



Prevención en la infancia y la adolescencia AEPap / PAPPS

Febrero 2016

PREVENCIÓN Y CRIBADO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Autor: José Galbe Sánchez-Ventura y Grupo PrevInfad

Cómo citar este artículo: José Galbe Sánchez-Ventura, J. Prevención y cribado de la enfermedad celiaca. En Recomendaciones PrevInfad / PAPPS [en línea]. Actualizado febrero de 2016. [consultado DD-MM-AAAA]. Disponible en <http://www.aepap.org/previnfad/celiaca.htm>

El autor declara que no tiene conflictos de intereses en relación con el tema abordado en este documento.

ÍNDICE

- Introducción
- Magnitud del problema
- Pruebas serológicas de cribado y diagnóstico
- Preguntas clínicas
- Recomendaciones de otros grupos de expertos
- Recomendaciones de PrevInfad
- Estrategia de búsqueda
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es una intolerancia permanente a la fracción proteínica del gluten, que produce daño en la mucosa del intestino delgado proximal. Se presenta en individuos genéticamente predispuestos. El diagnóstico se basa en la histopatología de la mucosa intestinal, aunque actualmente se admite como criterio diagnóstico una elevación de los marcadores serológicos diez veces superior a su valor normal (1-5).

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La prevalencia de enfermedad celiaca en diferentes países y áreas geográficas (1-10) ha aumentado en los últimos años, debido, en parte, a la utilización generalizada de marcadores serológicos que han permitido conocer la existencia de formas latentes y silentes de EC. Los principales marcadores serológicos son los anticuerpos antiendomio (EMA), antitransglutaminasa tisular (tTGA y tTGA2), anti gliadina (AGA) y los IGA frente a péptidos deaminados de la gliadina (DPG). La presentación clásica de la EC es hoy en día excepcional. En la **tabla 1** se puede ver la prevalencia de enfermedad celiaca en diferentes áreas o países, estimada mediante serología y confirmada mediante biopsia intestinal. En España, la prevalencia oscila entre 1:389 para la población adulta y 1:118 en la infancia (4).

Tabla 1. Prevalencia de la enfermedad celiaca en diferentes países y áreas geográficas (6).

País	Método de cribado	Tamaño muestral	Prevalencia
Italia	AGA, EMA	3351	1:328
Irlanda del Norte	AGA, EMA	1823	1:122
Finlandia	EMA	1070	1:130
Holanda	EMA	6127	1:198
Sahara	EMA	989	1:18
España	AGA, EMA	1170	1:389 (pobl. gral.) 1:118 (niños)
Australia	EMA	3011	1:251
Suecia	tTGA, EMA	1850	1:205
Argentina	AGA, EMA	2000	1:167
Brasil	EMA	2371	1:183
EE. UU.	AGA, EMA	4126	1:133
Finlandia	EMA	3654	1:99
Inglaterra	EMA	7550	1:87
Holanda	EMA	1440	1:288
Irán	EMA	2799	1:104

AGA.- Anticuerpos antigliadina. EMA.- Anticuerpos antiendomiso. tTGA.- Anticuerpos anti-transglutaminasa 2 tisular.

Existen algunas situaciones en las que es mucho más probable la asociación con una EC (9, 10, 12-18), entre ellas destacan el síndrome de Down, que presenta una probabilidad de EC del 2,5-6%, la diabetes mellitus tipo 1, con una probabilidad del 2,5-5% y los familiares de primer y segundo grado de pacientes con EC (5-13%). Otras enfermedades y trastornos asociados a la EC son: déficit selectivo de IgA, tiroiditis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico, nefropatía por IgA, hepatopatía crónica autoinmune, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, psoriasis, vitiligo y alopecia areata; trastornos neurológicos como encefalopatía progresiva, síndromes cerebelosos, leucoencefalopatía, demencia con atrofia cerebral, epilepsia y calcificaciones cerebrales. También en enfermedades metabólicas como el síndrome de Williams, la cistinuria y otras cromosopatías, como el síndrome de Turner y ciertas enfermedades genéticas como la fibrosis quística del páncreas.

PRUEBAS SEROLÓGICAS DE CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

Los marcadores serológicos indican el riesgo de padecer una EC. El diagnóstico definitivo requiere la práctica de una biopsia intestinal o que los marcadores serológicos superen 10 veces las cifras de normalidad (1-5).

- **Anticuerpos antigliadina (AGA).** Fueron los primeros en utilizarse. Son de clase tanto IgA como IgG, pero se utilizan preferentemente los de tipo IgA. Su eficacia para el cribado de EC es mayor en niños que en adultos (tabla 2) (19).
- **IgA antigliadina,** realizados de forma rápida en la propia consulta (POC test).
- **Anticuerpos antitransglutaminasa 2 (TGA2)** por el método ELISA (19). La sustancia sobre la que reaccionan los EMA es la transglutaminasa, una enzima que se libera tras el

daño tisular. Se determina por ELISA. Los TGA2 se han mostrado como el marcador más útil y hoy en día existe acuerdo generalizado en utilizar solamente estos marcadores para el cribado de EC. Para mejorar la sensibilidad del cribado es importante determinar simultáneamente la IgA total, ya que al ser estos anticuerpos de tipo IgA, pueden darse falsos negativos para cribado de EC si existe un déficit asociado de esta inmunoglobulina. La sensibilidad y especificidad pueden consultarse en las tablas 2 y 3 (1-5, 10-15, 19, 20-26). Existe también un test rápido (TGA2 POC test) que detecta, de forma cualitativa, los anticuerpos IgA antitransglutaminasa con el rendimiento que puede apreciarse en la tabla 2 (1, 19).

