

# Prevalencia de la enfermedad celíaca en una población mexicana

Nancy Edith Aguilar-Olivos,\* Miguel Motola-Kuba,\* Liz Toapanta-Yanchapaxi,\* Isabel Lavenant-Borja,\*\* Misael Uribe,\* Javier Lizardi-Cervera\*

## RESUMEN

**Antecedentes.** La enfermedad celíaca (EC) es un padecimiento sistémico con base inmunológica, caracterizado por la intolerancia al gluten. Se manifiesta principalmente por diarrea, malabsorción y pérdida de peso. El diagnóstico depende de la sintomatología, pruebas serológicas y resultado de la biopsia de intestino delgado proximal. La prevalencia mundial se ha reportado aproximadamente en 1%. **Objetivo.** Describir la prevalencia de la enfermedad celíaca en una población mexicana. **Material y métodos.** Estudio transversal de enero de 2009 a junio de 2011 realizado en la Ciudad de México. En pacientes sintomáticos se recolectaron los resultados serológicos para EC y posteriormente se realizó la búsqueda de los registros histopatológicos enfocados a biopsia duodenal compatible con EC. Se obtuvo la prevalencia de la EC, definida como la presencia de síntomas típicos o atípicos con serología e histología compatibles con esta enfermedad. **Resultados.** Se realizaron 230 estudios de serología para EC, de los cuales 24 presentaron niveles elevados de alguno de los anticuerpos para EC. En este grupo de pacientes únicamente seis contaban con biopsia duodenal, y de ellos cinco presentaron histología compatible con EC, por lo que la prevalencia de la EC fue de 2.17%. **Conclusiones.** La prevalencia de la enfermedad celíaca en la población mexicana estudiada fue mayor a la prevalencia global mundial reportada.

**Palabras clave.** Enteropatía. Gluten. Epidemiología. IgA tTGA. Marsh.

## ABSTRACT

**Background.** Celiac disease (CD) is an immune-based systemic disease characterized by intolerance to gluten. Mainly manifested by diarrhea, weight loss and malabsorption. Diagnosis depends on the symptoms, serology and findings of the proximal small bowel biopsy. The worldwide prevalence has been reported in approximately 1%. **Aim.** To describe the prevalence of celiac disease in a Mexican population. **Material and methods.** Transversal study from January 2009 to June 2011 in Mexico City. In symptomatic patients were collected serological results for CD and later the search of histopathological records was conducted, focused on duodenal biopsy compatible with CD. The prevalence of CD, defined as the presence of symptoms, serology and histology compatible with CD, were obtained by descriptive statistics. **Results.** There were 230 serological testing for CD, of which 24 had elevated levels of any of the markers for CD. In this group, only six patients had duodenal biopsy and five were compatible with CD, so that the prevalence of CD was 2.17%. **Conclusions.** The prevalence of active celiac disease in the Mexican population studied was higher than the overall worldwide prevalence reported.

**Key words.** Enteropathy. Gluten. Epidemiology. IgA tTGA. Marsh.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un padecimiento sistémico crónico de base autoinmune, inducida por proteínas del gluten que se encuentran en el trigo, centeno y cebada. La definición clásica de la EC incluye la presencia de manifestaciones gastrointestinales como diarrea crónica,

esteatorrea, pérdida de peso, deficiencias nutricionales, con la presencia de una biopsia de intestino delgado con incremento del número de linfocitos intraepiteliales, atrofia de vellosidades e hiperplasia de las criptas, además de la normalización de la arquitectura intestinal con una dieta libre de gluten.<sup>1-3</sup> Las características antes mencionadas definen a la EC típica; sin embargo, se pueden

\* Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

\*\* Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Correspondencia:

Dra. Nancy Edith Aguilar Olivos

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Torriello Guerra. C.P. 14050. México, D.F.

Tel. 5424-6892. Correo electrónico: dra.nancy.aguilar@gmail.com

Fecha de recibido: Enero 30, 2015.

