

Diez años de seguimiento de la cohorte española del estudio Europeo PreventCD: lecciones aprendidas

Paula Crespo Escobar¹, Gemma Castillejo², Eva Martínez Ojinaga³, Ester Donat⁴, Isabel Polanco³, M.^a Luisa Mearin⁵ y Carmen Ribes Koninckx⁴

¹Unidad de Enfermedad Celiaca e Inmunopatología Digestiva. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. ³Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

⁴Departamento de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ⁵Department of Pediatrics. Leiden University Medical Centre. Leiden, Netherlands

Recibido: 24/10/2017 · **Aceptado:** 01/02/2018

Correspondencia: Paula Crespo Escobar. Nuevo Hospital Universitario La Fe. Departamento de Gastroenterología Pediátrica. Torre C, 2º planta. Av. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia. **e-mail:** paula_crespo@iislafe.es

RESUMEN

Objetivo: evaluar la influencia del consumo de gluten en el desarrollo de enfermedad celiaca y describir la historia natural de la misma, en una cohorte española de riesgo genético participante en el estudio Europeo PreventCD.

Métodos: estudio prospectivo multicéntrico doble ciego, incluyendo 225 niños, controlados desde el nacimiento, en tres centros de Madrid, Reus y Valencia, todos HLA-DQ2/HLA-DQ8 positivos y con un familiar de primer grado con enfermedad celiaca. Entre cuatro y diez meses, la ingesta de gluten estaba pautada por protocolo. Entre los 11-36 meses, la ingesta fue libre, siendo cuantificada prospectivamente mediante registros dietéticos. Se realizaron visitas clínicas y análisis de anticuerpos específicos de enfermedad celiaca periódicamente.

Resultados: se diagnosticaron 26 casos, todos con biopsia y serología positiva, 21 con síntomas gastrointestinales y cinco asintomáticos. Se analizaron 2.565 registros que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el consumo de gluten entre los tres centros, pero no entre niños celíacos y no celíacos ($p = 0,025$). El genotipo HLA-DQ2.5/DQ2.5 y DQ2.5/DQ2.2 presentó un riesgo relativo de 4,7 (IC 95%: 0,80-27,55; $p = 0,08$), superior al resto de genotipos, y el género femenino presentó un riesgo relativo cinco veces superior al masculino.

Conclusiones: ni la cantidad de gluten consumida entre los 11 y los 36 meses ni la duración de la lactancia son factores de riesgo de desarrollo de EC en la población española, siendo el genotipo HLA y el sexo los factores más relevantes asociados a la misma. En este grupo de riesgo, la mayoría de casos debutaron antes de los dos años, encontrándose a esta temprana edad pacientes con escasa expresividad clínica.

Palabras clave: Enfermedad celiaca. Gluten. Población pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológica, desencadenado por el consumo de gluten en sujetos genéticamente predispuestos (HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 positivos). Se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos, atrofia de las vellosidades intestinales y un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde síntomas gastrointestinales de distinta gravedad y/o extraintestinales, hasta formas paucisintomáticas, lo que dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad (1). Además, las formas de escasa expresividad clínica se han considerado clásicamente como características del adulto, siendo escasamente descritas en niños (2,3). Por otro lado, se sabe que el genotipo HLA-DQ2/DQ8 está ampliamente distribuido en población general, sin embargo, solo 1/3 de los individuos genéticamente susceptibles acaba desarrollando la enfermedad, lo que supone una incidencia aproximadamente del 1% de la población general (4,5). En el caso de familiares de primer y segundo grado de personas diagnosticadas de EC, la prevalencia estimada es mayor, en torno al 7%, variando en España entre el 2% y el 7%, aunque estos estudios están realizados solo en población adulta, lo cual significa que ninguno estima la prevalencia en población pediátrica de riesgo (6-11). Por otro lado, considerando estas diferencias en la prevalencia de EC, numerosos estudios clásicos observacionales sugerían la necesidad de determinados factores ambientales cuyo papel sería fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad, especialmente la edad de introducción del gluten y la duración de la lactancia materna (12-18). Sin embargo, dos estudios prospectivos recientes, de alto nivel

Crespo Escobar P, Castillejo G, Martínez Ojinaga E, Donat E, Polanco I, Mearin ML, Ribes Koninckx C. Diez años de seguimiento de la cohorte española del estudio Europeo PreventCD: lecciones aprendidas. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(8):493-499.

