

¿Pueden reemplazar los títulos de anticuerpos antitransglutaminasa tisular a la biopsia del intestino delgado para diagnosticar la enfermedad celíaca en determinadas poblaciones pediátricas?

Collin C. Barker, MD, Craig Mitton, PhD, Gareth Jevon, MD, y Thomas Mock, PhD

OBJETIVOS: El uso de pruebas de cribado para la enfermedad celíaca ha incrementado el número de pacientes remitidos para estudio. Sugerimos que el subgrupo de pacientes con títulos muy elevados de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (TGT) es positivo para la enfermedad celíaca y que la biopsia del intestino delgado no es necesaria en estos casos para realizar el diagnóstico. Debe ensayarse una dieta sin gluten y, si los síntomas no mejoran, proceder a la biopsia para confirmar el diagnóstico.

MÉTODOS: Se revisaron las historias clínicas de 103 pacientes en quienes se habían investigado los títulos de TGT y realizado una biopsia del intestino delgado. Se examinó la influencia de utilizar los valores de TGT > 100 y < 20 U como cifras límite, y se sugiere biopsiar a los pacientes con títulos de TGT de 20 a 100 U como en la práctica habitual.

RESULTADOS: Cincuenta y ocho de 103 pacientes presentaron biopsias positivas. Cuarenta y nueve de 103 tenían valores de TGT > 100 U, con 48/49 biopsias positivas. Sólo 7/16 pacientes con títulos de TGT de 20-100 U tenían biopsias positivas. Tres pacientes con TGT < 20 U tenían biopsias positivas, 2 eran IgA negativos y el tercero presentaba una úlcera duodenal. Al utilizar unos valores límite > 100 y < 20 U y una situación conocida de IgA, la sensibilidad 48/49 fue de 0,980 y la especificidad 35/36, de 0,972. En un análisis de costes incrementales se halló que con esta propuesta podrían disminuir casi en un 30% los gastos para investigación y diagnóstico.

CONCLUSIÓN: Al cambiar los valores límite a > 100 y < 20 U y comprobar el valor de IgA, la sensibilidad y la especificidad fueron muy elevadas. En los pacientes con valores medios de TGT (20-100 U) o TGT < 20 U con IgA negativa, es necesario continuar con la práctica de biopsias para la enfermedad celíaca.

ANTECEDENTES

La enfermedad celíaca es la causa más frecuente de malabsorción en las naciones occidentales, con una prevalencia estimada de 1:99 a 1:250^{1,2}. El creciente uso y

difusión de las pruebas de cribado para la enfermedad celíaca ha incrementado su conocimiento y el número de pacientes remitidos a los servicios de gastroenterología para su estudio. Se sabe que la enfermedad celíaca tiene una mayor prevalencia (2-10%) en asociación con la diabetes mellitus (DM) tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes, con el síndrome de Down, el síndrome de Turner y los antecedentes familiares de enfermedad celíaca³⁻¹³. En los casos sintomáticos, los hallazgos clínicos típicos son: retraso ponderal, cortedad de talla, pubertad tardía, anorexia, distensión abdominal, diarrea y molestias abdominales. Los datos de laboratorio pueden consistir en anemia ferropénica, cifras bajas de albúmina, calcio, potasio, sodio y folato, valores elevados de fosfatasa alcalina, y tiempo de protrombina y esteatorrea. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes diagnosticados mediante pruebas de cribado, los signos y los síntomas de enfermedad celíaca son escasos o nulos^{1,2}.

El criterio de referencia actual para el diagnóstico de la enfermedad celíaca es una biopsia adecuada del intestino delgado (habitualmente por endoscopia gastrointestinal [GI] alta) con los signos histopatológicos característicos (catalogados con los criterios de Marsh modificados¹⁴), seguida de una respuesta terapéutica frente a la dieta sin gluten¹⁵. Desde que Dieterich et al identificaron por primera vez la transglutaminasa como el autoanticuerpo de la enfermedad celíaca y observaron que servía para predecir la enfermedad, se han desarrollado análisis posteriores para su cribado¹⁶⁻¹⁹. Se han creado pruebas de cribado para el anticuerpo transglutaminasa anti-IgA hística (TGT), con sensibilidades y especificidades en la gama media del 90% al utilizar los valores límite recomendados por los fabricantes²⁰. Dado que se trata de pruebas de cribado, se han establecido dichos valores límite para optimizar la sensibilidad de la prueba e identificar así a todos los pacientes potencialmente positivos. El uso de cifras límite más elevadas de las que se recomiendan actualmente debería mejorar la especificidad de la prueba y su valor predictivo positivo.

