

Cribado poblacional para la enfermedad celíaca: ¿ya está justificado?

MARÍA ESTEVE COMAS Y MERITXELL MARINÉ GUILLEM

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

La enfermedad celíaca (EC) es un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada prevalencia¹, y a la morbilidad y las complicaciones a corto y largo plazo que puede acarrear la falta de diagnóstico o un control inadecuado.

La imagen del iceberg celíaco ilustra con total realismo no sólo la dificultad intrínseca de la identificación de los pacientes celíacos (entendido como los que tienen atrofia vellositaria), sino también de los pacientes con sensibilidad al gluten que incluye todo el espectro de la lesión, incluida la enteritis linfocítica. Con los criterios actuales, todos ellos deberían seguir una dieta sin gluten (DSG) durante toda la vida.

Actualmente se sabe que los síntomas relacionados con la reacción inmunológica al gluten no tienen una relación exclusiva y directa con la gravedad de la lesión histológica². Por tanto, es necesario identificar a todas las personas con sensibilidad al gluten, porque la exclusión del gluten de la dieta restablece la percepción de salud en los pacientes sintomáticos³. En cambio no hay suficiente información en este momento que permita saber si todos los pacientes con enteropatía sensible al gluten (ESG) tienen el mismo riesgo de tener complicaciones como neoplasias, enfermedades autoinmunitarias o osteoporosis. Los datos disponibles en este sentido proceden de estudios realizados hace años en pacientes con

formas “típicas” de la enfermedad, es decir, enfermedad generalmente muy sintomática e histológicamente grave (atrofia completa)^{4,5}.

Argumentos a favor y en contra del cribado poblacional

A priori, los beneficios del cribado poblacional de la EC parecen obvios, ya que se trata de una enfermedad frecuente, infradiagnosticada y para la que hay métodos diagnósticos no invasivos que permiten, al menos, identificar a una gran parte de la población con riesgo de tener la enfermedad^{2,6,7}. Sin embargo, la utilización de métodos diagnósticos aplicados a grupos de riesgo o a la población general permiten identificar a un buen número de pacientes totalmente asintomáticos, cuya adherencia a la DSG se ha cuestionado mucho⁸.

Los principios de Wilson y Jungner, publicados en 1968 por la Organización Mundial de la Salud⁹, se han utilizado como guía para intentar discernir si el cribado poblacional está o no justificado en la EC (tabla 1). A continuación, se revisan algunas de las evidencias existentes en favor o en contra de la identificación sistemática de casos.

Prevalencia de la enfermedad celíaca y complicaciones asociadas

La EC es una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental, con una prevalencia aproximada que se sitúa generalmente entre 1:100 y 1:250¹. Las razones de esta variación pueden ser diversas. A parte de las diferencias geográficas asociadas a variaciones genéticas y/o ambientales, dependen también en gran parte del método diagnóstico utilizado (tipo de marcador serológico, estudio genético para delimitar la población de riesgo y confirmación histológica). Puede depender también de si la población incluida se encuentra en edad adulta o pediátrica. Éste es un hecho escasamente comentado en la bibliografía, pero dado que no se conoce con exactitud la historia natural de la enfermedad, podrían haber variaciones en la prevalencia en función de la edad de los individuos incluidos. En este sentido, la mayor parte de estudios incluyen de forma exclusiva pobla-

Puntos clave

- La enfermedad celíaca tiene una alta prevalencia en nuestro medio (1:100 a 1:250).
- La serología tiene sensibilidad y especificidad cercanas al 95% en pacientes con atrofia y es útil para identificar a candidatos para la biopsia intestinal.
- El principal inconveniente del cribado poblacional es la falta de aceptación de la dieta sin gluten en pacientes asintomáticos. Sin embargo, es obligado el cribado en grupos de riesgo.
- Desconocemos todavía si el cribado poblacional es coste-eficaz.

ción adulta o población pediátrica, y los estudios que abarcan todas las edades de la población no han realizado un ajuste a su distribución piramidal, lo que implica que haya sesgos de inclusión que impiden saber si la prevalencia varía con la edad de los individuos evaluados. En este sentido, se está realizando un estudio en nuestro medio, con inclusión ajustada a la pirámide de población por edad y sexo, que dará respuesta a esta cuestión.