DOI: 10.17235/reed.2018.5324/2017

de evidencia científica, han demostrado que la introducción precoz o tardía del gluten y la duración y el tipo de lactancia materna no tienen un efecto preventivo en el desarrollo de EC, lo que descarta las hipótesis planteadas anteriormente (19-22). Pero, además de estos dos factores, también estudios retrospectivos planteaban la hipótesis de que la ingesta de grandes cantidades de gluten, tanto al iniciar su consumo como durante los dos primeros años de vida, podría aumentar el riesgo de desarrollar EC. En esta línea, un único estudio realizado prospectivamente de casos y controles, de una cohorte sueca seguida hasta los dos años de edad, sugiere que los casos diagnosticados consumieron más gluten en los meses previos a la seroconversión de los anticuerpos específicos de EC (23).

Uno de los estudios prospectivos que han evaluado el impacto de la introducción precoz del gluten es el proyecto Europeo PreventCD, estudio aleatorizado de doble ciego cuyo principal objetivo era analizar la incidencia de EC a los tres años, tras la introducción precoz del gluten, en una cohorte Europea compuesta por sujetos de ocho países, entre los que se incluye España, de niños con riesgo genético, reclutados y seguidos prospectivamente desde el nacimiento. El estudio se inició en 2007, el doble ciego se abrió en 2013 y en 2014 se publicaron los resultados del seguimiento hasta los tres años de edad (20). El seguimiento de la cohorte española continúa todavía en la actualidad, lo que nos ha permitido acometer los objetivos del presente estudio, que fueron, por un lado, analizar la prevalencia de EC y describir las características de los casos en una cohorte pediátrica de riesgo española seguida durante diez años desde el nacimiento y, por otro, analizar si el patrón de consumo de gluten durante los tres primeros años de vida tiene un efecto tardío en el desarrollo de EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño del estudio

Todos los sujetos incluidos en el presente estudio pertenecían a la cohorte española del Proyecto Europeo PreventCD y, por lo tanto, los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos, así como la periodicidad de los controles y de las determinaciones analíticas, el diagnóstico de EC, el cálculo del tamaño muestral y el método utilizado para la aleatorización de los pacientes fueron los mismos que se establecieron en el estudio principal, cuyo protocolo ha sido previamente publicado (20,24).

Siguiendo este protocolo, los sujetos fueron aleatorizados de los cuatro a los seis meses. Durante este periodo, un grupo recibió diariamente 100 mg de gluten (grupo A) y otro grupo recibió placebo (grupo B). De los seis a los diez meses, ambos grupos recibieron la misma cantidad de gluten, con un incremento pautado: 250 mg a los seis meses, 500 mg a los siete, 1.000 mg a los ocho meses y 1.500 mg a los nueve meses. A partir de los diez meses, se permitió una ingesta libre y se cuantificó periódica y prospectivamente el consumo medio diario de gluten (CMDG) de cada niño a los 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 34 y 36 meses, mediante cuestionarios de frecuencia de consumo (CFC) previamente desarrollados y validados por nuestro grupo para población española (23). El cálculo del CMDG se hizo multiplicando los gramos de proteínas vegetales de cada

producto por 0,8, de acuerdo al método estandarizado y ampliamente utilizado (25-28).

El seguimiento de los pacientes consistió en la evaluación periódica desde el nacimiento, cada 2-3 meses, realizando exploración física, determinación de los niveles de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa (anti-TTG), IgA total y evaluación de síntomas característicos de EC. El diagnóstico se hizo de acuerdo a los criterios ESPGHAN 2012 (29), indicándose biopsia intestinal (BI) al presentar anti-TTG positivos y/o sintomatología sugestiva de EC, de acuerdo al protocolo del estudio principal (20,24).

El estudio fue aprobado por los comités éticos de cada centro participante.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron mediante medias y desviaciones estándar. El CMDG entre los centros participantes así como entre los casos de EC y no EC y entre niños y niñas se comparó usando el test-t. El análisis de riesgo de desarrollo de EC se realizó mediante el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales, ajustado para las variables: ciudad, género, aumento progresivo del consumo de gluten por unidad (gramo), genotipo HLA y grupo de intervención (gluten o placebo). Los p-valores de los modelos mixtos se estimaron usando la aproximación de Satterthwaite, considerando diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$. Se usó el R-software (versión 3.1.2).

RESULTADOS

La cohorte española del estudio PreventCD estaba compuesta por 225 niños reclutados en hospitales terciarios de Valencia, Madrid y Reus. En el momento del análisis de este estudio, todos habían cumplido seis años, el 60% de ellos eran mayores de ocho años y se habían diagnosticado 26 casos de EC (11,5%) (Tabla 1 y Fig. 1).

