

Informe Técnico Científico de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ITC)

Punto de corte de alimentos libres de gluten

Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

dcss@msal.gov.ar

Revisión Externa: Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías Sanitarias (UCEETS) del MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

Fecha de realización

Julio 2010

Fecha de última actualización

Julio 2010

Resumen ejecutivo

La Enfermedad Celíaca es una condición permanente de intolerancia al gluten y se manifiesta como una enteropatía mediada por mecanismos inmunológicos. En Argentina existe 1 caso cada 79 niños y 1/167 adultos. El único tratamiento eficaz es una dieta libre de gluten durante toda la vida.

Tecnología:

El contenido de gluten en los alimentos se expresa en mg de gluten por cada kg de alimento (mg/kg), lo que equivale a partes por millón (ppm).

El Código Alimentario Argentino define alimentos libres de gluten como aquellos preparados únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración no contiene prolaminas procedentes del trigo, de todas las especies de Triticum, centeno, cebada, avena ni de sus variedades cruzadas pero no fija un punto de corte. El Instituto Nacional de Alimentos (INAL) determinó el método analítico oficial para la determinación de gluten: un test de ELISA validado que detecta la presencia de gliadina en el alimento. El test utilizado presenta un límite mínimo de detección de 10 mg/kg. El Codex Alimentarius Internacional (FAO/WHO) revisado en el 2008 propone un límite máximo de 20 ppm (20 mg/kg) de gluten en un alimento, para que éste pueda denominarse “libre de gluten”. En caso de que el alimento provenga específicamente del almidón de trigo, el límite se eleva a 100 ppm (100 mg/kg). El Código Alimentario Europeo fija un doble estándar para el contenido de gluten en los alimentos modificando el previo de 200 ppm:

1. Alimentos que contienen menos de 20 ppm (20 mg/kg) de gluten se denominan “libres de gluten”.
2. Alimentos que contienen entre 20 y 100 ppm (mg/kg) de gluten.

Estos alimentos se denominan “de muy bajo contenido de gluten”, y comprenden sustitutos como panes o harinas que contienen almidón de trigo.

En los Estándares Alimentarios de Australia y Nueva Zelanda, se define alimento “libre de gluten” al cual “no se le detecta gluten” por el método más sensible universalmente aceptado”. El método que utilizan en Australia es uno que detecta un mínimo de 5 ppm (5 mg/kg) de gluten, por lo tanto ese es el límite máximo permitido. Los alimentos que contengan entre 5 y 20 mg/kg se denominan “con muy bajo contenido de gluten”.

Ni la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ni ANVISA de Brasil han fijado un límite máximo de gluten para denominar un alimento como “libre de gluten”.

Preguntas:

¿Los alimentos que contienen 20 mg de gluten por kg de alimento (20 mg/kg o 20ppm) comparados con mayores cantidades de gluten por kg de alimento, son seguros para los pacientes con Enfermedad Celíaca? ¿Existe evidencia sobre un límite máximo de gluten en los alimentos que sea seguro para los pacientes celíacos?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas como TRIP, BVS, LILACS, COCHRANE, PUBMED, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos. Se realizó además una búsqueda de los límites establecidos de gluten en los sistemas de salud Argentino, Brasileño, Inglés, Irlandés. Español. Australiano, Neocelandés, y Americano

.Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o francés a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre el año 2000 y el 2010 y como palabras clave “gluten” y “coeliac disease” entre otras..Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Se seleccionaron una revisión sistemática, tres ensayos clínicos aleatorizados (ECCA) y varios códigos alimentarios.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:

La revisión sistemática encontrada fue de mediana calidad metodológica y arrojó como resultado que existe variabilidad en la cantidad tolerable de gluten entre pacientes con EC. La ingesta de hasta 50 mg/día de gluten parece segura para la mayoría de los pacientes. La ingesta de hasta 10 mg/día es muy poco probable que cause daño.

Un ECCA que aleatorizó a 49 adultos con EC diagnosticada por biopsia a 10 mg/día de gluten vs 50 mg/día de gluten vs placebo por 3 meses encontró diferencias entre la dosis de 50 mg/día y el placebo pero no con la de 10 mg/día. Otro ECCA mostró que la ingestión de 200 mg/día de gluten en niños con EC provocó daños mucosos dosis dependientes y el tercero no detectó diferencias entre el almidón de trigo y el placebo.

