

LAS ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA Y LA ENFERMEDAD CELÍACA

CARLOS CASTAÑEDA GUILLOT, M.D.¹

RESUMEN

Introducción: Se llama la atención acerca el criterio de enfermedades raras o poco comunes por su baja prevalencia y revisan las relacionadas con el Sistema Digestivo. **Objetivos:** Llamar la atención acerca el diagnóstico de la enfermedad celíaca en los países andinos y evaluar en ésta el criterio de enfermedad de baja prevalencia. **Material y métodos:** Se pesquisa por dos métodos distintos la prevalencia de la enfermedad celíaca en los países andinos mediante encuesta a expertos y por los informes en distintas fuentes de búsqueda en internet (Orphanet, MEDLINE; EMBASE). **Resultados:** Se precisa informe de baja prevalencia de la enfermedad celíaca en Colombia por estudio donde no se halló la enfermedad, mientras que en Perú se demuestra su escasa presencia y ningún informe en Bolivia y Ecuador. En las encuestas realizadas a expertos en dichos países se precisa la enfermedad celíaca no es diagnosticada y se exponen argumentos acerca su bajo diagnóstico. **Discusión:** Se exponen los criterios de confusión en el diagnóstico y limitaciones para las investigaciones serológicas y genéticas y la biopsia de yeyuno para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. **Conclusiones:** Se llama la atención de la diferencia entre enfermedad de baja prevalencia y enfermedad poco conocida o diagnosticada, lo cual puede ser la causa del escaso diagnóstico de la enfermedad celíaca en la región.

Palabras claves: Enfermedades baja prevalencia, Enfermedades raras, Enfermedad celíaca

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de las enfermedades o grupos de enfermedades que afectan al humano las llamadas de baja prevalencia o raras representan hoy día un reto en el ejercicio de la atención médica.

SUMMARY

Introduction: It draws attention to the criterion of rare diseases or uncommon by their low prevalence and review related to the digestive system. **Objectives:** To draw attention to the diagnosis of celiac disease in the Andean countries and assess this criterion low prevalence disease. **Material and methods:** The prevalence of celiac disease in the Andean countries is research by two different survey methods by experts and reports on various Internet search sources (Orphanet, MEDLINE, EMBASE). **Results:** report low prevalence of celiac disease in Colombia for study where the disease was not found, while its small presence in Peru and Bolivia and no report is required demonstrates Ecuador. In surveys with experts in these countries is required celiac disease is not diagnosed and arguments about the low diagnosis are discussed. **Discussion:** The criteria are set forth confusion in the diagnosis and limitations for serological and genetic research and jejunal biopsy in the diagnosis of celiac disease. **Conclusions:** The attention of the difference between low prevalence and little known disease or diagnosed disease, which can be the cause of poor diagnosis of celiac disease in the region

Key words: Low prevalence disease, Rares diseases, Celiac disease

Se acepta como enfermedades raras a aquellas poco comunes que pueden ser potencialmente mortales o debilitantes a largo plazo, con baja prevalencia y con alto nivel de complejidad. Dichas enfermedades pueden ser de causa genética, neoplasias poco comunes, autoinmunes, por malformaciones congénitas, enfermedades tóxicas e infecciosas.

El reto al conocimiento de las enfermedades raras es una realidad ven el nuevo milenio ante la necesidad de llamar la atención acerca de la existencia de las mismas. En este aspecto se hace necesario establecer proyectos de investigación conjuntos y de coordinación para crear una infraestructura interdisciplinaria que permita mediante registros, bases de datos, depósitos de información y plataformas técnicas las necesarias

¹Profesor Principal Titular – Invitado. Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Regional Autónoma de Los Andes –UNIANDES– Ambato. Ecuador. Profesor Consultante. Facultad de Medicina “Calixto García”. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.ccastanedag14@gmail.com Km 5 y medio, Carretera a Baños. Ambato, Tungurahua. Ecuador

Recibido para publicación: enero 15, 2015
Aceptado para publicación: agosto 14, 2015

estructuras para lograr conocer las enfermedades raras y poder establecer su presencia en un estimado de 100,000 habitantes.

