

## Evolución de las estrategias diagnósticas en la enfermedad celíaca

V. Varea

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 509-512)

Hace unos 25 años, cuando se abordaba el diagnóstico de la enfermedad celíaca, lo hacíamos frente a un niño de alrededor de un año de edad, que presentaba el abdomen distendido, marcada palidez de piel, arrugada por la distrofia y un destacado malhumor e irritabilidad, refiriendo además una diarrea pestilente y pegajosa.

El término enfermedad celíaca no era tan conocido como lo es en la actualidad. Hoy día, la mayoría de los casos vienen perfectamente orientados desde la asistencia primaria y las consultas de los compañeros pediatras, hematólogos, endocrinólogos y neuropediatras entre otros, y ya no apreciamos casos de "crisis celíaca", cuadros de extremada morbilidad e incluso mortalidad que habríamos tenido ocasión de presenciar al iniciarnos en esta disciplina.

Una de las primeras "opiniones científicas" que tuvo que soportar el celíaco de aquellos años, era la que preconizaba una ingesta precoz de los cereales con la intención de "estimular las secreciones y fundamentalmente las pancreáticas, lo que adelantaría la hidrólisis de tales cereales y del resto de los nutrientes". Afortunadamente, esta moda duró poco y fue contestada de manera uniforme por los gastroenterólogos infantiles y por no pocos pediatras, lo que significó un giro importante basado en la evidencia de la aparición de innumerables casos de inicio celíaco a edades más tempranas de las previsibles y con mayor morbilidad. El consenso al que se llegó supuso que el gluten no debía en ningún caso ser introducido en la dieta de los niños antes de los 6 meses de edad.

---

Véanse las páginas 533 y 542

---

### PRIMEROS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En aquellos momentos, todos seguíamos los primeros criterios diagnósticos conocidos como los Criterios de Interlaken<sup>1</sup>. Posteriormente, se revisaron por la ESPGAN

en 1978, manteniéndose igual. El objetivo era demostrar, en todos los casos, la relación entre el gluten y las lesiones intestinales, ya que se definía la enfermedad celíaca como la incapacidad permanente para tolerar el gluten de la dieta, caracterizada por anomalías histológicas de la mucosa yeyunal con alteración de la absorción intestinal cuando la dieta contiene gluten y remisión clínica e histológica tras la exclusión de éste. Para ello eran necesarias al menos tres biopsias del intestino delgado para establecer el diagnóstico. La primera biopsia se realizaba al sospechar clínicamente la enfermedad y si el resultado era anormal, se realizaba el diagnóstico provisional, retirando el gluten de la dieta. La segunda biopsia se efectuaba en aquel entonces después de transcurrido al menos 1 año de la dieta sin gluten y debía mostrar una mejoría notable de las vellosidades. La tercera biopsia seguía tras un período de reintroducción del gluten, si en esta biopsia se volvían a encontrar anomalías histológicas, el diagnóstico era definitivo. Estas directrices se han mantenido durante 20 años.

Los centros y equipos de gastroenterología que seguían estos criterios, diagnosticaron con precisión un alto porcentaje de enfermos celíacos, pero si en la tercera biopsia no recaían histológicamente, no se consideraban como tales. Craso error en el devenir del diagnóstico de la celiaquía, en vista de los conocimientos que han ofrecido los grupos de trabajo que tuvieron la perspicacia y la habilidad de seguir este grupo de pacientes sin caer en la opinión más generalizada y más fácil de considerarlos no celíacos y darles de alta.

Pocos comentarios merecen las actitudes, tan frecuentes en aquellos años, de una resistencia frontal en aconsejar a sus pacientes la práctica de las biopsias, demonizando más el acto diagnóstico que la propia enfermedad. El principal problema es que crearon un gran porcentaje de enfermos a los que pasado un tiempo con dieta sin gluten, se les "curaron" los síntomas y toleraron bien la reintroducción. Eran dados por curados de su enferme-

---

**Correspondencia:** Dr. V. Varea.

Servicio de Gastroenterología. Hospital Sant Joan de Déu.  
Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en octubre de 2000.

dad y hoy en día son la base de la mayoría de celíacos silentes, padres y madres de celíacos que deben esperar la suerte de que diagnostiquemos a sus hijos para resolver su propia enfermedad.