Recomendaciones:

- Intervención recomendada -evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios

Fuerza de las recomendaciones:

Moderada

Conclusiones

La evidencia encontrada avala la recomendación de la modificación del punto de corte de gluten a un valor que se encuentre entre los 100 y los 20 mg/kg o ppm, en consonancia con la mayoría de los Códigos Alimentarios Internacionales.

Dada la posibilidad de una respuesta variable al gluten entre diferentes pacientes y a la carga extra de gluten proveniente de la contaminación de otros alimentos, se recomienda un punto de corte dual, denominándose como alimentos “libres de gluten” a los que contienen menos de 20 ppm (20 mg/kg) de gluten, y “de muy bajo contenido de gluten” a los alimentos que contienen entre 20 y 100 ppm (mg/kg) de gluten.

Es destacable que se necesitan más estudios, sobre todo en población local y con mayor tiempo de seguimiento para corroborar estos valores, y una actualización periódica de la evidencia disponible sobre estos puntos de corte.

REVISION EXTERNA POR UCEDES

Contexto

Las autoridades del Programa Nacional de Enfermedad Celíaca, que pertenece al MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN solicitaron analizar si existe evidencia científica que avale la adopción por parte de nuestro país de la modificación del punto de corte para alimentos libres de gluten (200 mg de gluten/kg alimento a 20 mg/kg) propuesta por el Código Alimentario Europeo en el año 2008.

Preguntas

¿Los alimentos que contienen 20 mg de gluten por kg de alimento (20 mg/kg o 20ppm) comparados con mayores cantidades de gluten por kg de alimento, son seguros para los pacientes con Enfermedad Celíaca?
¿Existe evidencia sobre un límite máximo de gluten en los alimentos que sea seguro para los pacientes celíacos?

Introducción

La Enfermedad Celíaca es una condición permanente de intolerancia al gluten contenido en diversos alimentos, que se denomina específicamente prolamina, que ocurre en individuos genéticamente predispuestos (niños y adultos), y se manifiesta como una enteropatía mediada por mecanismos inmunológicos.^{1,2,3}

El único tratamiento eficaz es una dieta libre de gluten (DLG) durante toda la vida. El retraso en el inicio de la misma (por falta de diagnóstico oportuno) puede asociarse a un aumento de la morbilidad de los pacientes. La adherencia total a la dieta libre de gluten disminuye el riesgo de estas complicaciones hasta igualar a los porcentajes de la población general.^{3,4,6,7}

Epidemiología

Un reciente trabajo multicéntrico demuestra una prevalencia en la población pediátrica de nuestro país de 1 caso cada 79 niños.⁸ En adultos la prevalencia es de 1/167.⁹

Descripción de la Tecnología

El contenido de gluten en los alimentos se expresa en mg de gluten por cada kg de alimento (mg/kg), lo que equivale a partes por millón (ppm).

$$1 \text{ mg/kg} = 1 \text{ ppm}^9$$

Existen varias técnicas para la determinación de la cantidad de gluten en los alimentos, la más utilizada se basa en ELISA, aunque hay diferentes variaciones en relación a la sensibilidad de la técnica de acuerdo a la marca.

Alimentos libres de gluten en Argentina^{10 11}

En el año 2004, se incorporó al Código Alimentario Argentino la definición de alimentos libres de gluten (art. 1382 bis- Capítulo XVII –CAA): Alimento preparado únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración — que impidan la contaminación cruzada— no contiene prolaminas procedentes del trigo, de todas las especies de *Triticum*, como la escaña común (*Triticum spelta* L...), kamut (*Triticum polonicum* L.), de trigo duro, centeno, cebada, avena ni de sus variedades cruzadas. Para comprobar la condición de libre de gluten deberá utilizarse aquellas técnicas que la Autoridad Sanitaria Nacional evalúe y acepte. Estos productos se rotularán con la denominación del producto que se trate seguido de la indicación "libre de gluten" debiendo incluir además la leyenda "Sin TACC" en las proximidades de la denominación del producto con caracteres de buen realce, tamaño y visibilidad.

La condición de libre de gluten, de acuerdo a lo establecido en el CAA, incluye la presentación de:

- Análisis que avale la condición de "libre de gluten" otorgado por un organismo oficial o entidad con reconocimiento oficial.
- Programa de buenas prácticas de fabricación, con el fin de asegurar la no contaminación con derivados de trigo, avena, cebada y centeno en los procesos, desde la recepción de las materias primas hasta la comercialización del producto final.

