

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN LATINOAMERICA: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis

Rafael Parra-Medina, MD.

CONTENIDO

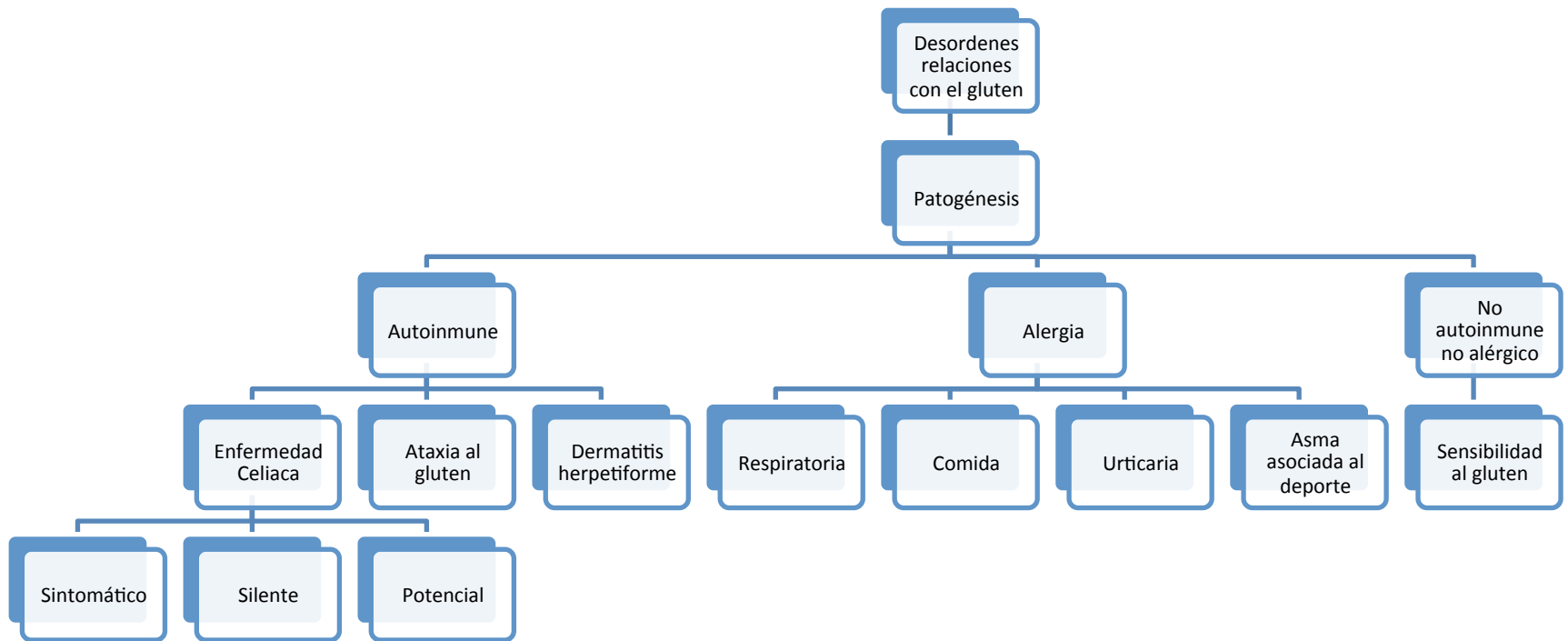
1. Ficha Técnica
2. Introducción
3. Descripción del Proyecto
 - 3.1 Pregunta de Investigación
 - 3.2 Justificación
4. Situación actual del Conocimiento en el área de investigación
5. Objetivos
 - 4.1 General
 - 4.2 Específicos
6. Metodología
 - 6.1 Corte transversal
 - 6.2 Revisión sistemática
 - 6.3 Meta-análisis
7. Resultados
 - 7.1 Corte transversal
 - 7.2 Revisión sistemática
 - 7.3 Meta-análisis
8. Conclusiones

Ficha técnica

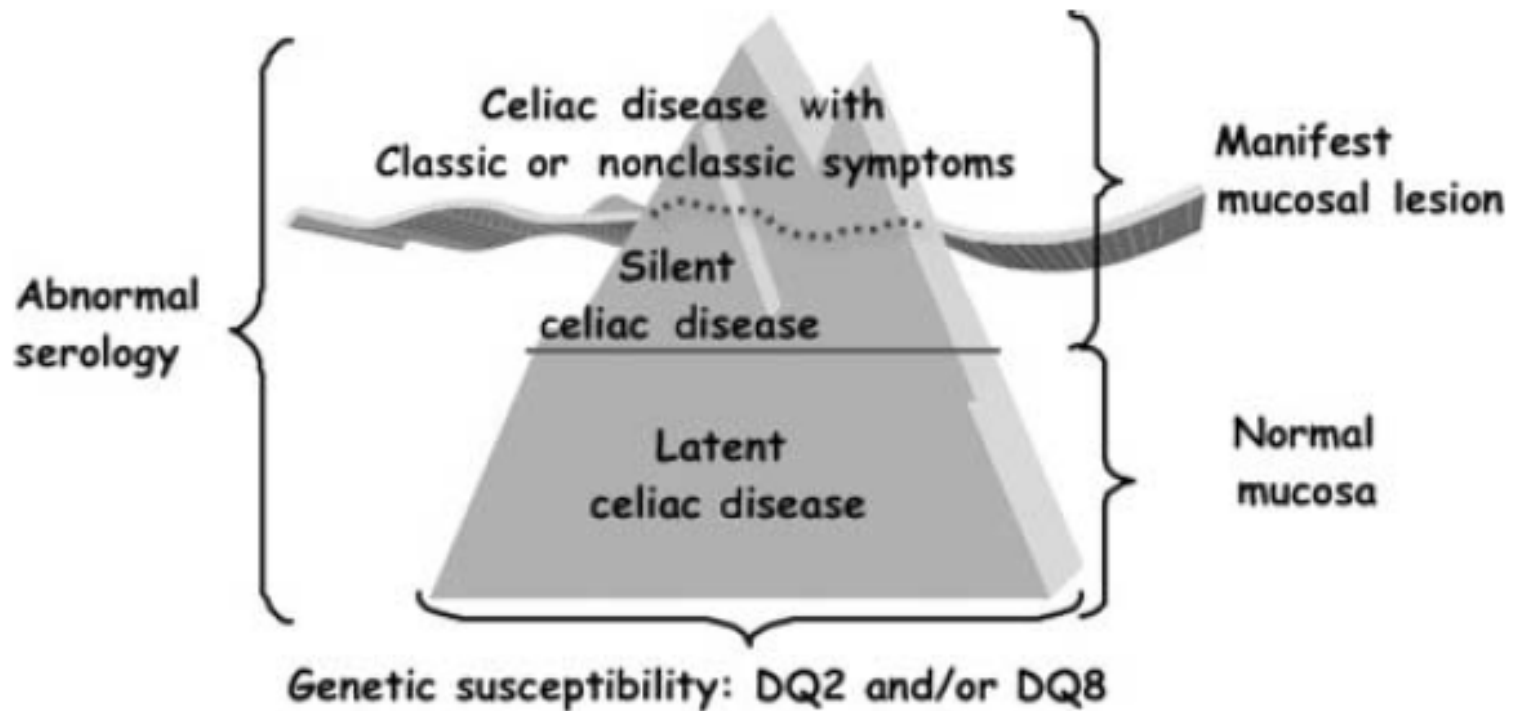
Grupo de Investigación	CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Descriptores/ Palabras clave	Enfermedad Celíaca, Latino America, transglutaminasa tisular, anticuerpos antiendomiso, revision sistematica, meta-regresion.
Investigador Principal	Rafael Parra Medina. MD Asistente de Investigación. Especialización en Epidemiología en Curso. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.
Co-Investigador 1	Juan Manuel Anaya Cabrera. MD, PhD, DrSc Reumatólogo. Director y Profesor Titular Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.
Co-Investigador 2	Adriana Rojas Villaraga, MD Reumatóloga. Epidemióloga. Coordinadora del CREA Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.