En ocasiones el criterio de enfermedades de baja prevalencia puede ser potencialmente errado y tratarse de afecciones desconocidas o no diagnosticadas en el ejercicio de la práctica médica determinado por múltiples causas. Entre ellas las limitaciones más frecuentes que influyen en este contexto son: el poco conocimiento de la enfermedad y su magnitud, incluido las formas de presentación lo que puede influenciar en confusión para el diagnóstico clínico,, la no disponibilidad de los recursos adecuados para establecer el diagnóstico específico y el diferencial en el contexto de los estudios serológicos de tipo autoinmunes, infecciosos y toxicológicos; de naturaleza estructural, ya bien sea por imágenes o anatomo-patológico, y los estudios genéticos entre los fundamentales. La falta de pesquisa en los llamados grupos de riesgo es otro elemento a tener en cuenta.

La Educación Médica Superior participa de forma decisiva en la gestión del reconocimiento de las enfermedades raras. La formación científica universitaria en el pregrado y posteriormente en el post-grado representa un elemento fundamental en el conocimiento de dichas afecciones.

En los distintos sistemas del organismo se evalúan diferentes enfermedades de baja prevalencia. En el Sistema Digestivo se distinguen¹, según lo establecido por 100,000 habitantes las siguientes, expresadas en orden decreciente (la proporción se notifica entre paréntesis a continuación para el número de habitantes señalado) las siguientes afecciones:: la esofagitis eosinofílica (50), proctitis por radiación (35), criptosporidiosis (34), dermatitis herpetiforme (27), deficiencia de alfa-1 antitripsina (25), atresia de esófago (24,3), malformación anorectal aislada (24), fallo hepático agudo (23), fisura anal (23), déficit congénito de sacarasa-isomaltasa (24), la atresia del intestino delgado (16), la cirrosis biliar primaria (13,5), la fibrosis quística (12,5), la enfermedad de Hirschsprung (12,1), la enfermedad veno-oclusiva hepática (11), colitis colagenosa (10,5), acalasia idiopática (10), atresia duodenal (9), la mastocitosis (9), la enfermedad de Wilson (6), poliposis adenomatosa familiar (6) y la intolerancia hereditaria a la fructosa (5) (Tabla 1).

Tabla 1
Enfermedades de baja prevalencia del sistema digestivo

ENFERMEDADES DIGESTIVAS	1 x 100,000 habitantes
Esofagitis eosinofílica	50
Proctitis por radiación	35
Criptosporidiosis	34
Dermatitis herpetiforme	27
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	25
Atresia de esófago	24,3
Malformación anorectal aislada	24
Deficit congénito de sacarasa-isomaltasa	24
Fallo hepático agudo	23
Fisura anal	23
Atresia de intestino delgado	16
Cirrosis biliar primaria	13,5
Fibrosis quística	12,5
Enfermedad de Hirschsprung	12,1
Enfermedad veno-oclusiva hepática	11
Colitis colagenosa	10,5
Acalasia idiopática	10
Atresia duodenal	9
Mastocitosis	9
Enfermedad de Wilson	6
Poliposis adenomatosa familiar	6
Intolerancia hereditaria a la fructosa	5

Hay causas malignas como el cáncer gástrico (49,2), el carcinoma esofágico (12,2), el carcinoma pancreático (12) y el linfoma de MALT (4) y otras relacionadas con órganos digestivos como la enfermedad de Behcet (4), la inmunodeficiencia común variable (4) y la mastocitosis sistémica indolente (3,5). Sin embargo, hay otras afecciones evaluadas como poco diagnosticadas, pero para otros es poco conocida y considerada de baja prevalencia, como acontece con la enfermedad celíaca en los países andinos.