- **TGA2 por el método Radio Binding Assay (RBA).** Con una precisión muy parecida a los anteriores, superior a 95% (tabla 2).
- **Anti Endomisio IgA (EMA)** la sensibilidad y especificidad pueden verse en la tabla 2 (1-5, 11, 19, 21, 24, 26, 27).
- **IgA antipéptidos deaminados de la gliadina (DPG).** Existen dos trabajos con sensibilidades de 80,7% a 95,1% y especificidades inferiores a 95% (tabla 2).

En la tabla 3 puede verse la eficacia de los anticuerpos TGA2, como medio de cribado según diferentes estudios (1-5, 13, 19, 23, 26, 27).

Aplicando de forma práctica el teorema de Bayes, se puede decir que, sobre una población de bajo riesgo, con una prevalencia estimada del 1%, una prueba TGA2 positiva supone una probabilidad de padecer EC de alrededor del 15%. Esta misma prueba, realizada sobre una población con un riesgo del 3%, supone un riesgo de alrededor del 30% de EC. Y si la población tuviera una prevalencia de EC del 5% el riesgo subiría hasta el 55% (28).

Tabla 2. Eficacia de los diferentes test serológicos (19).

Test	Estudios	Tamaño muestra	SE rango % (agrupados)	ES rango % (agrupados)	LR+	LR-
IGA -AGA	6	1370	60,9-96	79,4-93,8	7,3	0,19
IGA anti TG2 ELISA	15	2832	73,9-100	77,8-100	22,4	0,06
IGA anti TGA RBA	3	401	89-100	94-100	19,2	0,06
IGG anti TG2 RBA y ELISA	4	788	12,6-99,3	86-100	8,3	0,22
IGA Anti TG2 POC	5	869	94,7-98,8	96,6-98,6	40,6	0,04
IGA EMA	11	1592	82,6-100	94,7-100	31,8	0,07
IGA DGP	3	768	80,7-95,1	86,3-93,1	9,4	0,12
IGG DGP	3	768	80,1-98,6	86-96,9	13,6	0,06

SE.- sensibilidad, ES.- especificidad

Tabla 3. Eficacia del test serológico IgA TGA2 (ELISA).

Estudio	SE	IC 95%	ES	IC 95%
Agardt 2005	0,89	0,80-0,95	0,96	0,86-1
Agardt 2007	0,97	0,92-0,99	0,96	0,86-1
Barker	0,95	0,86-0,99	0,78	0,63-0,89
Basso	0,80	0,73-0,86	0,97	0,92-0,99
Blesa	0,99	0,95-1	0,90	0,81-0,96
Collin	0,94	0,70-1	1	0,48-1

Ferre	0,96	0,92-0,99	0,98	0,94-1
Korponay new	0,97	0,86-1	1	0,96-1
Korponay old	0,99	0,95-1	1	0,94-1
Lagerqvist	0,90	0,87-0,93	0,98	0,93-1
Llorente	1	0,86-1	0,89	0,67-0,99
Poddar	0,99	0,96-1	0,93	0,87-0,97
Prause	0,95	0,90-0,98	0,98	0,95-1
Raivio	1	0,96-1	1	0,94-1
Yaccha	0,74	0,52-0,90	1	0,82-1
Agardt 2005 RBA	0,89	0,80-0,95	0,94	0,83-0,99
Bazzigaluppi RBA	0,96	0,91-0,98	0,95	0,87-0,99
Bonamico RBA	1	0,91-1	1	0,89-1

SE.- sensibilidad, ES.- especificidad

PREGUNTAS CLÍNICAS

Pregunta clínica 1: El cribado de EC en la población de cualquier edad, ¿mejora la morbimortalidad, la calidad de vida causada por la EC o la adherencia a la dieta sin gluten?

El cribado masivo de EC en la población general cumple muchos de los criterios establecidos por la OMS para ser considerada una actividad recomendable, como política de salud pública. Es un trastorno frecuente, disponemos de métodos de cribado sensibles, específicos y aceptables por gran parte de la población y tiene un tratamiento dietético considerado como eficaz. Sin embargo, hay muchas dudas sobre la evolución natural de la EC en sus formas silente y latente. Dentro del espectro clínico de manifestaciones de la EC, no está claro cómo evolucionan estas formas y cómo influiría en ellas la dieta sin gluten, ni cómo afectaría esta dieta a la calidad de vida de las personas asintomáticas.

A pesar de todo, hay también trabajos que informan de que existe un balance coste-efectividad favorable al cribado masivo de EC en la población general con cualquiera de las estrategias valoradas (serología de EMA, TGA2) frente a la no realización de cribado (24, 27-31).

Disponemos de estudios de cribado serológico, tanto en población general como en grupos de alto riesgo, y gracias a ellos podemos conocer la prevalencia en unos y en otros, pero no contamos con un estudio de cohortes de buena calidad en el que se haya realizado cribado a unos individuos sí y a otros no, mediante sorteo aleatorio, para posteriormente someterlos a seguimiento. No podemos, por lo tanto, comparar las poblaciones de EC diagnosticadas mediante cribado y que con seguridad presentarán formas más leves de EC, con poblaciones diagnosticadas con síntomas y por tanto con formas más graves. Existen estudios que informan del coste efectividad del cribado masivo en población general en función de la prevalencia y lo ligan al hecho de una adherencia a la dieta sin gluten del 97% (32).

