

¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología?

M. Molina Arias¹, B. Pérez-Moneo Agapito²

¹Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Hospital Universitario Infanta Leonor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Clásicamente, el diagnóstico de enfermedad celíaca (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 trabajo² es el de validar los métodos serológicos que habitualmente se emplean para el diagnóstico de la enfermedad.

Se seleccionaron 949 niños de entre 5 meses y 18 años con indicación de biopsia duodenal para descartar EC, entrando finalmente en el estudio 898. Para cada paciente se recogieron datos clínicos, estudio de antígenos HLA, niveles de muestras de serología para el estudio cegado de anticuerpos IgA anti transglutaminasa tisular (TTG) e IgG anti péptidos deaminados de gliadina (DGL). Se valoraron dos procedimientos diagnósticos con sus resultados. El primero basado en el estudio de TTG, con 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 basó en el estudio de TTG-DGL: se descarta EC si ambos son <1 del LSN, se confirma EC si ambos son >10 veces LSN y en cualquier otro caso se considera dudoso (necesidad de biopsia para el diagnóstico).

Los autores calcularon los valores de sensibilidad, especificidad y los valores predictivos (VPP y VPN), considerando el procedimiento diagnóstico como fiable cuando el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (LIIC 95) estuvo por encima del 90%. El diagnóstico final fue de EC en 529, no EC en 345 y sin diagnóstico en 24.

En el procedimiento TTG se obtuvo 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 realizó 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. De los 47 pacientes con TTG >10 LSN, 46 fueron diagnosticados de EC. Con estos datos, los autores llegan a su conclusión: consideran validados los procedimientos diagnósticos TTG y TTG-DGL para la identificación de pacientes con o sin EC sin necesidad de biopsia.

Aunque el estudio está aceptablemente bien realizado desde el punto de vista metodológico, conviene hacer una serie de reflexiones. El primer lugar, la muestra tiene una alta proporción de pacientes con EC (0,59), lo que eleva los resultados de los valores predictivos, por lo que no se entiende bien porqué los autores no recurren a los cocientes de probabilidades, mucho más adecuados para valorar la potencia de una prueba diagnóstica. 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. Además, podría haber un sesgo de selección, dado que los sujetos con TTG negativos era menos probable que entrasen en el estudio, dado que ese hallazgo motivó la remisión para biopsia, lo que podría excluir potenciales falsos negativos.

Por último, aunque 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, parecería más sencillo y de mayor utilidad el cálculo de los cocientes de probabilidades que, a su vez, permitirían el cálculo de las probabilidades posprueba positiva y negativa en poblaciones con prevalencia diferente a la de estudio.

Así, aunque estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios previos realizados en poblaciones con alta prevalencia de EC, como el de Werkstetter *et al.*³, con una prevalencia del 35%, 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^{1,4}. Los autores del trabajo transmiten la idea de que la serología aislada puede ser un método diagnóstico fiable sin necesidad de biopsia, sin hacer las consideraciones sobre la utilidad de los test serológicos en poblaciones con menor prevalencia, posiblemente por un conflicto de interés (varios autores tienen relación contractual con la empresa que fabrica los test diagnósticos).

A la vista de estas consideraciones, parece razonable continuar estableciendo el diagnóstico utilizando 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.

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. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, *et al.* Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology.* 2017;153:410-9.
3. 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.
4. 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.