El objetivo del presente trabajo es llamar la atención acerca la enfermedad celíaca y la trascendencia de su diagnóstico en los países andinos, al ser supuesta hasta el presente como enfermedad rara, para así conocer los criterios acerca su prevalencia en la región.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza encuesta online a los médicos gastroenterólogos pediatras de la región (Colombia, Perú y Bolivia) acerca la incidencia y prevalencia de la enfermedad celíaca, para conocer su presencia (Anexo). Además se ejecuta búsqueda acerca la enfermedad celíaca en la red tomando como fuentes de información dos tipos de referencias; la literatura médica especializada en gastroenterología y pediatría y la otra constituida por los informes de baja prevalencia procedentes de Rare Cases, Orphanet, e-medicine y Cochran Library, al no disponer apenas de datos de la prevalencia o de incidencia publicados en la literatura para la región andina.

RESULTADOS

En la encuesta realizada se determina a la EC como afección poco común o baja prevalencia en la región andina, siguiendo los resultados de las respuestas de los médicos encuestados. Además en la revisión de la literatura médica especializada se precisa que de los países de la región, sólo en Perú, se halló informes relacionados con la existencia de la EC, a diferencia de Colombia, mientras en el Ecuador y Bolivia no hay informes.

El estudio de Colombia publicado en 2010, realizado por la Universidad del Rosario reporta y concluye a la EC como una rara afección, de baja prevalencia, mientras en el Perú sólo hay dos comunicaciones acerca la presencia de la enfermedad, donde se precisa su hallazgo^{2,3}.

En el estudio colombiano ejecutado se pesquisó anticuerpos de la EC en 721 pacientes con afecciones autoinmunes y en 260 pacientes sanos usando los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y el anti-endomisio tipo Ig-A, resultando negativos en ambos grupos investigados, por lo que se consideró la ausencia de los mismos expresión de baja prevalencia de la EC⁴.

En Perú, Llanos y cols.² reportó en estudio retrospectivo (Feb 2004-Sept 2012) en 39 pacientes adultos (edad media de 61 años) atendidos en la Clínica Anglo-Americana, de la capital con síntomas digestivos de diarrea, dolor abdominal asociado a distensión abdominal y diarrea, con positividad al anticuerpo anti-transglutaminasa tisular (32 pacientes) con alteración en la biopsia duodeno-yeyuno, según la clasificación de Marsh^{5,6} en grado III-a en 20 casos (51,3%) y grado III-b en 12 casos (20,8%).

En otro estudio peruano³ publicado acerca 44 pacientes adultos con biopsia compatible con EC atendidos en el período de 1994-2011 se pesquisó la positividad de anticuerpo anti-transglutaminasa tisular resultando sólo positivo en 12 casos (27,27%), negativo en 20 casos e indeterminado en 2.

El estimado de la prevalencia en Latinoamérica tiene un rango entre 0,46% y 0,64%. La prevalencia entre familiares de primer grado es de 5,5%. La coexistencia con enfermedades asociadas, como la diabetes mellitus tipo 1, varía entre 4,6% a 8,7%, dependiendo de los métodos de diagnóstico (auto-anticuerpos y biopsia de duodeno-yeyuno)⁴. En Bolivia y Ecuador no se han realizados informes relacionados con el diagnóstico de la enfermedad celíaca⁷.

Finalmente se puede afirmar por las encuestas a expertos se obtuvo una prevalencia baja o nula y en las fuentes consultadas de informes de enfermedades raras, poco comunes o baja prevalencia fue reportada sólo en Perú y no en el resto de los países andinos, aunque resulta su escaso diagnóstico una contradicción en relación a su distribución mundial.

Los informes referentes permiten afirmar que la EC es poco diagnosticada en la región y se plantea el reto de precisar la posibilidad si realmente se trata de una afección de baja prevalencia. o poco común.