## APARICIÓN DE LOS MARCADORES SEROLÓGICOS

### Anticuerpos antigliadina

A principios de la década de los ochenta se empiezan a publicar trabajos sobre un marcador serológico de actividad de enfermedad celíaca, los anticuerpos antigliadina<sup>2,3</sup>. A estas reacciones inmunológicas frente a la gliadina, se les confiere un importante papel en la patogenia de la enfermedad, ya que se demuestran respuestas humorales y celulares, tanto en sangre periférica como en el intestino de los pacientes afectados de enfermedad celíaca<sup>4</sup>. Las determinaciones de dichos anticuerpos de clase IgG e IgA se realizan mediante la técnica de ELISA indirecta, comparando las densidades ópticas de los casos frente a una reserva de sueros normales. La especificidad del 85% y la sensibilidad de alrededor del 75% no son del todo deseables, pero su determinación empieza a ser generalizada<sup>5</sup>. La concentración de anticuerpos no está homogéneamente distribuida, cambia con la edad<sup>6</sup> y está influida por factores genéticos<sup>7</sup>.

El imperioso deseo de sustituir la biopsia intestinal llevó, en esos momentos, a no pocos médicos y especialistas a sustituirla por unos anticuerpos antigliadina positivos, ante la realidad estadística de la frecuencia con la que ambas exploraciones coincidían, sobre todo con una sintomatología cómplice. La demostración científica de falsos positivos y negativos ha sido constante e incontrovertible; sin embargo, aún ahora en la práctica clínica diaria nos encontramos con esta situación en no pocos casos. Al que nunca lo fue, el sometimiento a una dieta estricta sin gluten no le supone ninguna terapia salvadora y sí un castigo innecesario. En sentido contrario, al que por la negatividad analítica le fue descartada, está en disposición de manifestar las complicaciones ya conocidas del celíaco adulto.

### Anticuerpos antiendomiso

A mediados de la década de los ochenta aparecen en el escenario como marcadores más sensibles de la enfermedad celíaca otros anticuerpos como son los antirreticulina (AAR), los antiendomiso (AEM) y los antiyeyuno (AYA). Los que mayor predicamento obtienen son los anticuerpos antiendomiso<sup>8</sup> de clase IgA que se determinan sobre secciones de esófago de mono o de cordón umbilical con diluciones progresivas de los sueros mediante una técnica de inmunofluorescencia indirecta. En caso de déficit de IgA se determinan los de clase IgG.

En nuestro país, los primeros estudios<sup>9</sup> muestran una sensibilidad del 95% y una especificidad también alta del 95% y que coincide con la tónica del resto de trabajos publicados. Con estas altas cifras de sensibilidad cobran nue-

vos ánimos las tesis que buscan vehementemente la sustitución de la biopsia por algún tipo de marcador serológico. Con esa misma ilusión participamos en el mencionado estudio, pero sin despreciar otras pruebas como las que muestran que estos anticuerpos fueron negativos en el 7% de los niños menores de 2 años<sup>10</sup> y en el 13% de los celíacos mayores<sup>11</sup>, mientras que la biopsia resultaba positiva.

## REAJUSTE EUROPEO DE LAS DIRECTRICES DIAGNÓSTICAS

Basándose en las múltiples publicaciones existentes sobre los nuevos marcadores y sobre los datos estadísticos hallados en el estudio de una larga serie de 3.293 niños italianos<sup>12</sup>, la ESPGAN en 1990 modificó las directrices dadas en Interlaken en 1978. La modificación sustancial consistía en el número de biopsias que realizar en unas determinadas presentaciones y que en modo alguno modificaba el criterio de las tres biopsias para: *a)* los niños que empezasen por debajo de los 2 años de edad; *b)* en casos de duda sobre el diagnóstico inicial, es decir, aquellos en los que por diversas causas no dispongan de una primera biopsia convincente o aquellos en los que no se aconsejó en su momento la realización de la misma, y *c)* en aquellos pacientes fundamentalmente adolescentes que desean abandonar la dieta y no tenían ya hecha la biopsia tras reintroducción del gluten. El estrato de pacientes en los que se realizarían dos biopsias comprende a los familiares de primer grado y aquellos con enfermedades autoinmunes asociadas. En ningún supuesto sustituyen el valor diagnóstico de la biopsia intestinal, frente al de cualquier marcador serológico<sup>13</sup>.