Factores ambientales: consumo de gluten y lactancia materna

Se analizaron un total de 2.565 CFC (hasta 12 registros alimentarios por niño), cuyos resultados se muestran en la figura 2. A partir de los diez meses, cuando se permitió un consumo libre de gluten, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las tres poblaciones ($p < 0,001$), encontrándose el consumo más bajo en Reus y el más alto en Valencia. Sin embargo, cuando se comparó el consumo medio de gluten entre los casos de EC y no EC (Tabla 2), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,25$).

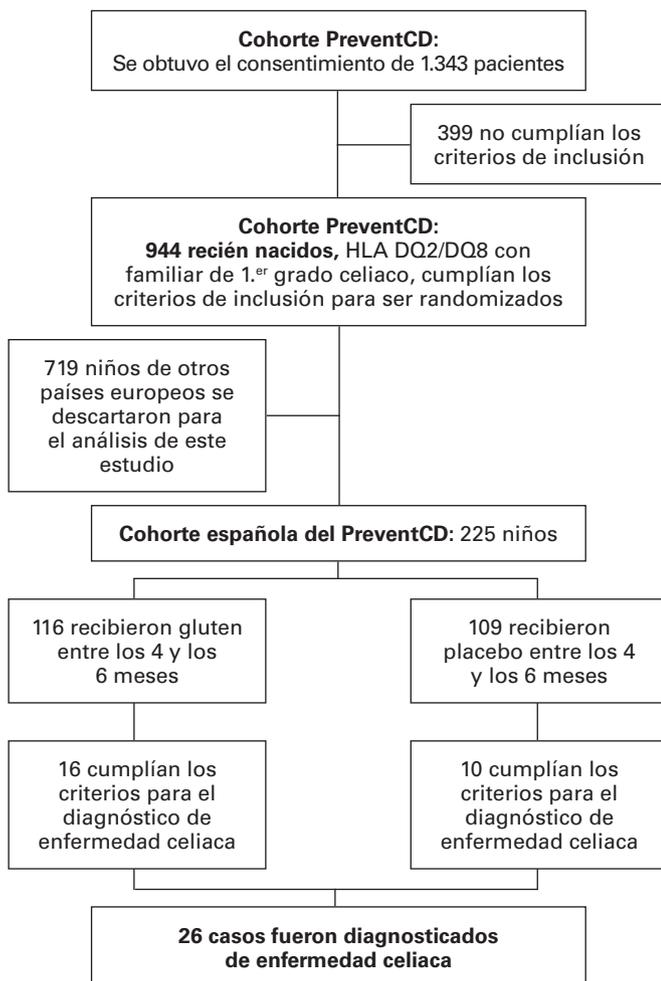
También se realizó la comparación del CMDG entre niños y niñas, que no mostró diferencias estadísticamente significativas, ni en el análisis global ($p = 0,29$) ni entre niños y niñas del mismo centro ($p = 0,18$).

Por último, se analizó la duración media de lactancia materna y no se encontraron diferencias estadísticamente signifi-

Tabla 1. Características de la población de estudio

Ciudad	n*	Grupo de intervención [†] Gluten/Placebo	Género ♀/♂	Grupo de riesgo HLA [‡]				
				Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Madrid	63	34/29	39/24	9	6	27	5	16
Valencia	75	37/38	45/30	16	7	34	5	13
Reus	87	45/42	43/44	26	6	35	3	17
Total cohorte	225	116/109	127/98	51 (22,6%) [§]	19 (8,4%) [§]	96 (42,6%) [§]	13 (5,7%) [§]	46 (20,4%) [§]
Casos de EC	26	16/10	8/18	13 (25%) [¶]	2 (10%) [¶]	11 (11%) [¶]	0	0

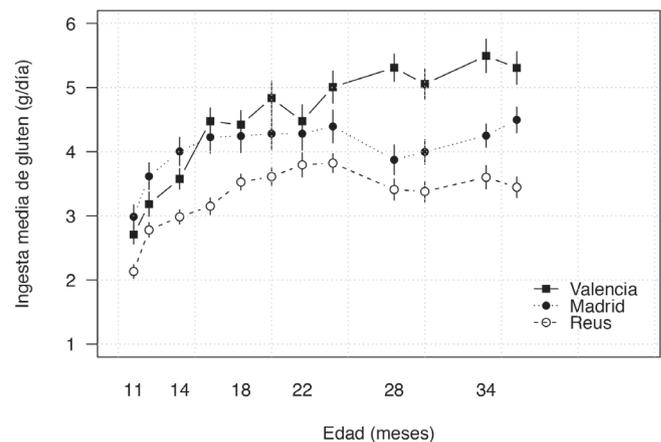
EC: enfermedad celiaca. *Número total de niños incluidos en cada centro y diagnosticados de EC. [†]Número de niños que recibieron gluten o placebo entre las semanas 16 y 24 de la cohorte general y de los casos diagnosticados. [‡]Genotipo HLA, grupo 1 incluye DQ2.5/DQ2.5 y DQ2.5/DQ2.2; grupo 2 incluye DQ2.2/DQ7; grupo 3, DQ2.5/DQ7, DQ2.5/DQ8 y DQ2.5/X; grupo 4, DQ2.2/DQ2.2, DQ2.2/DQ8 y DQ8/DQ8; y grupo 5, DQ2.2/X, DQ8/DQ7 y DQ8/X. [§]Porcentaje que representa respecto a la cohorte total de 225 niños. [¶]Porcentaje que representa respecto al total de los sujetos de cada grupo de HLA.

