

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y  
RENTABILIDAD DE LOS CRITERIOS  
DIAGNÓSTICOS DE LA ESPGHAN 2012 Y 2019 PARA  
LA ENFERMEDAD CELÍACA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Autores**

Andrea García Borges  
Francisco Sánchez Cabrera

**Tutor**

Honorio Miguel Armas Ramos

**Co-tutora**

Ana Castro Millán

**Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud  
Pública, Toxicología y Medicina Legal y Forense, y Parasitología  
Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario de Canarias (HUC)**



# Índice

<b>Resumen</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introducción</b> .....	4
Concepto .....	4
Epidemiología .....	4
Fisiopatología.....	5
Clínica.....	7
Diagnóstico .....	9
Tratamiento .....	16
<b>Hipótesis de trabajo y objetivos</b> .....	17
<b>Material y métodos</b> .....	18
<b>Resultados</b> .....	19
<b>Discusión</b> .....	21
<b>Conclusiones</b> .....	22
<b>¿Qué hemos aprendido durante este TFG?</b> .....	22
<b>Bibliografía</b> .....	23

## **Resumen**

**Contexto:** El diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) ha evolucionado gracias al establecimiento de los criterios propuestos por la ESPGHAN, que simplifican y facilitan el abordaje de esta enfermedad en la población pediátrica.

**Hipótesis y objetivos:** Este estudio pretende conocer el porcentaje de ahorro de biopsias intestinales alcanzado con la aplicación de los criterios de la ESPGHAN 2012 en una muestra determinada de pacientes. Adicionalmente, se realizará un análisis comparativo con los nuevos criterios de 2019 en términos de eficacia y eficiencia diagnóstica.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo con una muestra de 65 pacientes (n = 65) del servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC), en el que se analizaron como variables la presencia de clínica, serología y genética compatibles con la EC. Asimismo, se recopilaron datos de coste monetario de diferentes pruebas complementarias para cuantificar el ahorro que supone su omisión.

**Resultados:** El 93,8% de los pacientes presentó criterios clínicos, serológicos y HLA compatibles con EC, justificando un abordaje sin biopsia. El 100% de los pacientes presentó un haplotipo compatible con la EC.

**Conclusiones:** Los criterios de la ESPGHAN 2012 constituyeron un gran avance en la población pediátrica por su aproximación sin biopsia. No obstante, la publicación de la guía de 2019 propone un nuevo algoritmo, igual de eficaz que el anterior y más eficiente, ya que permite el ahorro de otras pruebas, como la determinación del HLA, que no aumentan la precisión diagnóstica.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca; ESPGHAN 2012; ESPGHAN 2019; anticuerpos; biopsia duodenal.

## **Abstract**

**Background:** The diagnosis of celiac disease (CD) has evolved thanks to the establishment of criteria proposed by ESPGHAN, which simplify and facilitate the approach of this disease in the pediatric population.

**Objectives and purposes:** This study aims to know the percentage of saved intestinal biopsies reached by applying ESPGHAN 2012 criteria in a specific sample of patients. Additionally, a comparative analysis will be carried out with the new 2019 criteria in terms of diagnostic efficacy and efficiency.

**Material and methods:** A retrospective epidemiological study was conducted with a sample of 65 patients (n = 65) from the Pediatric service of the Hospital Universitario de Canarias (HUC), in which the presence of symptoms, serology and genetics compatible with CD were analyzed as variables. Monetary cost data of different tests was also collected to quantify the savings entailed by its omission.

**Results:** 93,8% of the patients presented clinical, serological and HLA criteria compatible with CD, justifying an approach without biopsy. 100% of the patients presented a CD compatible haplotype.

**Conclusions:** The ESPGHAN 2012 criteria constituted a great advance in the pediatric population due to its approach without biopsy. However, the publication of the 2019 guideline proposes a new algorithm, just as effective as the previous one and more efficient, since it allows the saving of other tests, such as the determination of the HLA, which do not increase the diagnostic precision.

**Keywords:** Celiac disease; ESPGHAN 2012; ESPGHAN 2019; antibodies; duodenal biopsy.

## **Introducción**

### **Concepto**

La enfermedad celíaca (EC) se define como una patología sistémica de sustrato inmunológico desencadenada por el consumo de gluten en sujetos genéticamente predispuestos. Asocia, de forma característica, la aparición de clínica heterogénea (digestiva y extradigestiva) junto con elevación sérica de autoanticuerpos específicos, presencia de haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8, y enteropatía [1,2].

### **Epidemiología**

La EC tiene una prevalencia global del 1%, y en nuestro medio oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta. En general, afecta a todos los grupos de edad, siendo más frecuente en el sexo femenino con una relación mujer/hombre de 2:1. Inicialmente se atribuía a individuos de origen caucásico, sobre todo a poblaciones de Europa y Norteamérica, pero estudios recientes han demostrado una prevalencia similar en otras regiones, como el norte de África, Oriente Medio, India, Pakistán y ciertas provincias de China [1,3].

La variación de número de casos entre países se justifica por el fenómeno “iceberg” que presenta la EC, caracterizado por manifestarse solo un pequeño porcentaje de casos (representado como la parte que sobresale del iceberg) frente a todos los latentes que permanecen sin diagnosticar (la parte sumergida).

Se ha estudiado la relación de determinados hechos con el riesgo de padecer la enfermedad, mostrando los siguientes datos de prevalencia [4]:

- Familiar de primer grado afecto: 1 de cada 10.
- Familiar de segundo grado afecto: 1 de cada 39.
- Presencia de clínica compatible: 1 de cada 56.

Asimismo, existen determinadas manifestaciones (extraintestinales) y situaciones clínicas específicas que se asocian en mayor o menor medida a la presencia de EC, principalmente: anemia ferropénica (3-15%) e hipertransaminasemia (2-9%) no atribuibles a otra entidad, osteoporosis y osteomalacia de inicio temprano (2-4%), diabetes mellitus tipo 1 (2-15%), tiroiditis autoinmune (2-7%), hepatitis autoinmune (3-6%), síndrome de Down y síndrome de Turner (6% cada uno), y síndrome de intestino irritable (3%) [3].

## **Fisiopatología**

### Factores ambientales

Tal y como se menciona en el inicio de este texto, la exposición al gluten es el principal factor involucrado en el desarrollo de la EC. Este se encuentra en cereales como el trigo, la cebada, el centeno y la avena, y se compone de dos proteínas diferentes: gliadinas y gluteninas. Otras proteínas presentes en la cebada y el centeno, como son las hordeinas y secalinas, también son capaces de desencadenar la celiacía.

Otro factor a tener en cuenta es la exposición temprana a antibióticos, sobre todo en contexto de infecciones durante el primer año de vida. Esta exposición conlleva una alteración en la microbiota intestinal, con la consecuente afectación de la permeabilidad intestinal. Además, dichas infecciones son de por sí un factor de riesgo para el desarrollo de EC [5-7].

Juega también un papel importante la situación socioeconómica. La EC es más frecuente en los entornos socioeconómicos más favorables, debido a una menor exposición a antígenos por “exceso” de higiene, favoreciendo la aparición de fenómenos autoinmunes [6,8].