Nosotros sugerimos que el subgrupo de pacientes con títulos de TGT muy elevados es positivo para la enfermedad celíaca y que no es necesaria la biopsia del intestino delgado para realizar el diagnóstico en este grupo específico. Debe instaurarse una dieta sin gluten para confirmar el diagnóstico. También se presenta un análisis de costes para comparar la práctica actual de la endoscopia con biopsia a todos los pacientes frente a la endoscopia selectiva basada en los títulos de TGT.

British Columbia Children's Hospital. University of British Columbia. Departments of Pediatrics, Health Care and Epidemiology. Pathology and Laboratory Medicine. Vancouver. British Columbia, Canadá.

MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 103 pacientes en quienes se investigaron los títulos de TGT y se practicó una biopsia del intestino delgado, en el British Columbia Children's Hospital, entre septiembre de 2000 y octubre de 2003. En la búsqueda de factores predisponentes para la enfermedad celíaca se investigaron los siguientes procesos: DM tipo 1, enfermedades del tiroides, síndrome de Down, enfermedad de Addison, síndrome de Turner, alopecia areata, pubertad precoz, fibrosis quística y autismo. En los antecedentes patológicos en familiares de primer grado se buscó la existencia de procesos autoinmunes, y específicamente de enfermedad celíaca. Se registró el déficit de IgA para garantizar la validez de los resultados de TGT basados en la IgA. Las biopsias fueron revisadas por un anatomopatólogo que desconocía la historia clínica de los pacientes, los resultados de TGT y los informes biopsicos previos. Los informes se basaron en los criterios de Marsh modificados¹⁴. Se consideró positivo todo criterio de Marsh modificado cuyo grado era ≥ 2 .

Los 2 kits comerciales de TGT que utilizó el laboratorio de nuestro hospital durante el período de estudio fueron: Quanta Lite™ h-tTG IgA (human), desde junio de 2002 a octubre de 2003, y Quanta Lite™ guinea pig tTG IgA (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, CA 92131), antes de junio de 2002. Los valores límite de TGT recomendados por los fabricantes, previamente validados por el laboratorio del hospital, eran: < 20 U negativo y ≥ 20 U positivo. Nuestro laboratorio informa los valores individuales de 1 a 100 y > 100 U. Nosotros utilizamos los valores de TGT > 100 y < 20 U como límites propuestos para el diagnóstico y sugerimos biopsiar a los pacientes con títulos de TGT de 20 a 100 U (como en la práctica habitual).

La potencial diferencia de costes de estas investigaciones puede analizarse mediante los costes medios o los costes incrementales. El coste medio es el coste por unidad de producción, mientras que el coste incremental (o marginal) es el que resulta de producir 1 unidad más o menos²¹. El coste medio total es la suma de todos los costes relacionados con un procedimiento determinado (personal, elementos fungibles, pruebas, equipo primordial e instalaciones), dividida por la producción total (número de pacientes tratados o número de procedimientos realizados). En el cálculo del coste incremental se incluyeron sólo los componentes identificados que se modificaban al realizar 1 procedimiento más o menos. Para examinar el coste de las intervenciones y determinar así cuál es la utilización óptima de los limitados recursos disponibles para la asistencia sanitaria, es adecuado basar el análisis en los costes incrementales²¹. Ello se debe a que, a menos que se modifique el número de procedimientos e influya en la redistribución de cantidades importantes en el ahorro logrado (en el personal o en la apertura o cierre de instalaciones), no hay cambios en los gastos generales ni en los costes del personal.

