

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Enfermedad celiaca: se desvanece la posibilidad de realizar prevención primaria

Molina Arias M¹, Ortega Páez E²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: primary prevention; celiac disease.

Palabras clave en español: prevención primaria; enfermedad celiaca.

Fecha de recepción: 3 de octubre de 2014 • **Fecha de aceptación:** 16 de octubre de 2014

Fecha de publicación del artículo: 29 de octubre de 2014

Evid Pediatr.2014;10:68.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ortega Páez E. Enfermedad celiaca: se desvanece la posibilidad de realizar prevención primaria. Evid Pediatr. 2014;10:68.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:68>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Enfermedad celiaca: se desvanece la posibilidad de realizar prevención primaria

Molina Arias M¹, Ortega Páez E²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Referencia bibliográfica: Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304-15.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre los cuatro y los seis meses de edad no reduce el riesgo de enfermedad celiaca a los tres años de edad en niños de riesgo elevado.

Comentario de los revisores: carecemos de base sólida para dar recomendaciones sobre la edad de introducción del gluten, aunque parece razonable no adelantarla antes del cuarto mes ni retrasarla después del sexto. Siempre que sea posible, es aconsejable mantener la lactancia materna.

Palabras clave: prevención primaria; enfermedad celiaca.

Coeliac disease: the possibility of primary prevention vanishes

Abstract

Authors' conclusions: the introduction of small quantities of gluten between fourth and sixth months of age doesn't reduce the risk of celiac disease at three years of age.

Reviewers' commentary: there is a lack of solid evidence to give recommendations about the age of gluten introduction, although it seems reasonable not to introduce it before the fourth month and not to delay it after the sixth month of age. Whenever possible it should be desirable to maintain breastfeeding.

Palabras clave: primary prevention; celiac disease.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar la posible prevención primaria de la enfermedad celiaca (EC) mediante la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre el cuarto y el sexto mes de vida en pacientes genéticamente predispuestos, preferiblemente mientras toman a la vez lactancia materna.

Diseño: ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), doble ciego, multicéntrico.

Emplazamiento: hospitales terciarios de Croacia, Alemania, Hungría, Israel, Italia, Holanda, Polonia y España desde el 26 de mayo de 2007 hasta el 10 de septiembre de 2013.

Población de estudio: niños menores de tres meses, reclutados en las asociaciones de celíacos de los países participantes, con presencia de HLA-DQ2, HLA-DQ8 o HLA-DQB1*02 heterodímero y al menos uno de los familiares de primer grado afecto de EC. Se excluyeron los nacidos <36 semanas y peso menor de 2000 g, afectados de síndrome Down y síndrome de Turner.

Intervención: se aleatorizaron mediante bloques por país participante 963 niños de 0 a 3 meses, se excluyeron 19. Participaron 475 en el grupo de intervención (GI), que recibieron diariamente 100 mg de gluten activo inmunológicamente, y 469 en el grupo control (GC), que recibieron 2 g de lactosa como placebo, desde las 16 semanas de vida y durante 8 semanas. Se monitorizaron ambos grupos mediante antropometría mensual los seis primeros meses y luego cada

tres meses, síntomas sugestivos de enfermedad celiaca y diario dietético por medio de cuestionarios estandarizados a los padres de forma mensual, y anticuerpos antigliadina (AGA) y antitransglutaminasa (TGT) al menos siete veces hasta los tres años de edad y luego anualmente. Hubo un 14,9% de pérdidas en total (7,3% GI y 7,6% GC).

Medición del resultado: el resultado primario fue la frecuencia de enfermedad celiaca a los tres años de edad, diagnosticada por biopsia de intestino delgado de acuerdo con los criterios de la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) de 1990. Resultados secundarios fueron la presencia de síntomas y la respuesta inmunitaria al gluten determinada por la elevación en suero AGA y TGT. Se realizaron estimaciones de incidencia acumuladas con curvas de supervivencias de Kaplan-Meier y test de log-rank para las comparaciones. Se calculó la razón de riesgo (*hazard ratio*) entre el GI y el GC mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados principales: la mediana de edad al diagnóstico fue 2,8 años (intervalo 1,1 a 5,6). La incidencia acumulada de EC a los tres años fue del 5,9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 3,7 a 8,1) en el GI y de 4,5% (IC 95: 2,5 a 6,5) en el GC ($p = 0,47$) y una *hazard ratio* (HR): 1,23 (IC 95: 0,79 a 1,91). El sexo mostró ser una variable de interacción, ya que se encontraron diferencias significativas en las niñas (HR: 1,99; IC 95: 1,09 a 3,65) y no en los niños (HR: 0,62; IC 95: 0,31 a 1,24). La enfermedad se desarrolló más precozmente y fue más frecuente en los homocigotos para el HLA-DQ2 (incidencia acumulada del 14,9% a los tres años, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en cada país, antecedentes de padre o madre celíacos, duración de la lactancia ni vacunación frente al rotavirus. Los resultados por protocolo no arrojaron diferencias significativas respecto a los de intención de tratamiento.