Podría tener relación, asimismo, la estación del año del nacimiento. Aquellos sujetos nacidos durante primavera y verano suelen presentar una introducción del gluten a lo largo del otoño/invierno, coexistiendo con epidemias víricas estacionales [9,10]. La presencia de estos dos elementos junto a la probable deficiencia de vitamina D en esta época del año, podría justificar una mayor predisposición para el desarrollo de la enfermedad [11].

Finalmente, cabe señalar que tanto el momento de introducción del gluten en la dieta del niño como la presencia o no de lactancia materna no tienen efectos significativos sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad [12,13].

### Factores genéticos

La EC se relaciona con la presencia de HLA DQ2 y HLA DQ8 (moléculas presentadoras de antígenos). Estos heterodímeros proteicos de riesgo están presentes en aproximadamente el 30% de la población general [14].

El HLA DQ2 es el heterodímero más prevalente, encontrándose en más del 90% de los casos, y está codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02 en posición cis (haplotipo DQ2.5) o en posición trans (combinación de los haplotipos DQ7.5 [alelos DQA1\*05 y DQB1\*03:01] y DQ2.2 [alelos DQA1\*02 y DQB1\*02]). Los pacientes homocigotos para DQB1\*02, concretamente, presentan una respuesta inmune de linfocitos T CD4 más intensa que los

heterocigotos, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad para padecer EC, así como en una mayor gravedad de la misma [14,15].

Gran parte de los sujetos DQ2 positivos son portadores del haplotipo ancestral 8.1 (B8-DR3-DQ2), el cual incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto del DQ2, y se asocia a otras enfermedades autoinmunes [15,16].

El heterodímero HLA DQ8, codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*03:02 en posición cis, está presente en aproximadamente el 10% de los pacientes. También en este caso, la homocigosis supone un aumento del riesgo para padecer la enfermedad [14].

No obstante, las variantes HLA por sí solas no explican la totalidad de los casos de EC, dando datos de susceptibilidad genética solo del 40%. En 2012 se identificaron 57 polimorfismos en nucleótidos (*single nucleotide polymorphisms* o SNPs) que se pueden agrupar según la función de las moléculas que codifican (señalización por quimiocinas, o activación y diferenciación de los linfocitos T) y que, estudiados de forma asociada a la presencia de haplotipos HLA, pueden explicar la susceptibilidad genética en el 54% de los casos de EC [17].

#### Factores inmunológicos

En condiciones normales, existe una tolerancia inmune al gluten gracias a la presencia del tejido inmunitario de la mucosa intestinal, denominado GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), el cual contiene células T reguladoras que inhiben la acción de las células T proinflamatorias. En los sujetos con EC, sin embargo, esta tolerancia no se produce debido a la presencia de altas concentraciones de IL-15, entre otras moléculas proinflamatorias, que desencadenan respuestas inmunes destructoras frente al gluten, dañando el epitelio intestinal en el proceso.

El gluten, que contiene altas cantidades de glutamina y prolina, no es digerido por completo por las peptidasas gástricas, pancreáticas y de las vellosidades intestinales, de modo que algunas partículas, en forma de péptidos de gran tamaño, atraviesan el epitelio intestinal mediante vías transcelulares o paracelulares [18]. Una vez se encuentran en la lámina propia de la mucosa, la enzima transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2) procesa estos péptidos, aumentando su inmunogenicidad y capacidad de unión a moléculas HLA DQ2 y HLA DQ8 de las células presentadoras de antígeno (CPA), para luego ser presentados a linfocitos T CD4+ específicos, que originan una respuesta inflamatoria mediada por IFN- $\gamma$ , principalmente. De forma simultánea, las células plasmáticas de la lámina propia comienzan a producir autoanticuerpos contra la TG2 [19], que constituye el principal marcador de la enfermedad.

La respuesta inmune adaptativa, por sí sola, no justifica el daño epitelial y la atrofia vellositaria característicos de la EC, siendo necesario para esto la participación de la inmunidad innata a través de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) [20]. Esta población celular se compone, en su mayoría, de linfocitos T CD8+ (aunque también existen células *Natural-Killer* y células T reactivas) y se encuentra anormalmente aumentada por la activación de los linfocitos T CD4+ ya mencionados. En pacientes celíacos estos LIEs, estimulados por la IL-15, expresan los receptores activadores CD94/NKG2C y NKG2D, no presentes en personas sanas, y cuya interacción con sus ligandos aumenta la producción de IFN- $\gamma$  y citólisis, dando lugar a daño tisular [18,21,22]. Cabe señalar, además, que las células del epitelio intestinal manifiestan en su superficie una gran cantidad de moléculas de estrés MIC-A y MIC-B inducidas por la reacción inmune al gluten, convirtiendo así a dichas células en diana de la citotoxicidad mediada por los LIEs [18,22].

## **Clínica**

### Formas clínicas según su expresión

- **EC clásica.** Se corresponde con los pacientes que presentan haplotipo DQ2/DQ8, anticuerpos séricos positivos, atrofia vellositaria en la biopsia y clínica compatible con EC. La clínica puede ser:
  - *Clásica o típica.* Aparece fallo de medro, anorexia, irritabilidad, distensión abdominal, desnutrición, malabsorción, diarrea, vómitos y dolor abdominal recurrente. Este patrón es menos común en la actualidad, encontrándose sobre todo en la infancia.
  - *No clásica o atípica.* Definida con síntomas digestivos menores y, sobre todo, manifestaciones extraintestinales. Esta forma de presentación ha pasado a ser cada vez más frecuente, probablemente por la mejora de los procedimientos diagnósticos.
- **EC subclínica o silenciosa.** Consiste en un cuadro clínico ausente o no concluyente de EC que, sin embargo, presenta lesiones histológicas características de esta. También estos pacientes muestran un haplotipo compatible con la enfermedad (HLA DQ2/DQ8) junto con una elevación sérica de autoanticuerpos. En este grupo se incluyen aquellos diagnosticados a través de programas de cribado o estrategias de detección en pacientes con enfermedades asociadas a la misma.

- ***EC latente.*** Se caracteriza por tener un haplotipo compatible (HLA DQ2/DQ8), junto con un hallazgo en la biopsia de linfocitos intraepiteliales, sin objetivarse atrofia vellositaria. Son asintomáticos u oligoasintomáticos, y pueden positivizar o no los anticuerpos. Esto implica que la enfermedad no se ha desarrollado, pero que lo hará en algún momento en el contexto de la ingesta de gluten.
- ***EC potencial.*** Estos sujetos presentan una mucosa normal cuando se realiza la biopsia; no obstante, tienen haplotipo compatible y anticuerpos séricos elevados.

#### Formas clínicas especiales

- ***EC seronegativa.*** Se trata de pacientes que presentan haplotipo compatible, clínica y lesiones intestinales que mejoran con la retirada del gluten, pero que no presentan anticuerpos positivos.
- ***EC refractaria.*** Es aquella en la que persiste el daño vellositario junto con clínica de malabsorción, a pesar de la correcta instauración de una dieta sin gluten (DSG) durante al menos 12 meses.