En nuestro caso específico, el coste medio total de la endoscopia incluía la asistencia de enfermería, los gastos generales hospitalarios, los costes de anatomía patológica y los honorarios médicos. En cambio, el coste incremental incluía sólo los honorarios médicos, debido a que es la única variable del coste que lógicamente se modificaría, dado el porcentaje relativamente escaso de endoscopias realizadas al año, y que se influiría realmente por el cambio propuesto en la práctica habitual. Es decir, al realizar algunos procedimientos menos se ahorraría en los honorarios médicos, pero ello no afectaría a los costes de enfermería ni a los gastos generales hospitalarios. El coste basal que no se modifica incluye el proceso de remisión del paciente al gastroenterólogo infantil, la enseñanza de la dieta y el control sistemático posterior del paciente.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes consecutivos visitados en la clínica de gastroenterología del British Columbia Children's Hospital en los que se investigaron los títulos de TGT en el laboratorio del hospital, antes o en el mismo día de la biopsia del intestino delgado. Se excluyó a los pacientes que ya seguían una dieta sin gluten. Si los títulos de TGT se investigaron después de la biopsia, se excluyó al paciente por la posibilidad de que ya hubiera iniciado la dieta sin gluten. Se excluyó a

2 pacientes por registros incompletos de los resultados de TGT o por faltar o ser inadecuadas las muestras anatomopatológicas.

El estudio recibió la aprobación ética de la Clinical Review Ethics Board de los servicios de investigación de la University of British Columbia.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población con resumen de los datos. La comparación de los grupos con predisposición a la enfermedad celíaca o antecedentes familiares de ésta se realizó con la prueba exacta de Fisher. La sensibilidad y la especificidad de la prueba TGT se calcularon con los valores límite previamente establecidos. Para derivar los valores predictivos positivo y negativo se utilizó un rango de prevalencias de la enfermedad celíaca en la población de pacientes. Se elaboraron curvas de receptor-operador para comparar los hallazgos de TGT y biopsicos.

Se llevó a cabo un análisis de costes para comparar el método en estadios propuesto y las normas asistenciales actuales. Para el análisis estadístico se empleó el programa Stata 8.0®.

RESULTADOS

Características demográficas, síntomas de presentación y predisposición a la enfermedad celíaca

Un total de 58 de 103 pacientes, 14 varones y 44 niñas, presentaban biopsias positivas de enfermedad celíaca. En los 45 pacientes restantes, 24 varones y 21 niñas, la biopsia fue negativa. La edad media del grupo fue de $8,69 \pm 4,56$ años. La distribución étnica fue: 89 de raza blanca (47 positivos para la enfermedad celíaca), 11 de India oriental (Punjab) (9 positivos), 1 nativo aborígen (negativo), 1 afgano (positivo) y 1 turco (positivo) (tabla 1).

Los síntomas o problemas de presentación, resumidos del informe de la primera visita, fueron (en diversas combinaciones) los siguientes: dolor abdominal, adelgazamiento, anorexia o intolerancia alimentaria, diarrea, vómitos o regurgitaciones, retraso ponderal, anemia, meteorismo, cortedad de talla, astenia, atopía, estreñimiento y ausencia de síntomas, a excepción de unos valores positivos de TGT (tabla 1). Sólo el retraso ponderal y la cortedad de talla se observaron habitualmente con una historia positiva de enfermedad celíaca y con unos títulos de TGT > 100 U unidades. Como hecho de interés, el adelgazamiento y las regurgitaciones se asociaron con una biopsia negativa. Los síntomas de presentación fueron similares en los pacientes con TGT > 100 U unidades o con TGT de 20 a 100 U unidades (con biopsia positiva o negativa). Así pues, se agruparon los síntomas de presentación del conjunto de pacientes.

En 31 sujetos se halló alguna predisposición a la enfermedad celíaca, 22 de ellos con biopsia positiva. Las predisposiciones más habituales (solas o combinadas) en los pacientes con biopsia positiva fueron: 14 con DM tipo 1, 4 con enfermedad del tiroides y 4 con síndrome de Down. Se halló déficit de IgA en 2 pacientes. En esta cohorte se observaron también otras enfermedades autoinmunes asociadas (enfermedad de Addison, alopecia areata y pubertad precoz) (1 caso de cada una). Otras asociaciones potencialmente predisponentes fueron el síndrome de Turner, el autismo y la fibrosis quística (1 caso de cada uno). Sólo tuvieron biopsia positiva 6/11 pacientes con antecedentes de enfermedad celíaca en un familiar de primer grado, en comparación con 12/16 pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes.