La morbilidad relacionada con la EC no diagnosticada es considerable. La forma clásica de la enfermedad es actualmente poco frecuente y, en cambio, es cada vez más frecuente que se diagnostiquen individuos en el contexto de evaluación de grupos de riesgo, que refieren síntomas inespecíficos (distensión, flatulencia, astenia) de años de evolución^{10,11}. Además, los individuos que los presentan han aceptado como "normal" un estado crónico de enfermedad, lo que dificulta aún más el diagnóstico. En este sentido, la evaluación sistemática de la población permitiría identificar a estos pacientes con enfermedad silenciada, que no silenciosa.

Otro argumento utilizado para recomendar la evaluación sistemática de la población ha sido la prevención de complicaciones, sobre todo la osteoporosis, y el exceso de mortalidad respecto a la población de referencia, sobre todo debido a linfoma u otras neoplasias. La pérdida de la densidad mineral ósea es una complicación bien conocida de la EC, que revierte con la DSG¹². Además, la pérdida de la masa ósea se observa también en formas histológicamente leves de la enfermedad². En cambio, no hay acuerdo respecto a si esta pérdida de masa ósea comporta un incremento del riesgo de fracturas^{13,14}, aunque parece lógico que esto sea probablemente así¹². Diversos estudios han demostrado un incremento de mortalidad en pacientes con EC generalmente debida a neoplasias¹⁵. Pero este incremento de la mortalidad se detecta en pacientes que no muestran adherencia a la DSG y no se observa en pacientes poco sintomáticos o con formas leves de la enfermedad. La relación entre el linfoma de células T pri-

mariamente intestinal (EATL) y la EC no tratada está bien establecida¹⁶. Sin embargo, la relación entre linfoma de cualquier localización y EC sigue siendo controvertida^{17,18}, y el riesgo de presentar linfoma no parece estar incrementado en pacientes con enfermedad silenciosa¹⁸.

El cribado poblacional beneficia, por tanto, a los pacientes sintomáticos, independientemente de la gravedad de la lesión histológica, y que no han sido identificados por sus manifestaciones clínicas inespecíficas. Sin embargo, probablemente no influya en la supervivencia global de todos pacientes con EC, aunque ésta es una eventualidad que aún debe confirmarse^{15,19}.

Tratamiento de la enfermedad celíaca y adherencia a la dieta sin gluten

El único tratamiento disponible en este momento es la DSG estricta, y la mayor parte de evidencias indican que ésta debe mantenerse durante toda la vida²⁰. La incorporación de esta dieta exige en ocasiones restricciones importantes en la vida social del paciente, puesto que la gastronomía forma parte importante de la vida de relación y pocos restaurantes han incorporado la infraestructura que requiere garantizar una DSG. Además, la adherencia estricta comporta, en ocasiones, dificultades económicas, dado que el precio de los alimentos sin gluten puede llegar a ser 4 veces superior. Es por todo ello que algunos autores se han mostrado contrarios a la evaluación sistemática de grupos de población, puesto que muchos individuos detectados en programas de cribado mediante serología no aceptan la posterior confirmación histológica, y de los que la aceptan, pocos muestran una buena adherencia a la DSG^{8,21}. Sin embargo, otros autores han observado una experiencia distinta con un buen grado de aceptación y segui-

Tabla 1. Principios de Wilson y Jungner para la detección temprana de una enfermedad

Principios	Enfermedad celíaca
La enfermedad debe constituir un importante problema sanitario	Sí
Disponibilidad de un tratamiento aceptado para la enfermedad	Sí
Facilidades para el diagnóstico y el tratamiento	Sí
Existencia de una fase temprana o latente identificable	Sí
Existencia de una prueba diagnóstica adecuada para el reconocimiento de la enfermedad	Sí
Existencia de una prueba diagnóstica aceptable para la población	Sí
Buen conocimiento de la historia natural de la enfermedad, incluida la evolución desde formas latentes a formas clínicas e histológicamente evidentes	No
Acuerdo consensuado de a quién hay que tratar como paciente	No
El cribado debe ser coste-efectivo	?
La identificación de pacientes debe ser un proceso continuo	?