La ESPGHAN propone una nomenclatura que clasifica la clínica en síntomas intestinales y extraintestinales (tabla 1) [2]. Por un lado, las manifestaciones intestinales son más comunes en la población pediátrica, sobre todo en los primeros años de vida. Se asocia a fallo de medro (proporcionado), y se caracteriza por una velocidad en el crecimiento enlentecida junto con una edad ósea atrasada. Conforme aumenta la edad, esta clínica es menos frecuente, y adquiere un patrón menos clásico y más parecido al del adulto. Cabe destacar que este grupo de edad también manifiesta clínica gastrointestinal, pero está caracterizada por ser más inespecífica [23], apareciendo síntomas como pirosis (que mejoran con DSG), dispepsia (en forma de plenitud postprandial y/o como dolor epigástrico), flatulencia, meteorismo, distensión o cambios frecuentes en el hábito deposicional.

Por otro lado, las manifestaciones extraintestinales son más comunes a medida que aumenta la edad. Dichos síntomas son derivados de la malabsorción de micronutrientes (vitaminas, minerales y oligoelementos) y/o de condiciones autoinmunes relacionadas o no con la enfermedad.

<b>Síntomas intestinales</b>	Anorexia
	Diarrea crónica o intermitente*
	Distensión abdominal*
	Dolor abdominal recurrente
	Estreñimiento crónico refractario a tratamiento habitual
	Náuseas y vómitos recurrentes
<b>Síntomas extraintestinales</b>	Alteración de la función hepática
	Anemia ferropénica
	Artritis/artralgias
	Defectos en el esmalte dental
	Dermatitis herpetiforme
	Disminución de la mineralización ósea (osteopenia/osteoporosis)
	Estomatitis y aftas recurrentes
	Fracturas de repetición
	Neuropatía
	Pérdida de peso, estancamiento ponderoestatural*, retraso puberal, amenorrea, irritabilidad y fatiga crónica

**Tabla 1.** Síntomas intestinales y extraintestinales. Se señalan los más frecuentes con un asterisco (\*).

## Diagnóstico

### Inicios en el diagnóstico de la EC - Criterios Interlaken y criterios de 1990

Los primeros criterios que se establecieron para el diagnóstico de la EC fueron propuestos por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por su acrónimo inglés), en el año 1969, y fueron denominados “criterios de Interlaken” (para la población pediátrica). Estos tenían como principal recurso diagnóstico la realización de múltiples biopsias en momentos diferentes del estudio de la enfermedad, para así demostrar el carácter permanente de la intolerancia al gluten. Con el tiempo, se hallaría un nuevo parámetro a valorar en la EC, los anticuerpos anti-gliadina (AAG), que obligaron a replantear dichos criterios y valorar una nueva herramienta diagnóstica. De esta forma, en el año 1990, se publicaron nuevos criterios que permitían esclarecer el diagnóstico con una única biopsia intestinal de lesiones características, clínica sugestiva de EC, elevación sérica de AAG y adecuada respuesta a una dieta exenta de gluten.

Durante estos años se halló otro marcador, más sensible y específico, los anticuerpos anti-endomisio (AAE). Estos, en presencia de atrofia en la biopsia, presentaban un valor predictivo

positivo similar a los criterios de Interlaken. Posteriormente, en 1997 se descubre el primer autoantígeno asociado a la enfermedad, la transglutaminasa tisular tipo 2, con sus correspondientes autoanticuerpos (ATG2) IgA e IgG circulantes. Tiempo después, se descubrió que los ATG2 y los AAE eran los mismos, pero detectados con técnicas diferentes (ELISA e inmunofluorescencia, respectivamente).

### Criterios ESPGHAN 2012

Los criterios de 1990 se aplicaron durante 20 años, hasta que se planteó su revisión. Así, el grupo de trabajo de la ESPGHAN renovó, en el año 2012, sus criterios, publicando la “*ESPGHAN guidelines for the diagnosis for coeliac disease in children and adolescents. An evidence-based approach*”. Se planteaba una nueva forma de diagnosticar a la población pediátrica de EC, sin necesidad de realizar una biopsia intestinal, en la que los pacientes tenían que cumplir los siguientes requisitos: presentar síntomas compatibles con EC (sobre todo clásicos); objetivarse elevación sérica de los anticuerpos ATG2  $\geq 10$  veces el valor de referencia (verificados con la presencia de AAE) y tener un haplotipo HLA compatible DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8 [2]. La ausencia de cualquiera de estas condiciones justificaba la necesidad de realizar una biopsia intestinal. Este enfoque sin biopsia no se plantea en adultos, en los cuales sigue siendo necesario su realización.

A continuación, se procede al análisis pormenorizado de cada uno de los criterios:

### ***Estudio serológico***

Se describen brevemente las características más relevantes de los anticuerpos ya mencionados:

- *Anticuerpos anti-gliadina (AAG) isotipos IgA e IgG.* Fueron los primeros en utilizarse. Son poco específicos, pero se siguen usando en niños < 18 meses, ya que pueden ser los primeros en positivizar. Es más fiable el isotipo IgA.
- *Anticuerpos anti-endomisio (AAE) isotipo IgA.* Se detectan mediante inmunofluorescencia (semicuantitativa y más subjetiva). Aunque su sensibilidad oscila entre el 80-90%, tienen una especificidad cercana al 100%. Se reservan para la confirmación diagnóstica en pacientes con títulos bajos de ATG2.
- *Anticuerpos anti-péptidos de gliadina deamidada (anti-DGP) isotipos IgG e IgA.* Fueron los últimos en hallarse y la diferencia con los AAG es que estos anticuerpos están dirigidos a péptidos que son resultado del deamidado de la gliadina por parte de

la transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2). Ambos isotipos tienen una sensibilidad del 80-95% y una especificidad del 80-90%.

- *Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 (ATG2) isotipos IgA e IgG.* Determinados por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (objetiva y cuantitativa). Presentan una sensibilidad > 95%, pero son un poco menos específicos que los AAE. Existen situaciones en las que la determinación de estos anticuerpos puede dar lugar a falsos negativos:
  - Pacientes con déficit selectivo de IgA (se puede aumentar la efectividad diagnóstica determinando los isotipos IgG de los otros anticuerpos).
  - Pacientes menores de 2 años.
  - Niños y adultos con lesión histológica sin atrofia.

### ***Estudio genético***

Tiene como objetivo determinar la presencia de los alelos que codifican los haplotipos HLA de mayor riesgo para la enfermedad: DQB1\*02 y DQA1\*05 (DQ2.5), y DQB1\*0302 (DQ8). Esta prueba presenta un alto valor predictivo negativo, permitiendo descartar EC con un 99% de probabilidad. No forma parte del abordaje diagnóstico inicial, pero tiene una serie de indicaciones [1]:

- Pacientes con clínica compatible pero serología negativa.
- Identificar pacientes de riesgo (EC potencial y/o antecedentes de familiares de primer grado afectados).
- Casos en los que se iniciara la DSG sin biopsia previa, en los que el paciente rechace la prueba de provocación, o no hubiera respuesta con la retirada del gluten.
- Población pediátrica asintomática que pertenezca a un grupo de riesgo clínico. Si la prueba es positiva, está indicada la serología y si esta también positiviza, se realiza una biopsia confirmatoria. En los casos en los que la prueba genética sea negativa, no se requieren más estudios.
- Diagnóstico diferencial de aquellos adultos con clínica compatible y un resultado de biopsia de bajo grado (infiltración de LIEs).