TABLA 1. Características demográficas basales y síntomas de presentación

Variable	Total	Biopsia (+)	Biopsia (-)	TGT > 100 U
Número	103	58	45	49
Sexo				
Varones	38	14	24	12
Mujeres	65	44	21	37
Edad (años)	8,69 ± 4,56	7,72 ± 4,11	9,96 ± 4,87	7,90 ± 4,06
Etnia				
Blanca	89	47	42	38
India oriental	11	9	2	9
Punjabi	1	0	1	0
Asiáticos	0	0	0	0
Africanos	0	0	0	0
Afganos	1	1	0	1
Turcos	1	1	0	1
Síntomas de presentación				
Dolor abdominal	53	29	24	25
Diarrea	22	13	9	9
Regurgitaciones	14	2	12	2
Adelgazamiento	13	2	11	3
Retraso ponderal	12	11	1	10
Anemia	9	5	4	5
Asintomáticos	7	4	3	3
Meteorismo	6	4	2	3
Cortedad de talla	6	6	0	6
Anorexia	5	2	3	2
Estreñimiento	4	1	3	1
Astenia	3	2	1	1
Atopia	2	2	0	2
Antecedentes en familiares de primer grado				
Enfermedad celíaca	11	6	5	5
Enfermedad autoinmune	16	12	4	10
Enfermedad del tiroides	10	8	2	7
Id + DM tipo 1	1	1	0	1
DM tipo 1	1	0	1	0
EII	2	2	0	1
Esclerosis múltiple	2	1	1	1

Nótese: 6 pacientes tenían menos de 2 años; 4 de ellos con biopsia positiva, 3 de los 4 con TGT > 100 U y 1 con déficit de IgA y TGT < 20 U. En los otros 2 pacientes la biopsia fue negativa y los títulos de TGT < 20 U DM: diabetes mellitus; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Los antecedentes familiares positivos de enfermedad autoinmune no celíaca fueron: enfermedad tiroidea (11), DM tipo 1 (2), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (2) y esclerosis múltiple (EM) (2).

Sólo una escasa proporción de pacientes con enfermedad celíaca y biopsia positiva tenían una predisposición subyacente para el desarrollo de la enfermedad (el 38%, 22/58), lo que constituía una proporción análoga a la población total de la muestra (el 30%, 31/103). Sin embargo, la DM tipo 1, el hipotiroidismo y el síndrome de Down fueron más frecuentes en los pacientes con biopsia positiva y en los que presentaban valores de TGT > 100 U. Sólo en el caso de la DM tipo 1 existía una proporción significativamente mayor de pacientes con enfermedad celíaca demostrada por biopsia ($p = 0,03$).

La proporción de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad celíaca era igual en los casos con biopsia positiva o negativa. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune tiroidea tenían una biopsia positiva para la enfermedad celíaca.

Los pacientes remitidos desde los servicios de endocrinología fueron 23/103 = 22% de esta población, lo que muestra un sesgo de remisión para estos pacientes en nuestra institución.

Resultados de TGT y biopsicos

Dieciséis pacientes presentaban unos valores de TGT entre 20 y 100 U, y 7 de ellos tenían una biopsia posi-

TABLA 2. Valores de TGT según los resultados de la biopsia del intestino delgado

Biopsia	1-19	20-100 U	> 100 U	Totales
+	3	7	48	58
-	35	9	1	45
	38	16	49	103

Tres pacientes con TGT < 20 U tenían biopsias positivas (2 eran IgA negativos y 1 con una úlcera duodenal fue calificado de positivo por el segundo anatomopatólogo que desconocía el caso, pero no por el primero).

va (44%). Tres pacientes con TGT < 20 U tenían biopsias positivas. De estos 3 pacientes, 2 eran IgA negativos y 1 presentaba una cifra suficiente de IgA pero presentaba una úlcera duodenal, desconocida para el segundo anatomopatólogo. Las biopsias se tomaron en las cercanías del lugar de la úlcera. El anatomopatólogo original no informó acerca de positividad para la enfermedad celíaca y sólo lo hizo el segundo, que desconocía los detalles del caso (tabla 2). El único paciente con TGT > 100 U y biopsia negativa presentaba fibrosis quística y úlcera duodenal. Se hallaba asintomático y el análisis de TGT se realizó en una prueba de cribado sistemático. El niño ha permanecido asintomático y el título de TGT ha disminuido desde el valor inicial, aunque permanece elevado. Los resultados de los análisis con los kits h-tTG IgA y guinea pig tTG IgA fueron semejantes en el conjunto del grupo y después de excluir a los pacientes con IgA insuficiente y valores de TGT de

TABLA 3. Utilización de los valores de TGT > 100 U para la positividad y de TGT < 20 U

Biopsia	< 20 U	> 100 U	Totales
+	1. ^a	48	49
-	35	1	36
	36	49	85

Nótese: exclusión de los valores de TGT de 20-100 U y de los 2 pacientes IgA negativos). Sensibilidad $48/49 = 0,980$, especificidad $35/36 = 0,972$.

