

La introducción temprana de altas dosis de gluten en la dieta se asoció con una menor prevalencia de enfermedad celíaca

Early introduction of high doses of gluten in the diet was associated with a lower prevalence of celiac disease

Comentado de:

Logan K, et al. *JAMA Pediatr.* 2020;174(11):1041-1047. PMID: 32986087 doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2893¹

Objetivo

Determinar si la introducción temprana de altas dosis de gluten en la dieta disminuye la prevalencia de enfermedad celíaca a los tres años.

Diseño, lugar y población

El estudio EAT (*Enquiring About Tolerance*) es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y abierto, realizado en los Hospitales Kingston y St. Thomas y cuatro centros secundarios de Inglaterra y Gales.

Fueron seleccionados niños de la población general entre 2009 y 2012, con o sin antecedentes familiares de enfermedad celíaca, e incluidas mujeres embarazadas en seguimiento ecográfico a partir de la semana 12 a 20 de gestación, que hubieran decidido alimentar a sus hijos con lactancia materna exclusiva al menos durante los primeros tres meses de vida.

Fueron excluidos los niños cuyos padres no hablaran inglés, fueran integrantes de una familia con plan de mudarse durante los primeros tres años de vida o que hubieran presentado los siguientes antecedentes: anomalías en la ecografía de la semana 20, embarazo múltiple, enfermedad congénita severa, parto prematuro (antes de las 37 semanas de edad gestacional), alteraciones en el hepatograma o la función renal.

Intervención

Todos los participantes recibieron lactancia materna exclusiva hasta los tres meses de vida, momento en el que fueron aleatorizados a una de dos ramas de investigación: el grupo de introducción estándar (GIE), que continuaba alimentándose exclusivamente con leche materna hasta los seis meses de vida y luego incorporaba alimentos según las recomendaciones de las guías de Reino Unido; y el grupo de introducción temprana (GIT), que además de la lactancia materna incorporaba alguno de los siguientes alimentos alergénicos con gluten: leche de vaca, huevo, trigo, sésamo, bacalao o maní.

La dosis semanal mínima era de cuatro gramos de trigo (equivalente a 3,2 g/semana de gluten) o equivalentes, sin una cantidad máxima de consumo recomendada.

Medición de resultados principales

En ambos grupos fueron recolectados, a través de cuestionarios, datos sobre la frecuencia de consumo de trigo, aspectos de salud, interurrencias, síntomas y percepción de la familia sobre reacciones adversas a cualquier alimento. Los cuestionarios fueron completados por los padres, en forma mensual durante el primer año de vida y luego cada tres meses, hasta los tres años de edad. En el GIT fue monitoreado el consumo de gluten con frecuencia semanal, para evaluar el nivel de adherencia a la dosis de proteína de trigo recomendada.

Al momento del enrolamiento, al año y a los tres años de seguimiento, fueron realizados controles médicos que incluyeron mediciones antropométricas en todos los participantes, y a los tres años, un rastreo de anticuerpos anti transglutaminasa-2 (anti-Tg2) seguido de una derivación de quienes presentaban un resultado mayor a 20 UI/ml a un gastroenterólogo pediátrico, para el confirmar el diagnóstico de celiaquía.

Resultados principales

Fueron incluidos 1.303 niños y niñas (651 en la rama introducción estándar y 652, en introducción temprana), de los cuales 1.004 completaron el seguimiento y fueron testeados para anticuerpos anti-Tg2 a los tres años. Más de 97 % de los participantes se encontraban consumiendo trigo en forma diaria por lo menos seis semanas previas a esta prueba. La pérdida en el seguimiento en el grupo de introducción estándar fue de 28 participantes y en el grupo introducción temprana, de 44.

En la Tabla 1 se presentan los resultados principales. Se puede observar que los participantes del grupo introducción estándar tuvo un mayor riesgo de desarrollar enfermedad celíaca que los del grupo de introducción temprana.

A los seis meses de vida, 86,7 % de los participantes del grupo introducción temprana, se encontraba consumiendo 4,03 g/semana (valor mínimo recomendado). Hacia los nuevos meses de vida, la ingesta de gluten se había equiparado entre los grupos.

Tabla 1. Riesgo relativo y diferencia de riesgo de desarrollar enfermedad celíaca en los diferentes grupos de investigación según el momento de introducción de gluten en la dieta. Notas: ^a Test exacto de Fisher. ^b Intervalo de confianza del 95 %.

Desenlace a los tres años de vida	Introducción Temprana (N=652)	Introducción tardía (N=651)	Diferencia	p ^a
Consumo semanal (g) de gluten entre los 4 y 6 meses de vida, media (desvío estándar)	2,66 (1,85)	0,49 (1,4)	2,17 g	<0,001
Desarrollo de enfermedad celíaca a los tres años de vida, n	0/488	7/516	1,4 % (0,6 a 2,6) ^b	<0,05



Conclusiones

La introducción de altas dosis de gluten a partir de los cuatro meses de vida fue asociada con una menor prevalencia de celiaquía, pero se deben conducir nuevos ensayos clínicos para determinar si la introducción temprana de altas dosis de gluten es una estrategia efectiva para la prevención del desarrollo de esta enfermedad.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Estudio financiado por UK Food Standards Agency, Medical Research Council, National Institute for Health Research, sin participación en el diseño o la conducción del estudio, ni en el análisis o la interpretación de los datos, ni en la decisión de enviar el manuscrito. Algunos de los autores de la investigación recibieron honorarios y/o subsidios.