En algunos colectivos, los beneficios pueden estar más claros, por ejemplo en mujeres en edad fértil. Sería este uno de los grupos que claramente se beneficiarían del cribado. En un estudio sueco de cohortes se compararon 2078 mujeres primíparas con EC, cuyo diagnóstico se había realizado 4 años antes del parto, con otro grupo similar, cuyo cribado se realizó con posterioridad al nacimiento. En el grupo de EC diagnosticada después del nacimiento hubo una mayor tasa de cesáreas, recién nacidos de bajo peso y muy bajo peso para la edad gestacional, pesos placentarios menores y, en general, resultados fetales peores. Otro estudio inglés similar no comprobó sin embargo estos hallazgos (26, 33, 34).

La adherencia al tratamiento difiere en pacientes con EC diagnosticada por cribado o sintomatología clínica. Existen estudios que informan que la adherencia a las dietas sin gluten es similar, tanto en el grupo diagnosticado por cribado, como en el grupo diagnosticado por síntomas clínicos. Además, el grupo de cribado tuvo mejores puntuaciones en escalas de salud mental que los de la población general y fueron comparables en otros aspectos de salud. (27, 29, 35, 36). En España, la adherencia a la dieta sin gluten por parte de los pacientes con EC está en torno al 60% (35).

Parece estar clara también la indicación del cribado en grupos de alto riesgo, como familiares de primero y segundo grado de pacientes con EC diagnosticada, personas con enfermedades autoinmunes en general y en particular la diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, en la osteopenia y en la anemia ferropénica de causa no conocida, en las parejas infértiles y en las mujeres con abortos de repetición, en los pacientes que presenten los marcadores de histocompatibilidad HLA-DQ8 o HLA-DQ2, déficit aislado de IgA y en los síndromes de Down y Turner (12-18). No se ha demostrado, sin embargo, el beneficio en estudios de coste efectividad del cribado de EC en población con síndrome de Down, respecto a la prevención del linfoma intestinal (13).

El cribado masivo de EC en población general tiene, por otra parte, importantes connotaciones logísticas de organización de la asistencia, medicalización de la vida de los pacientes, así como costes directos e indirectos derivados del cribado, así como los gastos y problemas derivados de los falsos positivos. Por otra parte, no hay una buena evidencia sobre la evolución de las formas más leves con biopsias intestinales normales o con alteraciones leves (Marsh tipo I y II). Tampoco sabemos muy bien cuál puede ser el beneficio de la dieta sin gluten en estos casos (27, 29, 31, 32, 35-38).

A pesar de que disponemos de pruebas para el cribado de EC con buena sensibilidad, de coste razonable y aceptables por la población en cuanto a molestias causadas, no queda claro cuál es la repercusión del cribado universal para el diagnóstico de muchas formas leves con grados mínimos de atrofia intestinal que se encontrarían con el cribado. Existen dudas de cuál sería el grado de adherencia a la dieta sin gluten de esta población asintomática, poco sensibilizada. Se discute el papel de cribado universal en la prevención a largo plazo de linfoma intestinal. Es cierto que la dieta sin gluten afectaría a la calidad de vida, así como al coste en la alimentación de la población cribada.

Resumen de la evidencia: La calidad de las pruebas para el cribado de EC en población general de bajo riesgo es insuficiente (GRADE: débil en contra, se sugiere no hacer).

Dada la alta prevalencia de EC y la elevada sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos, se considera indicado el cribado en grupos de riesgo. Este grupo lo componen los familiares de primer y segundo grado de enfermos de EC, personas con síndromes de Down, Turner y Williams y, en general, en pacientes con enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1, tiroiditis, artritis reumatoide, etc. También estará indicado el cribado de EC en casos de anemia de causa no aclarada, osteoporosis, niños con talla baja, mujeres con abortos de repetición y parejas con infertilidad.

Resumen de la evidencia: La calidad de las pruebas a favor del cribado de EC en población de alto riesgo es moderada (GRADE fuerte a favor, se sugiere hacer).

Pregunta clínica 2: ¿Cuál es la edad adecuada para la introducción del gluten en la dieta de los lactantes?

Durante los años 80 del pasado siglo se produjo en Suecia un incremento muy importante de la frecuencia de enfermedad celíaca (EC), de hasta cuatro veces las tasas registradas hasta ese momento. Este incremento no se observó en países limítrofes. Antes de la década de los 80

del siglo XX el gluten (GI) se introducía en la dieta entre los 4 y los 6 meses, pauta que fue modificada para introducirlo a partir de los 6 meses (39-41). Se preconizaba en aquel momento una introducción más tardía del GI, para evitar una presentación más grave y precoz de la EC. Al observarse en Suecia este incremento de las tasas de EC se cambiaron las pautas de alimentación. Se propuso introducir el GI entre los 4 y los 6 meses, de forma gradual, en pequeñas cantidades y coincidiendo con una alimentación preferentemente a base de leche humana. Las tasas de EC respondieron con una caída muy importante, volviendo a cifras similares a las observadas antes de los años 80. Existen todavía muchas dudas sobre la explicación de estos fenómenos, pero se ha interpretado que tiene que ver con los cambios registrados en las pautas de alimentación (40, 41). Se ha postulado que la introducción del GI entre los 4 y los 6 meses serviría para inducir tolerancia inmunológica. Otra explicación propuesta es que la introducción gradual de GI, en pequeñas cantidades, unido al papel inmunomodulador de la leche materna, influyen en la disminución de la EC en edades posteriores. En cualquier caso, se desconoce si la disminución en la incidencia de EC es o no transitoria (39).