El Instituto Nacional de Alimentos (INAL)- dependiente de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) / Ministerio de Salud de la Nación- como organismo rector en inocuidad alimentaria, determinó el método analítico oficial para la determinación de gluten: un test de ELISA validado que detecta la presencia de gliadina en el alimento. El test utilizado presenta un límite mínimo de detección de 10 mg/kg equivalente a 0,5% de gliadina⁹. Asimismo, el INAL, como referente nacional, realiza monitoreos y seguimientos para conocer el estado de situación de los productos libres de gluten que se encuentran en el mercado y verificar así el cumplimiento con la normativa vigente.

Alimentos libres de gluten en el mundo

A nivel internacional, el Codex Alimentarius Internacional (FAO/WHO) revisado en el 2008 propone un límite máximo de 20 ppm (20 mg/kg) de gluten en un alimento, para que éste pueda denominarse "libre de gluten". En caso de que el alimento provenga específicamente del almidón de trigo, el límite se eleva a 100 ppm (100 mg/kg)⁹

En el año 2008 el Código Alimentario Europeo fija un doble estándar para el contenido de gluten en los alimentos modificando el previo de 200 ppm:

1. Alimentos que contienen menos de 20 ppm (20 mg/kg) de gluten se denominan "libres de gluten".

Estos se aplican a los productos naturalmente libres de gluten tales como el arroz, ya que el nivel 0 de gluten no existe ni siquiera en estos alimentos, y a alimentos sustitutos aptos para celíacos como panes, harinas y galletitas.

2. Alimentos que contienen entre 20 y 100 ppm (mg/kg) de gluten.

Estos alimentos se denominan "de muy bajo contenido de gluten", y comprenden alimentos sustitutos como panes o harinas que contienen almidón de trigo.

Estos límites tienen fuerza de ley en el Reino Unido y varios otros países de Europa, y los productores de alimentos tienen plazo hasta el año 2012 para hacer los cambios necesarios para cumplir con la misma.¹²⁻¹⁴

En los Estándares Alimentarios de Australia y Nueva Zelanda, se define alimento “libre de gluten” al cual “no se le detecta gluten” por el método más sensible universalmente aceptado”. El método que utilizan en Australia es uno que detecta un mínimo de 5 ppm (5 mg/kg) de gluten, por lo tanto ese es el límite máximo permitido.¹⁵ Los alimentos que contengan entre 5 y 20 mg/kg se denominan “con muy bajo contenido de gluten”.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos no ha fijado un límite máximo de gluten para denominar un alimento como “libre de gluten”, no requiere un etiquetado específico. Sugiere, sin embargo, el límite de 20 ppm (mg/kg) para esa denominación.¹⁶⁻¹⁷

Tampoco lo ha hecho ANVISA (Brasil), solamente ha reglamentado sobre el rotulado de los productos “con” o “sin” gluten pero no sobre un punto de corte.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo. Se realizó además una búsqueda de los límites establecidos de gluten en los sistemas de salud Argentino, Brasileño, Inglés, Irlandés, Español, Australiano, Neocelandés, y Americano. Se investigaron los sitios web de los códigos alimentarios internacionales, europeos, australianos y argentino.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o francés a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre el año 2000 y el 2010.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo y los anteriores al 2000.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	Gluten Coeliac disease	358 2138	1
BVS	Gluten Coeliac disease	193	1
COCHRANE DATA BASE	Gluten	136	0
LILACS	Gluten Gluten limite	358 3	1 0

PUBMED	Gluten	211	0
	Gluten limits	105	2
CODIGO ALIMENTARIO ARGENTINO	Gluten	1	1
ANVISA	Gluten	0	0
ANZFS	Gluten	2	1
CODEX ALIMENTARIO EUROPEO	Gluten	3	1
FDA	Gluten	2	1
CODEX ALIMENTARIUS INTERNACIONAL	Gluten	1	1

Resultados

Estudio	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)
Akobeng A.K. et al. Tolerable Amount of Gluten for People With Coeliac Disease, 2008. ¹⁸	<p>Revisión Sistemática de estudios entre 1966-2006. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Celíaca por cambios histológicos. 13 estudios, 512 pacientes. 3 fueron ECCA. 1 cohorte y el resto cortes transversales o cross-over.</p> <p>ECCA 1: Catassi²⁰. 20 niños < 10 años aleatorizados a 200 mg/día vs 1000 mg/día de gluten por 4 semanas.</p> <p>ECCA 2: Perahoo²¹. 57 adultos con EC no tratados previamente aleatorizados a dieta con alimentos basados en almidón de trigo (consumo diario de gluten entre 5,4-13,8 mg/día de gluten) vs dieta naturalmente libre de gluten por 12 meses.</p>	<p>Cambios histológicos en el intestino delgado (disminución de la relación vellosidad/cripta (RVC)* luego de la ingesta</p> <p>Síntomas</p>	<p>G. 200 mg/día= RVC 2/1; sin síntomas G. 1000 mg/día= RVC 1/1; 3 pacientes sintomáticos (p <0,05)</p> <p>Conclusiones: La ingestión de 200 mg/día de gluten en niños con EC provocó daños mucosos dosis dependientes</p> <p>Sin diferencias significativas a los 12 meses</p> <p>Conclusiones: El consumo de 5,4-13,4 mg/día de gluten no provocó daños mucosos ni síntomas</p>	<p>Inclusión de estudios no aleatorizados</p> <p>Información incompleta sobre metodología de la revisión</p> <p>Escaso número de pacientes</p>	B