**Fig. 1.** Diagrama de flujo de selección de los participantes.

ficativas ($p > 0,05$) entre centros, con una duración media de ocho, siete y seis meses en Madrid, Reus y Valencia, respectivamente, ni entre casos de EC (duración media de seis meses) y no EC (duración media de cinco meses).

Riesgo de desarrollo de EC

Además del estudio descriptivo, mediante el método de regresión de Cox, se analizó el riesgo de desarrollo de EC

**Fig. 2.** Ingesta media diaria de gluten (g/día) de la cohorte total, por ciudad.**Tabla 2.** Consumo medio diario de gluten en distintos meses, calculado a partir de los registros alimentarios de los casos diagnosticados de EC y no EC

Edad (meses)	Global	
	EC (n = 24) CMDG (DE)	No EC (n = 221) CMDG (DE)
11	2,59 (1,56)	2,55 (1,24)
12	3,65 (1,63)	3,09 (1,46)
14	3,73 (1,33)	3,43 (1,45)
16	4,06 (1,98)	3,86 (1,71)
18	4,52 (2,03)	3,96 (1,69)
20	4,54 (1,72)	4,17 (1,96)
22	4,70 (1,82)	4,11 (1,99)
24	5,23 (2,85)	4,31 (1,76)
28	4,78 (2,03)	4,18 (1,83)
30	5,60 (2,35)	4,11 (1,74)
34	5,96 (2,22)	4,42 (1,90)
36	5,82 (3,38)	4,53 (1,77)

CMDG: consumo medio diario de gluten en gramos/día; DE: desviación estándar; EC: casos diagnosticados de enfermedad celiaca; No EC: casos sanos.

ajustando para todas las variables de riesgo. Los resultados más destacables se obtuvieron en el HLA y el género (Tabla 3).

De los cinco grupos de riesgo genético establecidos, los HLA homocigotos (grupo 1: DQ2.5/DQ2.5 y DQ2.5/DQ2.2) presentaron un riesgo relativo cuatro veces superior, con un valor de 4,7 (IC 95%: 0,80-27,55) y un p-valor próximo a la significación estadística ($p = 0,08$). Como puede observarse en la tabla 1, 13 de los 26 casos de EC pertenecían al grupo 1, lo que supone el 50% del total. Por otro lado, el género masculino presentó un riesgo relativo cinco veces menor, 0,18 (IC 95%: 0,03-1,16), con un p-valor también cercano a la significación estadística ($p = 0,07$).

El aumento progresivo del consumo de gluten presentó un riesgo relativo de 1,11 (IC 95%: 0,69-1,78), sin significación estadística ($p = 0,66$). El resto de variables estudiadas (ciudad y grupo de intervención) tampoco presentaron asociación significativa con el desarrollo de EC (Tabla 3).

Características de los casos de EC

Los 26 casos fueron diagnosticados mediante biopsia intestinal. Todos presentaron un grado de lesión histológica Marsh 3 y valores de anti-TTG positivos previos a la biopsia, siendo la mediana de edad de aparición de la serología positiva de 24 meses (rango, 12-94), y ningún caso presentaba déficit de IgA.

Respecto a la clínica, 21 niños mostraron sintomatología gastrointestinal, de los cuales 16 presentaron diarrea con al menos uno o más síntomas asociados (dolor/distensión abdominal y/o vómitos). Los otros cinco casos sintomáticos

presentaron estreñimiento, algunos junto a dolor abdominal y anorexia. En ninguno de los 21 casos se observó afectación nutricional grave. De los cinco casos considerados asintomáticos, solo uno presentó ferropenia, sin anemia.