Fecha de aceptado: Febrero 09, 2015.

presentar síntomas atípicos afectando piel, hígado, articulaciones, huesos, útero, cerebro o corazón;<sup>4,5</sup> o bien, a través de síntomas similares al síndrome de intestino irritable o anemia. Debido a la presentación atípica muchos pacientes no se diagnostican de forma temprana.<sup>6</sup> El tratamiento temprano mejora los síntomas, la asociación de complicaciones y la reducción en la mortalidad.<sup>2</sup>

La prevalencia de la EC es variable entre los diferentes países. Esta variabilidad refleja diferencias entre las poblaciones, así como los diseños de los estudios. La prevalencia se puede basar en el tamizaje serológico o en síntomas, en la población general o en grupos de alto riesgo.<sup>4,7</sup> Aun con estas limitaciones, la prevalencia en la población occidental es de aproximadamente 1%, con rango de 0.7 a 1.25%.<sup>2</sup> Sin embargo, en América del Sur se ha reportado que la prevalencia de la enfermedad celíaca es menor.<sup>8</sup> El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia de la EC en población adulta mexicana atendida en la Fundación Clínica Médica Sur.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal para obtener la prevalencia de la EC en adultos con síntomas típicos o atípicos que presentaron serología y/o histología compatibles con EC, de enero 2009 a junio 2011. Se recolectaron todos los registros de las serologías para enfermedad celíaca realizados en el Laboratorio de Patología Clínica de la Fundación Médica Sur, en búsqueda de niveles elevados de anticuerpos de clase IgA dirigidos contra transglutaminasa (IgA-tTGA), endomisio (IgA-EMA) y gliadina (IgA-AGA). Para la evaluación de este perfil serológico se utilizó el kit Celiac Disease EvaluatRTM con IgA. La valoración de IgA-tTGA se realizó mediante inmunoensayo enzimático, para la IgA-EMA se utilizó inmunofluorescencia indirecta y la IgA-AGA se investigó mediante inmunoensayo enzimático. De acuerdo con los estándares del laboratorio clínico los valores de IgA-tTGA > 4.0 U/mL, IgA-EMA > 1:10 e IgA-AGA > 5 U/mL fueron considerados como anormales.

Una vez obtenidos los datos de los pacientes con alteraciones serológicas sugestivas de EC, se realizó una búsqueda de sus registros histológicos de biopsias duodenales. Se revisaron las laminillas obtenidas y la descripción histológica se basó en la clasificación de Marsh modificada (Marsh-Oberhuber).<sup>3</sup> Marsh 1 (infiltrante) se consideró ante una arquitectura normal de la mucosa con infiltración linfocitaria del epitelio, el límite para un recuento anormal de linfocitos intraepiteliales fue por arriba de 30 por cada 100 células epiteliales.<sup>3,9</sup> Una lesión Marsh 2 (hiperplásico) se describió si además de linfocitosis intrae-

pitelial existía hiperplasia de las criptas con actividad mitótica incrementada. El Marsh 3 (destrutivo) fue definido por atrofia de las vellosidades, y se subclasificó como Marsh 3a si sólo había atrofia parcial, Marsh 3b si existía atrofia subtotal y Marsh 3c se caracterizó por la atrofia total.<sup>3,10</sup>

Los datos clínicos de los pacientes con serología y/o histología compatibles con EC fueron recabados a partir de sus registros médicos. En este trabajo el diagnóstico de la EC se estableció mediante la presencia de síntomas típicos o atípicos, la positividad serológica con o sin la evidencia histológica.

Se realizó el análisis descriptivo de los datos mediante el programa SPSS versión 13 (Chicago, Illinois, USA).