^aCalificado de "positivo" sólo por el anatomopatólogo que desconocía el caso, pero no por el primer anatomopatólogo que poseía el dato de una úlcera cercana.

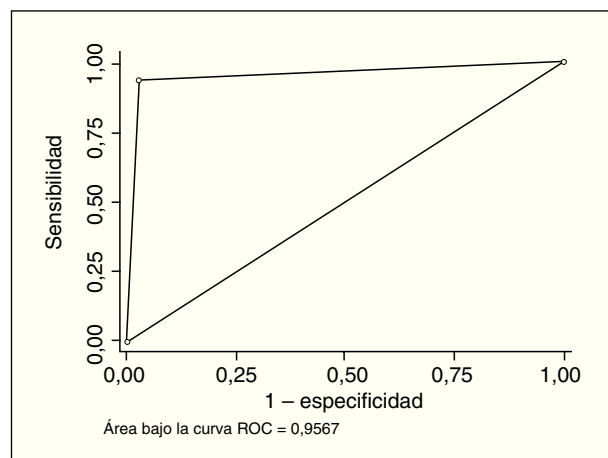


Fig. 1. Curva de receptor-operador de sensibilidad y 1 - especificidad para valores de TGT > 100 o < 20 U con situación conocida de suficiencia de IgA.

20 a 100 U, por lo que se agruparon en una sola tabla para simplificar los resultados.

Un total de 49/103 pacientes, 12 varones y 37 niñas, tenía títulos de TGT > 100 U. Cuarenta y ocho (98%) de ellos tenían una biopsia positiva para la enfermedad celíaca. En este grupo, las proporciones en cuanto al sexo, las predisposiciones, los antecedentes familiares y las etnias, eran similares a las observadas en los grupos con biopsia positiva.

La sensibilidad calculada con los nuevos valores límite de TGT > 100 y < 20 U, con situación de IgA conocida, fue de 0,980 (48/49). La especificidad calculada fue de 0,972 (35/36) (tabla 3). Al colocar estos valores en una curva de receptor-operador (ROC), se obtuvo un área bajo la curva de 0,9567 (fig. 1).

Como hecho digno de mención, 6 pacientes de esta muestra tenían menos de 2 años de edad, con una edad media de $1,653 \pm 0,300$ años y un rango de 1,167 a 1,917 años. Con los valores límite de TGT, se estableció el diagnóstico con precisión en este pequeño grupo en la prueba de cribado. Cuatro de estos pacientes tenían una TGT > 100 U, todos ellos con biopsia positiva. Los otros 2 tenían una TGT < 20 U: 1 con IgA insuficiente y biopsia positiva y 1 con biopsia negativa. Los 5 pacientes con biopsia positiva respondieron a la dieta sin gluten.

Todos los pacientes sintomáticos con TGT > 100 U y biopsia del intestino delgado positiva que siguieron una dieta sin gluten mejoraron en sus síntomas de presentación. No se realizaron controles de TGT sistemática-

mente para observar si mejoraban los títulos. En las historias clínicas de los pacientes donde se constataron los valores de seguimiento, se observó en todos ellos una disminución con respecto a los valores iniciales al seguir la dieta sin gluten.

Análisis de costes

En el período de 2,83 años de investigación, 65 pacientes presentaron una prueba TGT "positiva" (> 20 U). Ello equivale aproximadamente a 23 esofagogastroduodenoscopias (EGD) al año para investigar específicamente la enfermedad celíaca. Si se hubieran instituido los valores límite propuestos, se habrían evitado 49 EGD durante el período de estudio, es decir, unas 17 al año.

El coste basal para valoración, investigación y consejos dietéticos sin EGD es de 490 dólares por paciente. Este coste no se modificaría al realizar o no una EGD.