Introducción

- La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmune (EA) intestinal desencadenada por la ingesta de prolaminas presentes en el trigo, la cebada y el centeno (genéricamente llamada gluten) en individuos susceptibles genéticamente, portadores del haplotipo HLA DQ2 y / o DQ8.
- La EC afecta del 0.6 al 1.0% de la población mundial, tiene una relación 2.8:1 entre hombres y mujeres, y la edad de aparición es a los 9 años y en la cuarta década de la vida.



MODELO DEL ICEBERG CELIACO



Anticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad(%)	VPP(%)	VPN(%)
IgG AGA	57-78	71-87	20-90	40-90
IgA AGA	55-100	65-100	30-100	70-100
IgA EMA	86-100	98-100	98-100	80-95
IgA TTG	90-96	91-97	>90	>95
IgA TTG + EMA	98-100	98-100	>90	>95
IgA DGP	98	94	92	98
IgG DGP	97	100	100	97
IgA DGP + IgA TTG	100	93	91	100
IgG DGP + IgA TTG	100	97	97	100

Paciente con síntomas que sugieren enfermedad celiaca

tTGA e IgA total

tTGA positiva

tTGA Negativa

tTGA débilmente

tTGA fuertemente

EmA y HLA

No disponibles

EmA +
HLA -

EmA -
HLA +

EmA +
HLA +

EmA -
HLA -

Diagnostico no claro

Biopsia

Marsh 0 o 1

Marsh 2 o 3

No claro;
Seguimiento o
dieta normal

Enfermedad Celiaca confirmada

Empezar dieta libre de gluten
Síntomas deben desaparecer en semanas
Serología positiva debe desaparecer en años

IgA normal

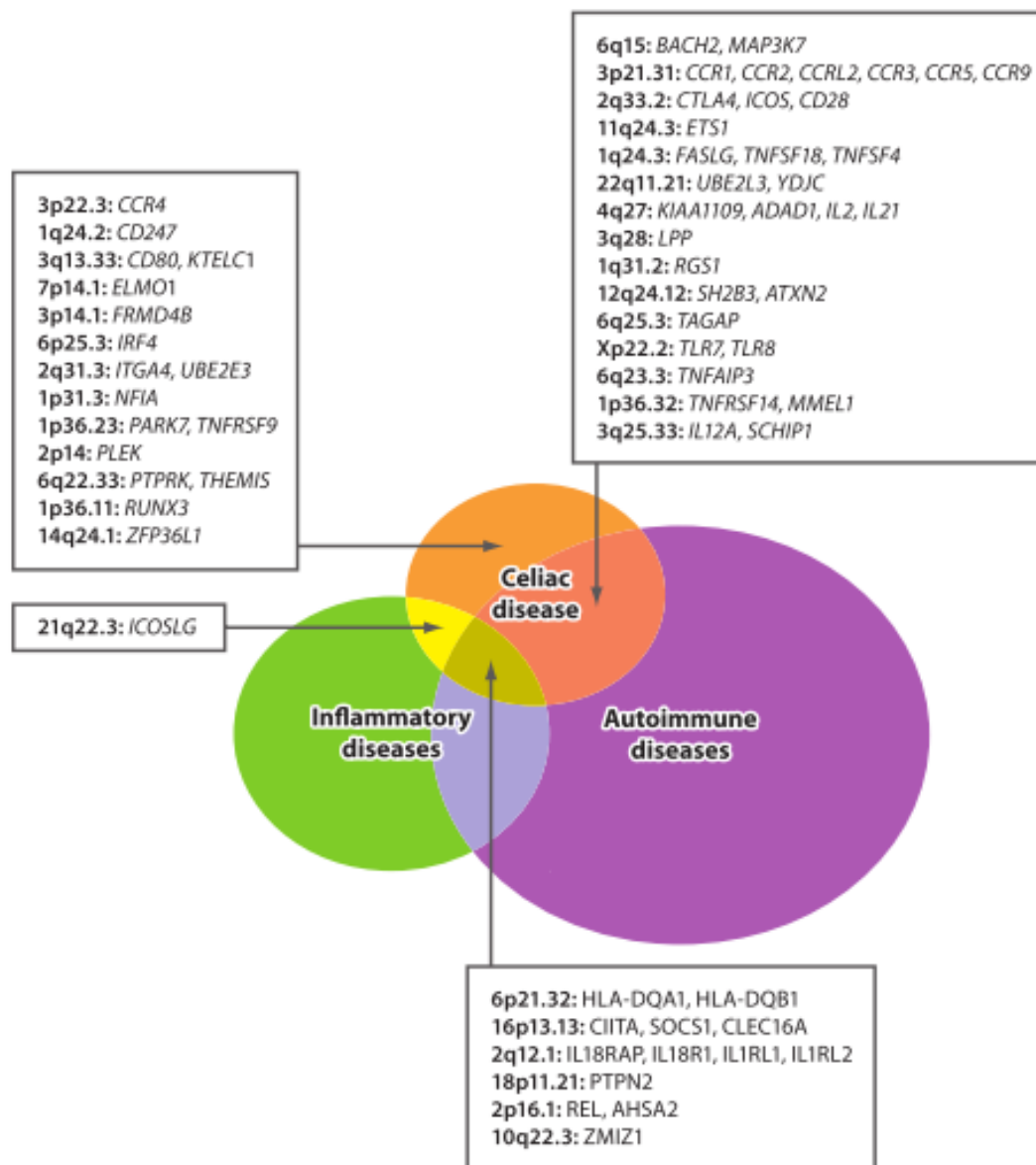
Deficiencia de IgA

IgG tTGA
IgG EmA
IgG DGP *

Considerar:

- TTGA falso positivo?
- Baja consumo de gluten?
- Medicamentos?