DISCUSIÓN

El reto del diagnóstico de la EC en la región latinoamericana en el nuevo milenio es de gran trascendencia para la salud de nuestros pueblos al valorar que a pesar de ser la intolerancia alimentaria de origen genético más frecuente en el humano, aún hay muchos países donde el diagnóstico es muy limitado o nulo

La enfermedad celíaca (EC) es una alteración sistémica permanente de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas (denominadas así por su alto contenido en los aminoácidos glutamina y prolina) en individuos con predisposición genética (principalmente los haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8), caracterizada por una combinación variable de manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de EC, y enteropatía^{8,9}. El diagnóstico de la EC determina llevar una dieta estricta de por vida, de alimentos sin gluten por lo que resulta prohibido una alimentación que pueda contener cereales de trigo, cebada y centeno, y sus derivados¹⁰.

La EC fue descrita en Londres, en 1888 por Samuel Gee, pero no es hasta la década de <1940, al finalizar la Segunda Guerra Mundial cuando Dicke, un pediatra holandés, establece entre sus pacientes una relación entre la ingestión de gluten contenido en el trigo y los síntomas propios de esta afección^{11,12}.

La EC afecta tanto a niños como adultos y la relación mujer/varón es de 2:1. La epidemiología ha sido reconsiderada debido a que los antiguos datos se basaban solo en los casos sintomáticos diagnosticados y mostraban una gran variabilidad, sin embargo, en la actualidad los estudios poblacionales con pesquisa activa en la población general han aportado datos más reales que permiten considerar una menor variabilidad en uno de los más comunes trastornos crónicos que afectan al humano en el mundo^{9,13}.

La EC es considerada una de las afecciones nosológicas que más interés ha desencadenado dentro de pediatría, y por consecuencia, una de las que más estudios y publicaciones ha generado. Está presente no sólo en Europa y los países poblados por personas de ascendencia europea, sino también en Oriente Medio, Asia, Sudamérica y Norte de África. Los estudios más recientes demuestran una prevalencia hasta el 1% de la población europea y en otros países occidentales como los EUA. La relación es en Europa es 1:2 a 1:13 y, en Estados Unidos es 1:20^{10,12}.

La prevalencia mundial se estima en 1/266⁷. La relación de los celíacos diagnosticados y no diagnosticados varía de un país a otro en Latinoamérica, aunque en los países andinos es apenas reconocida, lo cual sucede también en Centro América, región donde predomina la cultura del maíz, lo que influye en el factor ambiental de no

ingestión de gluten en la dieta, lo que también sucede en Japón y China¹⁴.

En la actualidad las condiciones para el diagnóstico en los países de la región se caracteriza por carencia o poca disponibilidad de los anticuerpos serológicos, las limitaciones para los estudios de biopsia de la mucosa duodeno-yeyunal y las restricciones de los marcadores genéticos que han limitado las tasas relacionadas con la EC. Estas dificultades se unen a la poca difusión acerca la trascendencia del diagnóstico de dicha afección, que puede determinar confusión para su reconocimiento clínico con otras afecciones causantes de mala absorción intestinal, como acontece en la diarrea ambiental, la diarrea persistente, la mala absorción intestinal por *Giardia lamblia* y la malnutrición proteico calórica entre otras¹⁵.

El diagnóstico de la EC es aún dilema para los países en vías de desarrollo y en particular en distintas regiones de Latinoamérica. El criterio postulado del iceberg es un reto no resuelto para ejemplificar los casos no identificados¹⁶.

En conclusión, el estudio de las enfermedades raras o de baja prevalencia representa un reto a la medicina en el presente. Los informes y reportes de distintas afecciones en una proporción menor en relación a 100,000 habitantes han establecido este criterio.