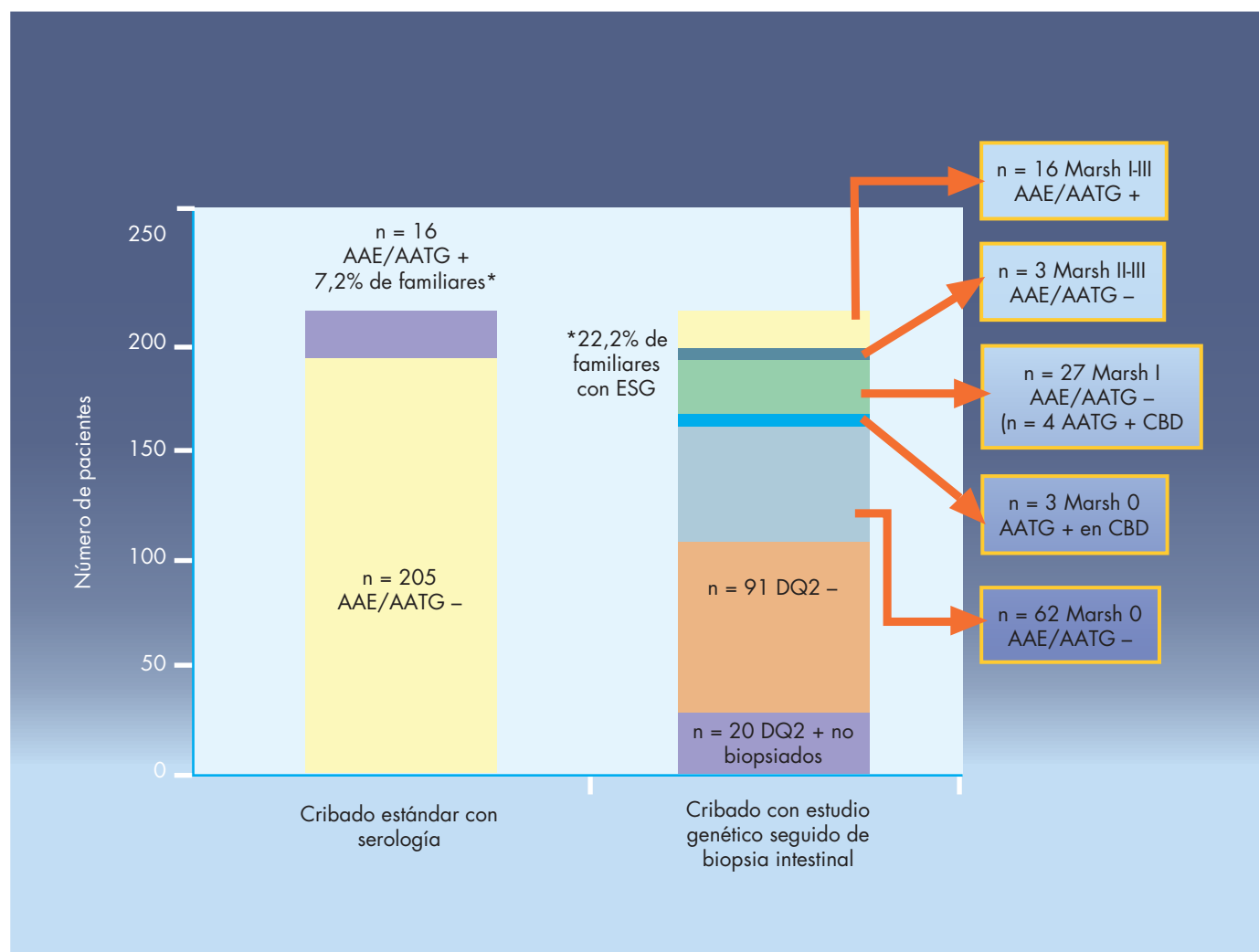


Figura 1. Utilidad del estudio genético (HLA-DQ2) seguido de biopsia intestinal en los casos positivos en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celíaca. La evaluación de 221 familiares de 82 casos índice DQ2+ permite identificar a un 22,2% de pacientes con enteropatía sensible al gluten (ESG) frente a un 7,2% identificados por serología². AAE: anticuerpos antiendomisio; AATG: anticuerpos anti-transglutaminasa; CBD: cultivo de biopsia duodenal. * $p < 0,0001$. Test de McNemar.