No enfermedad Celiaca



Descripción del proyecto

Planteamiento de la Pregunta o problema de investigación y su justificación

1. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica ?

2. Justificación

- La Enfermedad celiaca tiene alta prevalencia a nivel mundial, principalmente en países con ancestría caucásica.
- Los principales reportes en Latinoamérica son en países como Brasil y Argentina.
- La prevalencia en Latinoamérica es incierta.

Situación actual del conocimiento del área de la investigación

COUNTRY	PREVALENCE	CHARACTERISTICS OF POPULATION STUDIED			ANTIBODIES TESTS			BIOPSY
		n	Age (yr) Mean/median (range)	Females %	AGA	tTGA	EMA	
Finland (8, 9)	1:42	4846	NA (30-64)	53		+	+	+
	1:47	2815	NA (52-74)	52		+		+
Argentina (10, 11)	1:79	2219	NA (3-16)	38		+	+	+
	1:167	2000	29 (16-79)	50	+		+	+
England (12)	1:83	7550	59 (45-76)	59		+	+	
Turkey (13, 14)	1:100	906	38,6 (20-59)	50		+		+
	1:212	20190	NA (6-17)	NA		+	+	+
Italy (8-15)	1:100	1002	33 (13-90)	56,6		+	+	
	1:145	2759	NA (30-64)	58		+	+	+
Iran (16,17)	1:104	2799	33,7 (18-66)	50		+	+	+
	1:400	2000	35,5 (18-65)	21	+		+	+
United States (18-19)	1:105	2845	NA	57	+	+	+	+
	1:141	7798	38 (6-80)	44		+	+	
Switzerland (20)	1:132	1450	NA (12-18)	60,1		+	+	+
Libya (21)	1:146	2920	NA (5-17)	49,7				
Iceland (22)	1:136	813	36 (17-64)	23,7		+		+
Brazil (24-26)	1:214	2045	32,8 (18-61)	12,4	+		+	+
	1:286	4000	31 (18-65)	NA		+	+	+
	1:681	2045	32,8 (18-61)	12,5	+		+	+
Australia (27)	1:251	3011	NA (30-50)	NA			+	+
Germany (8-28)	1:270	2157	42,6 (18-65)	51,9	+	+	+	+
	1:344	3098	NA (30-64)	51		+	+	+
Netherlands (29, 30)	1:286	1440	40,6 (20-59)	54		+	+	
	1:333	1000	NA	NA			+	+
Spain (31)	1:390	1170	44,9 (2-89)	55,3	+		+	+
Greece (32)	1:558	2230	46 (18-80)	55		+	+	+
Tunisia (33)	1:709	1418	27,5 (17-57)	27		+	+	+

Table 2. Prevalence of celiac disease in different populations. Abbreviations: AGA: Anti-gliadin antibody; tTG: Anti-tissue transglutaminase; EMA: anti-endomysium antibodies; NA: Not available; +: Positive in the study. Adapted from Kratzer et al. (28).

Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time

J. Y. Kang*, A. H. Y. Kang*, A. Green*, K. A. Gwee[†] & K. Y. Ho[‡]

SUMMARY

Background

Coeliac disease (CD), originally thought to be largely confined to Northern Europe and Australasia and uncommon in North America and the Middle East, is now recognised to be equally common in all these countries. It is still thought to be rare in the Orient and Sub-Saharan Africa.

Aim

To assess geographical differences and time trends in the frequency of CD.

Methods

Medline and Embase searches were conducted on 10 November 2012, from 1946 and 1980 respectively, using the key words: coeliac disease or celiac disease + prevalence or incidence or frequency.

Results

There were significant intra- and inter-country differences in the prevalence and incidence of CD. Only 24 ethnic Chinese and Japanese patients have been reported in the English literature. Of CD-associated HLA DQ antigens, DQ2 occurs in 5–10% of Chinese and sub-Saharan Africans, compared to 5–20% in Western Europe. DQ8 occurs in 5–10% of English, Tunisians and Iranians, but in <5% of Eastern Europeans, Americans and Asians. The prevalence and incidence of both clinically and serologically diagnosed CD increased in recent years. These geographical and temporal differences seem genuine, although variable indices of suspicion and availability of diagnostic facilities are confounding factors.

Conclusions

Coeliac disease is increasing in frequency, with significant geographical differences. Although few cases have been described to date in the Orient and Sub-Saharan Africa, there is a significant prevalence of HLA DQ2 and wheat consumption is of the same order as that in Western Europe. CD may therefore become more common in the future in these countries.

*Department of Gastroenterology, St George's Hospital, London, UK.

[†]Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore.

[‡]Department of Gastroenterology and Hepatology, National University Health System, Singapore.

Correspondence to:

Dr J. Y. Kang, Department of Gastroenterology, St George's Hospital, Blackshaw Road, London SW17 0QT, UK.
E-mail: jykang@sgul.ac.uk

Publication data

Submitted 6 October 2012
First decision 28 October 2012
Resubmitted 26 May 2013
Accepted 26 May 2013
EV Pub Online 18 June 2013



Figure 1 | Worldwide prevalence of Coeliac disease, expressed as percentage prevalence of elevated tissue transglutaminase antibody levels in unselected adult and paediatric populations.

Objetivos

General

Estimar la prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica, a través de una revisión sistemática y meta-regresión.

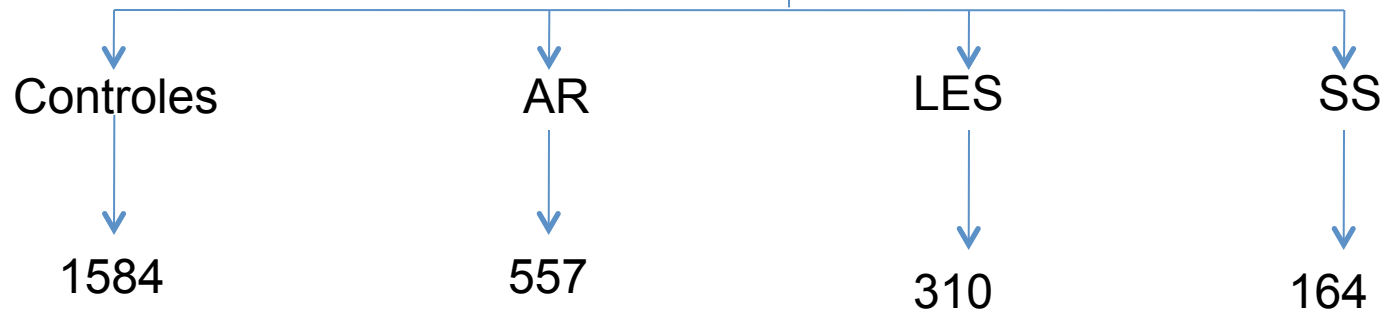
Específicos

- Conocer la prevalencia de enfermedad celiaca en individuos sanos y en pacientes con factores de riesgo.
- Evaluar la presencia de enfermedad celiaca en pacientes sanos y en pacientes con enfermedades autoinmunes de Cundinamarca y Boyacá.
- Identificar las regiones con mayor prevalencia de enfermedad celiaca en Latinoamérica.

