

¿Es posible prevenir la enfermedad celiaca con la introducción temprana del gluten?

Este artículo está escrito para personal no sanitario. El artículo original ha sido publicado el 2 de Octubre de 2014 en la revista New England Journal of Medicine (para acceder al artículo original visitar la página www.preventcd.com) Para cualquier aclaración podéis contactar con nosotros en email preventmadrid@yahoo.es

Las conclusiones más relevantes del Estudio Prevent CD sobre la alimentación complementaria temprana de los niños con riesgo elevado de enfermedad celiaca son:

1. La enfermedad celiaca se desarrolla actualmente a edades muy tempranas
2. Más frecuente en niñas
3. Significativamente más frecuente en los niños que portan dos alelos DQ-2
4. No se relaciona con la lactancia materna ni con su duración
5. No es prevenible mediante la introducción de pequeñas cantidades de gluten a los 4 meses de edad

La enfermedad celiaca es una enfermedad autoinmune causada por la ingesta de gluten que ocurre en individuos genéticamente predispuestos de todas las edades y se trata mediante una dieta sin gluten de por vida. Tras la dieta mejoran la salud y calidad de vida de los pacientes, pero la posibilidad de prevenir el desarrollo de la enfermedad podría ser incluso más beneficiosa. El momento ideal de la introducción del gluten en la dieta de los bebés ha sido objeto de discusión durante muchos años. Se ha especulado que la introducción de gluten en pequeñas cantidades, preferiblemente durante el periodo de lactancia materna, reduce el riesgo de enfermedad celiaca. Esta idea se basa en los conocimientos obtenidos de estudios previos, como la epidemia sueca de los años 80.

El estudio Prevent CD

El proyecto europeo multicéntrico Prevent Celiac Disease es el primero en investigar de forma prospectiva la hipótesis mencionada anteriormente. El proyecto ha sido financiado, entre otros, por la Comisión Europea y constituye una colaboración entre hospitales, universidades, laboratorios y casas comerciales de 7 países europeos e Israel. Ha sido coordinado por el Hospital Universitario de Leiden (Leiden University Medical Center), en Holanda.

Todos los investigadores participantes en el Proyecto Prevent CD, los autores del artículo publicado en el New England Journal of Medicine y los coordinadores del estudio, están enumerados en el anexo al final de este artículo.



Figura 1. Miembros del grupo PreventCD durante una reunión en 2011, Leiden, Holanda.

Los datos

De 2007 a 2011 se incluyeron en el estudio 944 bebés de 8 países diferentes después del nacimiento (Croacia, Alemania, Hungría, Israel, Italia, Holanda, Polonia y España). Los niños tienen un riesgo elevado de enfermedad celiaca, al tener al menos un familiar en primer grado (padre, madre, hermanos) con enfermedad celiaca, y ser portadores de 1 o 2 de los genes asociados con el desarrollo de enfermedad celiaca (HLA DQ 2 y/o DQ8).

Tras obtener el consentimiento informado pertinente, a la edad de 16 semanas los bebés fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos, uno que recibió 100 mg de gluten al día y el otro que recibió placebo. El placebo era lactosa, un azúcar presente de forma natural en la leche. El diseño del estudio es doble ciego, es decir, ni el investigador ni los padres conocen quien recibe gluten y quien recibe placebo. En ese sentido, el resultado del estudio no se ve influido por las expectativas ni las esperanzas de los investigadores y participantes acerca de la intervención. A las 24 semanas de edad se recomienda a los padres introducir gradualmente el gluten en la dieta de sus hijos usando productos estandarizados habituales en la dieta de los lactantes. La lactancia materna se recomienda siempre que sea posible.

En este escenario los participantes del Prevent CD se podrían dividir en un grupo al que se introdujo el gluten a las 16 semanas y otro grupo en el que se introdujo a las 24 semanas. Los participantes han llevado un seguimiento hasta la edad de 3 años mediante controles clínicos (crecimiento, vacunas, procesos intercurrentes) y la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en sangre. Se han monitorizado los hábitos de alimentación (lactancia materna, artificial y consumo de gluten). Después de los 3 años el screening se realiza anualmente o a demanda en caso de síntomas.