En cuanto a la edad de diagnóstico, diez niños fueron diagnosticados antes de los 24 meses (dos asintomáticos) y nueve casos, entre los 25 y los 36 meses, es decir, el 73% debutó antes de los tres años de edad. Los siete casos restantes tenían más de tres años al debut (tres sujetos asintomáticos), con una mediana de edad de diagnóstico de los casos (momento en el que se realiza la biopsia) de 26 meses (rango 14-96).

Los datos más relevantes se encontraron en la distribución por sexo y grupo HLA de riesgo. De los 26 casos, 13 pertenecían al grupo 1 (homocigotos), de los cuales once debutaron antes de los tres años de edad y los otros dos, entre los tres y los cuatro años. Del grupo de riesgo 3, se diagnosticaron once casos, de los cuales siete fueron antes de los tres años y el resto, entre cuatro y ocho años. Finalmente, los dos casos restantes pertenecían al grupo de riesgo 2, debutando uno a los 27 meses y otro a los cuatro años de edad. De los grupos de riesgo 4 y 5 no se diagnosticó ningún caso. Teniendo en cuenta la distribución de grupos de riesgo de la cohorte española (Tabla 1), esto supone que de los 51 sujetos homocigotos, el 25% desarrolló la enfermedad, mientras que de los 96 sujetos del grupo de riesgo 3 solo lo hizo el 11% y, en el caso del grupo de riesgo 2, solo el 10% de los sujetos.

Por último, en cuanto al género, de los 26 casos diagnosticados 18 fueron niñas (70%) y se diagnosticaron todas antes de los cuatro años, excepto una que debutó a los ocho años. Por otro lado, 10/18 pertenecían al grupo de riesgo 1, una niña al grupo 2 y siete niñas al grupo de riesgo 3. Finalmente, 14 habían recibido gluten durante el periodo de intervención y cuatro habían recibido placebo, entre los cuatro y los seis meses. De los ocho niños que desarrollaron la enfermedad, tres pertenecían al grupo de riesgo 1, solo uno al grupo 2 y cuatro niños al grupo 3 de riesgo; 5/8 debutaron entre los 20 y 30 meses y los otros, a los cuatro, cinco y siete años. Finalmente, 6/8 habían recibido placebo durante el periodo de intervención y dos niños habían recibido gluten.

Lo más destacable es que, de la cohorte total (225 niños), 51 eran homocigotos (24 niñas y 27 niños). De los 27 niños, solo tres desarrollaron EC (11%), mientras que de las 24 niñas se diagnosticaron diez casos, lo que supone el 40% de las niñas homocigotas, debutando todas antes de los cuatro años. Es decir, la combinación del HLA-DQ2.5/DQ2.5 y DQ2.5/DQ2.2 junto con el género femenino supone un factor de riesgo de debut de la enfermedad muy precoz.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que en población con riesgo genético de EC, el consumo de gluten durante los tres primeros años de vida no es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, al menos hasta los seis años de edad. Además, cabe destacar que es la primera vez que se establece en España, en una población pediátrica de riesgo, la estrecha relación entre genotipo HLA, sexo y riesgo de EC.

Tabla 3. Efecto de cada una de las variables incluidas en el modelo multivariable de regresión de Cox, en el riesgo de desarrollo de EC

Variable	RR (IC 95%)	p-valor
<i>Ciudad</i>		
Madrid	1,0 (referencia)	-
Reus	0,9 (0,17-4,55)	0,90
Valencia	0,1 (0,04-3,01)	0,20
<i>Género</i>		
Femenino	1,0 (referencia)	-
Masculino	0,2 (0,02-1,16)	0,07
<i>Grupo de intervención</i>		
Gluten	1,0 (referencia)	-
Placebo	0,9 (0,72-1,82)	0,66
<i>Grupo de riesgo HLA</i>		
Grupo 1	4,7 (0,80-27,5)	0,08
Grupo 2	3,2 (0,21-22,0)	0,32
Grupo 3	1,0 (referencia)	-
Grupo 4	1,7 (0,05-53,4)	0,75
Grupo 5	0,4 (0,01-14,0)	0,64
Consumo de gluten	1,1 (0,69-1,78)	0,66

El seguimiento desde el nacimiento hasta el diagnóstico de EC de nuestra cohorte pone de manifiesto que, en población de riesgo genético, la enfermedad puede debutar muy precozmente, especialmente en los sujetos DQ2 homocigotos (HLA-DQ2.5/DQ2.5 y DQ2.5/DQ2.2), ya que los 13 casos debutaron antes de los cuatro años de edad. Además, este grupo genético, con cuatro veces más riesgo de EC, representa el 50% de los casos diagnosticados pero solo el 22% de la cohorte. Estos resultados son similares a otras cohortes europeas y americanas que demostraban que el genotipo es uno de los factores clave de la enfermedad y que el mayor riesgo de desarrollo de EC en sujetos homocigotos ya se manifiesta desde edades muy tempranas (20,21,30,31).