Metodología

Estudio transversal

Muestreo de cuota fija

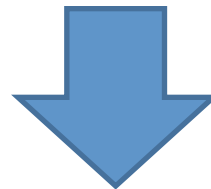


N= 2615



Filtro por ciudades
Cundi- boyacences

N=1667



Numero de identificación
repetidas

N=1620

Paciente con muestra
en el laboratorio



N=1449

Controles

AR

LES

SS

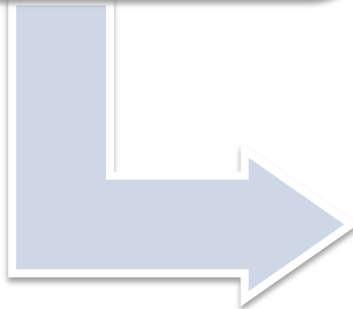
120

60

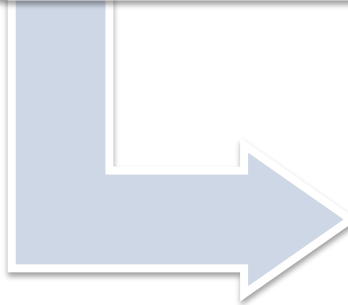
60

60

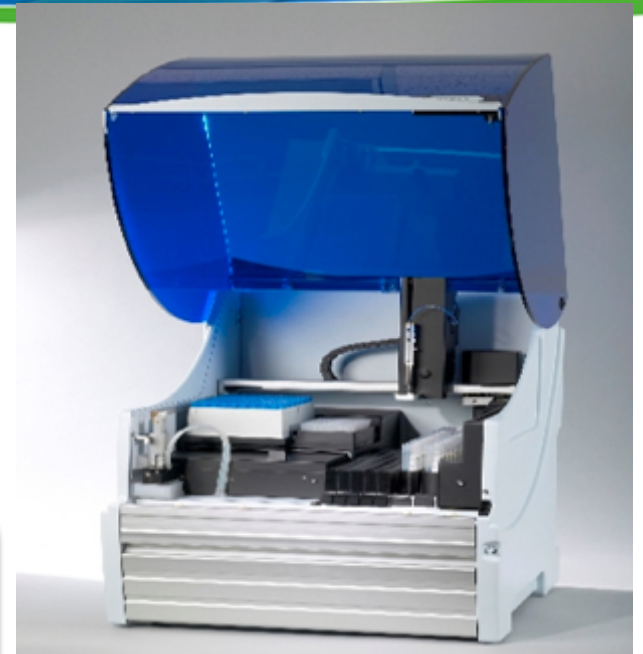
Medir
transglutaminasa
tisular IgA por
método ELISA



Muestras positivas
por el kit.



IgA EMA por
método IFI



Consideraciones Eticas

- El presente trabajo se puede considerar sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.
- El desarrollo de la propuesta está basado en los principios fundamentales de la ética: respeto por las personas, justicia y beneficencia.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Facultad de Medicina de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVO

Revisión Sistemática

RESEARCH METHODS & REPORTING

The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration

Alessandro Liberati,^{1,2} Douglas G Altman,³ Jennifer Tetzlaff,⁴ Cynthia Mulrow,⁵ Peter C Gøtzsche,⁶ John P A Ioannidis,⁷ Mike Clarke,^{8,9} P J Devereaux,¹⁰ Jos Kleijnen,^{11,12} David Moher^{4,13}

PubMed.gov

US National Library of Medicine
National Institutes of Health



Estrategia de búsqueda:

- Julio del 2013.
- Cruzando términos.
- No limites (Idioma, período de publicación o tipo de publicación).

- *celiac disease, transglutaminase antibody, antigliadin antibody, gliadin antibody, deamidated gliadin antibody, endomysial antibody, anti endomysium antibody, HLA-DQ2 and HLA-DQ8.*

- *Latin America, Hispanic Americans, Hispanics, South America, Argentina, Belize, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, French Guiana, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Puerto Rico, Surinam, Uruguay, and Venezuela.*

Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad

Criterios de inclusión

- Estudios con pruebas de detección de autoanticuerpos de EC: AGA, EMA, tTG, o DGP en individuos sanos o en pacientes sin diagnóstico de EC.
- Estudios con pruebas de detección de autoanticuerpos de EC y biopsia positiva en individuos sanos o en pacientes sin diagnóstico de EC.
- Estudios que incluyen pacientes de LA

Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad

Criterios de exclusión

- Revisiones o informes de casos.
- Estudios con datos no publicados.

Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad

Datos extraídos de cada artículo:

- Nombre del autor, país donde se realizó el estudio, año de la publicación, diseño del estudio, número de pacientes, protocolo de detección de anticuerpos y los resultados.
- Se consideraron los resultados como positivos según el protocolo de selección.
- Todos los artículos fueron evaluados teniendo en cuenta los niveles de evidencia propuestos por “Oxford Centre for Evidence based Medicine (2011)”

Meta-analisis

- Las poblaciones se dividieron en 5 grupos
 - A: Controles
 - B: Parientes de primer grado de pacientes con EC
 - C: Pacientes con diabetes tipo 1
 - D: Pacientes con otras EA
 - E: Pacientes con otra enfermedad
- Se excluyeron los estudios publicados anteriormente con la misma población (duplicación de datos).
- Los datos obtenidos en el presente estudio (Población Colombiana) estuvieron involucrados en el análisis estadístico.

- Se realizaron dos constructores:
 1. Estudios en donde se evaluó la presencia de IgA tTG e IgA EMA.
 2. Estudios en donde se evaluó la presencia de anticuerpos y biopsia positivas para la enfermedad.
- La selección del modelo se hizo por las definiciones de los criterios AIC.
- En el modelo seleccionado, se realizaron pruebas de rutina de diagnóstico de los meta-análisis (prueba para la asimetría del gráfico en embudo, I^2 , entre otros).
- El análisis se realizó en el paquete R2.15.2

Resultados



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Estudio Transversal



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Tabla 1. Características de la población

Población	n=300	
Edad (Media± DE)	41,15±13,65	
Femenino	90,33%	
Anticuerpos		
	IgA tTG *	IgA EMA */**
Controles (n=120)	0	0
LES (n=60)	1	0
SS (n=60)	4	0
AR (n=60)	2	0

Abreviaciones: AR: Artritis reumatoide, LES: Lupus eritematosos sistémico, SS: Síndrome de Sjögren.