El diagnóstico se realiza de acuerdo a las guías europeas vigentes en la fecha de inicio del estudio e implica biopsia intestinal en la gran mayoría de los casos.

El objetivo del estudio era determinar la frecuencia de enfermedad celiaca a la edad de 3 años, comparando entre los niños a los que se introdujo el gluten a las 16 semanas con los que se introdujo a las 24 semanas.

El análisis de los resultados se realizó en Septiembre de 2013. En esas fechas el participante más joven tenía 3 años y el mayor más de 6 años.

Privacidad, análisis de los datos y aspectos éticos

La privacidad de los participantes está protegida mediante el anonimato de todos los datos personales. Los datos médicos recogidos durante el estudio son introducidos en una base de datos protegida y centralizada, a la que solo pueden acceder los investigadores del estudio Prevent CD. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de cada centro participante. Estos comités comprueban que el estudio cumple con todos los aspectos legales y éticos de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Características de los participantes.

Un total de 944 niños fueron asignados de manera aleatoria a recibir gluten (475 niños) o placebo (469 niños). En Septiembre de 2013 la edad media de la cohorte era de 5 años y el 52% eran varones. Las características basales (como edad y género) de ambos grupos son similares. De los 944 niños 862 iniciaron lactancia materna y 527 (56%) continuaban con lactancia materna a los 6 meses de edad. A los 6 meses 265 niños (28%) recibían lactancia materna exclusiva, sin ningún otro alimento, excepto el producto de la intervención.

Desarrollo de la enfermedad

La enfermedad celiaca se diagnosticó en 80 niños, y a los 3 años la frecuencia de enfermedad en el grupo completo era de 5.2 %. La edad media al diagnóstico es de 2.8 años, siendo diagnosticado el más joven con 1.1 años y el mayor 5.6 años. De estos el 59 % eran niñas. Todos los niños presentaban anticuerpos antitransglutaminasa elevados cuando se diagnosticó la enfermedad. Solo el 68 % tenían síntomas, siendo los más frecuentes distensión abdominal y diarrea.

¿Existe algún factor asociado al desarrollo de enfermedad celiaca?

A pesar del efecto de la intervención con gluten hay 3 hallazgos que quedan muy claros. En primer lugar encontramos que las niñas tienen mayor riesgo de forma significativa para desarrollar

enfermedad celiaca. Ya a los 3 años de edad el riesgo en niñas es el doble que los niños (7.2 vs. 3.4%) (Fig. 2) En Estadística la palabra “significativa” quiere decir que al menos con un 95 %de certeza la diferencia observada no se debe al azar. En otras palabras, no es “mala suerte”. En segundo lugar encontramos que los niños portadores de 2 genes HLA DQ2 tienen un riesgo significativamente mayor (14.9%) que los niños con un solo alelo DQ2 (3.9%) o con 1 o 2 alelos del DQ8 (0.9%) (Fig. 3). El tercer hallazgo es que la lactancia materna, exclusiva o no, no influye en el desarrollo de enfermedad celiaca (Fig. 4)

Otros factores que se ha observado que no influyen en el desarrollo de enfermedad celiaca son la procedencia, número y tipo de familiar afecto, historia previa de infecciones respiratorias o gastrointestinales, o si recibió vacuna contra el rotavirus, y la cantidad de gluten ingerida al día.

