



Pediatría Basada en la Evidencia

¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología?

Manuel Molina Arias^a, Begoña Pérez-Moneo Agapito^b

^aServicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España

^bHospital Universitario Infanta Leonor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Publicado en Internet:
21-febrero-2018

Manuel Molina Arias:
mma1961@gmail.com

Palabras clave:

- Anticuerpos
- Endoscopia
- Enfermedad celíaca
- Ensayo de inmunoadsorción enzimática

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: se validan, mediante un estudio prospectivo, dos procedimientos basados en la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antigliadina-deaminada para la identificación de pacientes pediátricos con y sin enfermedad celíaca, sin necesidad de biopsia.

Comentario de los revisores: aunque las determinaciones serológicas son útiles para el diagnóstico de enfermedad celíaca y pueden permitir el diagnóstico sin necesidad de recurrir a la biopsia duodenal, parece razonable continuar con las recomendaciones actuales, especialmente en grupos de pacientes de bajo riesgo de enfermedad.

Can the diagnosis of celiac disease be based on serologic tests alone?

Key words:

- Antibodies
- Celiac disease
- Endoscopy
- Enzyme-linked immunosorbent assay

Abstract

Authors' conclusions: in a prospective study, we validated two procedures based on the determination of anti-glutaminase and anti-gliadin-deaminated antibodies for the identification of pediatric patients with or without celiac disease, without biopsy.

Reviewers' commentary: although serological determinations are useful for the diagnosis of celiac disease and can allow diagnosis without duodenal biopsy, it seems reasonable to continue with the current recommendations, especially in groups of patients with low risk of disease.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO VALORADO CRÍTICAMENTE (AVC)

Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Lass MW, *et al.* Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology*. 2017;153:410-9.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: validar los valores predictivos positivos y negativos de dos procedimientos diagnósticos de enfermedad celíaca (EC) basados en el uso de anticuerpos sin necesidad de biopsia.

Diseño: estudio de cohortes multicéntrico con evaluación de pruebas diagnósticas.

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (www.evidenciasenpediatria.es).

Cómo citar este artículo: Molina Arias M, Pérez-Moneo Agapito B. ¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018;20:79-82.

Emplazamiento: trece unidades hospitalarias de Digestivo Infantil ubicadas en Europa.

Población de estudio: niños de entre 5 meses y 18 años con indicación de biopsia duodenal para descartar EC. Se excluyen los siguientes pacientes: ya diagnosticados de EC, con dieta sin gluten, en tratamiento inmunosupresor las últimas 8 semanas, pacientes que se espera no sean cumplidores y los que están en otros estudios. Se reclutan 949 niños, entrando en el estudio 898.

Evaluación de la prueba diagnóstica: en cada centro de referencia se sigue su protocolo habitual para establecer dieta sin gluten y el diagnóstico final. Para cada paciente se recogen datos clínicos, estudio de antígenos HLA, niveles de inmunoglobulina (Ig) A, muestras de serología local y muestras de serología para el estudio cegado de anticuerpos IgA anti transglutaminasa tisular (TTG) e IgG anti péptidos deaminados de gliadina (DGL). Se valoran dos procedimientos diagnósticos con sus resultados. El primero se basa en el estudio de TTG. Se definen tres posibilidades diagnósticas: no EC valor <1 límite superior de lo normal (LSN), dudoso entre 1 y 10 veces el LSN y EC si el valor es >10 veces el LSN. El segundo se basa en el estudio de TTG-DGL: descarta EC si ambos son <1 del LSN, confirma EC si ambos son >10 veces LSN y en cualquier otro caso se considera dudoso (necesidad de biopsia para el diagnóstico).

Medición del resultado: se calculan valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). Para hacer el diagnóstico de EC, no EC o sin diagnóstico se analizan los pacientes con biopsia, serología y seguimiento. Los pacientes sin diagnóstico final se consideran como falsos positivos o negativos según el resultado de la serología. Se define el procedimiento diagnóstico como fiable si los VPP y VPN están por encima del 95% y el límite inferior de su intervalo de confianza (LIIC) está por encima de 90%.

Resultados principales: se analizan 898 pacientes con diagnóstico final de EC 529 y no EC 345, quedando sin diagnóstico 24 al finalizar el estudio.

El 76,4% de los casos con EC tenían TTG >10 veces el LSN (404 de 529) y el 84,9% de los casos sin EC lo

tenían negativos (293 de 345). Según este criterio, menos de la cuarta parte de los pacientes requeriría biopsia.

En el procedimiento TTG se obtiene un VPP de 0,988 (LIIC 95: 0,975) y un VPN de 0,934 (LIIC 95: 0,908). Para el procedimiento TTG-DGL el VPN es 0,988 (LIIC 95: 0,975) y el VPP 0,958 (LIIC 95: 0,934). Se realiza un modelo de extrapolación de los valores predictivos en función de la prevalencia con el fin de determinar entre qué valores de prevalencia estos procedimientos resultan fiables. Con sus criterios los procedimientos son fiables con prevalencias entre 0,04 y 0,53 para TTG y entre 0,04 y 0,63 para TTG-DGL.

Hubo cinco pacientes falsos positivos, dos de ellos con enfermedades autoinmunes asociadas. Los tres restantes no tienen diagnóstico definitivo al finalizar el estudio.

Veintiún pacientes fueron falsos negativos (FN) con el procedimiento TTG, 20 de ellos sintomáticos. Quince fueron diagnosticados de EC y tuvieron remisión de los síntomas tras dieta sin gluten. Si se usara el procedimiento TTG-DGL serían 13 los FN, nueve de ellos con EC.