### ***Biopsia de intestino delgado***

Ante la presencia de clínica y serología sugestivas, la biopsia intestinal de confirmación asegura un diagnóstico correcto de EC. Para su realización es necesario que el paciente consuma gluten,

de manera que pueda objetivarse daño epitelial; por lo que, si este ha sido excluido de la dieta, debe reintroducirse de forma previa a la toma de muestras.

El hallazgo histológico específico, aunque no patognomónico, es la atrofia vellositaria grave con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales. La clasificación utilizada en la actualidad es la propuesta por Marsh, que contempla diferentes subtipos (0, 1, 2, 3a, 3b y 3c) en función del grado de afectación de la mucosa. Solo las lesiones M2 y M3 se consideran consistentes para el diagnóstico de celiaquía y solo el 10% de individuos con M1 tiene EC [2].

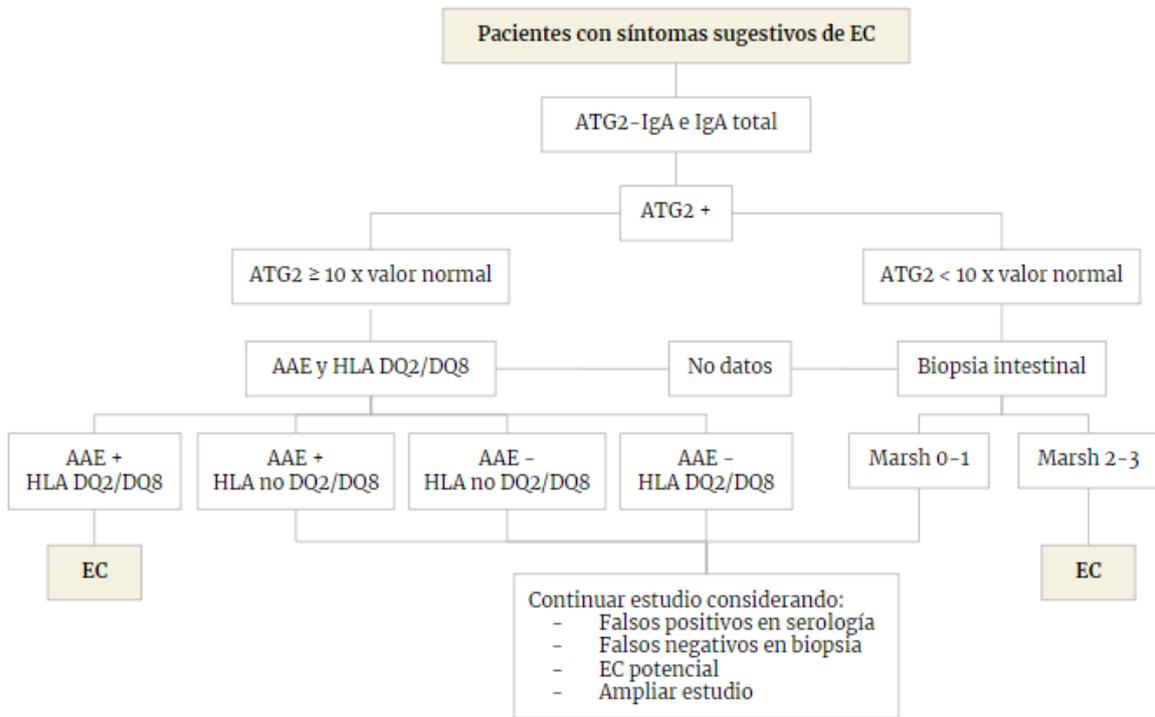
Debido al carácter parcheado de los cambios histológicos, es recomendable la toma de biopsias duodenales múltiples (mínimo una muestra de bulbo y cuatro de segunda porción duodenal) para garantizar el diagnóstico de EC [2].

### ***Prueba de provocación***

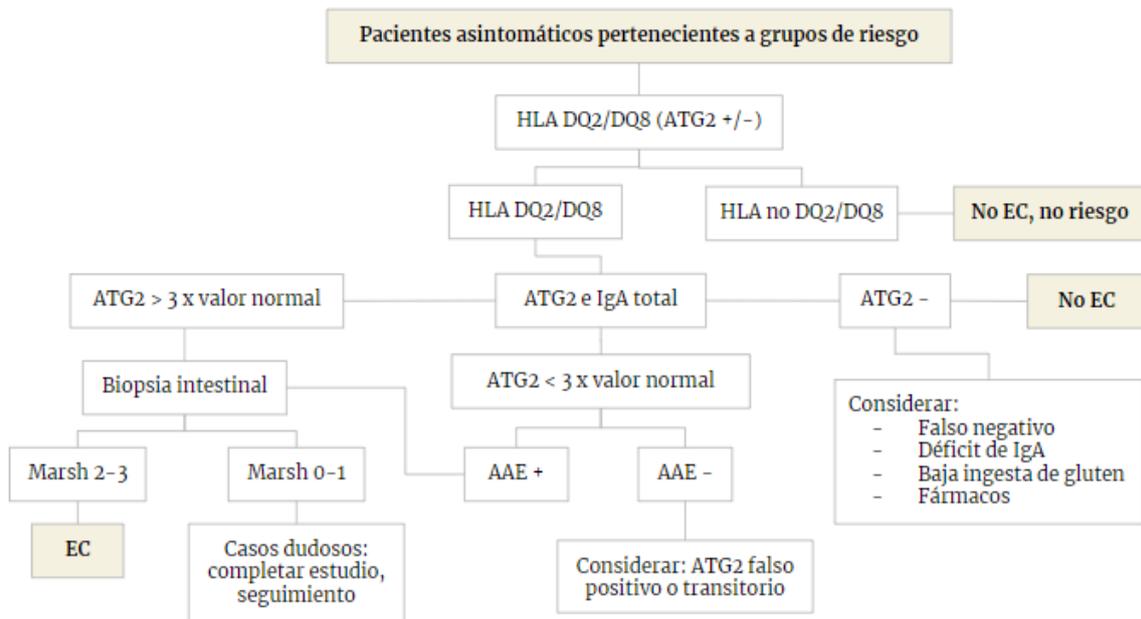
Solo está indicada en casos dudosos, como lesión histológica de bajo grado (Marsh 1), individuos que no presentan las variantes de riesgo HLA DQ2 y/o HLA DQ8, o marcadores serológicos negativos en el momento de la sospecha clínica. Si como resultado de la prueba se objetiva elevación de los autoanticuerpos junto con aparición de sintomatología evidente, se confirma el diagnóstico y no será necesario realizar una nueva biopsia intestinal [23].

Aunque existe cierta controversia respecto a la cantidad de gluten necesaria y la duración de la administración, se acepta la siguiente pauta: 10 g de gluten al día (equivalente a cuatro rebanadas de pan) durante al menos 2 semanas y, si el paciente lo tolera clínicamente, mantener el consumo durante 1 mes antes de realizar una serología y una biopsia intestinal [1].

Como resumen práctico, a continuación se incluyen unos algoritmos diagnósticos (figuras 1 y 2) en los que se diferencia la actitud a seguir en pacientes sintomáticos y en pacientes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo según las recomendaciones de la ESPGHAN 2012.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la ESPGHAN 2012 para pacientes sintomáticos.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de la ESPGHAN 2012 para pacientes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo.