No existen muchos datos de cómo y cuándo se introduce el GI en la dieta de los lactantes españoles. En un estudio realizado en 2012 (42), mediante encuestas realizadas a los padres de niños que acudían a centros de atención primaria en Castilla y León, por 46 pediatras, se informa de que la media de edad para la introducción del GL es 6,9 meses (DE 1,46). Se introdujo en el período entre los 4-6 meses en el 45,1% (IC 95%: 41,8-48,3%) y el 54,7% tras cumplir los 7 meses. Solo el 13,9% (IC95%: 11,6-16,1%) de los casos introdujeron el GL mientras duraba la LM. En otro estudio realizado en España con 431 profesionales de atención primaria que atendían a niños, mediante encuesta realizada por Internet, el 62,7% aconsejaban la introducción de cualquier tipo de alimentación complementaria, incluido el GL, a los 6 meses cumplidos (43). Estos mismos profesionales aconsejaban realizar lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses (43).

La ESPGHAN emitió en 2008 la recomendación de introducir el gluten entre los 4 y 6 meses, mientras la madre aún amamanta (40,41), sin considerar que las pruebas en las que se basaba tal recomendación aún eran débiles, ya que quedaban otros aspectos por aclarar y que había una evidencia más establecida sobre los perjuicios que la introducción temprana de la alimentación complementaria tiene sobre el amamantamiento, como el abandono precoz de la lactancia, con todos los riesgos que esto conlleva (41).

En 2014 se publicó un ensayo clínico prospectivo aleatorizado y doble ciego, de dos cohortes expuestas, una a 100 mg de gluten inmunológicamente activo en la dieta del día, y la otra a un placebo. El seguimiento fue de 4 años y se midió la incidencia de EC antes de los 3 años mediante diagnóstico histológico. Todos los niños eran de alto riesgo, por ser HLA DQ2 o DQ8 o tener un pariente en primer grado con EC. El mencionado estudio formaba parte del proyecto Prevent CD (44). Los resultados de este estudio, bien diseñado y con poca probabilidad de sesgo, demostraron que la lactancia materna no tuvo ningún efecto en la incidencia de EC a los 3 años en uno u otro grupo (ver tabla 4).

Tabla 4.- Edad de Introducción del gluten y enfermedad celíaca (44).

Estudio	Nº pacientes	Diseño	Edad	Medida efecto	IC 95%	Efecto observado	Año
Peters	280	Ca/Co	<3m vs >3m 3-4m 4-5m >5 m	AOR 0,72 0,52 1,21 0,72	0,29-1,79 0,18-1,44 0,4-3,68 0,28-1,85	NS	2001
Welander	9408	Ca/Co	0-2m 3-4m 5-6m	No estimado 1 1	0,3-3,3 Referencia	NS	2010

			7-8 m 9-10m 11-12 m	1,1 No Estimado No estimado	0,6-2		
Ziegler	1610	Ca/co	<3m 3,1-6 m >6m Desconocido	2,3 1 0,7 1	0,3-18,2 0,3-1,8 0,3-2,6	NS Medición de AC	2003
Faith-Magnusson	336	Ca/Co		Edad gluten celiacos 4-7 m Edad Gluten No Celiacos 6,4-10 m		NS	1995
Ivarsson	1272	Ca/Co	1-4 m	AOR para edad Gluten+LM y EC 1		NS	2002
Norris	1560 pob alto riesgo	Ca/Co	1-3 m	HR no ajustada 2,94	0,83-10,4	Predispone la introducción precoz	2005

Ca/Co: Diseño tipo caso/control AOR: Odds Ratio Ajustada

Ese mismo año 2014, también se publicó el estudio Celiprev (45), realizado sobre una cohorte de 832 niños con riesgo de EC, a los que aleatoriamente se introdujo el GI a los 6 meses en un grupo o a los 12 (grupo control), y no mostró diferencias en cuanto al desarrollo de EC en el seguimiento efectuado hasta los 10 años.

En la revisión sistemática realizada por Szjaewska aparece referenciado el estudio de Norris (39), que aporta pruebas de algún impacto relevante en cuanto a disminución de la incidencia de EC en respuesta a la edad en la que se introduce el GI. En el mencionado artículo y sobre una población de 1560 niños, la EC fue más frecuente cuando la introducción del gluten se produjo antes del 4º mes.

Otros cinco estudios investigan el efecto sobre la EC del momento en el que se introduce el GI (31). Entre ellos solamente en dos se muestra una mayor probabilidad, bien de desarrollar EC, bien de desarrollar anticuerpos en relación con el momento en que se introduce el GI. El resumen de ellos puede verse en la tabla 4.

Es también relevante el estudio realizado en 2015 (46) (revisión sistemática y metaanálisis) que analiza el momento de introducir el GI y su relación con el desarrollo posterior de EC. Dos estudios controlados, sobre 183 niños, no encontraron diferencias entre introducir el GI a los 4-6 meses frente a más de 12 meses. Cuatro cohortes que sumaban 50 451 niños, incluyendo 282 con EC, compararon la introducción de GI a los 4-6 meses frente a más de 6 meses. En el análisis agrupado no hubo diferencias significativas (RR: 1,08 IC 95% 0,76-1,54; p=0,68). Un estudio de casos y controles tampoco encontró diferencias significativas.

Sin embargo, en el mismo artículo (45) se hace referencia a un estudio, metaanálisis de cinco cohortes, que estudia la introducción de GI a los 4-6 meses, frente a más de 6 meses. En este trabajo se muestra un aumento del riesgo de EC en los que se introduce el GI por encima de los 6 meses (RR: 1,25 IC: 1,08-1,45 p=0,02). Y, al realizar el estudio de sensibilidad, los

resultados se mantuvieron hasta retirar del análisis el estudio nº 1, en cuyo caso los resultados fueron marginalmente significativos (RR: 1,21; IC 95% 0,97-1,5 p=0,09).

Otro estudio de casos y controles informa de una mayor incidencia de EC en los lactantes a los que se introducía el GI a los 7-12 meses frente a 1-6 meses (OR: 1,42 IC95% 1,01-2; p=0,04). No obstante, al realizar el análisis multivariante controlando el factor lactancia materna durante el inicio de la alimentación complementaria, tipo de comida y cantidad de GI ingerida, estas diferencias no se mantuvieron (46).