* Inova, Diagnostics. Inc.

** Inova, Diagnostics. Inc and AESKU. Diagnostics

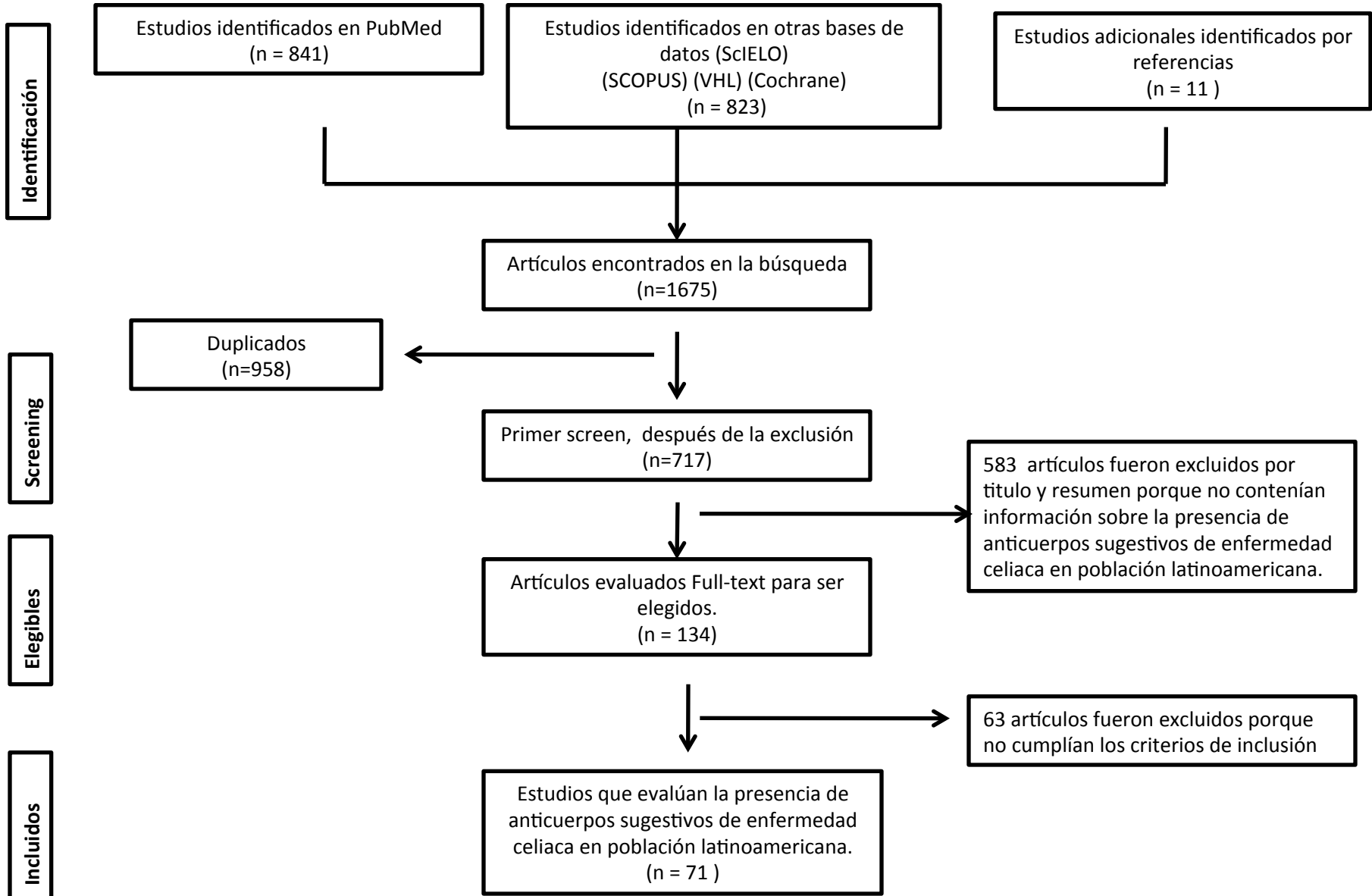
Revisión Sistemática



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



País	Estudios
Argentina	Total: 7 Sanos: 4 Factores de riesgo: 3
Brasil	Total: 40 Sanos: 9 Factores de riesgo: 29 Africanos: 1 Indígenas: 1
Chile	Total: 3 Factores de riesgo: 3
Cuba	Total: 11 Sanos: 2 Factores de riesgo: 9
México	Total: 5 Sanos: 3 Factores de riesgo: 2
Perú	Total: 2 Factor de riesgo: 2
Venezuela	Total: 2 Sanos: 1 Factores de riesgo: 1
Estados Unidos	Total: 1 Sanos: 1