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 230 estudios serológicos dirigidos al diagnóstico de EC. El 54% de los pacientes fueron mujeres, con rango de edad de 20 a 83 años y mediana de 52.5 años. En 24 de los 230 reportes se encontraron niveles elevados de alguno de los marcadores serológicos que incluían IgA-tTGA, IgA-EMA e IgA-AGA. Cinco pacientes fueron positivos para IgA-tTGA, uno para IgA-EMA y 23 para IgA-AGA, y sólo uno resultó con positividad a los tres marcadores (Tabla 1 y Figura 1).

La segunda fase del estudio incluyó la búsqueda de los registros histopatológicos de las biopsias duodenales. De los 24 pacientes investigados únicamente seis de ellos contaban con biopsia duodenal.

El Departamento de Anatomía Patológica reportó que cinco pacientes presentaban histología compatible con enfermedad celíaca, todos con grado de Marsh avanzado (Figuras 1 y 2). La prevalencia de EC obtenida fue de 2.17%. Los cinco pacientes que presentaron datos serológicos y algunos con histología disponible compatibles con EC se presentaron a consulta médica debido a manifestaciones típicas o atípicas (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

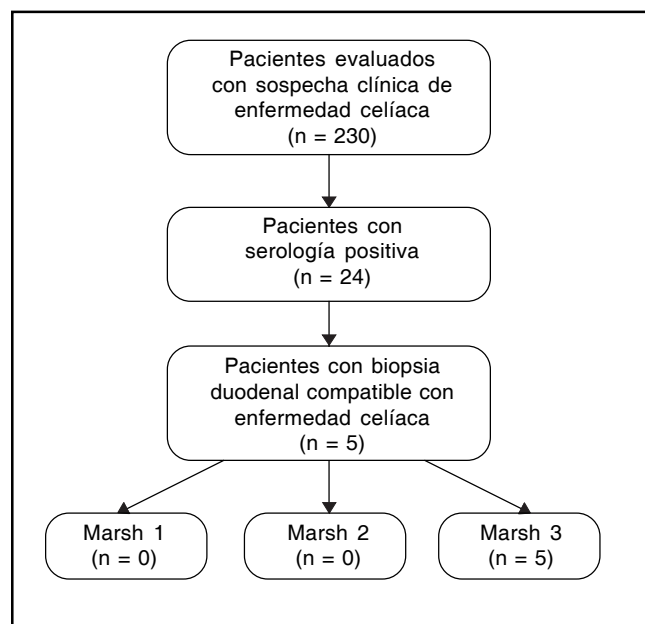
En este trabajo se evaluó la prevalencia de EC basada en la combinación de síntomas típicos o atípicos, alteraciones serológicas con o sin disponibilidad de evidencia histológica. La prevalencia encontrada fue de 2.17% en la población mexicana estudiada en el Hospital Fundación Clínica Médica Sur.

Actualmente ante la sospecha clínica de enfermedad celíaca contamos con estudios serológicos y para confirmar el diagnóstico mediante biopsia duodenal. El panel inmunológico se compone de anticuerpos de clase IgA e