Así pues, a diferencia de la normativa anterior, basándose en la verdad estadística, diferentes supuestos pueden seguirse de diferentes estrategias, aunque textualmente manifiestan una vez más que el diagnóstico de la enfermedad celíaca no puede establecerse sólo por la presencia de marcadores serológicos. Además, en los casos en los que la recaída tras reintroducción del gluten, no se aprecia el necesario grado de alteración vellositaria, deben ser controlados hasta la edad adulta<sup>14</sup>.

## QUÉ HA SUCEDIDO CON ESTA NORMATIVA EN ESTOS AÑOS

Durante estos 10 años, lo que se ha producido en nuestro país es una multitud de lecturas diferentes de un único texto, lo que sin duda se ha convertido en una torre de Babel, que ha provocado una dispersión de actitudes diagnósticas que corren el riesgo de enturbiar el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad. A raíz de esta dispersión de actitudes lo que en realidad se ha comprobado es que para algunos en la práctica los marcadores serológicos han servido de excusa para sustituir el estudio histológico, a pesar de las múltiples evidencias científicas publicadas en contra. Otros han decidido recomendar una sola biopsia prescindiendo de

todos los supuestos en los que se sigue recomendando la práctica de la reintroducción del gluten y posterior control histológico. Otros grupos discuten sobre cuál es la más importante de cara al futuro, si la segunda o la tercera. Por el contrario, otros han decidido mantener durante más tiempo todos los criterios en la esperanza de acercarse a un máximo de seguridad diagnóstica.

Pero esta dispersión no sólo ha ocurrido en nuestro país. En Holanda se ha propuesto un consenso que básicamente delimita la práctica de las tres biopsias a los niños cuya sospecha diagnóstica inicial se efectúa antes de los 2 años de edad. Por otra parte, éste es el grupo más numeroso con síntomas digestivos. Se conformarían con la práctica de dos biopsias en pacientes asintomáticos de edad más avanzada, los parientes directos de un enfermo ya diagnosticado, los afectos de un síndrome de Down o enfermedades autoinmunes relacionadas. En los demás supuestos restantes, que constituyen el grupo más pequeño de pacientes, se conformarían con una biopsia y el seguimiento analítico de mejoría<sup>15</sup>.

En Suecia también decidieron que sería bueno consensuar un protocolo diagnóstico. Éste fue aprobado por la mayoría de los presentes en la reunión convocada al efecto y de forma sintética recomiendan en todos los niños el efectuar dos biopsias, una en la presentación y la otra para el control de la dieta libre de gluten. La recaída está reservada para los casos de presentación atípica y si el diagnóstico fuese cuestionado en el futuro, como confirmación<sup>16</sup>.

A la vista de la tendencia actual, todos los países van proponiendo sus criterios, basándose fundamentalmente en datos estadísticos y de práctica entre sus miembros y adoptando protocolos diagnósticos que "maquillan" las directrices de la ESPGAN de 1990. Estas actitudes harán que en unos años, la ceremonia de la confusión se extienda también entre los países europeos, lo que a buen seguro complicará todavía más la cuestión, pues la seguridad diagnóstica de unos no será más que una aproximación para otros y los estudios multicéntricos sólo podrán establecerse entre los países que coincidan en sus criterios diagnósticos.

Por otra parte, cada vez van apareciendo nuevos marcadores como los anticuerpos antitransglutaminasa tisular, que por la información recogida hasta la fecha, guardan un buen paralelismo con los anticuerpos antiendomiso y suponen una prueba más sencilla de realizar que estos últimos. No se trata de que unos marcadores sustituyan a los otros, puesto que hay evidencias de que esto no puede ser así<sup>17</sup>. Lo que sí es cierto es que la especificidad y sensibilidad también son altas y ayudarán a acotar los pacientes susceptibles de padecer la enfermedad cuando se valoren de forma conjunta.