El coste incremental de cada EGD adicional es de 347 dólares (coste medio, 1.092 dólares) (tabla 4). El ahorro en el coste incremental al utilizar los valores límite propuestos sería el de los costes asociados a la omisión de 17 EGD al año, es decir, 5.899 dólares (347 dólares $\times$ 17). El nuevo coste anual de la investigación para la enfermedad celíaca en nuestra institución sería de 23 valoraciones (a 490 dólares por paciente) más 23 EGD (a 347 dólares por paciente), menos el coste incremental de 17 EGD (a 347 dólares por paciente). Traducido en números, ello equivale a $19.251 - 5.899 = 13.352$ dólares. El ahorro en el coste incremental al omitir la EGD en los pacientes con TGT > 100 U unidades equivale al 31%. Si 1 paciente precisa una nueva valoración e investigación con EGD a un coste incremental de 391 dólares (visita en la clínica = 44 dólares y EGD = 347 dólares), el ahorro incremental disminuye en 391 dólares y el coste queda en 5.508 dólares, o sea un 29%.

El promedio de diferencia de costes para esta propuesta es de 36.386 dólares ($1.582 \text{ dólares} \times 23$) - 18.564 dólares (1.092×17) = 17.822 dólares (con una diferencia en el coste del 49%). La revaloración de 1 paciente al año (visita clínica = 66 dólares y EGD = 1.092 dólares) a 1.158 dólares disminuye la diferencia en los costes totales a 19.722 dólares, un 46% (tabla 4).

Asimismo, si se hubieran instituido los valores límite propuestos, el tiempo transcurrido hasta poner en práctica la dieta sin gluten se hubiera reducido en 4-7 semanas. (El intervalo desde la consulta hasta la endoscopia es de 2-5 semanas. El período desde la endoscopia hasta obtener el resultado de la biopsia y comunicarlo a la familia es de 2 semanas.)

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio preliminar consistió en determinar si existe un título de TGT con el que se minimicen los resultados falsos positivos y pueda diagnosticarse con precisión la enfermedad celíaca, de modo que permita evitar la biopsia del intestino delgado. Al modificar los valores límite en nuestro método comercial de cribado de TGT a > 100 y < 20 U, y comprobar el valor de IgA, la sensibilidad y la especificidad de la prueba TGT fueron muy elevadas, 0,980 y 0,972, respectivamente. Sólo se diagnosticó incorrectamente a 1 paciente como positivo al utilizar este criterio de cribado. En nuestra cohorte, los

TABLA 4. Resumen de la comparación del coste incremental y del coste medio para la marcha diagnóstica de la enfermedad celiaca con o sin endoscopia gastrointestinal alta

	Análisis del coste incremental (dólares)	Análisis del coste medio (dólares)
Endoscopia		
Asistencia de enfermería	—	336,00
Gastos generales hospitalarios	—	214,00
Costes de anatomía patológica	80,00	275,00
Endoscopista	162,00	162,00
Anestesiista	105,00	105,00
	347,00	1.092,00
Consulta gastroenterología	—	290,00
Dietista	—	20,00
	347,00	1.582,00
Visita de control en gastroenterología	44,00	66,00

únicos síntomas de presentación que se asociaron con la enfermedad celiaca con biopsia positiva fueron el retraso ponderal y la cortedad de talla. El único factor que predisponía al probando a tener una biopsia positiva fue la DM tipo 1. Es digno de mención que 6 pacientes menores de 2 años se diagnosticaron con la prueba TGT con confirmación biopsica y una buena respuesta a la dieta sin gluten, a pesar de los problemas y dudas que se han expresado previamente en este grupo de edades¹⁵.

Los pacientes con valores de TGT entre 20 y 100 o < 20 U unidades, con IgA negativa, deben biopsiarse para establecer un diagnóstico definitivo (debido a la menor exactitud diagnóstica de la prueba TGT con estas cifras). Si los pacientes con TGT > 100 U no mejoran de sus síntomas con la dieta sin gluten, debe practicarse también una biopsia del intestino delgado para garantizar un diagnóstico exacto. Los pacientes con resultados de TGT normales (< 20 U) y síntomas muy sugerentes o predisposición a la enfermedad celiaca deben biopsiarse también para descartar este diagnóstico.

Este nuevo enfoque escalonado de la enfermedad celiaca se ha mostrado exacto en cuanto a su capacidad para diagnosticar la enfermedad celiaca con biopsia positiva, teniendo en cuenta que los pacientes de nuestro centro terciario de gastroenterología tienen una mayor propensión a presentar la enfermedad, dado que son remitidos desde el servicio de endocrinología, constituyen una población con mayor riesgo y presentan síntomas compatibles con la enfermedad celiaca. El valor predictivo positivo aumenta en comparación con una muestra de la población general, debido a los mencionados patrones de envío de los pacientes. Este sesgo poblacional, que normalmente se consideraría como un inconveniente, se convierte en una ventaja para mejorar el valor predictivo positivo. En efecto, 23/103 pacientes procedían del servicio de endocrinología, 20 de ellos con una biopsia positiva para la enfermedad celiaca y 17 con un título de TGT > 100 U unidades.