**Tabla 1.** Descripción de los resultados de la población con serología positiva para enfermedad celíaca.

Paciente	Sexo	Edad	IgA-tTGA	IgA-EMA	IgA-AGA	Marsh	Síntoma principal
1	F	51	< 4.0	< 1:10	22.9	3a	Inespecíficos
2*	F	32	> 100	NR	23.6	NR	Distensión
3	F	61	< 4.0	< 1:10	8.1	NR	Inespecíficos
4	F	38	< 4.0	< 1:10	7.2	NR	Dolor
5	M	57	< 4.0	NR	9.3	NR	Distensión
6	F	54	NR	NR	6.6	NR	Inespecíficos
7	F	70	< 4.0	NR	8.7	NR	Diarrea crónica
8*	M	58	44.3	NR	9.1	3c	Diarrea crónica
9	F	44	< 4.0	< 1:10	6.5	NR	Distensión
10	M	45	< 4.0	NR	11	NR	Anemia
11	F	74	< 4.0	NR	6	NR	Inespecíficos
12*	F	34	> 100	NR	31.4	3c	Diarrea crónica
13	F	55	< 4.0	NR	18.2	NR	Osteoporosis
14*	M	54	> 100	> 1:160	79.6	NR	Anemia
15	M	50	NR	< 1:10	6.2	NR	Dolor
16*	M	57	14.3	NR	NS	NR	Anemia
17	M	45	< 4.0	NR	11.8	NR	Constipación
18	F	45	< 4.0	NR	25.7	NR	Flatulencia
19	F	70	< 4.0	< 1:10	10.9	3b	Diarrea crónica
20	M	83	< 4.0	NR	20.5	NR	Dolor
21	F	20	< 4.0	NR	13	NR	Distensión
22	M	61	< 4.0	NR	12	NR	Inespecíficos
23	M	77	NR	< 1:10	71	NR	Inespecíficos
24	M	23	< 4.0	NR	28	3b	Dolor abdominal

NR: no realizado. NS: no significativo. Se resaltan los casos positivos para EC. \* Pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca.

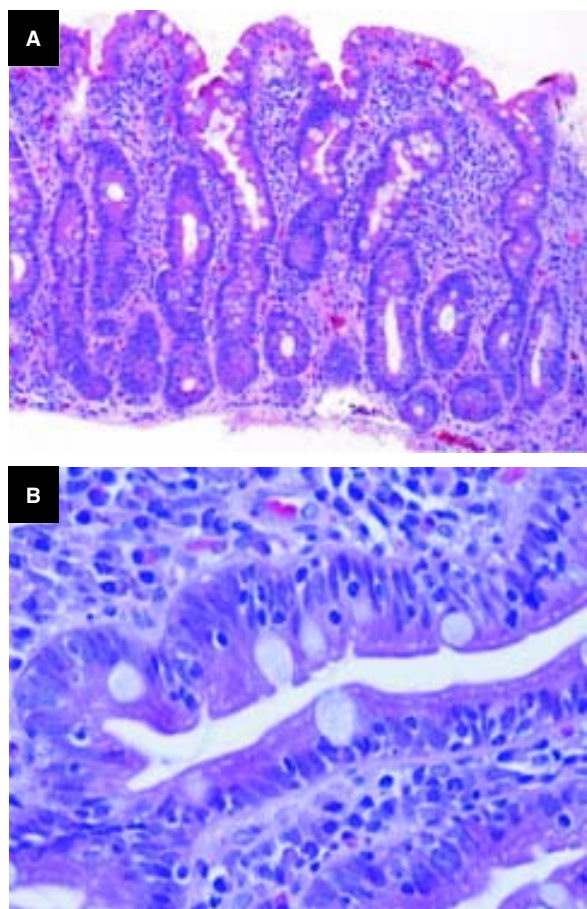


**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio. En un periodo de 2.5 años se realizaron 230 estudios de perfil celíaco, 24 pacientes presentaron anomalías. En sólo cinco de ellos se obtuvo una biopsia de duodeno con resultado de atrofia de vellosidades (Marsh 3).

IgG dirigidos contra gliadina (AGA), transglutaminasa (tTGA) y endomisio (EMA).

La actividad inmunológica contra la gliadina, desarrollada a principios de 1980, fue la primera prueba serológica en la EC. Los anticuerpos de tipo IgA, en comparación con los IgG, presentan sensibilidad similar, aunque mayor especificidad, esto da como resultado mayor exactitud diagnóstica para la IgA-AGA. En la literatura los valores de sensibilidad y especificidad son muy heterogéneos. Al considerar los mejores reportes de sensibilidad y especificidad para IgA e IgG-AGA, los resultados se encuentran entre 80 a 90%. El valor predictivo positivo de los anticuerpos contra AGA es menor a 30%. Se ha mostrado menor especificidad en adultos que en niños, y sin duda son significativamente inferiores que cualquiera de las otras pruebas desarrolladas posteriormente.<sup>11</sup>

