el propósito de la investigación fue determinar la prevalencia de la EC en una población venezolana.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal en 308 individuos provenientes de diversas ciudades de Venezuela. Como condición para participar en la investigación, se requirió y solicitó la autorización escrita de cada individuo adulto y del(los) representante(s) legal(es) de cada uno de los menores de edad y la firma del consentimiento informado, en donde se detallaron los objetivos, beneficios y riesgos de su participación en el estudio. Todos los representantes de los niños evaluados y los adultos recibieron los resultados de los exámenes que les fueron practicados y se explicó el diagnóstico en cada caso.

La evaluación clínica se realizó utilizando una historia clínica diseñada siguiendo los criterios internacionales para EC.⁶ Para el estudio de marcadores de laboratorio, a cada uno de los participantes se les realizó una evaluación hematológica completa, mediante obtención de un volumen aproximado de 2ml de sangre periférica en tubos con EDTA, utilizando un contador

hematológico automatizado (Celldyn 3200®); una evaluación de los principales parámetros bioquímicos mediante extracción de 6mL aproximados de suero para su posterior análisis en el instrumento automatizado (Daytona Randox®) y la extracción de 6mL adicionales para la posterior determinación y análisis de los marcadores serológicos para el diagnóstico de la EC: Anticuerpos anti-gliadina IgG (AAG IgG), anticuerpos anti-gliadina IgA (AAG IgA), anticuerpos anti-transglutaminasa de tejido IgG (ATgT IgG), anticuerpos anti-transglutaminasa de tejido IgA (ATgT IgA) (ENEASYSTEMIII, Byogenetix Italy®) y anticuerpos anti-endomisiales (EMA) (Euroimmun, Germany®). Las muestras utilizadas para la evaluación hematológica fueron analizadas dentro de las siguientes dos horas a la obtención, mientras que los sueros fueron obtenidos por centrifugación de la sangre total y congelados a -20°C hasta el momento de su uso. Para la determinación de los AAG IgG, AAG IgA, ATgT IgG e ATgT IgA, se utilizó el instrumento automatizado ENEASYSTEM III®, siguiendo las instrucciones del fabricante, mientras que para el estudio de los EMA se utilizó el método de inmunofluorescencia indirecta con reactivos y microscopios de la casa comercial Euroimmun®, siguiendo también las instrucciones del fabricante detalladas en el estuche comercial. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó utilizando los programas computarizados Instad, SPSS y EPI INFO. Se realizó un estudio comparativo para todos los indicadores en los individuos evaluados. Para realizar las comparaciones entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado. A fin de establecer las comparaciones entre la presencia de síntomas clínicos y presencia de marcadores serológicos, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Para el estudio de muestras no independientes se utilizó el método de McNemar. En el estudio de las variables demográficas, se utilizó las tablas de contingencia en cada caso. El método estadístico no paramétrico de Kruskal-Wallis fue aplicado para verificar si existían diferencias estadísticamente significativas en los casos en los cuales la distribución de los datos no presentó una distribución normal. Los resultados fueron expresados en términos de porcentajes, valores de p, riesgo relativo y nivel de significancia estadística para cada uno de los parámetros evaluados.

Resultados

Del total de la población estudiada (n=308), 40,2% era del sexo femenino (n=124) y 59,7% del sexo masculino (n=184). La mayoría era proveniente de Caracas, Distrito Capital, sin embargo, casi un tercio de la población provenía de diversos estados del país, tal y como se detalla en el **Cuadro 1**.

La población en estudio incluyó todos los grupos etarios, observándose un 20,13% en edades comprendidas entre 1 y 15 años, 11,6% de 16 a 24 años, 7,14% de 25 a 40 años, 26,62% de 41 a 50 años, mientras que el 34,51% restante eran individuos en edades comprendidas entre 51 y 72 años, tal y como lo detalla el **Gráfico 1**. Al realizar el análisis estadístico correspondiente, se pudo comprobar que la población era homogénea, sin mayores diferencias en los grupos etarios estudiados (p>0,05).

Al estudiar la historia clínica de cada uno de los individuos, la biopsia y presencia de marcadores serológicos aprobados según la guía de ESPGHAN 202126 (AGA IgA e IgA, TgT IgG e IgA y EMA), se obtuvo un 95,45% de individuos N° celíacos, un 3,24%

de prevalencia de condición celíaca, y un 1,31% de individuos con marcadores indeterminados; mostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p<0,05), tal y como se detalla en el **Gráfico 2**.