Comentario

Tres ECA precedieron e impulsaron el desarrollo del que hoy estamos resumiendo. Los estudios BABYDIET² y CELIPREV³ incorporaron gluten desde los seis meses de vida pero sin establecer una dosis mínima recomendada, mientras que en el estudio Prevent CD⁴ el gluten fue incorporado a los cuatro meses, al igual que en el EAT, pero en dosis bajas. A diferencia de los estudios mencionados, el EAT combinó la introducción de cantidades mayores de gluten a una edad más temprana. Dentro de las fortalezas del estudio EAT, se destaca el adecuado enmascaramiento de la asignación, un considerable tamaño muestral -mayor que el de otros que habían intentado encontrar una asociación entre consumo de gluten y enfermedad celíaca sin resultados significativos-, y la evaluación de una intervención bien definida: la recomendación de que el lactante recibiera una dosis mínima de gluten, administrada a través de los alimentos que eligiera cada familia.

Por tratarse de un ensayo clínico abierto, una de sus limitaciones radica en que el reporte de sintomatología en los controles médicos podría haber condicionado la conducta médica o haber dado lugar a cointervenciones, ya que el profesional tratante conocía si ese participante recibía o no gluten. Por el mismo motivo, podría haber condicionado conductas por parte de los familiares, incluyendo la decisión de abandonar la investigación al asociar la presencia de síntomas con el consumo de gluten.

Tampoco se puede conocer si los resultados hubieran sido diferentes si hubieran sido excluidos aquellos participantes en cuyas familias existían antecedentes de enfermedad celíaca.

Otras limitaciones incluyen el haber utilizado el auto-reporte por parte de los padres como método de recolección de datos tanto para la aparición de síntomas como para el registro de la ingesta de gluten, destacándose que esta metodología está sujeta a olvidos y cuantificaciones inexactas, y las pérdidas en el seguimiento, que fueron significativamente mayores (casi el doble) en el grupo de introducción temprana (44 participantes vs. 28 en el grupo de introducción estándar). Dentro de las causas descritas por los autores se incluyen la pérdida de contacto y el abandono del estudio por mudanza. Es importante destacar que, dada la baja incidencia del desenlace analizado, si estas pérdidas en el seguimiento no hubieran sucedido al azar y hubieran estado vinculadas a una mayor incidencia de enfermedad celíaca, los resultados podrían haber sido muy diferentes y hasta opuestos a los comunicados.

Se debe tener en cuenta, además, que el diagnóstico de enfermedad celíaca no fue realizado con el mismo método en todos los pacientes (HLA vs. biopsia). Si bien la sensibilidad del testeo de los Ac anti-Tg2 es alta (96%), disminuye en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. Una estrategia adicional para disminuir los falsos negativos podría haber sido incluir el dosaje de IgA total para poder detectar si alguno de los participantes poseía un déficit selectivo de esta proteína, y el dosaje de anticuerpos Tg2-IgG o antigliadina desaminada IgA/IgG (AGADGP IgA/IgG), ya que su medición combinada mejora la sensibilidad (98 a 99%) y la especificidad 100%, siendo su implementación de bajo costo^{5,6}.

Por otro lado, si bien la prueba de anticuerpos a los tres años es un plazo aceptable para el objetivo de investigación planteado, el corto seguimiento más allá de esa edad representa una limitante para sacar conclusiones y obliga a ser cautos en pos de conjeturar si a los siete años, en la adolescencia o en la vida adulta, estos pacientes desarrollarán o no la enfermedad celíaca.

Conclusiones de la comentadora

En la actualidad no contamos con estrategias de prevención del desarrollo de la enfermedad celíaca. Si bien la combinación de altas dosis de gluten y su introducción a edades tempranas parecería ser prometedora, se necesitan más estudios y/o de mayor robustez que el que hemos resumido en este artículo, para determinar cuál es el mejor esquema de incorporación de gluten que ayude a prevenir el desarrollo de esta enfermedad.

Daniela Greco [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. daniela.greco@hospitalitaliano.org.ar]

Greco D. La introducción temprana de altas dosis de gluten en la dieta se asoció con una menor prevalencia de enfermedad celíaca. *Evid Actual Pract Ambul.* 2021;24(4):e002149. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V24I4.6972>. Comentado de: Logan K, et al. Early Gluten Introduction and Celiac Disease in the EAT Study: A Prespecified Analysis of the EAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(11):1041-1047. PMID: 32986087. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2893

Referencias

1. Logan K, Perkin MR, Marris T, et al. Early Gluten Introduction and Celiac Disease in the EAT Study: A Prespecified Analysis of the EAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(11):1041-1048. Available from: 10.1001/jamapediatrics.2020.2893.
2. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, et al. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care.* 2014;37(9):194-195. Available from: 10.2337/dc14-1208.

3. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Long-Term Outcome of Potential Celiac Disease in Genetically at-Risk Children: The Prospective CELIPREV Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(2):186–186. Available from: 10.3390/jcm8020186.
4. 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(14):1304–1315. Available from: 10.1056/NEJMoa1404172.
5. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):214–219. Available from: 10.1097/MPG.0b013e318181afed.
6. Ortiz G, Messere G, Toca M, et al. IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):52–55. Available from: 10.5546/aap.2019.eng.52.