Scoglio et al²² han propuesto recientemente una probabilidad pretest de hasta un 75% en los pacientes remitidos a su clínica con síntomas sospechosos, gastrointestinales o no, y con cribado familiar para la enfermedad celiaca. En la tabla 5 se exponen los valores predictivos positivos y negativos calculados con supuestos más reducidos de la probabilidad pretest (posible prevalencia de la enfermedad en la población), con la medición de

TABLA 5. Valores predictivos positivos y negativos según la prevalencia en la población, con empleo de una sensibilidad de 0,980 y una especificidad de 0,972

Prevalencia en la población	X	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
1/300	0,0033	0,0953	0,9999
1%	0,01	0,2612	0,9998
5%	0,05	0,6481	0,9989
10%	0,10	0,7955	0,9977
15%	0,15	0,8607	0,9964
20%	0,20	0,8974	0,9949
25%	0,25	0,9211	0,9932
30%	0,30	0,9375	0,9912
35%	0,35	0,9496	0,9890
40%	0,40	0,9589	0,9865
75%	0,75	0,9906	0,9419

sensibilidad y especificidad en nuestra población “enriquecida”/sesgada. Al practicar el cribado, la población general (prevalencia estimada de 1/300) muestra un bajo valor predictivo positivo, pero un valor predictivo negativo muy elevado. El valor predictivo positivo sólo aumenta cuando la prevalencia de la enfermedad alcanza el 5%, y el grado de exactitud razonable se logra cuando la prevalencia supera el 10% (tabla 5). Sospechamos que en nuestra clínica existe una menor prevalencia estimada pretest, con un rango de 15-25%.

Los resultados globales alcanzados en esta cohorte cuestionan la exactitud diagnóstica de los límites más bajos recomendados por el fabricante. Con los valores límite más bajos, disminuyó la sensibilidad a $55/65 = 0,846$ en esta cohorte, con una especificidad también inferior, de $35/45 = 0,778$, una vez conocida la situación de la IgA.

Para predecir la enfermedad celiaca con biopsia positiva en esta cohorte, sólo fue válida la presencia de DM tipo 1 en el probando; en cambio, no sirvió para ello la existencia de antecedentes familiares de enfermedad celiaca, de otros trastornos autoinmunes en familiares de primer grado o de otros factores de riesgo en el probando, lo que causó una cierta sorpresa, dadas las asociaciones previamente descritas a este respecto^{3-13,15-20,22-24}. Sin embargo, esto podría explicarse debido a que algunos pacientes fueron remitidos a nuestra clínica de gastroenterología por otros motivos y se les practicó también una prueba TGT formando parte de los análisis de sangre previos al cribado. Estas investigaciones se basaron en los signos y síntomas que constaban en el formulario de remisión del paciente.

Cada año acuden a nuestra clínica un par de familias con una prueba TGT positiva que han iniciado una dieta sin gluten para el niño. Si el niño ha “mejorado sintomáticamente”, la familia no desea reintroducir el gluten en la dieta durante varios meses para permitir que se realice una biopsia intestinal válida. Nuestro dietista asiste a estas familias, les entrega el mismo material docente que a los pacientes diagnosticados por biopsia y los controla según las necesidades y los síntomas del paciente. Estos pacientes no se incluyeron en el estudio.

En el análisis de costes se observó que con el método propuesto podrían disminuir casi en un 30% los gastos de investigación y diagnóstico de la enfermedad celiaca. Además, los pacientes y sus familias verían reducidos en varias semanas los retrasos en la instrucción y puesta en práctica de la dieta sin gluten. Con la potencial redistribución

bución de los recursos y la disminución de las listas de espera, ello beneficiaría a todos los pacientes y mejoraría la eficiencia global del sistema de asistencia sanitaria.