Otro apoyo que ayuda en la acotación de probabilidades estadísticas es la determinación de los antígenos de histocompatibilidad (HLA), ya que los de clase II (DQA<sub>1</sub>0501 y DQB<sub>1</sub>0201) están presentes en alrededor del 90% de los

enfermos celíacos<sup>18,19</sup>. Estos esfuerzos van fundamentalmente encaminados hacia una nueva estrategia en el cribado de la enfermedad celíaca. Una combinación de los HLA, marcadores serológicos y datos clínicos son esperanzas que una vez más todos deseáramos demostrar que sirven para diagnosticar los enfermos celíacos, con la misma seguridad que los criterios actuales. Estos mismos deseos son los que se han expresado en el reciente Congreso conjunto de la ESPGAN, la NASPGN y la LASPGN en el apartado E-4 del documento del Working Group on Celiac Disease. Mientras esto se produce, también recuerdan en el mismo apartado que el diagnóstico debe ser confirmado sin dudas, ya que entre otras razones, la dieta ha de seguirse durante toda la vida. En el protocolo escrito por este grupo de trabajo se cita expresamente la utilidad de la recaída en pacientes menores de 2 años de edad al inicio y en aquellos que son descubiertos en programas de chequeo poblacional o cuya biopsia inicial no era concluyente. En pediatría, el mayor porcentaje de niños corresponde a este grupo.

Las nuevas estrategias en el diagnóstico de la enfermedad celíaca se encaminan no sólo al paciente sintomático, sino que tienden a identificar los afectos de aquellos grupos de riesgo cuyas prevalencias sean significativas, como ocurre entre los familiares de primer grado<sup>19</sup>, la diabetes mellitus<sup>17</sup>, el síndrome de Down<sup>20</sup> y otras enfermedades como la anemia ferropénica, los aumentos no tipificados de transaminasas, la artritis, etc. Estos nuevos enfermos celíacos requieren nuevas fórmulas de chequeo poblacional y unos criterios diagnósticos ajustados a esta situación.

## QUÉ HEMOS DE RECORDAR ANTE LAS NUEVAS EXPECTATIVAS DIAGNÓSTICAS

En términos generales no debe olvidarse que las revisiones sistemáticas exigen una metodología explícita, a diferencia de las no sistemáticas, más habituales, que a menudo se basan en una opinión y no en una información objetiva<sup>21</sup>. Estos sentimientos ya fueron expuestos por Hipócrates hace 2.400 años: "ciencia y opinión son dos cosas diferentes; la ciencia es el padre del conocimiento mientras que la opinión engendra ignorancia"<sup>22</sup>. Si algo hemos aprendido de nuestros propios errores, tenemos que tener presentes varios razonamientos ante la expectativa de cambiar las estrategias diagnósticas.

De forma sintética debemos tener presente que:

1. Debe ofrecerse el diagnóstico más seguro al individuo que en concreto estamos tratando. Las aproximaciones diagnósticas basadas en probabilidades estadísticas están sujetas a errores que en el caso de falsos positivos castigan a la persona a una dieta sin gluten de por vida y en el caso de los falsos negativos los exponen a las complicaciones ya conocidas.

2. Los marcadores serológicos de forma aislada no son suficientes para un diagnóstico seguro de la enfermedad

y no suplen el estudio histológico obtenido mediante biopsia intestinal. Son, no obstante, una ayuda inestimable para chequeos poblacionales y para elegir el momento más oportuno de realizar las biopsias.

3. La biopsia intestinal no es el enemigo a batir, lo es la enfermedad celíaca. La biopsia intestinal es una técnica cuya realización en los servicios de gastroenterología no sobrepasa en término medio los 5 min y cuya rentabilidad diagnóstica, hoy en día, no se discute en ningún foro. Si nuestras opiniones no las sometemos al control histológico, corremos el riesgo de tener siempre la razón, aunque no sepamos la verdad.

4. La reintroducción del gluten y posterior control histológico, todavía tiene sus indicaciones precisas, aspecto éste de especial interés en pediatría habida cuenta del elevado número de niños menores de 2 años en los que se inicia la enfermedad y del porcentaje de disparidad existente en grupos controlados.

5. Si hay unanimidad en buscar el diagnóstico de enfermedad celíaca en poblaciones de riesgo, cuyas prevalencias se sitúan alrededor del 5%, parece un contrasentido negar el máximo porcentaje de seguridad a los pacientes celíacos. Todos tenemos un porcentaje similar de pacientes en los que no acaban de confluír de forma convincente todas las estrategias descritas, y la reflexión que debemos llevar a cabo es si este porcentaje es asumible en aras de una mayor comodidad diagnóstica o si debe apurarse de forma individual el procedimiento para tratar de encontrar también solución a ese 5% restante.