## **Criterios ESPGHAN 2019**

Hasta la fecha, los criterios de la ESPGHAN 2012 permitieron omitir la biopsia intestinal en un subgrupo de pacientes determinados. Sin embargo, se plantearon cuestiones acerca de la rentabilidad diagnóstica, por lo que se revisaron algunos aspectos de las mismas, publicando así una nueva guía a finales del año 2019, la “*ESPGHAN guidelines for diagnosing coeliac disease 2019*”, cuyo nuevo algoritmo diagnóstico se refleja en la figura 3.

A continuación, se procede a explicar las principales diferencias respecto a la guía anterior y lo que la nueva evidencia aporta acerca de cada pilar del diagnóstico:

### ***Sobre el estudio genético***

En los últimos años, diferentes estudios han demostrado que la utilidad de esta prueba radica en su capacidad para descartar la enfermedad, no confirmarla cuando ya se han cumplido otros criterios diagnósticos. Por tanto, las nuevas guías recomiendan no realizar este estudio en aquellos pacientes que presenten lesiones histológicas sugerentes de atrofia vellositaria, o en los sujetos que tengan anticuerpos ATG2 elevados 10 veces los valores normales, junto a la positividad de AAE. Se ha visto que cuando se dan estas circunstancias clínicas, identificar el HLA del paciente no aumenta la precisión diagnóstica [24].

### ***Sobre la clínica***

Se ha comprobado que los síntomas clásicos (relacionados con la malabsorción) son los más específicos de EC, sobre todo el estancamiento ponderoestatural y la diarrea crónica. Para aquellos síntomas menos típicos (como la anemia ferropénica, patrón deposicional tipo síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico y defectos en el esmalte dental), aun siendo más inespecíficos, se les atribuye un riesgo aumentado de padecer EC.

### ***Sobre el estudio serológico***

En esta nueva versión de los criterios se sigue recomendando el uso de los anticuerpos ATG2 isotipo IgA como método de estudio serológico inicial, siempre que los niveles de IgA total sean normales [25]. No se recomienda la aproximación inicial con ninguno de los otros anticuerpos (independientemente de su isotipo) y solo resultan útiles como segundo paso en aquellos casos que presenten déficit selectivo de IgA.

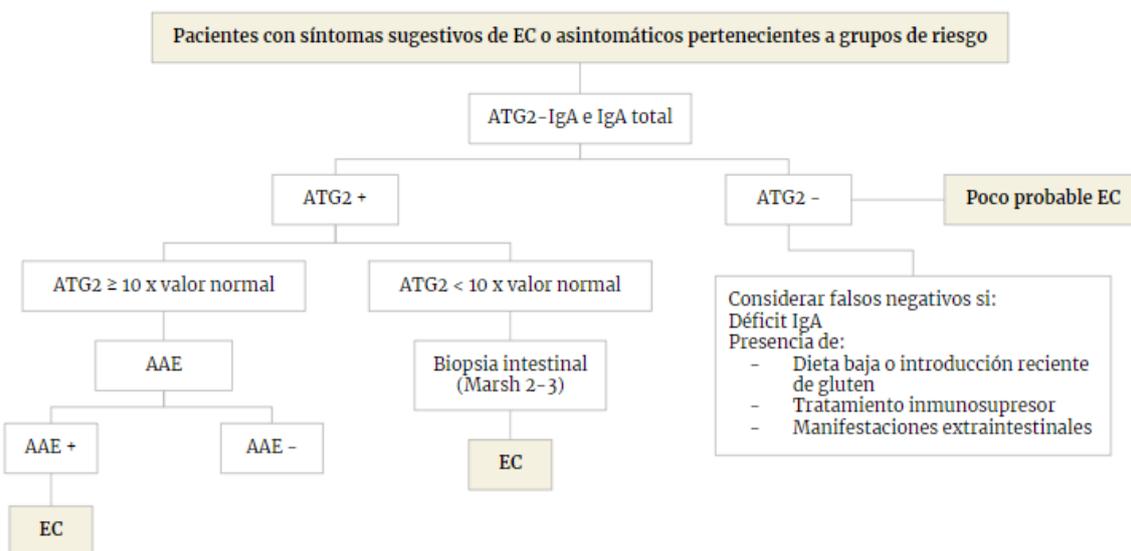
Un aspecto que ha permanecido constante es el valor de corte para los anticuerpos ATG2, que deben positivizar 10 veces los valores de referencia. Esto es debido a que, por encima de este punto de corte, el valor predictivo positivo (VPP) es  $> 95\%$  [26]. La medición, en un segundo

tiempo, de los AAE permite la confirmación diagnóstica de EC si son positivos, sin necesidad de biopsia.

Desde la guía de 2012, la medición de los diferentes anticuerpos en un paciente se debía realizar en la misma muestra de sangre, comenzando con los ATG2 y los AAE. Actualmente esto no está recomendado, y ahora la pauta propuesta consiste en medir los anticuerpos ATG2 junto con un recuento total de IgA en una primera muestra. Si el recuento de IgA es normal y los anticuerpos superan 10 veces el valor normal, se procede a comprobar si positivizan los AAE en una muestra posterior, lo que confirmaría la EC [25]. Una de las cuestiones que se tratan durante la nueva guía es la posibilidad de implementar este mismo algoritmo diagnóstico serológico en pacientes asintomáticos con la misma fiabilidad, a lo que la ESPGHAN responde, basándose en la evidencia de estudios recientes [27], que se puede implementar también en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el VPP de este abordaje es menor respecto a los pacientes sintomáticos, por lo que habría que individualizar cada caso y revalorar con los familiares la posibilidad de recurrir o no al diagnóstico con biopsia.

### ***Sobre la biopsia***

En relación a este apartado, la ESPGHAN no propone ningún cambio, manteniendo las características mencionadas en los criterios de la edición de 2012.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de la ESPGHAN 2019.

## **Tratamiento**

### Dieta sin gluten

Actualmente, la dieta exenta de gluten es el único tratamiento eficaz de la EC. Debe evitarse, de por vida, el consumo de cualquier alimento que haya sido elaborado con cereales que contienen gluten y sus derivados, ya sea como materia prima, como aditivo o como traza. Esto tiene un efecto inmediato sobre la clínica del paciente, mientras que la recuperación del daño de la mucosa intestinal puede ser más lenta [28].

Es fundamental cumplir esta dieta de forma estricta, ya que la ingestión de pequeñas cantidades de gluten puede ocasionar alteraciones importantes del estado nutricional. Para minimizar el riesgo de transgresión dietética se recomienda el consumo de alimentos frescos, lo menos procesados posible; y en caso de alimentos envasados, a granel o artesanales, leer o pedir el etiquetado. En esta línea, el Reglamento Europeo (UE) N° 828/2014 establece que aquellos productos etiquetados “sin gluten” pueden contener hasta 20 mg de gluten por kg de producto [28], lo que podría justificar la ausencia de mejoría clínica en aquellos pacientes que abusen de su consumo. Por otro lado, la espiga barrada es el símbolo internacional sin gluten y está regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS), de manera que las industrias interesadas en emplearlo en sus productos deben certificarse bajo el Sistema de Licencia Europeo (ELS). Ante la duda o falta de información, es preferible no consumir el producto. Asimismo, se aconseja acudir a asociaciones de celíacos, que asesoran a padres y pacientes para conseguir una gestión adecuada de la enfermedad.