Meta-analisis



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

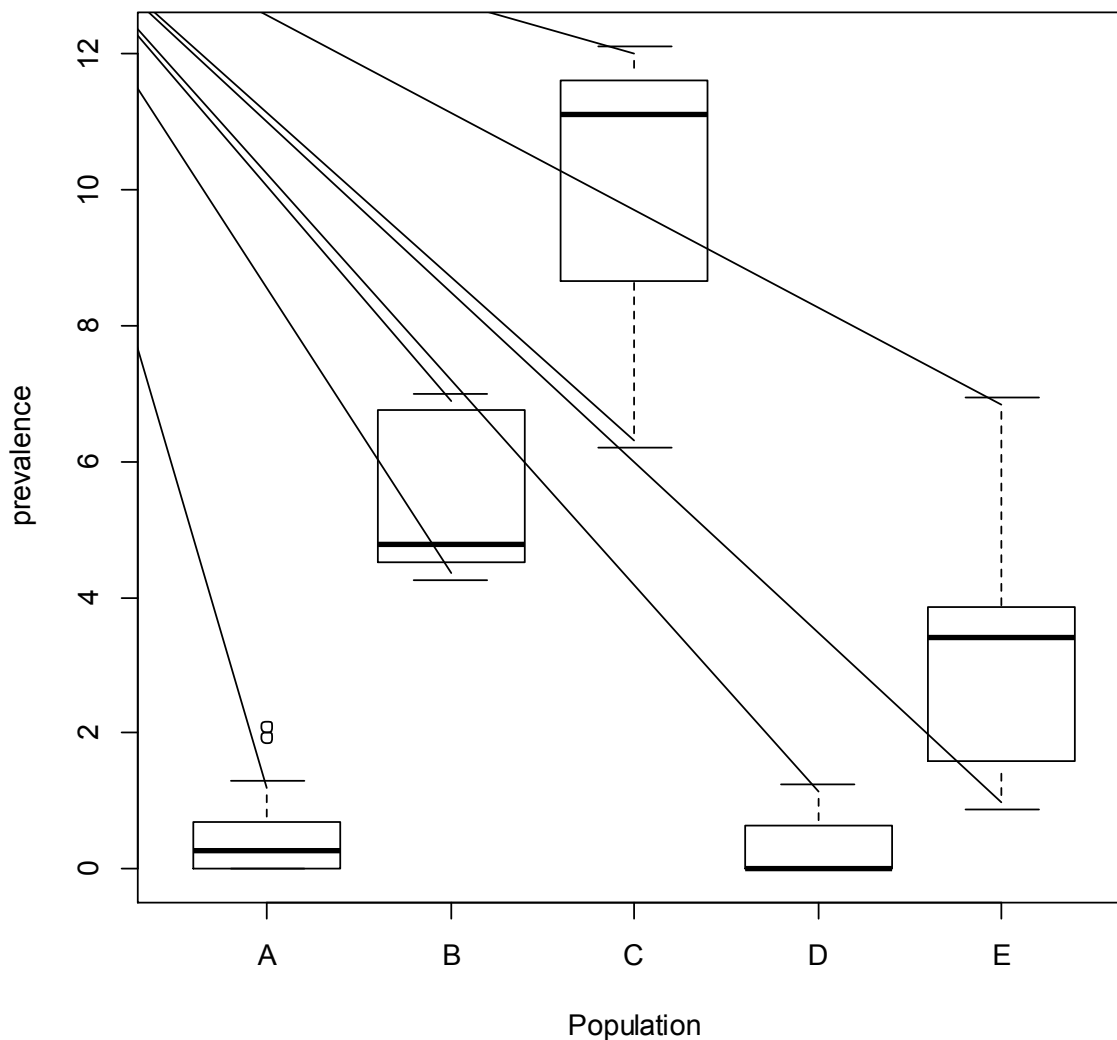


UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Primer constructo (tTG y EMA)

- Se incluyeron 27 estudios, en 5 estudios la población fue sub-dividida.
- El presente estudio transversal fue incluido en el modelo

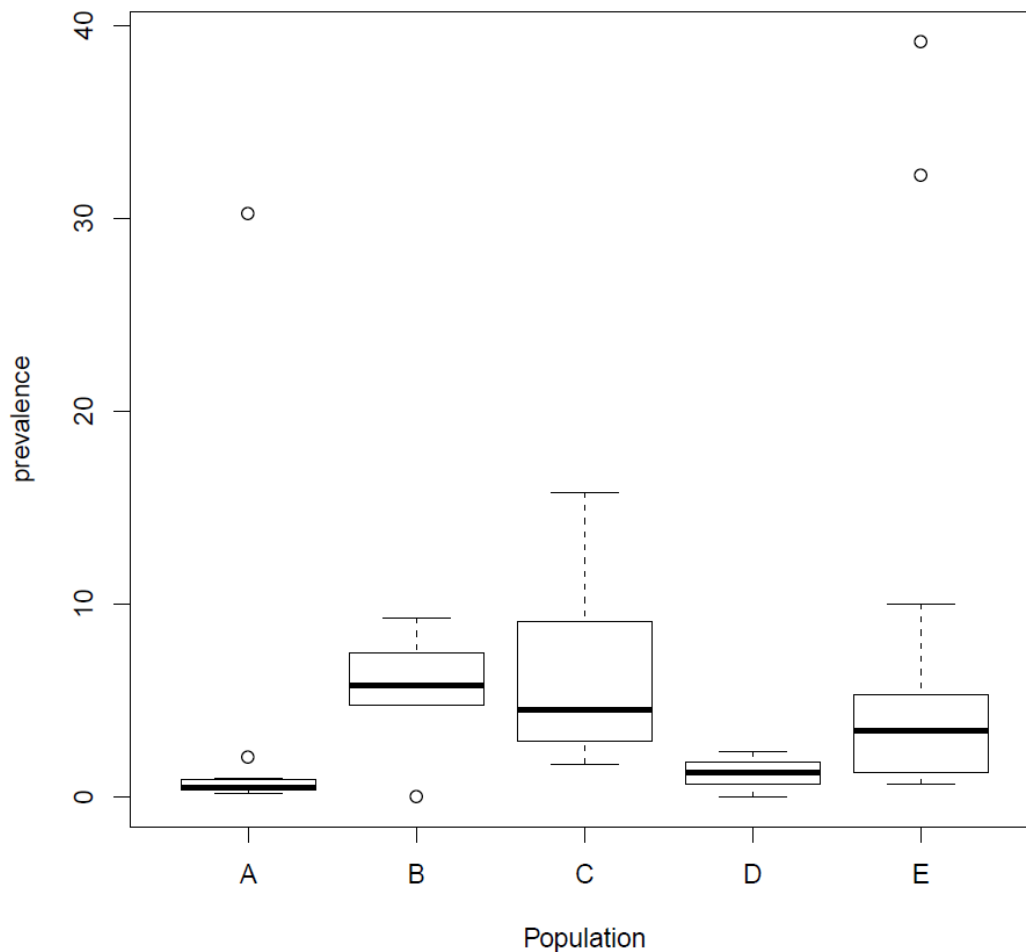
Cajas y bigotes de la prevalencia de la enfermedad para cada población



A: Controles; B: Parientes de primer grado de pacientes con EC; C: Pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras EA; E: Pacientes con otra enfermedad

- **Segundo constructo (Autoanticuerpos positivos y biopsia positiva)**
- Se incluyeron 48 estudios, en 3 estudios la población fue sub-dividida.

Cajas y bigotes de la prevalencia de la enfermedad para cada población



A: Controles; B: Parientes de primer grado de pacientes con EC; C: Pacientes con diabetes tipo 1; D: Pacientes con otras EA; E: Pacientes con otra enfermedad

Limitaciones



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

- Los criterios de diagnóstico y la detección para evaluar la presencia de EC han cambiado con el tiempo.
- En algunos estudios la biopsia no se realizó en todos los individuos con autoanticuerpos positivos.
- En algunos estudios la biopsia no se realizó en el duodeno o la interpretación histológica no se realizó con la respectiva clasificación.
- Varios estudios utilizaron diferentes protocolos de ELISA para probar la presencia de tTG, o utilizaron otras diluciones IgA EMA.
- En algunos estudios la presencia de la EC se estimó en población de alto riesgo (Prevalencia sobreestimada).

Conclusiones



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

- La prevalencia estimada en Latinoamérica fue 0,46% a 0,64%, similar a la reportada en población europea.
- La presencia de EC se ha reportado principalmente en países y en regiones con descendencia caucásica.
- La prevalencia en familiares de primer grado fue de 5,5 a 5,6%, y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 fue de 4,6% a 8,7%, similar a la reportada en población europea.
- La baja prevalencia observada en pacientes con otras enfermedades autoinmunes podría explicarse por el tamaño de muestra.