6. Creemos que la opción de basar nuestras decisiones en trabajos correctamente estructurados, a la vista de las nuevas técnicas usadas, es también una esperanza que compartimos. Sin embargo, confundir deseo y opinión con resultados es un error que ya se ha cometido en el pasado y del que debemos librarnos en el futuro. Actitudes como las iniciadas de forma individual y en ocasiones contradictorias entre países o especialistas, no ayudan al mejor conocimiento de la enfermedad y aunque se produzcan con una innegable buena fe, es necesario que además lleven implícitas un buen diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-463.
- Kieffer M, Frazier PJ, Daniels NWR, Coombs RRA. Wheat gliadin fractions and other cereal antigens reactive with antibodies in the sera of celiac patients. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 651-660.
- Ciclitira PJ, Ellis HJ, Evans DJ. A radioimmunoassay for measurement of circulating antibody titres to wheat gliadin and its subfractions in patients and adult coeliac disease. *J Immunol Methods* 1983; 62: 231-239.
- Troncone R, Ferguson A. Antigliadin Antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 150-158.
- Arranz E, Blanco E, Alonso M. IgA antigliadin antibodies are the most specific in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol Nutr* 1986; 1: 291-295.
- Catassi C, Fabián E, Gasparin M, Troncone R. Quantitative antigliadin antibody measurement in clinical practice: an Italian multicentre study. SIGEP Working Group on Quantitative AGA Standardization. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 366-370.
- Mearin ML, Ribes Koninckx C, Biemond I, Polanco I, Peña AS. Influence of genetic factors on the serum levels of antigliadin antibodies in celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 373-377.
- Chorzelsky TP, Beutner EH, Sulej J, Chorzewska H, Jablonska S, Kamar V et al. IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiforme and celiac disease. *Br J Dermatol* 1984; III: 395-402.
- Calabuig M, Torregrosa R, Polo P, Tuset L, Tomas C, Alvarez A et al. Serological markers on celiac disease: a new diagnostic approach? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 435-442.
- Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F. Screening test for celiac disease. *Lancet* 1997; 349: 1843-1844.
- Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willoughby R, Youngprapakorn S, Lynch S et al. Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 919-925.
- Guandolini S, Ventura A, Ansoldi N, Giunta AM, Greca L, Lazzari R et al. Diagnosis of coeliac disease: time for a change. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1320-1325.
- Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
- Waters EAK, Jansen J, Houwen RH, Veenstra J, Ockhuizen T. Serum IgG and IgA anti-gliadin antibodies as markers of mucosal damage in children with suspected celiac disease upon gluten challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 192-196.
- George EK, Mearin ML, Kanhai ShM, Franken HCM, Houwen RHJ, Hirasings RA et al. Twintig jaar coeliakie bij Kinderen in Nederland: n meer diagnosen en een veranderde verschijningsvorm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 850-854.
- Danielsson L, Stenhammar L, Ascher H, Cavell B, Danneaus A, Hernell O et al. Proposed criteria for diagnosis of celiac disease in children. *Lakartidningen* 1998; 95: 2342-2343.
- Farré C, Torres M, Pavia C, Hernández M, Vilar P, Varea V. Los anticuerpos contra transglutaminasa tisular no pueden sustituir a los anticuerpos antiendomiso en el cribado de la celiaquía en pacientes con diabetes tipo I. Comunicado en el XIX Congreso Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Zaragoza, mayo 2000.
- Sacchetti L, Caleagno G, Ferrajolo A, Sarrantorio C, Troncone R, Micillo M et al. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid HLA-typing. *Clin Chem* 1998; 44: 1755-1757.
- Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J y Catalanian Coeliac Disease Study Group. Serological Markers and HLA-DQ<sub>2</sub> Haplotype Among First-Degree Relatives of Celiac Patients. *Digestive Diseases and Sciences* 1999; 44: 2344-2349.
- Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalencia de la enfermedad celíaca en el síndrome de Down. *Eur J Gastroenterol Hepatology*. En prensa.
- Curley AE, Halliday HL. *Pediatría basada en la evidencia*. An Esp Pediatr 2000; 52: 497-500.
- En Petersen WF. *Hipocratic Wisdom. A modern appreciation of ancient scientific achievement*. Springfield: Charles C Thomas, 1946.