miento del programa, incluso de pacientes celíacos totalmente asintomáticos²². En un estudio realizado por nuestro grupo, en el que se incluyó a 1.868 individuos evaluados en un servicio de Salud Laboral (UEGW Congress Paris 2007), obtuvimos una aceptación de la biopsia en el 81% de pacientes con serología positiva, y de los pacientes con ESG confirmada histológicamente (grados I a III de la clasificación de Marsh), el 60% mantuvo una DSG con un seguimiento superior a un año, teniendo en cuenta que sólo se recomendó DSG a los pacientes con enteritis linfocítica sintomática y a todos los pacientes con atrofia. En todos los casos se obtuvo una respuesta clínica, serológica y/o histológica completa o parcial.

Métodos de diagnóstico

Diversos estudios han demostrado que las pruebas serológicas disponibles comercialmente son útiles para identificar a los pacientes con clínica indicativa, candidatos a realizar biopsia intestinal. Los anticuerpos antigliadina utilizados hace años

han quedado obsoletos por su baja sensibilidad y especificidad, y actualmente pueden utilizarse indistintamente los anticuerpos antiendomisio (AAE) o anticuerpos antitransglutaminasa (AATG), con valores de sensibilidad y especificidad para las formas histológicamente graves (atrofia) cercanas al 95%⁶. Sin embargo, la sensibilidad de los métodos serológicos de diagnóstico disminuye notablemente en las formas leves de la enfermedad, sobre todo en los pacientes con enteritis linfocítica. En esta situación, la sensibilidad oscila entre el 15 y el 30%^{2,6}. Un estudio reciente demuestra la importancia del diagnóstico de todo el espectro de la ESG, ya que los pacientes con enteritis linfocítica pueden estar tan sintomáticos como los pacientes con atrofia y se benefician de igual modo de la DSG^{2,3}. En este sentido, la determinación del genotipo HLA-DQ2, seguido de biopsia duodenal en los casos positivos, permite identificar a todos los pacientes con ESG de determinados grupos de riesgo, como son los familiares de primer grado (fig. 1). La utilidad de esta estrategia diagnóstica debe confirmarse en otros grupos de riesgo, como en la diabetes mellitus de tipo 1, las enfermedades autoinmunitarias y

en pacientes con síntomas de riesgo, como anemia, hipertransaminasemia, etc. La rentabilidad diagnóstica será probablemente variable según los distintos grupos de riesgo y está pendiente de determinar. En cualquier caso, esta estrategia diagnóstica sólo puede aplicarse a grupos de riesgo y no a toda la población general, ya que un 20% de ésta, sin evidencia de celiaquía, es HLA-DQ2 positivo, y lógicamente no es aceptable someter a biopsia intestinal a un 20% de la población general²³.

Historia natural de la enfermedad celíaca

La EC es una enteropatía autoinmunitaria inducida por la exposición al gluten, que se mantiene durante toda la vida, lo que exige una exclusión permanente y estricta del gluten de la dieta. Múltiples estudios demuestran que los pacientes que no tienen una buena adherencia a la dieta presentan un porcentaje mayor de complicaciones. Sin embargo, algunas evidencias recientes demuestran que hasta en un 20% de los casos puede producirse una regresión de la lesión, a pesar de mantener una ingesta normal de gluten²⁴. Pero esta evolución hacia la latencia puede ser una situación inestable con reaparición de la lesión al cabo de meses o años. Por otra parte, diversos estudios longitudinales demuestran que también puede producirse una progresión de lesiones desde enteritis linfocítica a atrofia, aunque ésta es una situación que se produce en un porcentaje pequeño de casos²⁵. Así, la mayor parte de pacientes con enteritis linfocítica se mantienen en esta situación durante años, representando la forma más frecuente de ESG en la edad adulta². Por tanto, los pacientes que en algún momento de su vida presentan criterios clínicos, histológicos y/o serológicos de ESG y deciden por diversas razones no seguir una DSG (p. ej., enteritis linfocítica no sintomática), deberían seguir un control estricto para detectar una progresión eventual de la lesión o la aparición de complicaciones relacionadas con ésta.