Los anticuerpos anti-EMA se desarrollaron a mediados de 1980 y representaron un progreso en términos de especificidad. La sensibilidad y especificidad de los anti-EMA se encuentran por arriba de 90%. Las desventajas de este estudio son su alto costo y la dificultad para su estandarización, ya que se basa en inmunofluorescencia, requiere tejido de cordón umbilical humano o de esófago de mono y su lectura por microscopía genera variabilidad interobservador.<sup>11</sup>



**Figura 2.** Biopsia duodenal característica de enfermedad celíaca. En el corte histológico (tinción de hematoxilina y eosina) se observa aplanamiento total de las vellosidades (Grado 3c de Marsh-Oberhuber) con hiperplasia de las criptas y abundantes linfocitos intraepiteliales (A). En el aumento 40x se observan los abundantes linfocitos intraepiteliales (B).

Los anticuerpos anti-tTGA se identificaron hasta 1997, y representan la presencia de autoantígenos en la EC. La prueba se basa en un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), para la cual se utiliza transglutaminasa recombinante humana. La sensibilidad y especificidad de la IgA-tTGA es comparable con los anti-EMA y en el mejor escenario han presentado mayor sensibilidad con especificidad similar. Presentan la ventaja de ser una prueba menos costosa y más fácil de reproducir. Con base en lo anterior, la IgA-tTGA ha llegado a ser la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento de la EC.<sup>11</sup>

La biopsia de la mucosa del intestino delgado proximal debe ser utilizada para confirmar los resultados positivos de la prueba serológica antes de la introducción de una modificación de la dieta.<sup>12</sup> La biopsia puede generar falsos negativos debido a la afectación de mucosa en parches. La atrofia de vellosidades por lo general es más severa en yeyuno proximal; sin embargo, es un sitio poco accesible para la toma de biopsia.<sup>4</sup> Los cambios histológicos en la mucosa del intestino delgado generalmente son calificados de acuerdo con un sistema inicialmente planteado por Marsh, y es importante resaltar que la atrofia de las vellosidades y la linfocitosis intraepitelial no son exclusivas de la enfermedad celíaca.<sup>6</sup>

Con el mayor entendimiento de la fisiopatología de la EC y el desarrollo de las técnicas diagnósticas se ha generado una continua redefinición de la prevalencia de la EC. El uso de pruebas serológicas permitió la identificación de una mayor prevalencia y reveló patrones atípicos de esta enfermedad.<sup>13</sup>

Para hablar de la epidemiología de la EC es necesario explicar su espectro clínico, debido a que los diferentes estudios resaltan la prevalencia de diferentes etapas dentro de este espectro. La EC se puede clasificar en enfermedad

**Tabla 2.** Comparación de diferentes prevalencias en adultos entre diferentes poblaciones y espectro de la enfermedad.

Población	EC latente (%) tTGA/EMA +	EC silente (%) tTGA/EMA +, Bx+, S-	EC activa (%) tTGA/EMA +, Bx+, S+
Finlandia <sup>4</sup>	0.5	1.9	2.5
Italia <sup>4</sup>	0.6	1.35	1.4
Alemania <sup>4</sup>	0.1	0.45	0.47
Estados Unidos <sup>4</sup>	0.35	0.9	0.95
Suecia <sup>17</sup>	-	1.6	-
Irán <sup>18</sup>	-	0.96	-
Israel <sup>7</sup>	1.1	0.7	-
Brasil <sup>8</sup>	0.11	-	-
Argentina <sup>19</sup>	0.6	-	-
México	2.6*/2.7	-	2.17*