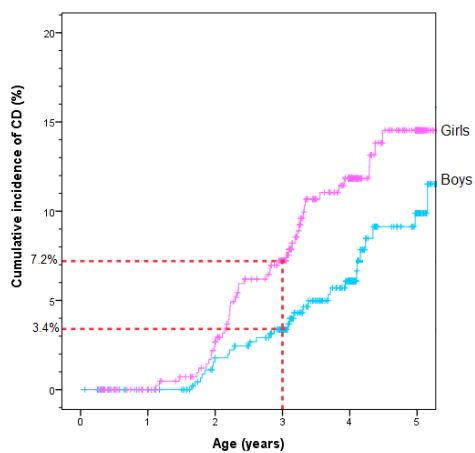


Figura 2. En edades muy tempranas ya se observa que la frecuencia de enfermedad celiaca es significativamente mayor en niñas

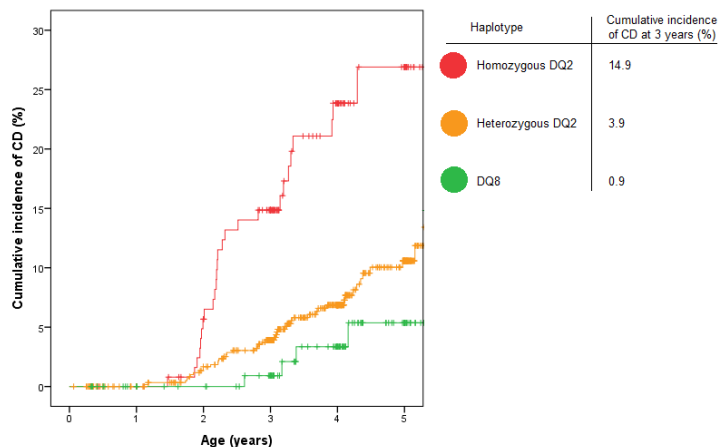


Figura 3. Los niños con 2 genes HLA-DQ2 (homozigotos, en rojo) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad celiaca que los niños con un solo gen HLA-DQ2 (heterocigotos, en naranja) o con HLA-DQ8 (en verde)

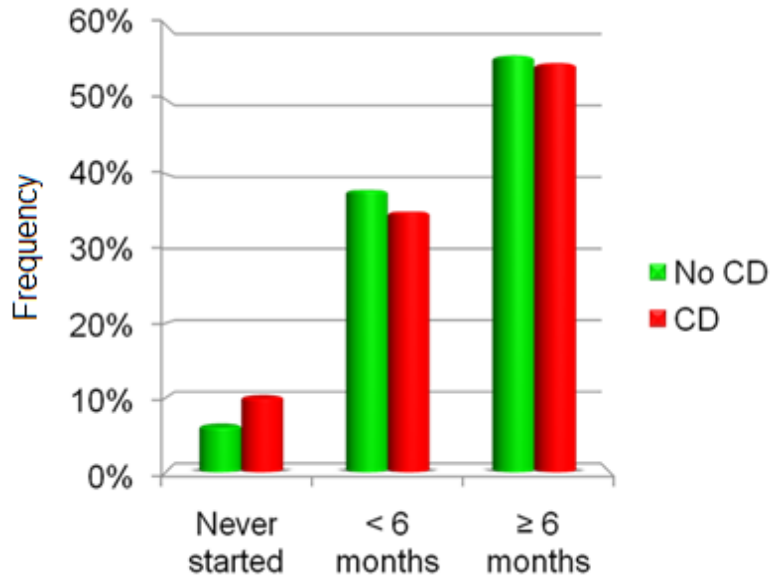


Figura 4. Igual frecuencia de enfermedad celiaca en niños que nunca tomaron lactancia materna, en los que duró menos de 6 meses, o los que tomaron al menos 6 meses.

El efecto de la introducción temprana del gluten

Quando el participante más joven alcanzó la edad de 3 años se hicieron públicos los códigos y se analizó a cada grupo según la edad en la que se introdujo el gluten. Encontramos que a los 3 años la frecuencia de enfermedad celiaca en el grupo que recibió gluten era comparable a la del grupo que recibió placebo (5.9% vs. 4.5%) (Fig. 5) En Estadística el término “comparable” significa que la diferencia encontrada puede perfectamente haberse producido por casualidad y que no puede atribuirse a por ejemplo la intervención.

Eso significa que la introducción del gluten (intervención) a las 16 o 24 semanas de edad no tiene efecto en el riesgo de los niños participantes para desarrollar enfermedad celiaca.