En todos los pacientes con EC y TTG >10 veces LSN, los valores de anticuerpos antiendomio (EMA) fueron positivos y el estudio HLA fue compatible (en los que estuvo disponible).

En el estudio se incluyen pacientes asintomáticos por tener factores de riesgo para EC como ser familiar de celíaco o tener enfermedades de riesgo (por ejemplo, diabetes tipo 1). De los 47 pacientes con TTG >10 LSN, 46 fueron diagnosticados de EC. Los pacientes con EC sintomáticos no tuvieron más probabilidades de ser clasificados como positivos que los asintomáticos con EC según los procedimientos diagnósticos basados en TTG y TTG-DGL (el 76 frente al 80%).

Conclusión: en este estudio prospectivo se validan los procedimientos diagnósticos TTG y TTG-DGL para identificación de pacientes con o sin EC sin necesidad de biopsia.

Conflicto de intereses: dos autores recibieron becas de EUROIMMUN no relacionadas con este

estudio, dos autores patentaron el uso de péptidos para el diagnóstico de EC.

Fuente de financiación: Fondo Europeo de Desarrollo Regional y beca libre de EUROIMMUN (Lübeck, Alemania; laboratorio que realizó los análisis).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: clásicamente, el diagnóstico de EC se basaba en la repetición de biopsias duodenales coordinadas con la retirada e introducción del gluten en la alimentación. Con el conocimiento de los factores genéticos y el desarrollo de los métodos serológicos, el número de biopsias necesario fue disminuyendo hasta llegar a los criterios de la ESPGHAN de 2012¹, que permiten el diagnóstico sin necesidad de biopsia duodenal en la mayoría de los pacientes. El interés de este trabajo es el de validar los métodos serológicos que habitualmente se emplean para el diagnóstico de la enfermedad.

Validez o rigor científico: se definen con claridad la prueba diagnóstica en estudio y la población a la que se aplica. Tanto la prueba de análisis como el patrón de referencia se aplican de forma casi simultánea en todos los casos analizados. La muestra es un grupo seleccionado con alto riesgo de enfermedad (prevalencia de 0,59), lo que debe tenerse en cuenta al aplicar los resultados a poblaciones con riesgo menor. Podría haber un sesgo de selección, dado que los sujetos con TTG negativos es menos probable que entren en el estudio, dado que ese hallazgo motiva la remisión para biopsia, lo que podría excluir potenciales falsos negativos.

El patrón de referencia es compuesto (diagnóstico final según biopsia, serología, HLA y seguimiento clínico) e incluye, como uno de los datos, los resultados de la serología (prueba en estudio), lo que podría representar un sesgo de incorporación.

El análisis de los datos se hace de forma correcta, extrapolándose la validez de los valores predictivos en función de la prevalencia de enfermedad mediante un modelo lineal basado en el teorema de Bayes. En este sentido, parecería más sencillo y de mayor utilidad el cálculo de los cocientes de proba-

bilidades que, a su vez, permitirían el cálculo de las probabilidades posprueba positiva y negativa en poblaciones con prevalencia diferente a la de estudio.

Importancia clínica: la determinación de anticuerpos para el diagnóstico de EC, ya sea TTG aislados o en combinación con DGL, se muestra como una prueba útil en pacientes con alto riesgo de enfermedad, con VPN y VPN cuyos límites inferiores del intervalo de confianza del 95% (IC 95) se sitúan por encima del 90%. Los datos del estudio permiten calcular un cociente de probabilidad positivo de 9,07 para TTG y 7,66 para TTG-DGL, con probabilidades posprueba positiva de alrededor del 95% en esta población*, aparentemente suficientes para confirmar el diagnóstico sin necesidad de biopsia intestinal. Los cocientes de probabilidad negativos son de 0,03 para TTG y de 0,8 para DGL (aunque menos potente que los TTG, añadirlos en la sistemática diagnóstica permitió detectar 6 pacientes con TTG negativos).

Estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios previos realizados en poblaciones con alta prevalencia de EC, como el de Werkstetter *et al.*², con una prevalencia del 35%. Sin embargo, los resultados no serían extrapolables a pacientes con menor riesgo de enfermedad, como es el caso de población general o de pacientes asintomáticos. Asumiendo una prevalencia del 2% (población general en nuestro medio), la probabilidad posprueba positiva caería hasta un 15%*, valor insuficiente para establecer el diagnóstico, por lo que sería necesario recurrir a la biopsia, siguiendo las recomendaciones actuales de la ESPGHAN^{1,3}.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio son aplicables a nuestro medio. La serología es una herramienta útil para el diagnóstico de EC sin necesidad de realizar biopsia, especialmente en pacientes de riesgo y con sintomatología clara. En cualquier caso, parece razonable continuar estableciendo el diagnóstico utilizando

* Datos calculados por los revisores a partir de los resultados del estudio.

los criterios admitidos en la actualidad (serológicos, genéticos y clínicos), recurriendo a la histología en los casos en los que los test no invasivos proporcionen un diagnóstico dudoso.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

ABREVIATURAS

DGL: IgG antipéptidos deaminados de gliadina • **EC:** enfermedad celíaca • **FN:** falsos negativos • **IC 95:** intervalo de confianza del 95% • **Ig:** inmunoglobulina • **LIIC:** límite inferior de su intervalo de confianza • **TTG:** anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husby S1, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
2. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, *et al.* Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology.* 2017;153:924-35.
3. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, *et al.* Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:251-6.