Coste-efectividad del cribado poblacional

El impacto económico y social de la EC no se conoce con exactitud. En un estudio realizado en los Países Bajos, que está pendiente de publicarse, se determinó que los costes nominales de sólo 5 de las posibles complicaciones de la EC no detectada ascendían a 9 millones de euros/año. Esta estimación puede estar infravalorada o sobrevalorada, debido a que, por una parte, no se han contemplado todas las complicaciones posibles y, por otra, las complicaciones de los pacientes asintomáticos o con lesiones histológicamente leves no se conoce con exactitud²⁶. Un estudio publicado recientemente, en el que se utiliza un modelo de Markov, concluye que el cribado poblacional mediante serología es coste-efectivo en poblaciones con relativamente alto riesgo (1:200) y en individuos pertenecientes a grupos de riesgo (familiares de primer grado, diabetes mellitus de tipo 1, etc.). Estos modelos teóricos son lógicamente aplicables siempre que se cumplan las asunciones teóricas sobre los que se sustentan (tasa de mortalidad estan-

darizada [TME] 1,5, teniendo en cuenta que en los pacientes que se adhieren a la DSG es de 1,1 y que en los estudios que evalúan mortalidad y EC la TME oscila entre 1,3 y 5,8)²⁷.

En conclusión, el cribado de la EC debería realizarse en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo mediante el uso de serología. En familiares de primer grado es altamente recomendable la determinación de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 (dependiendo del haplotipo del caso índice) y biopsia intestinal en los familiares positivos. La utilidad del cribado de la población general sigue siendo controvertida. Para dar respuesta a la cuestión que se plantea, es necesario realizar programas de cribado en poblaciones bien delimitadas y evaluar de forma prospectiva los costes, los beneficios y las consecuencias de la detección de EC en comparación con una población control.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57-67.
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55:1739-45.
- Rosinach M, Fernández-Bañares F, Esteve M, Alsina M, Farré C, Casalots J, et al. Lymphocytic enteritis (lesion type Marsh I): Response to gluten-free diet (GFD). *Gastroenterology*. 2006;130(4 Suppl 2):A662.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:356-61.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128:S79-86.
- Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005;128:S25-S32.
- Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for coeliac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S38-S46.
- Fabiani E, Taccari LM, Ratsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected coeliac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr*. 2000;136:841-3.
- Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968.
- Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:126-31.
- Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhisling RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:19-27.
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff M. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124:795-841.
- Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with celiac disease: a population based survey. *Gut*. 2003;52:518-22.
- Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:273-85.
- Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloojee N, Garrity C, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S109-20.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S79-86.
- Farre C, Domingo-Domenech E, Font R, Marques T, Fernandez de Sevilla A, Alvaro T, et al. Celiac disease and lymphoma risk: a multicentric case-control study in Spain. *Dig Dis Sci*. 2004;49:408-12.
- Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:187-94.
- Goddard CJR, Gillett HR. Complications of celiac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006;82:705-12.

20. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S121-7.
21. Shamir R, Yehezkely-Schildkraut V, Hartman C, Eliakim R. Population screening for celiac disease: follow up of patients identified by positive serology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:532-5.
22. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child*. 2004;89:512-5.
23. Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: Who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S33-7.
24. Lahdeaho ML, Kaukinen K, Collin P, Ruuska T, Partanen J, Haapala AM, et al. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:44-8.
25. Matsiak-Budnik T, Malamut G, Patey-Mariaud de Serre N, Grosdidier E, Segnier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 celiac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut*. 2007;56:1379-86.
26. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Celiac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Gastroenterol*. 2005;19:441-52.
27. Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Med Decis Making*. 2006;26:282-93.