Resumen de la evidencia: Existen pruebas de calidad insuficiente a favor de realizar la introducción del gluten entre los 4 y los 6 meses de vida para prevenir la enfermedad celiaca (GRADE: Débil en contra. Se sugiere no hacer)

Pregunta clínica 3: ¿La lactancia materna disminuye la prevalencia de enfermedad celiaca? ¿Disminuye la enfermedad celiaca cuando se introduce el gluten durante la lactancia?

En la tabla 5 puede verse un resumen de los principales trabajos que evalúan la asociación entre EC y lactancia materna (LM). Sin embargo, debido a la diferente metodología de recogida de datos respecto a la duración de la LM, no cabe agrupar los datos, pudiendo existir sesgo de memoria. Todos estos estudios están incluidos en la revisión sistemática de Szajewska (39).

Tabla 5. Enfermedad celíaca y lactancia materna. Estudios de casos y controles (44)

Estudio	Nº pacientes	Comparación entre casos y controles	Medida del efecto	Efecto observado	Año
Auricchio	505	LM <30 días LM >30 días	OR: 4,05 IC 95% 2,2-7,27	LM Corta predispone EC	1983
Ascher	81	Duración LM casos vs controles	Ca: 6,5 m Co: 5 m	NS	1997
Faith Magnusson	336	Duración LM casos: vs controles	Ca: 2,5 m Co: 4m	P<0,003 LM corta predispone EC	1995
Grecco	2150	LM <90 días LM >90 días	OR: 4,97 IC 95% 3,5-6,9	LM corta predispone EC	1988
Ivarsson	1272	Duración LM casos vs controles	Ca :5m Co: 7m	P<0,001 LM corta predispone EC	2002
Peters	280	LM >2 meses LM <2 meses	OR ajustada	OR: 0,37 (0,21-0,64) LM corta predispone EC	2001
Decker	1019	Duración LM casos vs controles	Ca: 5,18 m Co: 5,25 m OR: 1,99 IC 95% 1,12-3,51	NS	2010
Norris	1560 pobl alto riesgo	Ac+ Lactancia 8,3 m Ac- Lactancia 6,7 m	Desarrollo de Auto Ac	OR: 1,02 IC 95% 0,99-1,05 NS	2005
Roberts	248 521 y 90 casos	Índice acumulativo por 100 000	Ca: 43,2 IC 95% 27,1-	NS P: 0,28	2008

	Cohorte retrospectiva		65,4 Co: 32,4 IC95% 22,9-43,2		
Welander	9408 cohorte Registro prospectivo o alimentación	Fin de LM 0-2m 3-4m 5-6m 7-8m 9-10m 11-12m	Hazard Ratio no ajustada 0,7 (0,2-3,1) 0,7(0,2-3,2) 0,3(0-2,1) 1,4(0,7-3,1) 1,3(0,6-2,8) 1	No Asociación LM y EC	2010
Ziegler	1610	<3m 3,1-6m Desconocido	Hazard ratio ajustada y No ajustada	No asociación LM y EC	2003

Aunque los estudios aquí reseñados apunten a un efecto beneficioso de la LM sobre la EC, todos ellos tienen importantes defectos metodológicos, sistemas diferentes de recogida de datos acerca de la LM, diseño retrospectivo y sesgo de memoria. En otros casos se han utilizado cohortes de recién nacidos con riesgo de EC, lo que hace difícil extrapolar conclusiones para la población general. Tampoco muestra ningún resultado significativo el metaanálisis publicado en 2015 sobre tres cohortes (46), en las cuales los diferentes trabajos parten de definiciones y formas muy diferentes de registro de la LM. En dos cohortes, nacidas respectivamente en 1993 y 1997, la incidencia de EC es menor en el grupo de mayor duración de la LM. Otros seis estudios de cohortes sobre un número total de 48 845 lactantes no mostraron diferencias al realizar el metaanálisis (OR: 0,7 IC 95% 0,4-1,1 p = 0,12) (44).

Los resultados del estudio Prevent CD (44) con población de alto riesgo de EC muestran una ausencia de efecto de la LM sobre la incidencia de EC a los 3 años, como puede verse en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Índice acumulativo de EC a los 3 años de edad según tipo de alimentación (44)

No LM	LM ≤3 m	LM 4-5 m	LM >6 m	p
7,3%	4,4%	8,2%	4,4%	0,28

*LM: Lactancia materna, sin especificarse si es o no exclusiva, ni la proporción.

Tabla 7. Índice acumulativo de EC a los 3 años de edad según tipo de alimentación (44).

Nunca LME*	LME ≤3 m	LME 4-5 m	LME >6 m	p
5%	9,1%	5,3%	8,7%	0,45

*LME: lactancia materna exclusiva.

Es preciso mencionar el estudio de Stördal *et al* (47), en el que parecía que la prolongación de la LM por encima de los 13 meses se correlacionaba con un mayor riesgo de EC. El mencionado trabajo tiene una importante pérdida de pacientes y la recogida de información sobre LM no es muy adecuada. Tampoco se hace constar la cantidad de gluten ingerida y no aporta información sobre la población no participante. Tan solo aporta resultados marginales respecto a la significación estadística del riesgo de amamantar más de 13 meses respecto al riesgo de EC (p=0,045) que es poco relevante (47).