Cabe resaltar, además, la importancia de una adecuada educación nutricional, de modo que el paciente reemplace los productos con gluten por opciones saludables con bajo contenido de azúcares y grasas saturadas (frecuentemente utilizados para mejorar el aspecto y sabor de los productos “sin gluten”). De ser posible, es mejor elaborar estos productos en casa. Asimismo, se debe insistir en el consumo de alimentos ricos en fibra, pues es frecuente la disminución de su aporte al eliminar el gluten de la dieta, causando, en muchos casos, estreñimiento [23].

Finalmente, hay que tener en cuenta que algunos medicamentos pueden contener gluten como excipiente, por lo que es necesario leer cuidadosamente los prospectos, donde aparece advertido, pues su declaración es obligatoria [28].

### Suplementos nutricionales

Una vez confirmada la EC, debe realizarse una valoración nutricional completa del paciente, pues es frecuente la presencia de carencias nutricionales en el momento del diagnóstico, siendo

a veces necesaria la reposición de hierro, calcio, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina D. Además, puede existir cierta predisposición a desarrollar déficits de minerales y vitaminas A, B, C y E, para lo que se suele emplear complejos multivitamínicos.

### Estrategias terapéuticas futuras

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el único tratamiento eficaz de la EC es y seguirá siendo una DSG estricta durante toda la vida; no obstante, esto puede tener implicaciones psicológicas y sociales para el paciente [23]. La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas alternativas se basa en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad. Algunas de las propuestas en investigación consisten en el desarrollo de harinas de trigo sin capacidad inmunogénica, enzimas capaces de inactivar los péptidos inmunogénicos del gluten en el tracto intestinal, agentes que secuestren el gluten en la luz intestinal, moduladores de la permeabilidad y/o presentación antigénica en la cascada inmunológica, y vacunas que permitan la tolerancia oral a la gliadina [23].

### Seguimiento del paciente celíaco

Es fundamental realizar un seguimiento médico periódico e indefinido de los pacientes para estudiar la evolución de los síntomas, controlar el crecimiento de los niños, asegurar el cumplimiento de la dieta sin gluten, y detectar de forma precoz la presencia de enfermedades asociadas y/o complicaciones. La frecuencia de los controles variará según el momento de la enfermedad; inicialmente se harán una vez al mes hasta la desaparición de los síntomas. Asimismo, se valorarán los títulos de autoanticuerpos, cuya normalización suele alcanzarse a los 6-12 meses tras el comienzo de la dieta exenta de gluten [23].

## **Hipótesis de trabajo y objetivos**

La constante evolución de los criterios diagnósticos de la EC desde sus inicios en 1969 hasta la actualidad ha permitido un claro progreso enfocado en simplificar cada vez más el procedimiento sin perder precisión y fiabilidad diagnóstica.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficiencia en la aplicación de los criterios propuestos por la ESPGHAN en 2012 mediante el cálculo del ahorro de biopsias duodenales en una muestra de pacientes determinada. Adicionalmente, se pretende realizar un análisis comparativo con la reciente actualización de 2019, tanto en aspectos de eficiencia como de rentabilidad diagnóstica.

## **Material y métodos**

El presente trabajo se define como un estudio epidemiológico retrospectivo cuya diana son todos los pacientes diagnosticados de EC por el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC) durante el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2018. Para ello, se ha realizado una revisión de las historias clínicas de los participantes, obteniendo una muestra con las siguientes características sociodemográficas: 65 pacientes (n = 65), 29 niños y 36 niñas, con edades comprendidas entre 1 y 15 años, siendo la media de 6,06 años.

### Criterios de inclusión

- Pacientes en edad pediátrica (< 15 años).
- Pacientes con diagnóstico de EC.

### Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados en otro país u hospital.
- Pacientes con pruebas diagnósticas pendientes en su estudio.

Una vez delimitada la muestra, se recogieron datos de: edad, sexo, antecedentes familiares de primer y segundo grado, clínica, síndromes asociados, serología, HLA y biopsia intestinal. Estos fueron introducidos en un primer momento en una tabla de Microsoft Excel y posteriormente procesados en el programa SPSS de International Business Machines (IBM) para el análisis estadístico de los mismos.

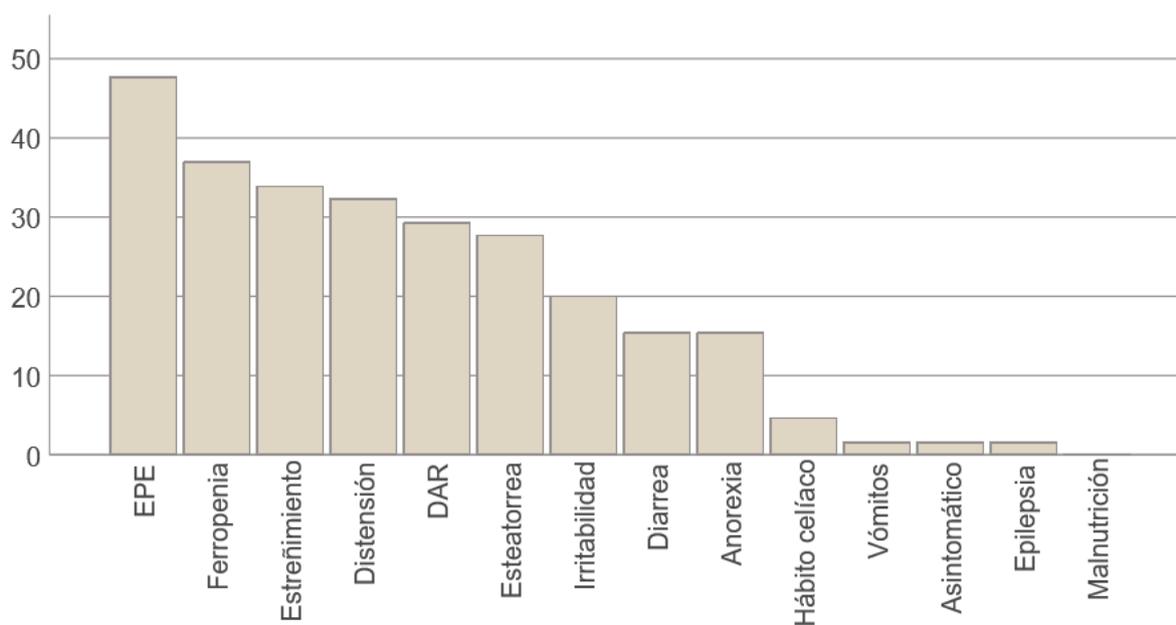
Atendiendo al objetivo de nuestro estudio, las principales variables analizadas fueron aquellas que conforman los pilares diagnósticos de la EC según la ESPGHAN 2012 (clínica, serología, HLA y biopsia intestinal). Por un lado, se ha definido como “sintomático” a todo paciente que presentara uno o varios de los siguientes hallazgos clínicos: anorexia, diarrea, esteatorrea, vómitos, estancamiento ponderoestatural, cambio de carácter (irritabilidad), distensión abdominal, malnutrición, hábito celíaco, estreñimiento, ferropenia (con o sin anemia), dolor abdominal recurrente y epilepsia. En cuanto a los anticuerpos, el punto de corte utilizado para considerar los ATG2 como criterio serológico fue  $\geq 10$  veces el valor de referencia de nuestro laboratorio (7 U/ml). Para los AAE solo se valoró su presencia, pudiendo hablar de positividad cuando estos se hallan en una dilución sérica de, al menos, 1/5. Respecto al HLA, se estudiaron los heterodímeros de riesgo descritos con anterioridad en este texto (DQ2/DQ8). Finalmente, se registró la realización o no de biopsia intestinal confirmatoria, clasificando los hallazgos histológicos según Marsh.