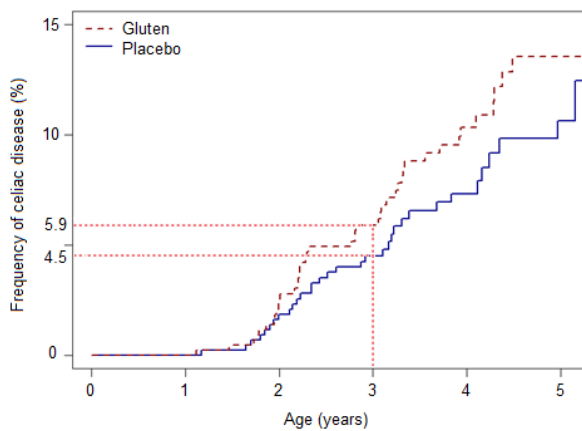


Figura 5. La frecuencia de enfermedad celiaca no fue significativamente diferente entre los niños que recibieron 100 mg de gluten (475 niños) y los que recibieron placebo (469 niños) a las 16-24 semanas.

Tras observar el efecto de la intervención en el grupo completo se repitió el análisis para sexo femenino y masculino de forma separada, encontrando que el efecto de la intervención en las niñas fue diferente al de los niños. A los 3 años las niñas que habían recibido gluten a las 16 semanas tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad (8.9%) que las niñas que recibieron gluten a las 24 semanas (5.5%); estas diferencias no se observaron en los varones.

También se estudió el efecto de la intervención en otros subgrupos, por ejemplo, en los diferentes países, para los diferentes tipos de HLA, y en los niños que tiene un familiar enfermo comparando con los que tienen más de un miembro afecto. Ninguno de estos factores influyó en el efecto de la intervención.

¿Qué significado tiene?

Desafortunadamente no se ha podido demostrar un efecto preventivo en la introducción del gluten temprana en pequeñas cantidades durante el periodo de lactancia materna, como habíamos especulado, y esto significa que se hacen necesarios más estudios para explorar otras estrategias preventivas de esta enfermedad tan común. Sin embargo la cohorte de niños del Prevent CD es única para poder observar como se desarrolla la enfermedad celiaca en la infancia. La frecuencia observada y tan elevada de niñas genéticamente predispuestas es interesante y esté posiblemente relacionada con el riesgo bien conocido de enfermedad celiaca en mujeres, pero el hecho de que aparezca a edades tan tempranas esté probablemente relacionado con el efecto protector de las hormonas masculinas para la autoinmunidad. El efecto de la intervención en la enfermedad celiaca en niñas es difícil de explicar. Con cada división del grupo (por ejemplo entre niños y niñas) los grupos se hacen cada vez más pequeños y la probabilidad de encontrar diferencias por casualidad aumenta.

Las guías europeas actuales recomiendan introducir pequeñas cantidades de gluten de forma gradual mientras se alimenta al bebé con lactancia materna, evitando tanto antes de los 4 como después de los 7 meses. Los resultados del estudio Prevent CD no apoyan esta teoría, ya que no aportan evidencia de la importancia de la lactancia materna y su efecto protector.

Los resultados demuestran la importancia de un seguimiento a largo plazo de una cohorte bien estructurada como la del Prevent CD para comprobar la historia natural y el desarrollo de posibles estrategias preventivas para la enfermedad celiaca.

Perspectivas futuras

Los niños participantes actualmente son seguidos, si los desean, hasta la edad de 7 años. Es esperable un segundo pico en el diagnóstico antes de la pubertad, lo que hace importante el poder continuar el seguimiento hasta los 12 años. EL grupo Prevent CD está motivado con la idea y está buscando financiación para poderlo llevar a cabo. Se les pedirá consentimiento informado a las familias participantes para prolongar el seguimiento hasta la edad de 12 años. Además, se necesitan nuevos estudios para explorar otras maneras de prevenir la enfermedad celiaca en niños pequeños.

Agradecimientos

El grupo Prevent CD quiere aprovechar esta oportunidad para agradecer a todas la familias que habéis participado vuestro tiempo, entusiasmo y esfuerzo. Sin vuestra colaboración el estudio Prevent CD no habría sido posible.