Son seis los estudios que exploran la cuestión de si la EC disminuye cuando se introduce el GI durante la lactancia. Se resumen en la tabla 8 (39). Los resultados muestran una reducción de casi un 50% (OR: 0,48; IC 95%: 0,4-0,59) cuando el GI se introduce en la época en que el niño recibe LM. De los cinco estudios que agrupa, en tres de ellos el efecto de la LM simultánea con la ingesta de GI es protector y en uno de ellos no lo es. Tampoco lo es en el trabajo de Norris referenciado por Szajewska (39), que es un estudio prospectivo y observacional con un HR de 1,32 (IC 95%: 0,76-2,28).

En resumen: aunque la introducción del GI mientras se amamanta parece proporcionar algún tipo de protección frente al desarrollo posterior de EC, no queda claro si esta protección es un hecho temporal o permanente.

La ingesta simultánea del GI con la LM coincide con la estrategia propuesta por la OMS denominada alimentación perceptiva, si bien la utilidad de la mencionada forma de aportar otros alimentos diferentes a la leche de madre no son objeto de esta revisión.

En la tabla 8 podemos ver los estudios que correlacionan la incidencia de EC con la introducción del GI mientras dura la LM.

Tabla 8. Introducción de gluten simultánea con la lactancia materna y EC (44).

Estudio	Nº pacientes	Diseño	OR	IC 95%	Efecto	Año
Ascher	81	Metaanálisis	1,54	0,27-10,5	NS	1997
Faith Magnusson	336	Ca/co	0,35	0,17-0,66	Asociación positiva	1995
Ivarsson	1272	Ca/co	0,5	0,4-0,64	Asociación positiva	2002
Peters	280	Ca/co	0,46	0,27-0,78	Asociación positiva	2001
Norris	1560	Ca/co	HR:1,32	0,76-2,28	Asociación positiva	2005
Pool Aköbeng	3529	Metanálisis	0,48	0,4-0,59	Asociación positiva	2006

En el mencionado estudio, que forma parte del proyecto Prevent CD (44), cuando se analiza la interacción de la introducción del gluten con la duración de la LM, se ha podido apreciar que esta no influye en la incidencia de EC a los 3 años (P=0,70 para LME y 0,83 para LM no exclusiva) cuando se compara con placebo. Se puede concluir que la ingesta del gluten durante la lactancia materna no tiene efecto sobre el desarrollo de EC a los 3 años de vida.

La introducción temprana de GI puede tener también efectos perjudiciales. Existen temores fundados de que una temprana introducción del GI en la dieta conduzca a una menor duración de la LM. El documento de la ESPGHAN minusvalora, en nuestra opinión, los efectos beneficiosos que la LM ha demostrado tener en países desarrollados. En la revisión sistemática de Kramer (48) se puede apreciar cómo la LM exclusiva durante los seis primeros meses de vida tiene beneficios en salud respecto a una lactancia más reducida de hasta 4 meses, no solo en países en desarrollo, sino también en los desarrollados. Estos beneficios son el menor número de infecciones respiratorias y digestivas en el primer año, cifras más bajas de tensión arterial a los 6 años y medio o resultados neurocognitivos mejores a los 3 años de vida por citar algunos de ellos.

Existe evidencia insuficiente acerca de los beneficios de la duración de la LM sobre la incidencia posterior de EC. Obviamente debe fomentarse la LM de forma exclusiva durante los primeros seis meses de vida por muchos motivos ya señalados, pero no existen pruebas de

calidad suficiente para indicarnos que la duración total de la LM disminuya la incidencia posterior de EC. Sí que existen pruebas de suficiente calidad para indicar que una menor duración de la LM tendría repercusiones en la salud de los menores, no solo en países en desarrollo, sino también en los desarrollados (41).

Resumen de la evidencia: La calidad de la evidencia es insuficiente para afirmar que la lactancia materna disminuya el riesgo de desarrollar enfermedad celiaca en edades posteriores (GRADE: débil en contra. Se sugiere no hacer).

Pregunta clínica 4: La introducción gradual de GL en pequeñas cantidades, ¿disminuye la prevalencia de EC?

Durante la epidemia sueca de EC se produjo un fuerte incremento de la prevalencia en menores de 2 años. Se propuso, en ese momento, introducir el GI a partir del sexto mes en forma de papilla y por tanto en considerables cantidades. Así, un incremento de 2 veces la cantidad de GI ingerida en la dieta multiplicó por cuatro la prevalencia de EC. Diez años más tarde se emitieron nuevas pautas de alimentación para menores de 2 años, recomendando una reducción en la cantidad de GI ingerido, y tuvo como consecuencia una disminución de la prevalencia de la EC. Posteriormente, se recomendó que se introdujera el GI entre los 4 y los 6 meses en pequeñas cantidades. Basándose en estos estudios, algunos autores han propuesto la existencia de un umbral para la ingesta de GI a partir del cual algunos individuos predispuestos pondrían en marcha mecanismos inmunológicos que explicarían este incremento en la prevalencia de la EC. Sin embargo, más consistentes parecen los datos del trabajo de Vriezinga (44), dentro del contexto del proyecto Prevent CD, que es el que aporta datos más claros y concluyentes. Se trata un ensayo clínico prospectivo aleatorizado y doble ciego de dos cohortes expuestas una a 100 mgde gluten inmunológicamente activo en la dieta del día y la otra recibía placebo. El seguimiento fue de 4 años y se midió la incidencia de EC antes de los 3 años, mediante diagnóstico histológico. Todos los niños eran de alto riesgo por ser HLA DQ2 o DQ8 o tener un pariente en primer grado con EC. En el mencionado estudio no hubo diferencias en la incidencia acumulativa de EC a los 3 años entre el grupo de intervención (5,9% IC 95%: 3,7-8,1%) y el grupo control (4,5% IC 95%: 2,5%-6,5%) p=0,47. Ver tabla 9.