Si comparamos la prevalencia global de casos de EC en nuestra cohorte con otras series españolas, la nuestra es más elevada, 11,6% frente al 7% estimado (7-11). Considerando que ninguna de estas series estudiadas anteriormente incluye población pediátrica, ni especifican la distribución de grupos de riesgo HLA, nuestro estudio sugiere, por un lado, que o bien nosotros ya hemos diagnosticado la mayoría de casos de EC que corresponden a nuestra cohorte, a pesar de que el seguimiento se ha realizado hasta los 6-8 años de edad, o bien en otros estudios el número de casos que debutan de forma oligo o asintomática en edad pediátrica quedan sin identificar y, por lo tanto, la prevalencia global en estas series está subestimada. Igualmente, esta diferencia podría deberse a un mayor porcentaje de sujetos HLA homocigotos en nuestra cohorte en comparación con otras series españolas estudiadas. En efecto, el número de casos HLA homocigotos varía significativamente entre los tres centros participantes en este estudio.

Nuestros resultados también confirman que las niñas presentan un riesgo de desarrollo de EC cinco veces superior respecto a los niños, datos que concuerdan con otros estudios y que ponen de manifiesto que las niñas tienen mayor riesgo de desarrollo de EC desde edades precoces (20,32-34), sin que podamos establecer los factores responsables de este mayor riesgo. Factores hormonales involucrados en diferencias de prevalencia según sexo en otras enfermedades pueden difícilmente estar implicados en la primera infancia. Pero, además, hay que destacar que del total de la cohorte, el 40% de las niñas homocigotas fueron diagnosticadas de EC durante el periodo de seguimiento y todas, excepto una, antes de los cuatro años de edad. Esto indica que la combinación del genotipo homocigoto con el sexo femenino, es un factor de riesgo de debut muy precoz de la enfermedad y por lo tanto debe ser tenido en cuenta para el seguimiento de población de riesgo en la edad pediátrica.

En cuanto a las formas clínicas de presentación, en nuestra cohorte hemos comprobado que, aunque la mayoría mostraron síntomas gastrointestinales característicos, cinco estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Esto demuestra que la EC paucisintomática no es exclusiva del niño mayor o del adolescente, como se ha considerado clásicamente (3). Por otra parte, todos los sujetos diagnosticados presentaron anticuerpos positivos frente a transglutaminasa, incluso los seis que debutaron antes de los dos años de edad; en estos se objetivó seroconversión entre los 12 y los 18 meses de vida. Aunque el número de casos es pequeño, llama la atención la discrepancia con publicaciones previas, que refieren un 17% de anti-TTG negativos en

niños menores de 18 meses (35) y recomiendan la utilización de anticuerpos antigliadina en el despistaje de EC en niños menores de 2-3 años de edad. Nuestros resultados, sin embargo, coinciden con los de otras cohortes europeas donde todos los casos, independientemente de la edad, presentaban anti-TTG positivos al diagnóstico (20,21).

Respecto al hallazgo del impacto de la cantidad de gluten consumida en el desarrollo de EC, considerando que el intervalo de confianza de la variable consumo de gluten es de (0,69-1,78), el aumento progresivo de la ingesta de gluten entre los once y los 36 meses podría reducir o aumentar el riesgo de desarrollo de EC, pero en ningún caso de forma significativa. Además, el consumo registrado en los casos de EC y no-EC fue similar.

El rol del gluten, tanto el momento de introducción como la cantidad, y su relación con el riesgo de desarrollo de EC han sido ampliamente discutidos durante los últimos años. Las recomendaciones del Comité de Nutrición de la ESPGHAN de 2008, basadas en estudios observacionales (2,4-6), sugerían que introducir pequeñas cantidades de gluten, preferiblemente durante el periodo de lactancia materna, podría reducir el riesgo de EC. Sin embargo, a la luz de los últimos estudios que han demostrado que la edad de introducción no influye significativamente en el desarrollo de la enfermedad en población de riesgo de EC, un comité de expertos de la ESPGHAN actualizó en 2016 estas recomendaciones, indicando que el gluten puede introducirse entre los cuatro y los 12 meses de edad (22). En cambio, en cuanto a la cantidad de gluten óptima, el mismo grupo de expertos no establece ninguna recomendación e indica que, hasta el momento, hay un número escaso de publicaciones que aborden esta cuestión de manera prospectiva y por lo tanto, que permitan establecer recomendaciones específicas.