Cuadro 1 Distribución de la población estudiada para condición celíaca, según procedencia dentro del país

Estado	Número de individuos	Porcentaje (%)
Distrito Capital	240	77,9
Lara	10	3,2
Miranda	9	2,9
Aragua	9	2,9
Anzoátegui	6	1,9
Táchira	6	1,9
Zulia	6	1,9
Carabobo	5	1,6
Mérida	4	1,3
Guárico	3	1,0
Cojedes	2	0,6
Portuguesa	2	0,6
Vargas	2	0,6
Bolívar	2	0,6
Sucre	2	0,6
Total	308	100,0

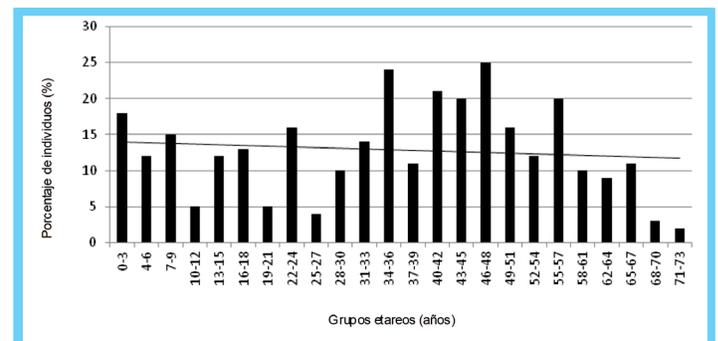


Gráfico 1 Distribución y frecuencia de la población en estudio de acuerdo a los grupos etarios

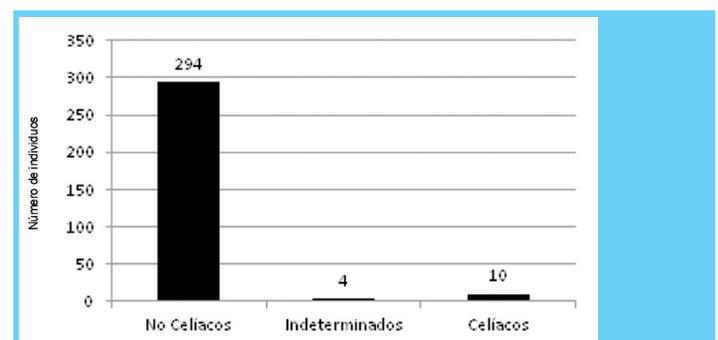


Gráfico 2 Distribución y frecuencia de la condición celíaca de acuerdo a hallazgos clínicos, histológicos y serológicos, en la población en estudio.

Discusión

La epidemiología de la EC ha sido objeto de grandes variaciones en los últimos años, y hasta lo que hace 15 años era considerada una enfermedad poco frecuente, hoy parece ser una patología común de distribución mundial, que afecta tanto a niños como a adultos. Este cambio conceptual se ha basado en parte al desarrollo de métodos serológicos de diagnóstico sensibles y específicos que han permitido seleccionar individuos con alta probabilidad de padecer la enfermedad; el conocimiento de la presentación de las distintas formas clínicas extra digestivas; los diferentes patrones histológicos de la enteropatía observados; y el conocimiento de una serie de condiciones en los cuales el riesgo de padecer la EC es más elevado (procesos asociados o grupos de riesgo). En este sentido, Catassi publicó en 1996 el primer artículo que demostró la verdadera dimensión de la EC en la población general.^{8,9} Desde entonces, se ha utilizado el modelo del iceberg para explicar las distintas formas de presentación (sintomática, silente, latente y potencial), sugiriéndose que por cada paciente conocido con EC, pueden existir 5-7 casos sin diagnosticar.¹⁰

Estudios reportados en diversas latitudes han sugerido que en los países nórdicos, la enfermedad afecta al 2.4% de los mayores de 60 años en Finlandia y al 3% de los niños menores de 12 años en Suecia.¹¹ En Italia, la búsqueda activa de casos, mediante el uso de test serológicos, ha sido la estrategia utilizada por los estudios epidemiológicos poblacionales, para conocer la prevalencia real de la enfermedad que ha sido reportada en 1 de cada 100-400 personas (0,25-1%).¹² En España, se han publicado cuatro estudios epidemiológicos poblacionales, que han mostrado una prevalencia de la enfermedad de 1 de cada 220 niños de 10 a 12 años de edad en Madrid, 1 de cada 389 personas de la población general en Asturias, 1 de cada 118 niños de 3 años en el país Vasco y 1 de cada 370 donantes de sangre en Madrid; demostrándose que si se incluían las formas leves de enteropatía (Marsh 1), la prevalencia aumentaba a 1 de 222.^{13,14} En Latinoamérica, Argentina ha reportado una prevalencia de 1:167(15) y Brasil 1:151.¹⁶