	<p>ECCA 3: Catassi²² 49 adultos con EC diagnosticada por biopsia aleatorizados a 10 mg/día de gluten vs 50 mg/día de gluten vs placebo por 3 meses.</p>		<p>Cambio (%) en RVC: G placebo: 9 (IC 95% 3,15) G 10 mg/día: -1 (IC 95% -18, 68) G 50 mg/día: -20 (-22, -13) (p <0,05 comp con placebo)</p> <p>Sin diferencias en síntomas</p> <p>Conclusiones: La ingestión de gluten contaminante debe ser < 50 mg/día</p> <p>Conclusiones de la Revisión Sistemática: Existe variabilidad en la cantidad tolerable de gluten entre pacientes con EC. Los datos están limitados por los sesgos inherentes a los estudios incluidos. La ingesta de hasta 50 mg/día de gluten sería segura para la mayoría de los pacientes. La ingesta de hasta 10 mg/día es muy poco probable que cause daño.</p>	<p>Buena calidad</p>	
--	---	--	--	----------------------	--

RVC = relación entre la altura de la vellosidad intestinal (um) y la profundidad de la cripta (um) como índice de atrofia de la misma.
*Para la valoración de los hallazgos histopatológicos en esta ITC se utilizó la siguiente clasificación: normal (RVC > 2,5/1) y cuatro grados de atrofia en la relación vellosidad/cripta (Grado I < 2,5/1; Grado II < 2/1; Grado III < 1/1; Grado IV < 0,5/1) establecida por el Consenso Argentino de Patólogos Pediatras¹⁹. Se considera internacionalmente que la evaluación morfométrica del yeyuno es el principal indicador de lesión intestinal en celíacos.

Interpretación de los resultados

La evidencia encontrada basada en los denominadas “micro-exposiciones” a cantidades pequeñas de gluten en pacientes celíacos sugiere que ingestas diarias de < 50 mg. de gluten no provocan efectos dañinos sobre la mucosa intestinal; mientras que al superar ese límite se observan lesiones mucosas dosis-dependientes. La evidencia más fuerte surge del estudio de Catassi²² ya que los demás presentan algunas deficiencias metodológicas enunciadas en la tabla previa.

La decisión sobre el punto de corte de gluten para que un alimento pueda denominarse “libre de gluten” implica considerar dos factores: la mínima dosis tóxica (50 mg/día) y la cantidad diaria de alimento consumida. Además, debe considerarse que la mayoría de

los alimentos que no contienen ninguno de los 4 cereales “prohibidos”-TACC- pueden contener “trazas” de gluten debido a la contaminación durante su manufactura, que de acuerdo a la cantidad ingerida pueden significar una fuente no despreciable del mismo. Un estudio realizado en el 2004 en pacientes celíacos²³ determinó la cantidad de harina consumida en un día, que variaba entre 10-300 g. (promedio 80 g.), valores similares a los consumidos por los pacientes en otros estudios²⁰⁻²². Como referencia podemos decir que 6 rebanadas de pan equivalen a 100 g de harina. Si tomamos en cuenta estos valores podríamos relacionar el contenido de gluten en el alimento (mg/kg de alimento) con la cantidad diaria de alimento ingerida para conocer la cantidad diaria de gluten consumida de esta forma:

Si el alimento contiene 20 mg gluten /kg alimento = 2 mg/100 g

Si la cantidad diaria consumida es 50 g de alimento = la cantidad de gluten consumida ese día será $(50 \times 2) / 100 = 1$ mg (ver tabla siguiente)

Contenido de Gluten en el Alimento (mg/kg o ppm) ¹⁶	Cantidad diaria de alimento consumido (g)			
	50	100	200	300
Cantidad diaria de Gluten consumido (mg)				
200	10	20	40	60
100	5	10	20	30
50	2.5	5	10	15
20	1	2	4	6

Como se desprende de la tabla, existe una zona verde o segura con un contenido de gluten en el alimento entre 20 y 100 mg/kg o ppm, ya que inclusive ante consumos de 300 g diarios de alimento, la cantidad de gluten consumida en un día está por debajo de los 50 mg.