Múltiples son las enfermedades de bajo prevalencia agrupadas en los distintos sistemas del organismo. En este ámbito dentro de las enfermedades del Sistema Digestivo se han documentado un grupo de ellas, sin embargo algunas como la Enfermedad Celíaca con distribución mundial aceptada en general en 1% en la población de Europa y Estados Unidos de América, a diferencia de los informes en otras latitudes, como sucede en la región andina de su baja prevalencia, obliga a una evaluación más detallada. Las limitaciones en su conocimiento, en especial las formas clínicas atípicas y en las dificultades para una disponibilidad adecuada de los medios serológicos y genéticos, en nuestra opinión, influyen en la baja incidencia en el diagnóstico y su escasa prevalencia.

Los resultados de las encuestas realizadas a personal médico especializado y la búsqueda de información en la literatura acerca la EC en la región andina, entre las enfermedades poco comunes o de baja prevalencia

reportan una incidencia y prevalencia baja, lo que demanda ejecutar investigaciones multidisciplinarias, con la prioridad como tema el diagnóstico de dicha afección.

El reto actual de la enfermedad celíaca es la ejecución de investigaciones que puedan poner en evidencia en distintos grupos su existencia. Estos grupos serían de pesquisa en la infancia, entre 5 y 12 años de edad; los reconocidos de riesgo, por la asociación a enfermedades autoinmunes y no autoinmunes en la EC y los estudios de población sana, como los donadores de sangre.

REFERENCIAS

- Orphanet. J Rares diseases. Informes periódicos de Orphanet: Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Disponible en: www.orphanet.es
- Llanos O, Matsumura M, Tagle M, Huerta-Mercado J, Cedrón H, Scanino Y et al. Enfermedad celíaca: estudio descriptivo en la Clínica Anglo Americana. *Rev Gastroenterol Perú* 2012;32 (2) abr-jun. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292012000200003&script=sci_arttext
- Piscoya JM, Gálvez GV. Positividad anticuerpo antitransglutaminasa tisular humana en adultos histológicamente compatibles con enfermedad celíaca. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2014;34(3)jul
- Parra-Medina R, Molano I. Orphanet. J Rares diseases. Informes periódicos de Orphanet: Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Disponible en: www.orphanet.es
- Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990;31:111-4
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94
- Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterología Latinoamericana* 2005;35:4-55
- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML; Phillips A, Sha7. mir R, Troncone RK, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. ESPGHAN guidelines for the diagnosis for Celiac Disease in children and adolescents. An evidence based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr (JPGN)* 2012;54:136-160
- Scanon SA, Murray J-A. Update on celiac disease-etiology, differential diagnosis, drug targets and management advances. *Clin Exp Gastroenterology* 2011,4:297-311
- Polanco I. Enfermedad Celíaca. Presente y futuro. Madrid, Ergón 2013. ISBN 978-84-15351-77-1
- Meeuwisse GW. Diagnostic criteria celiac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-63
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11
- Miranda M, Alonso L, De Castro M, Millán A. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica* 2012;XIX(2):28-33
- Pérez-Villavicencio A, Beirute-Lucke, Peña AS. Enfermedad Celíaca en China y Centroamérica. En Rodrigo L y Peña AS. Editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España. OmniaScience 2013, p.61-74.
- N, Rojas A, Agmon N, Arango MT, Shoenfeld Y et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. *PLoS One*. 2015 May 5;10(5):e0124040. <http://bit.ly/1c2q5bR> // doi: 10.1371/journal.pone.0124040. eCollection 2015
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray J-A. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Amer J Gastroenterol* 2013;108:656-76

ANEXO - ENCUESTA ACERCA ENFERMEDAD CELÍACA EN LOS PAÍSES ANDINOS		
PREGUNTAS	SI	NO
¿ Es poco o nulo el diagnóstico de Enfermedad celíaca ?		
MOTIVOS		
Disponibilidad de anticuerpos serológicos		
Limitaciones para biopsia duodeno-yeyuno		
Disponibilidad marcadores genéticos		
Falta de pesquisa en grupos de riesgo		
Se subestima la prevalencia		
Es posible establecer el diagnóstico		
OBSERVACIONES :		