Los estudios retrospectivos, referidos en este documento de posicionamiento y pilares de las recomendaciones de 2008, se basan en la llamada epidemia sueca. Estos estudios clásicos sugerían que el consumo de grandes cantidades de gluten en el momento de introducción aumentaba el riesgo de EC antes de los dos años (4-6). De acuerdo a los cálculos de la epidemia, se consideró que el aumento de los casos de EC entre 1987 y 1995 se debía, entre otros factores, al aumento del consumo medio de gluten en niños menores de dos años, que pasó de 2,5 gramos en los años previos a 4,5 gramos durante los años de la epidemia. Comparando con nuestros datos, a los dos años, el consumo diario de gluten fue de 5, 4,39 y 3,8 gramos respectivamente en Valencia, Madrid y Reus, frente a los 4,5 gramos consumidos durante los años de la epidemia en Suecia. De modo que, si el consumo elevado de gluten durante los primeros años de vida aumentara el riesgo de desarrollo de EC antes de los dos años, Valencia, cuya cohorte presenta el consumo más alto, debería tener más casos de EC, hecho que no ocurre. Además, como se puede observar, Reus, que presenta el consumo de gluten más bajo a cualquier edad, tiene a su vez el mayor porcentaje de casos de EC, así como el mayor número de casos de HLA-DQ2 homocigotos.

El único estudio prospectivo con una cohorte similar a la nuestra es el realizado en la cohorte sueca del estudio TEDDY, con el cual también encontramos discrepan-

cias (23). Los autores concluyen que los casos de EC consumían mayores cantidades de gluten en la visita previa a la seroconversión de los anticuerpos (4,9 gramos) que los controles (3,9 gramos). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, para su estimación categorizaron el consumo de gluten en teriles, estableciendo arbitrariamente los puntos de corte: bajo (< 3,4 g/d), medio (3,4-5,0 g/d) y alto (> 5,0 g/d). De este modo, asumen que aquellos que, por ejemplo, no consumen gluten (0 gramos) tendrían el mismo riesgo que los que consumen 3,4 gramos. La categorización de variables continuas es una limitación importante que da lugar a la pérdida de información, entre otros sesgos bien establecidos (36,37), lo cual podría explicar las discrepancias con nuestros resultados.

La principal limitación del presente estudio es que los sujetos recibieron unas pautas de introducción de gluten entre los cuatro y seis meses, así como un aumento del consumo entre los seis y diez meses, muy específicas, que no se corresponden con la práctica habitual. Sin embargo, puesto que ha quedado demostrado que ni la edad de introducción, precoz o tardía, ni la cantidad de gluten consumida durante los primeros tres años son factores determinantes en el desarrollo de la EC, podemos considerar que la intervención realizada en estos sujetos no interfiere significativamente en la historia natural de la EC. Eso, junto con las fortalezas del estudio, como son el tamaño muestral, el riguroso seguimiento de un protocolo común estandarizado, el elevado número de registros dietéticos evaluados de manera centralizada y la distribución geográfica de la muestra, hacen que los resultados sean extrapolables a toda la población española.

En base a nuestros resultados concluimos que no hay suficiente evidencia, en niños de riesgo genético, para establecer recomendaciones específicas en cuanto a la edad de introducción del gluten (ni tardía ni precoz), ni en cuanto a la cantidad y la forma de introducción (brusca *versus* progresiva). Se plantea la cuestión de si estos hallazgos y recomendaciones son extrapolables a la población general.

Finalmente, también podemos concluir que al ser el genotipo HLA junto con el género los factores más determinantes en el desarrollo de la enfermedad, y considerando la precocidad con la que puede debutar la misma, se justificaría la realización del cribado precoz en pacientes con al menos un familiar de primer grado diagnosticado de EC. La identificación de individuos con alto riesgo permitiría un seguimiento regular, sobre todo de homocigotos DQ2, lo que agilizaría el diagnóstico de la enfermedad. Además, estos resultados podrían ser de utilidad para identificar la población donde se podrían utilizar nuevas herramientas de diagnóstico en desarrollo (38,39). Actualmente no existen recomendaciones específicas de ningún organismo, nacional o europeo, en cuanto a cómo programar el seguimiento en esta población de riesgo, pero, de acuerdo con nuestros resultados y con los de los estudios recientes ya comentados, consideramos que sería apropiado que a partir de los 18 meses, y al menos hasta los seis años, se realizaran controles clínicos y serológicos anuales. Se conseguiría de este modo evitar las consecuencias clínicas de un diagnóstico tardío, prescindir de pruebas complementarias y gasto sanitario innecesario y ahorrar sufrimiento tanto al paciente pediátrico como a sus familias.