Adicionalmente, se recopilaron datos de coste monetario de las diferentes pruebas complementarias, extraídos tanto del Boletín Oficial de Canarias Nº 67 del miércoles 5 de abril de 2017 como de los servicios de Inmunología y Anatomía Patológica involucrados:

- Determinación de anticuerpos: 5,52 €
  - Anti-transglutaminasa tisular tipo 2 (ATG2), isotipo IgA: 3,40 €
  - Anti-endomisio (AAE), isotipo IgA: 2,12 €
- Determinación de HLA DQ2/DQ8: 35 €
- Realización de gastroscopia + biopsia y análisis: 232,12 € + 148 € = 380,12 €

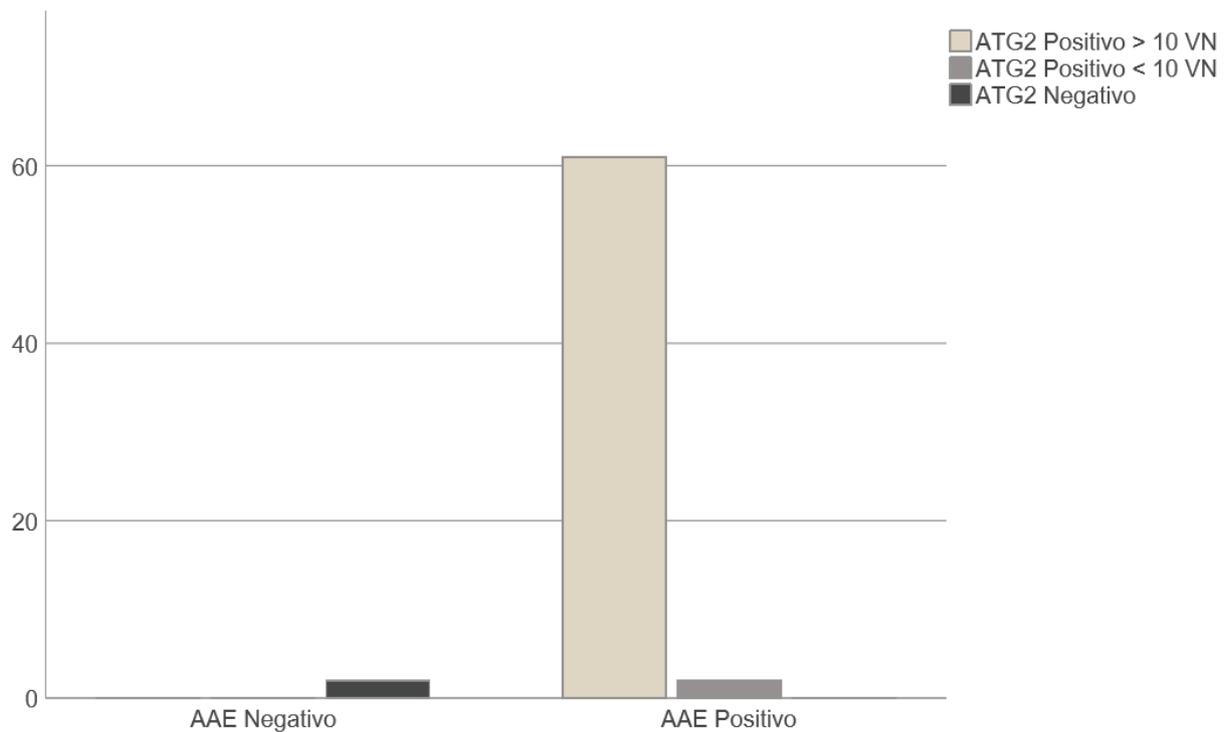
## Resultados

En cuanto a la clínica, las manifestaciones más comunes fueron: estancamiento ponderoestatural (EPE) (47,5%), ferropenia (36,9%), estreñimiento (33,8%), distensión abdominal (32,3%), dolor abdominal recurrente (DAR) (29,2%), esteatorrea (27,7%) e irritabilidad (20%). Cabe destacar que no hubo casos de malnutrición y solo se registró un paciente asintomático. Esta distribución se representa de manera más detallada en la figura 4.



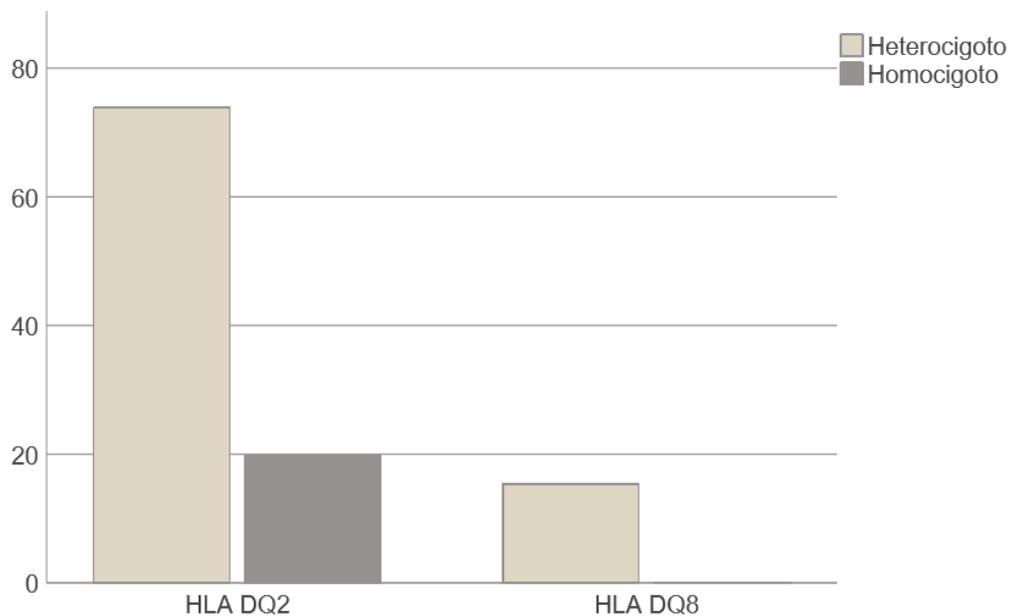
**Figura 4.** Manifestaciones clínicas por orden descendente de frecuencia.

Respecto a la determinación de anticuerpos, 61 pacientes (93,8%) presentaron niveles de ATG2 > 10 veces el valor de referencia, siendo todos ellos AAE positivos. De los 4 pacientes restantes (6,2%), 2 negativizaron y 2 resultaron ATG2 positivos, pero no en rango diagnóstico. Esto se refleja en la figura 5.