- La baja prevalencia de la enfermedad en otras regiones podría explicarse por:
 - Falta de conocimiento de la enfermedad por parte del servicio medico
 - Consumo reducido de gluten (que no implica una respuesta autoinmune)
 - Cambios en la cantidad y calidad de procesamiento de cereales.
 - Exposición en la infancia de agentes infecciosos que podrían perjudicar el desarrollo natural del sistema inmune (hipótesis de la higiene).
- El bajo consumo de gluten puede ser explicado por hábitos alimenticios culturales. En países de LA siguen consumiendo comida cultivada similar a la consumida en la época precolombina.

Impactos esperados



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



crea
Centro de Estudio
de Enfermedades Autoinmunes



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos

- Los resultados de esta investigación permitirán conocer la prevalencia estimada de la enfermedad celiaca en Latinoamérica y en los diferentes grupos de pacientes en riesgo.
- Por otro lado, este trabajo pretende generar un artículo internacional, que permitan conocer a la comunidad científica y médica, los resultados de la investigación.

Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional

- El trabajo contribuirá a la formación de recurso humano en la especialización de epidemiología, siendo objeto de tesis de grado de uno de los investigadores.

Dirigidos a la apropiación social del conocimiento

- Los resultados obtenidos del estudio serán divulgados en forma oral y escrita entre la comunidad científica, a través de congresos y publicaciones en artículos.

Agradecimientos



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



crea

Centro de Estudio
de Enfermedades Autoinmunes



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Centro de estudios de enfermedades autoinmunes, Universidad del Rosario

- Juan-Manuel Anaya
- Adriana Rojas-Villarraga
- Nicolás Molano González
- María Teresa Arango
- Jenny Amaya Amaya

Riesgo de Fractura, Cayre

- Cilia Rojas

Programa de Epidemiología, Universidad del Rosario

- Carlos Trillos

Universidad de Buenos Aires, Argentina

- Alejandra Cherñavsky

Anexos



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Diagrama de bosques (Forest plot). Prevalencia de la enfermedad para cada población en el primer constructor