FINANCIACIÓN

Becas recibidas: Comisión Europea (FP6-2005-FOOD-4B-36383-PREVENTCD), Instituto de Salud Carlos III y Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP).

Ninguno de los patrocinadores influyó en ninguno de los aspectos del estudio.

AGRADECIMIENTOS

A David Hervás, de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe por realizar el análisis estadístico. A Els Stoopman, *data manager* del estudio PreventCD. A la Dra. Etna Masip y la Dra. Begoña Polo, pediatras del Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario La Fe de Valencia. A todas las familias que han participado en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6036-59. DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346
- Sáez Luis R, Fuentes Álvarez D, Pérez Martínez I, et al. Diferencias entre la enfermedad celiaca infantil y del adulto. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(5):238-43.
- Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63(6):562-7. DOI: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x
- Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis* 2015;33(2):141-6. DOI: 10.1159/000369518
- Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1539-48. DOI: 10.1038/ajg.2015.296
- Farré C, Humbert P, Vilar P, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian Coeliac Disease Study Group. Dig Dis Sci* 1999;44:2344-9. DOI: 10.1023/A:1026685527228
- Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006;55:1739-45. DOI: 10.1136/gut.2006.095299
- Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, et al. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:304-9. DOI: 10.1097/00005176-199410000-00008
- Cuadrillero Quesada MC, Solís Sánchez G, Parrondo Garrido S, et al. Case finding study among first degree relatives of coeliac children. *Rev Esp Pediatr* 2004;60:278-82.
- Vaquero L, Caminero A, Núñez A, et al. Coeliac disease screening in first degree relatives on the basis of biopsy and genetic risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:263-7. DOI: 10.1097/MEG.000000000000020
- Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2343-51. DOI: 10.1001/jama.293.19.2343

13. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-44. DOI: 10.1136/adc.2005.082016
14. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165-71. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb01210.x
15. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75(5):914-21. DOI: 10.1093/ajcn/75.5.914
16. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach - Some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:425-44. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.02.005
17. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015;135(2):239-45. DOI: 10.1542/peds.2014-1787
18. Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2013;132(5):e1202-9.
19. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease - Update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1038-54.
20. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172
21. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371(14):1295-303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697
22. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, 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(3):507-13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001105
23. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):403-9.e3.
24. Hogen Esch CE, Rosén A, Auricchio R, et al. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1424-30. DOI: 10.1097/MEG.0b013e-32833fe9ae
25. Crespo Escobar P, Calvo Lerma J, Hervas Marin D, et al. Development and validation of two food frequency questionnaires to assess gluten intake in children up to 36 months of age. *Nutr Hosp* 2015;32:5.
26. Van Overbeek FM, Uil-Dieterman IG, Mol IW, et al. The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1097-9. DOI: 10.1097/00042737-199711000-00013
27. Hopman EG, Kieft-de Jong JC, le Cessie S, et al. Food questionnaire for assessment of infant gluten consumption. *Clin Nutr* 2007;26(2):264-71. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.12.003
28. Hopman EG, Puijn R, Tabben EH, et al. Food questionnaire for the assessment of gluten intake by children 1 to 4 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(6):791-6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825144fe
29. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, 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. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
30. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014;371(1):42-9.
31. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, et al. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(9):966-71. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.028
32. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18(7):677-84. DOI: 10.1023/A:1024873630588
33. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:86-105. DOI: 10.1016/j.cppeds.2007.01.001
34. Markle JG, Fish EN. SexX matters in immunity. *Trends Immunol* 2014;35:97-1. DOI: 10.1016/j.it.2013.10.006
35. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, et al. Antigliadin immunoglobulin: a best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(4):428-35. DOI: 10.1097/MPG.0b013e-31817d80f4
36. Naggara O, Raymond J, Guilbert F, et al. Analysis by categorizing or dichotomizing continuous variables is inadvisable: an example from the natural history of unruptured aneurysms. *Am J Neuroradiol* 2011;32(3):437-40. DOI: 10.3174/ajnr.A2425
37. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25:127-41. DOI: 10.1002/sim.2331
38. Lau MSY, Sanders DS. Point of care testing for paediatric coeliac disease in the new ESPGHAN era. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(11):741-2.
39. Polanco I, Koester Weber T, Martínez-Ojinaga E, et al. Efficacy of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for the detection of celiac disease in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(11):743-8. DOI: 10.17235/reed.2017.5028/2017