Conclusión: la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre los cuatro y seis meses de edad no reduce el riesgo de enfermedad celiaca a los tres años de edad en niños de riesgo elevado.

Conflicto de intereses: algunos de los autores declaran conflictos de intereses.

Fuente de financiación: fundaciones e institutos de salud de los países participantes, empresas privadas, así como la Comisión Europea.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la prevalencia de la EC en Europa se estima en el 0,5-1% de la población, lo que supone una gran carga de enfermedad¹. Durante la llamada epidemia sueca² de los años 80, se observó un aumento de la incidencia de EC precedido por la recomendación de retrasar la introducción del gluten después de los seis meses de edad y por un aumento

del contenido de gluten de ciertos alimentos. La incidencia volvió a disminuir tras revertir estos dos factores. Estos y otros datos sugerían que una introducción precoz y gradual del gluten, a ser posible mientras tomaban la lactancia materna³, podía tener un efecto protector, con la oportunidad de realizar prevención primaria de la enfermedad⁴. La confirmación de estos datos observacionales justifica la realización de este ensayo clínico.

Validez o rigor científico: el ensayo es de buena calidad metodológica. Se definen con claridad la población de estudio, la intervención y el resultado de interés. La aleatorización se hizo de forma adecuada. Investigadores y participantes se mantuvieron ciegos a la intervención. Los dos grupos, GC y GI, fueron similares, a excepción de una mayor frecuencia de homocigotos para HLA-DQ2 en el GI. El seguimiento fue completo, con unas pérdidas del 15%, aparentemente no relacionadas con la intervención. El análisis se realizó mediante intención de tratamiento y se realizó estudio multivariado para detectar el efecto de posibles variables de confusión y modificadoras de efecto.

Importancia clínica: la incidencia acumulada de enfermedad celiaca a los tres años de edad fue del 5,9% en el GI y del 4,5% en el GC ($p = 0,47$). Esta ausencia de diferencia entre los dos grupos contrasta con estudios previos como el realizado en Noruega en 2013⁵, en el que se observó un efecto protector de la introducción precoz de gluten, con una *odds ratio* (OR) ajustada de 1,27 (IC 95: 1,01 a 1,65). Sin embargo, hay que tener en cuenta la escasa magnitud de la medida de asociación observada, dado que se trata de un estudio de cohortes.

Es llamativa la ausencia del efecto protector de la lactancia materna, referido de forma repetida en estudios observacionales previos, y que se constata en un metanálisis³ de seis estudios de casos y controles en los que la lactancia materna mostró un efecto protector con una OR de 0,48 (IC 95: 0,4 a 0,59).

Llama también la atención el mayor riesgo de EC en niñas con introducción precoz del gluten, aunque podría estar en relación con la mayor incidencia de EC en las niñas y con la mayor proporción de homocigotas para HLA-DQ2 asignadas aleatoriamente al GI.

Parece, pues, que se desvanecen tanto el efecto protector de la lactancia materna como la posibilidad de realizar prevención primaria de la enfermedad, aunque sería interesante ver qué ocurre con la incidencia de enfermedad en edades más tardías, ya que el presente estudio solo evalúa hasta los tres años de edad.

Aplicabilidad en la práctica clínica: estos resultados son aplicables a niños con familiaridad de primer grado y, por tanto, mayor riesgo de enfermedad. No obstante, a la vista de estos hallazgos no se pueden dar unas recomendaciones específicas sobre la edad de introducción del gluten en la

dieta, aunque parece razonable no adelantarlo antes de los cuatro meses de edad ni retrasarlo después de los seis, manteniendo, siempre que sea posible, la lactancia materna de forma conjunta. Sería interesante estudiar los efectos de la intervención a largo plazo y en niños de población general.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esch CE, Rosén A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, et al. The PreventCD study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1424-30.
2. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89:165-71.
3. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006;91:39-43.
4. Olsson C, Hernell O, Hornell A, Lonnberg G, Ivarsson A. Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggest an opportunity for primary prevention. *Pediatrics.* 2008;122:528-34.
5. Stordal K, White RA, Eggsbo M. Early feeding and risk of coeliac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013;132:e1202.