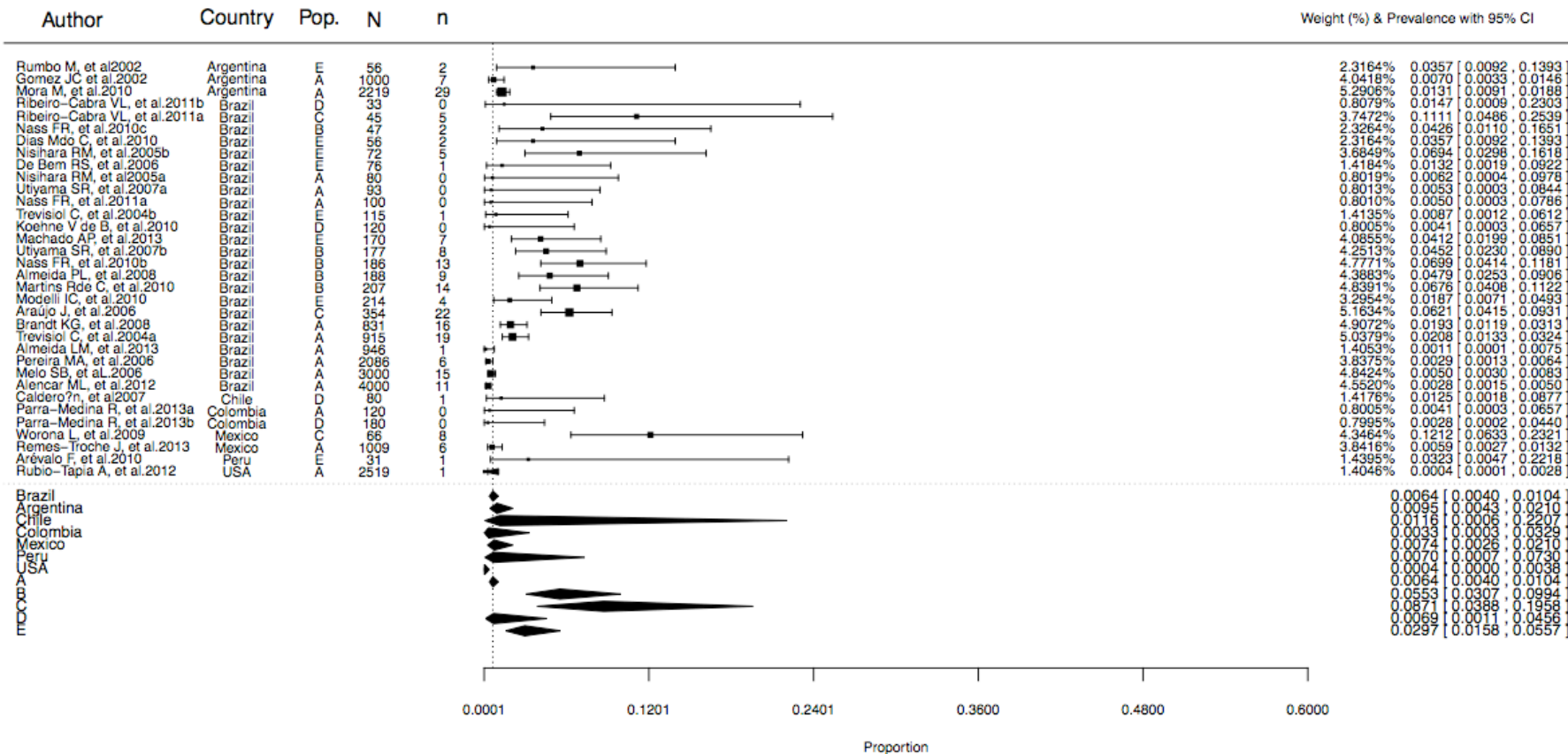
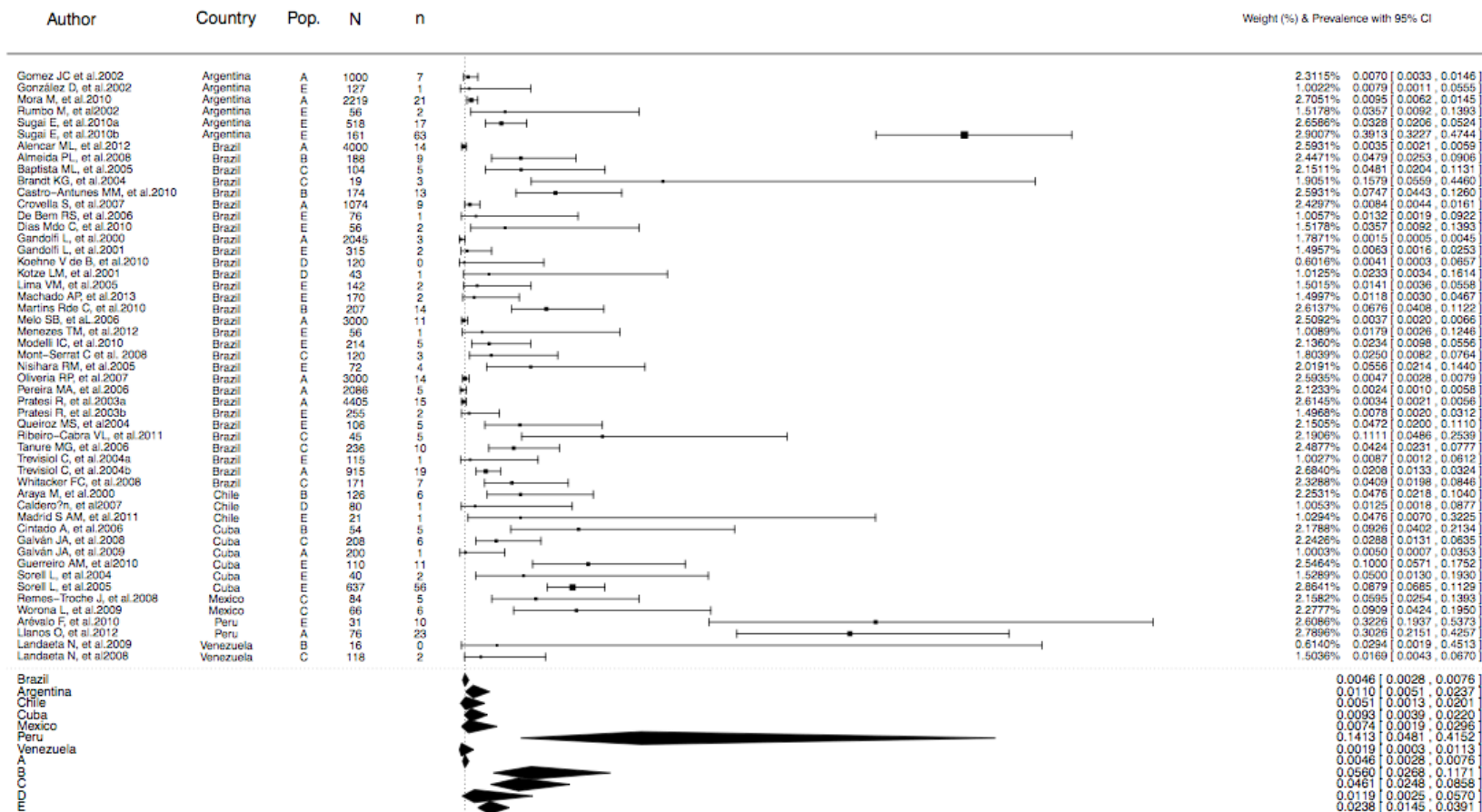
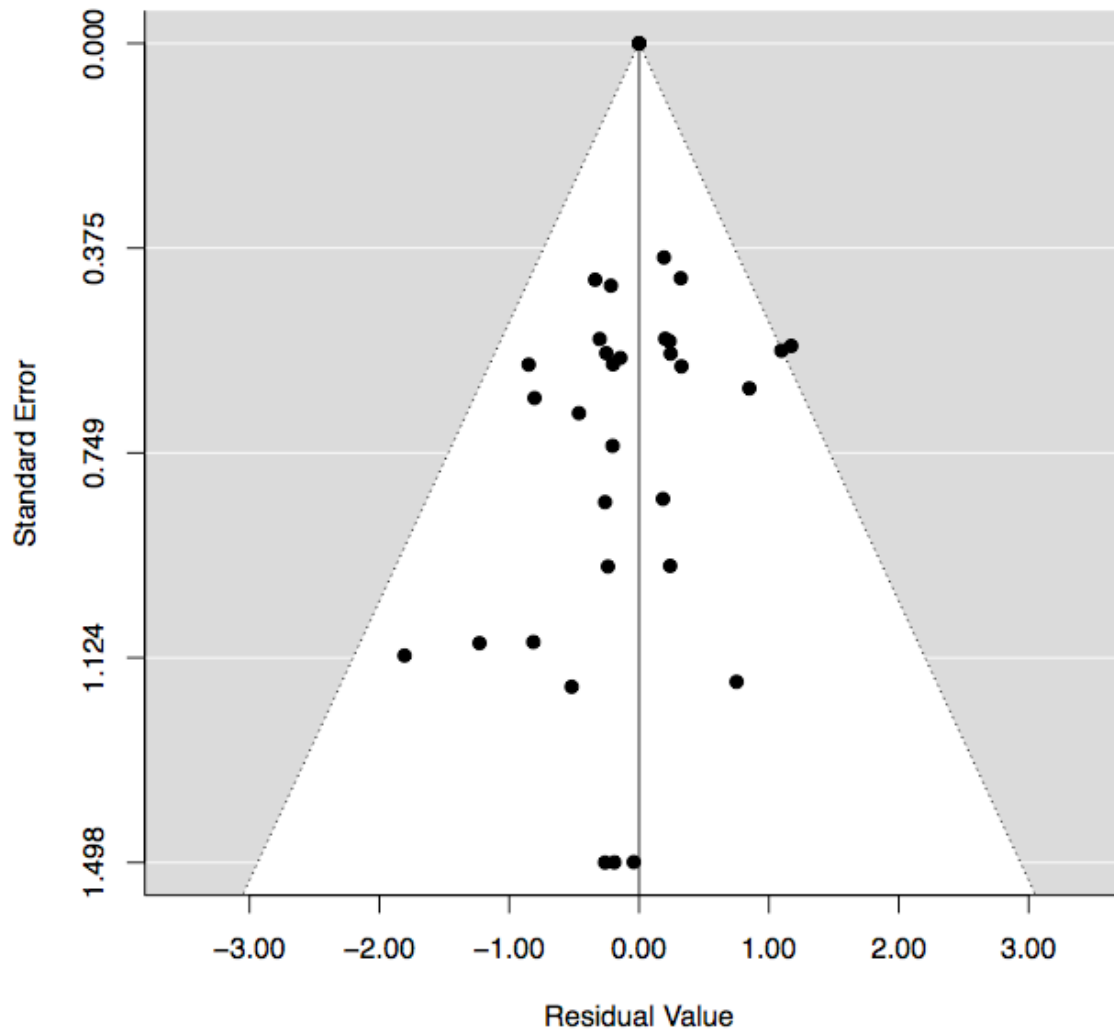


Diagrama de bosques (Forest plot). Prevalencia de la enfermedad para cada población en el segundo constructor



Prueba de embudo (Funnel plot) el primer constructor



Prueba de embudo (Funnel plot) el segundo constructor