En nuestro país no disponemos de estudios poblacionales amplios, sin sesgos por selección de grupo y que incluyan todas las comunidades; no obstante, hemos utilizado marcadores similares con anticuerpos específicos (antiendomiso o anti-transglutaminasa), que pueden dar una aproximación a la que puede ser la realidad en nuestro medio. El presente estudio ha reportado una prevalencia de EC de 3.2%, con 1.3% de casos indeterminados que deben ser seguidos en el tiempo, ya que podría tratarse de pacientes intolerantes al gluten no celíacos (cuadro de reciente descripción) o de pacientes que en un futuro no muy lejano, puedan sufrir de EC. Para comprender estos resultados, es importante conocer cual es la realidad epidemiológica en la que nos movemos, pues no debemos extrapolar resultados de otras aéreas geográficas. La explicación a estas diferencias estaría en la actuación de distintos factores ambientales (infecciones gastrointestinales, momento de inicio del consumo del gluten así como cantidad del mismo ingerido, patrones de susceptibilidad genética en HLA y otros genes no HLA), que no tienen por que ser los mismos en todos los sitios y momentos.

Diversos reportes han sugerido que, a nivel mundial, la EC es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 2:1. En nuestro estudio, del 3.2% de casos diagnosticados, 60% eran del sexo masculino y 40% del sexo femenino, lo cual se puede explicar, en parte, porque la mayoría de la población estudiada era del sexo masculino. Diversos autores han reportado que existen dos picos donde es mayor el número de casos diagnosticados, entre 1 y 3 años en niños y 30-50 años en adultos. Por ejemplo, en Asturias, España, la edad media del diagnóstico en niños es 42 meses, diagnosticándose el 67% de los casos antes de los 3 años de edad mientras que en adultos, la edad media al diagnóstico es de 41 años, siendo un 8% de los casos diagnosticados en mayores de 60 años.¹⁷ En nuestro estudio, la mayoría de los casos positivos se encontraron en el rango entre 34 y 48 años, lo cual concuerda con reportes previos realizados por otros autores.

Considerando estos hallazgos y estableciendo la importancia del diagnóstico de la EC, el presente estudio ha sugerido que existe una prevalencia importante de la EC en el país, de manera que existe una necesidad real de ampliar e implementar las investigaciones en el resto de Venezuela. Adicionalmente, es poco el conocimiento científico que tenemos sobre esta patología, por lo que esta investigación podría ser el inicio de un estudio epidemiológico más amplio que ayude a comprender su epidemiología y realidad en nuestras latitudes.

Clasificación del trabajo

Área: gastroenterología.

Tipo: clínico.

Tema: condición celíaca.

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias bibliográficas

1. Hekkens WT, Haex AJ, Willighagen RGJ. En: Booth CC, Dowling H (eds.). Coeliac disease. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1970.
2. Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac Disease. *Immunology Letters* 99 (2005) 141-145.
3. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HLA8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1972;51:1602.
4. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the auto-antigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3:797-801.
5. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in celiac disease-effect of a gluten free diet. *Gut.* 1989;30:333-8.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szab R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN.* Volume 54, Number 1, January 2012.
7. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, et al. The intestinal T cell response to a-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *JExp Med.* 2000;191:603-12.
8. Casellas F, Lopez Vivancos J, Malagelada JR. Current epide-

miology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(6):408-19.

9. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123(8):691-3.

10. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac Disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet.* 1994;343(8891):200-3.

11. Makki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348:2517-24.

12. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr.* 1996;89:29-35.

13. Garcia Novo MD, Garfia C, Acuna Quiros MD, et al. Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the community of Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:337-42.

14. Polanco I. Enfermedad celiaca: un reto diagnóstico. *Pediatr. Madrid: Alpe Editores; 2005.*

15. Chirido FG, Anon MC, Fossati CA. Optimization of a competitive ELISA for quantification of prolamins in food. *Food Agric Immunol.* 1995;7(4):333-43.

16. Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(7):567-74.

17. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:398-402.

La Junta Directiva de la SVG y Grupo Advancement, los invita a inscribirse en el Fondo de Previsión Social y Retiro



¿Qué es el Fondo de Previsión Social?

Una estructura sin fines de lucro, orientada hacia fines de interés pensional, llamados a completar la asistencia social y de retiro.

Requisitos para Inscripción

- * Ser miembro solvente de la SVG
- * Llenar la planilla de inscripción

¿Cómo puedo hacer el aporte?

Mensual, Trimestral y Anual.
Domiciliado a la tarjeta de crédito de su preferencia o por depósito bancario.
El monto del aporte es decisión del ahorrista, además cuenta con un aporte institucional que realiza la SVG.

**Si te interesa tu futuro
¡INSCRÍBETE YA!**

Más información
Teléfonos: 991.67.57 / 991.26.69
correo: fondoprevisionsocial.svg@gmail.com