Autores del artículo: "Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease" publicado en New England Journal of Medicine, Octubre 2014.

Authors: Sabine L. Vriezinga, M.D., Renata Auricchio, M.D., Enzo Bravi, M.S., Gemma Castillejo, M.D., Anna Chmielewska, M.D., Ph.D., Paula Crespo Escobar, B.Sc, Sanja Kolaček, M.D., Ph.D., Sibylle Koletzko, M.D., Ph.D., Ilma R. Korponay-Szabo, M.D., Ph.D., Eckart Mummert, Ph.D., Isabel Polanco, M.D., Ph.D., Hein Putter, Ph.D., Carmen Ribes-Koninckx, M.D., Ph.D., Raanan Shamir, M.D., Ph.D., Hania Szajewska, M.D., Ph.D., Katharina Werkstetter, MSc, MPH, Luigi Greco, M.D., Ph.D., Judit Gyimesi, M.D., Corina Hartman, M.D., Caroline Hogen Esch, M.D., Ph.D., Erica Hopman, R.D., Ph.D., Anneli Ivarsson, M.D., Ph.D., Tunde Koltai, Ir., Frits Koning, Ph.D., Eva Martinez-Ojinaga, M.D., Chantal te Marvelde, B.Sc., Ana MocićPavic, M.D., Jihane Romanos, Ph.D., Els Stoopman, Vincenzo Villanacci, M.D., Ph.D., Cisca Wijmenga, Ph.D., Riccardo Troncone, M.D., Ph.D., Maria Luisa Mearin, M.D., Ph.D.

Drs. Troncone and Mearin contributed equally to this article.

From the Departments of Pediatrics (S.L.V., C.H.E., M.L.M.), Medical Statistics (H.P., C.M., E.S.), Dietetics (E.H.), and Immunohematology and Blood Transfusion (F.K.), Leiden University Medical Center, Leiden, and the Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen (J.R., C.W.) — both in the Netherlands; the Department of Medical Translational Sciences and European Laboratory for the Investigation of Food-Induced Diseases, University Federico II, Naples (R.A., L.G., R.T.), Eurospital, Trieste (E.B.), and the Institute of

Pathology Spedali Civili, Brescia (V.V.) — all in Italy; the Department of Pediatrics, Hospital Universitari Sant Joan, Reus—Universitat Rovira i Virgili, Tarragona (G.C.), Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (P.C.E.) and the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, La Fe University Hospital (C.R.-K.), Valencia, and the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, La Paz University Hospital, Madrid (I.P., E.M.-O.) — all in Spain; the Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland (A.C., H.S.); the Referral Center for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, University Children’s Hospital Zagreb, Zagreb, Croatia (S. Kolaček, A.M.P.); the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Dr. von Hauner Children’s Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich (S. Koletzko, K.W.) and Thermo Fisher Scientific, Freiburg (E.M.) — both in Germany; the Celiac Disease Center, Heim Pal Children’s Hospital, Budapest, Hungary (I.R.K.-S., J.G.); the Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases, Schneider Children’s Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel (R.S., C.H.); the Departments of Public Health and Clinical Medicine, Epidemiology, and Global Health, Umea University, Umea, Sweden (A.I.); and the Association of European Coeliac Societies, Brussels (T.K.).

1. *Financiación*

Con el apoyo de las subvenciones de la Comisión Europea (FP6-2005-FOOD-4B-36383–PREVENTCD), Azrieli Foundation, Deutsche Zöliakie Gesellschaft, Eurospital, Fondazione Celiachia, Fria Bröd, Instituto de Salud Carlos III, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Komitet Badań Naukowych (1715/B/P01/2008/34), Fundacja Nutricia (1W44/FNUT3/2013), Hungarian Scientific Research Funds (OTKA101788 and TAMOP 2.2.11/1/KONV-2012-0023), Stichting Coeliakie Onderzoek Nederland, Thermo Fisher Scientific, y European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN; www.espghan.com).