Tabla 9.- Incidencia acumulada de EC a los 3 años, según el sexo y tipo de ingesta (44).

	Índice acumulativo de EC a los 3 a	Hazard Ratio (HR)	IC 95%	p
Niños gluten	3,2%	0,62	0,31-1,24	0,37
Niños control	3,6%			
Niñas gluten	8,9%	1,99	1,09-3,6	0,02
Niñas control	5,5%			

En un metaanálisis publicado en 2015 (46), se analiza el efecto de la introducción del GI en pequeñas cantidades sobre el desarrollo posterior de EC. En ese artículo se informa de cuatro estudios que analizaban esta cuestión. Existieron diferencias en cuanto a la definición de la cantidad de GI introducido en la dieta. En uno de ellos se informó del aumento de riesgo de EC al aumentar la cantidad de GI. Estudios ecológicos realizados con posterioridad sobre dos cohortes nacidas respectivamente en 1993 y 1997 mostraron que los nacidos en 1993 ingerían 24 g de GI por día, frente a los 38 de 1997. Otros trabajos, sin embargo, no han mostrado el mismo efecto (46).

Estos resultados se interpretan en base a la mayor predisposición de las mujeres de padecer EC y enfermedades autoinmunes en general. Se puede concluir que, con los datos

actuales, hay pruebas de buena calidad para afirmar que la introducción de pequeñas cantidades de GI entre las 16 y las 24 semanas no influye en el desarrollo de EC. Tan solo en las niñas de esta población pudo observarse una mayor incidencia de EC.

Resumen de la evidencia: La introducción del gluten en pequeñas cantidades no es útil para prevenir la enfermedad celiaca. Existen pruebas de calidad insuficiente a favor (GRADE: débil en contra. Se sugiere no hacer)

RECOMENDACIONES DE OTROS GRUPOS DE EXPERTOS (39).

País, agencia, organismo	Año	Recomendación
ESPGHAN	2008	Es prudente evitar la introducción del GL antes de los 4 m y después de los 7 m e introducir el GL, de forma gradual, mientras está todavía amamantando, ya que puede reducir el riesgo de EC, diabetes tipo 1 y alergia al trigo
Croacia	2010	Después de los 4 m y preferentemente mientras está con LM
Alemania	2011	Introducción gradual del GL no antes de los 5 m ni después de los 7 m en pequeñas cantidades mientras está con LM
Israel	2009	Recomendación ESPGHAN
Holanda	1999	Después de los 6 meses
Polonia	2007	Después de los 4 m y no más tarde de cumplir los 6 m. En pequeñas cantidades, preferiblemente mientras está con LM
Suecia	2011	En pequeñas cantidades mientras está con LM y no antes de los 4 m ni después de los 6 m
EE. UU. (Academia Americana de Pediatría)	2012	La alimentación complementaria debe ser introducida entre los 4 m y los 6 m. Los alimentos que contienen GL deben introducirse mientras están recibiendo lactancia materna y no cuando reciben preparados para lactantes ni leche de vaca o lácteos.

RECOMENDACIONES DE PREVINFAD

- 1.- Se sugiere no hacer el cribado de la enfermedad celiaca en la población general.
- 2.- Se recomienda el cribado de la enfermedad celiaca en los niños, adolescentes y adultos, que pertenezcan a grupos de riesgo*.
- 3.- No se recomiendan medidas de prevención primaria tales como la introducción del gluten en un período ventana (entre los 4 y los 6 meses), su coincidencia cronológica con la lactancia materna o la introducción progresiva, ya que no influyen en el desarrollo posterior de enfermedad celiaca.

*Familiares de pacientes con EC hasta en 2.º grado, síndromes de Down, Turner, Williams y otros, anemia, infertilidad, osteoporosis, talla baja de causa no aclaradas y enfermedades autoinmunes.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

1.- ("Celiac Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Celiac Disease/organization and administration"[Mesh] OR "Celiac Disease/prevention and control"[Mesh]) AND ("Mass Screening/adverse effects"[Mesh] OR "Mass Screening/classification"[Mesh] OR "Mass Screening/diagnosis"[Mesh] OR "Mass Screening/economics"[Mesh] OR "Mass Screening/epidemiology"[Mesh] OR "Mass Screening/ethics"[Mesh] OR "Mass Screening/standards"[Mesh])

2.- "Glutens"[Mesh] AND "Celiac Disease"[Mesh] AND ("2008/09/01"[PDat] : "2013/08/30"[PDat] AND "infant"[MeSH Terms]

3.- "Breast Feeding"[Mesh] AND ("Celiac Disease/diet therapy"[Mesh] OR "Celiac"[Mesh])

Buscadores: Pubmed, Embase, Guía Salud, National Guidelines Clearinghouse, Tripdatabase, Fisterrae, Cochrane Library, Clinical Trials Gov, Health Technology Assesment Database, NHS Economic Evaluation Database, Pediatría basada en la evidencia, Preevid, Perlas Cochrane. Trip Answers.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin ML ,Phillips A, Shamir R, et al, and the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterology Nutr. 2012;54(1):136-60.

2. Hill HD, Li B UK, Hoppin AG. Diagnosis of Celiac Disease. [Monografía en Internet]. Waltham (MA) UpToDate. 2015; [actualizado el 29 de noviembre de 2015; acceso 10 de enero de 2016]. Accesible en: www.uptodate.com

3. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63(8):1210-28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578. Epub 2014 Jun 10.

4. Polanco Allué I y Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca JR. Diagnóstico precoz de enfermedad celíaca, Madrid Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Accesible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>

5. Polanco Allué I, Roldán Martín B, Arranz Leirado M. Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Instituto de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública y de Alimentación de la Comunidad de Madrid; 2006. Accesible en: <http://www.celiaconline.org/Secciones%20Web/Descargas/Archivos/protocolo.pdf>

6. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? Best practice & Resarch Clinical Gastroenterology 2005;19(3):441-452.