Aún incorporando el factor de la ingesta de más cantidad de gluten debido al aporte de alimentos contaminados con trazas, el límite mínimo de 20 mg/kg deja un margen de seguridad amplio como para no superar la ingesta máxima de 50 mg/día de gluten, no alcanzando ni siquiera el umbral de los 10 mg/día considerado como de máxima inocuidad, tal y como se desprende de la tabla.

De todas maneras de estos estudios se desprende una variabilidad importante en la respuesta a diferentes dosis de gluten en los pacientes celíacos, además de que los estudios no tuvieron un seguimiento prolongado de los pacientes.

Recomendaciones

Intervención recomendada -evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios

Conclusiones

La evidencia encontrada avala la recomendación de la modificación del punto de corte de gluten a un valor que se encuentre entre los 100 y los 20 mg/kg o ppm, en consonancia con la mayoría de los Códigos Alimentarios Internacionales.

Dada la posibilidad de una respuesta variable al gluten entre diferentes pacientes y a la carga extra de gluten proveniente de la contaminación de otros alimentos, se recomienda un punto de corte dual, denominándose como alimentos “libres de gluten” a los que contienen menos de 20 ppm (20 mg/kg) de gluten, y “de muy bajo contenido de gluten” a los alimentos que contienen entre 20 y 100 ppm (mg/kg) de gluten.

Es destacable que se necesitan más estudios, sobre todo en población local y con mayor tiempo de seguimiento para corroborar estos valores, y una actualización periódica de la evidencia disponible sobre estos puntos de corte.

Referencias Bibliográficas

1. Guía Práctica de la WGO-OMGE Enfermedad Celíaca; febrero 2005: <http://www.omge.org/>.
2. Hill et al. Clinical Guideline. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. January 2005; 40 (1): 1-19.
3. Carlo Catassi. El Mapa mundial de la Enfermedad Celíaca. Acta Gastroenterol. Latinoam. Marzo 2005; 35(1):46-55.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease. May 2009.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celíaca. 2008.
6. R. John Presutti et al. Celiac Disease. American Family Physician. December 2007; 76 (12):1795-1802.
7. Pia Laurin et al. Even Small Amounts of Gluten Cause Relapse in Children with Celiac Disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. January 200; 34 (1): 26-30.
8. Mora Mabel y col. Prevalencia de enfermedad celíaca en población pediátrica argentina (2009) En proceso de publicación.
9. García M. Alimentos libres de gluten: un problema aún sin resolver. Invenio, Jun 2006. Universidad del Centro Educativo Latinoamericano, Rosario.
10. Zabala, Rubén y col. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Centro Cuyo. Arch. argent. pediatr. [online]. 2008, vol.106, n.4 [citado 2010-07-08], pp. 295-301.
11. Código Alimentario Argentino en: www.anmat.gov.ar/codigoa/caa1.htm
12. Food Safety Authority of Ireland. Update of labeling of gluten free food. FSAI guidance, 2009.
13. European Commission Codex Alimentarius Standards ;41/2009. ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/ccfa/index_en.html
14. Código Alimentario Internacional. [www. Codexalimentarius.net](http://www.Codexalimentarius.net)
15. Estandar Australiano. [www. foodstandards.gov.au](http://www.foodstandards.gov.au)
16. The Center for Food Safety and Applied Nutrition Food and Drug Administration

- US Department of Health and Human Services. Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food, 2006.
17. www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/FoodAllergensLabeling/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm111487.htm#q8
18. Akobeng A.K. et al. Tolerable Amount of Gluten for People With Coeliac Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;27(11):1044-1052.
19. Drut R, Cueto Rúa E. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Path* 2001; 9:261-264.
20. Catassi C, et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in celiac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* 1993; 34: 1515-9.
21. Peraaho M. et al. Wheat-starch-based gluten-free products in the treatment of newly detected celiac disease: prospective and randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 587-94.
22. Catassi C. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160-6.
23. Collin, P. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther*, (2004). 19:1277-1283.

REVISION EXTERNA POR COLETS

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____Victoria Wurcel_____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

7/2010

(fecha)

REVISION EXTERNA POR COPIES