**Figura 5.** Relación entre la presencia de AAE y ATG2.

Por otro lado, el 100% de los pacientes que cumplían criterios serológicos contaba con un HLA compatible para la enfermedad. Concretamente, se encontró un 73,8% de heterocigosis y un 20% de homocigosis para DQ2, así como un 15,4% de heterocigosis y ausencia de homocigosis para DQ8, tal y como se muestra en la figura 6.



**Figura 6.** Distribución del HLA en los pacientes con criterios serológicos.

Con todo, se concluye que 61 pacientes cumplen los criterios clínicos, serológicos y genéticos de la ESPGHAN 2012 para la omisión de biopsia intestinal, lo que supone un ahorro de esta prueba del 93,8% respecto a los criterios de 1990. Además, en términos de coste económico, se estiman las siguientes cifras para la muestra analizada:

- Determinación serológica (ATG2 y AAE): 358,80 €
- Determinación HLA DQ2/DQ8: 2.275 €
- Biopsia intestinal: 1.520,48 € (ahorro de 23.187,32 € por omisión de la misma)

Aplicando los nuevos criterios de la ESPGHAN 2019 sobre esta muestra, se mantendría el porcentaje de biopsias ahorradas (93,8%) y se suprimiría el gasto correspondiente a la determinación del HLA, permitiendo un ahorro económico total de 25.462,32 €.

## **Discusión**

Tal y como hemos reflejado en los resultados, la aplicación de los criterios de la ESPGHAN 2012 supone una herramienta de gran capacidad diagnóstica, ya que nos permite mantener una aproximación certera sin biopsia respecto a las recomendaciones anteriores. En los últimos años se ha tratado de seguir una nueva dirección enfocada a mejorar la eficiencia de estos criterios conservando su eficacia. Por ello, es necesario reflexionar qué evidencia nos aporta la experiencia recogida hasta el momento con este método, para así poder entender por qué nace la nueva propuesta de 2019.

En nuestro estudio hemos podido comprobar cómo la aproximación diagnóstica inicial, con los anticuerpos ATG2 (junto al valor total de IgA) y, posteriormente, los AAE, concluía con la determinación del HLA para así confirmar la EC. Sin embargo, es llamativo el hecho de que en todos los casos en los que los pacientes cumplían los criterios serológicos del 2012, siempre resultaban tener HLA compatible para la enfermedad, por lo que cabría pensar si es posible que un paciente celíaco con dichos valores de corte serológicos puede ser portador de un HLA no compatible para la enfermedad.

Para ello, Werkstetter et al. [24] realizó un estudio prospectivo y multicéntrico, en el que se estudiaron 645 pacientes diagnosticados de EC ( $\leq 18$  años) con biopsia confirmada, de los cuales 399 cumplían los criterios diagnósticos de la ESPGHAN 2012 para omitir dicho abordaje. Se encontraron dos casos de HLA no compatible en presencia de criterios serológicos de 2012; sin embargo, al repetir la prueba en una nueva determinación, esos mismos pacientes resultaron tener HLA compatible, por lo que se trataba de falsos negativos. Con este hecho, el estudio confirmó que el 100% de los pacientes con dichos valores de corte de anticuerpos

presentan genética compatible, y que, por tanto, su determinación no aumenta la precisión diagnóstica.

Atendiendo a este hecho, la eficiencia de los nuevos criterios del 2019 se avala no solo por la aproximación diagnóstica sin biopsia, que se mantiene, sino también por la recomendación de omitir la prueba genética en este subgrupo de pacientes, reservando su uso en aquellos casos en los que se pretenda descartar la enfermedad.

Además, queda reflejada en este estudio la importancia de conocer el coste de cada prueba, pues la diferencia del gasto sanitario para llegar al diagnóstico de EC es considerable cuando se aplican las nuevas recomendaciones, pudiendo confiar en el criterio serológico como pilar fundamental en las condiciones adecuadas.

## **Conclusiones**

Es un hecho que los criterios de 2012 demuestran ser eficaces para diagnóstico de la EC, pero si tenemos en cuenta aspectos de rentabilidad y eficiencia, la actualización de 2019 muestra una clara superioridad. A pesar de que nuestro estudio no cuenta con los datos necesarios para aportar evidencia científica en este ámbito, sí permite justificar el planteamiento de las nuevas recomendaciones.

La tendencia se inclina cada vez más hacia la simplificación del diagnóstico sin perder precisión durante el proceso, reduciendo el intervalo de tiempo debut-diagnóstico, la invasividad del abordaje y el coste sanitario mediante la omisión de pruebas innecesarias en casos seleccionados.

En cualquier caso, la EC ha cobrado importancia desde hace relativamente poco tiempo, y debido a las diversas manifestaciones de la enfermedad y la complejidad de su fisiopatología, de la que aún quedan aspectos por esclarecer, es de esperar que la futura investigación en este campo pueda facilitar el manejo de aquellos pacientes con presentaciones más atípicas.

## **¿Qué hemos aprendido durante este TFG?**

- Adquisición de conocimientos en profundidad sobre la EC.
- Identificación de fuentes fiables de información y contraste de esta.
- Empleo del SAP para la recolección y manejo de datos necesarios para la elaboración del estudio estadístico.
- Empleo del SPSS de International Business Machines (IBM) como herramienta de procesamiento de los datos obtenidos.

## Bibliografía

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
2. Husby S, 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.
3. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:121-6.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
5. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:109.
6. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol.* 2014;180:76-85.
7. Myléus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarström ML, Persson LÅ, Stenlund H, et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012;12:194.
8. Olén O, Bihagen E, Rasmussen F, Ludvigsson JF. Socioeconomic position and education in patients with coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2012;44:471.
9. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter study on season of birth and celiac disease: evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *J Pediatr.* 2013;162:501-4.
10. Namatovu F, Strandh M, Ivarsson A, Nilsson K. Effect of childhood coeliac disease on ninth grade school performance: evidence from a population-based study. *Arch Dis Child.* 2018;103:143-8.

11. Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr.* 2014;17:823-6.
12. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:507-13.
13. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371:1295-303.
14. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:966-71.
15. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:843-51.
16. Medrano LM, Dema B, López-Larios A, Maluenda C, Bodas A, López-Palacios N, et al. HLA and celiac disease susceptibility: new genetic factors bring open questions about the HLA influence and gene-dosage effects. *PLoS One.* 2012;7:e48403.
17. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2012;34:567-80.
18. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3:150-62.
19. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, Stammaes J, Morrissey M, Lee JH, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med.* 2012;18:441-5.
20. Londei M, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Quarantino S, Maiuri L. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol Immunol.* 2005;42:913-8.
21. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest.* 2010;120:2131-43.

22. Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in celiac disease. *J Exp Med*. 2006;203:1343-55.
23. Polanco Allué I, editora. *Enfermedad celíaca: presente y futuro*. Madrid: Ergón; 2013.
24. 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.
25. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:141-56.
26. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2012;18:4399-403.
27. Paul SP, Sandhu BK, Spray CH, Basude D, Ramani P. Evidence supporting serology-based pathway for diagnosing celiac disease in asymptomatic children from high-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:641-4.
28. Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE) [actualizado 2018; citado 27 abril 2020]. Disponible en: <http://www.celiacos.org>