7. Cilleruelo Pascual ML, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J. Rivero Martín MJ, Barrio Torres J, Castaño Pascual A, Campelo Moreno O, Fernández Rincón A. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. An Esp Ped. 2002;57(4):321-6.

8. Dubé C, Rostom F, Sy R, Cranney A, Salooje N, Garity CH et al. The prevalence of celiac disease in average risk and at risk western european population: A systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128: 857-867.
9. Mäki M, Mustalahati K, Kokkonen J, Kurmala P, Haapalahiti M, Karttunen T et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348(25):17-24.
10. Fassano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric patient population. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 suppl 1):S68-873.
11. Hoffenberg EJ, Emery L, Barriga KJ, Bao F, Taylor J, Eisenbarth G, et al. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics*. 2004;113(5):1254-9.
12. Buyschaert M, Tomasi JP, Hermans MP. Prospective screening for biopsy proven coeliac disease, autoimmunity and malabsorption markers in Belgian subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Jul;22(7):889-92.
13. Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):594-602.
14. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(3):303-6. Review.
15. Freemark F, Levitsky L Screening for celiac disease in children with Type1 Diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1932-9.
16. NIH Consensus Development panel on celiac disease. Department of Health and Human Services. National Guidelines Clearinghouse. 2004.[Fecha de actualización: 28 de junio de 2004, acceso 20 de marzo de 2015] Accesible en: <http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm>.
17. Kagnoff MF. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977-1980. Accesible en : [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)02226-8/fulltext/](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)02226-8/fulltext/)
18. Holmes G. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabetic Medicine* 2001;18(3):169-177.
19. Iersipen K, Lelgeman M, Stuhldreder N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I. and the ESPGHAN Working Group on coeliac disease diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: Summary of an evidence report. *JPGN* 2012;54(2):229-241.
20. Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. Review *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Mar;23(2):142-8.
21. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Javad Zahedi M, Shahbazkhani B, Nourai M, Sotoudeh M, Shakeri R, Malekzadeh R. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;18(11):1181-6.
22. Fraser J, King A, Ellis HJ, Moodie S, Bjarnason I, Swift J, Ciclitira P. An algorithm for family screening for coeliac disease. *World J Gastroenterology*. 2006;12(48):7805-9.

23. 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(6):512-515.
24. Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Med Decis Making*. 2006 May-Jun;26(3):282-93.
25. Feighery C, Conlon N, Jackson J. Adult population screening for celiac disease: Comparison of tissue transglutaminase antibody and antiendomysial antibody-tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(11):1173-5.
26. Kawatu D, LeLeiko NS. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):816-7.
27. Fassano A. Should we screen for celiac disease? Yes. *BMJ*. 2009;339:b3592.
28. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. La interpretación de los datos diagnósticos. En: *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina*, Madrid, Díaz de Santos 1994.
29. Evans KE, Mc Allister A, Sanders R. Should we screen for celiac disease? No. *BMJ* 2009;339:b3674.
30. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders R, Murray JA. Screening for celiac disease in the general population and high risk groups. *United European Gastroenterology J*. 2015;3(2):106-120.
31. Mearin ML. The prevention of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):493-501.
32. Hershcovici T, Leshno M, Goldine Shamir R, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for celiac disease is determined by time delay and quality of life on a free gluten diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(8):901-910.
33. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom MA. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population cohort based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):454-463.
34. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease. A population based cohort study. *Gastroenterology* 2005;128(4):849-855.
35. Mariné M, Comas ME. Cómo abordar el cribado de enfermedad celiaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(7):54-58.
36. Webb C, Muleus A, Nörstrom F, Hammmaroth S, Hörberg L, Lagerqvist C et al. High adherence to a gluten free diet in adolescents with screening detected celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology*. 2015;60(1):54-69.
37. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievanen H, Maki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Aug 15;22(4):317-24.
38. Mustalahti K, Lohiniemi S, Vuolteenaho N, Laippata P, Maki M. Gluten free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Effective clinical practice* 2002; 5(3): 105-13.

39. Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, et al. Systematic review: early infant feeding and coeliac disease prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):607-18.
40. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99–110.
41. Lasarte Velillas JJ, Hernández Aguilar MT, Paricio Talayero JM, Pallás Alonso CR, Landa Rivera L, Lozano de la Torre MJ. Perlinfad – las perlas de PrevInfad [blog en Internet]. Controversias del nuevo documento de la ESPGHAN sobre lactancia materna [07 – junio – 2010] [citado 15-11-2015]. Disponible en: **¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.**
42. Marugán de Miguelsanz JM, Ochoa Sangrador C y Red de investigación de la SCCALP (Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León). Adecuación de los hábitos de introducción del gluten a las recomendaciones actuales. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(2):88-94.
43. Sánchez Erce M, Traver Cabrera P, Galbe Sánchez-Ventura J. Encuesta sobre las actitudes de los profesionales ante la lactancia materna. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2012;14(54):107-113.
44. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolacek S, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-15.
45. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S et al for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(4):1295-303.
46. Pinto MI, Verdú E, Liu E, Bercik P, Green P, Murray P, et al. Gluten introduction in infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2016;Jan;168:132-143.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.032. Epub 2015 Oct 21.
47. Stordal K, Richard RA, Eggesbo M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2013.132(5):e1202-9. doi: 10.1542/peds.2013-1752. Epub 2013 Oct 7.
48. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD003517. doi: 10.1002/14651858.CD003517.pub2.