Los principales inconvenientes de esta propuesta son la posibilidad de un diagnóstico erróneo de enfermedad celiaca y de un retraso en la investigación con EGD para otras etiologías que simulan los síntomas de la enfermedad celiaca o dan lugar a una prueba de cribado positiva. Entre las causas conocidas de una prueba TGT falsa positiva se encuentran las hepatopatías y la inflamación del intestino delgado^{23,24}. Nosotros realizamos sistemáticamente análisis de sangre para las afecciones hepáticas; además, si existe otro posible diagnóstico que requiera una EGD, se realiza ésta. Con respecto a los diagnósticos erróneos de enfermedad celiaca, el método propuesto tiene en cuenta la revaloración y la confirmación del diagnóstico si el paciente no mejora. Dado que la dieta es inocua y también nutricionalmente adecuada, la posibilidad de diagnosticar en exceso no es abiertamente perjudicial y los pacientes pueden elegir la interrupción futura de la dieta para permitir una revaloración, si así lo desean.

Los anticuerpos anti-TGT de tipo IgG se han utilizado como elemento de investigación desde 2000. Aunque todavía no ha logrado un amplio uso clínico, sería útil para investigar la presencia de enfermedad celiaca en los pacientes con déficit de IgA, con unas cifras elevadas de sensibilidad y especificidad^{25,26}. Cuando esta prueba alcance una amplia difusión, podría utilizarse conjuntamente con la prueba IgA TGT para investigar la presencia de enfermedad celiaca, sin tener que preocuparse acerca del déficit de IgA.

Este método de investigación escalonado que proponemos podría acortar el tiempo para establecer el diagnóstico, al eliminar la necesidad de practicar una biopsia a todos los pacientes. Al alcanzar una mayor eficiencia, quedarían recursos libres para dedicarlos a otras áreas de asistencia sanitaria.

Puesto que estos datos proceden de un solo laboratorio, deben considerarse como preliminares y se han de validar con un estudio multicéntrico para confirmar sus posibilidades de generalización. Nosotros hemos comenzado este paso para valorar si pueden alcanzarse resultados similares en otros centros de Canadá y comprobar qué ahorros reales pueden lograrse en el sistema nacional de sanidad. Una vez finalizado este estudio preliminar, debería llevarse a cabo un ensayo prospectivo para garantizar la reproducibilidad de los resultados.

Esperamos utilizar este tipo de enfoque en otras áreas para racionalizar nuestras iniciativas de investigación, mejorar la prestación asistencial e identificar posibles ahorros de costes en el sistema de asistencia sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Not T, Horvath K, Hill ID, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:494-8.
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517-24.
- Carlsson AK, Axelsson IEM, Borulf SK, et al. prevalence of IgA antiendomysium and IgA antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics*. 1999;103:1248-52.
- Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:470-3.
- Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:139-43.
- Carnicer J, Farre C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:263-7.
- Storm W. Celiac disease and alopecia areata in a child with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2000;44:621-3.
- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut*. 1994;35:844-6.
- Venuta A, Bertolani P, Casarini R, Ferrari F, Guaraldi N, Garetti E. Coexistence of cystic fibrosis and celiac disease: description of a clinical case and review of the literature. *Pediatr Med Chir*. 1999;21 Suppl 5:223-6.
- Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001;22 Suppl 2: S117-22.
- Cottone M, Marrone C, Case A, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease. *Influence Bowel Dis*. 2003;9:321-3.
- Gillet PM, Gillet HR, Israel DM, et al. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2000;14:915-8.
- Gillet PM, Gillet HR, Israel DM, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:297-301.
- 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.
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmeerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer T, et al. Identification of transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797-801.
- Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissues transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1317-21.
- Salaken S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1322-8.
- Lock RJ, Pitcher MCL, Unsworth DJ. IgA anti-tissue transglutaminase as a diagnostic marker of gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol*. 1999;52:274-7.
- Blackwell PJ, Hill PG, Holmes GK. Autoantibodies to human tissue transglutaminase: superior predictors of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1282-5.
- Shiell A, Donaldson C, Mitton C, et al. Health economic evaluation. *J Epidemiol Commun Health*. 2002;56:85-8.
- Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzu G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1325-31.
- Bizzano N, Villalta D, Tonutti E, et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue disease, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2360-5.
- Carroccio A, Di Prima L, Falci C, et al. Predictive value of serological test in the diagnosis of celiac disease. *Am Ital Med Intern*. 2002;17:102-7.
- Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut*. 2003;52:1567-71.
- Bilboa JR, Vitoria JC, Ortiz L, et al. Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase: a sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. *Autoimmunity*. 2002;35:255-9.