Modificado de Rewers<sup>4</sup> y basado en los trabajos de Walker,<sup>17</sup> Akbari,<sup>18</sup> Israeli,<sup>7</sup> Gandolfi<sup>8</sup> y Gomez.<sup>19</sup> \* Prevalencias de EC reportadas en este trabajo. tTGA: anticuerpos anti-transglutaminasa. EMA: anticuerpos anti-endomisio. Bx: biopsia. S: serología.

con síntomas típicos o atípicos, enfermedad silente (asintomática), enfermedad potencial (latente), enfermedad sin respuesta a tratamiento y enfermedad refractaria.<sup>14,4</sup>

La EC silente se define por la presencia de los cambios histológicos y perfil inmunológico positivo en ausencia de síntomas claros,<sup>4</sup> mientras que la EC latente hace referencia al hallazgo de anticuerpos IgA-tTGA o IgA-EMA en personas sin síntomas y que al someterse a un estudio histopatológico no se encuentra atrofia de vellosidades ni hiperplasia de las criptas, pero existe la presencia de linfocitos T intraepiteliales.<sup>4</sup> Algunos estudios prospectivos han demostrado que estos individuos desarrollan síntomas y cambios histológicos al mantenerse en una dieta con gluten.<sup>15,16</sup>

En la tabla 2 se presentan diferentes prevalencias de la EC de acuerdo con las definiciones en su espectro clínico en varias poblaciones. En México, hasta el momento sólo existe un reporte de la prevalencia de la enfermedad celíaca basada en la presencia de anticuerpos IgA-tTGA. Dicho estudio fue realizado en 1,009 pacientes y reportó una prevalencia de 2.7%. Nuestro trabajo es el segundo en investigar la prevalencia de la enfermedad celíaca en este país; sin embargo, es el primero en referirse a la EC evidenciada mediante sintomatología, serología e histología.

Las principales limitaciones de nuestro estudio es el sesgo de selección y el limitado número de pacientes incluidos.

En conclusión, en el grupo de pacientes estudiado se encontró que la prevalencia de la enfermedad celíaca fue de 2.17%, por lo que es probable que la prevalencia en México sea mayor a la referida en poblaciones de características similares; sin embargo, es necesario realizar un estudio sin sesgos de selección y con mayor número de pacientes para confirmar este hallazgo.

## ABREVIATURAS

- **EC:** enfermedad celíaca.
- **IgA-tTGA:** anticuerpos IgA contra transglutaminasa.
- **IgA-EMA:** anticuerpos IgA contra endomisio.
- **IgA-AGA:** anticuerpos IgA contra gliadina.

## FINANCIAMIENTO

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos el apoyo brindado por el Departamento de Patología Clínica del Hospital Médica Sur, en especial al Dr. José Pérez Jáuregui y al Departamento de Anatomía Patológica del mismo hospital.

## REFERENCIAS

1. Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
2. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
3. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43: S385-S395.
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S47-S51.
5. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-72.
6. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2027-33.
7. Israeli E, Hershcovici T, Grotto I, Rouach Z, Branski D, Goldin E. Prevalence of celiac disease in an adult Jewish population in Israel. *The Israel Medical Association journal. Isr Med Assoc J* 2010; 12: 266-9.
8. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tautil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689-92.
9. Antonioli DA. Celiac disease: a progress report. *Mod Pathol* 2003; 16: 342-6.
10. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S19-S24.
11. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-4.
12. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, et al. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004; 104: 1-6.
13. Tommasini A, Not T, Ventura A. Ages of celiac disease: from changing environment to improved diagnostics. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3665-71.
14. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
15. Collin P, Helin H, Maki M, Hallstrom O, Karvonen AL. Follow-up of patients positive in reticulín and gliadín antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 595-8.
16. Troncone R. Latent celiac disease in Italy. The SIGEP Working Group on Latent Coeliac Disease. Italian Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1252-7.
17. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, Lahr B, et al. Detection of celiac disease and

- lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112-9.
18. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakhari H, Javad Zahedi M, Shahbazkhani B, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1181-6.
19. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-4