



Gastroenterología y Hepatología

Publicación oficial de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, Asociación Española de Gastroenterología y Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

Volumen 47, Suplemento 3, noviembre 2024

IX Congreso de la Sociedad Española
de Enfermedad Celíaca (SEEC)



Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024



Incluida en: Science Citation Index Expanded, MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Médico Español (IME) y SCOPUS.

www.elsevier.es/gastroenterologia

ISSN: 0210-5705

IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: José Ramón Bilbao Catalá
Vicepresidenta: Edurne Simón Magro
Secretaria: Concepción Núñez Pardo de Vera
Vocales: Ainara Castellanos Rubio
Nora Fernández Jiménez
Iraia García Santisteban
Iñaki Irastorza Terradillos

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta: Edurne Simón Magro
Vicepresidenta: Concepción Núñez Pardo de Vera
Vocales: Francisco Barro Losada
David Bernardo Ordiz
José Ramón Bilbao Catalá
Ainara Castellanos Rubio
Gemma Castillejo de Villasante
Sergio Farrais Villalba
Marta Molero Luis
Miguel Montoro Huguet
Santos Santolaria Piedrafita

JUNTA DIRECTIVA SEEC

Presidenta: Concepción Núñez Pardo de Vera
Vicepresidenta: Gemma Castillejo de Villasante
Secretario: Francisco Barro Losada
Tesorero: David Bernardo Ordiz
Vocales: Marta Molero Luis
Edurne Simón Magro
Vocal de comunicación: Santos Santolaria Piedrafita
Vocal del Grupo Joven: Sergio Farrais Villalba

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 47, Suplemento 3, noviembre 2024

IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

PONENCIAS INVITADAS

1

COMUNICACIONES ORALES

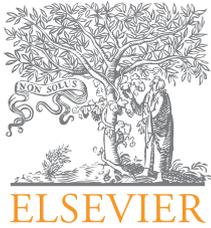
16

PÓSTERES

24

ÍNDICE DE AUTORES

30



PONENCIAS INVITADAS (SESIONES Y MESAS)

IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

Conferencia inaugural

TRIGO NO INMUNOGÉNICO

S. Sánchez-León^{1,2}, M. Marín-Sanz¹, M. Gavilán-Camacho¹, M. H. Guzmán-López¹ y F. Barro¹

¹Departamento de Mejora Genética, Instituto de Agricultura Sostenible (IAS-CSIC), Córdoba. ²Departamento de Genética, Universidad de Córdoba.

Durante las últimas décadas, los genes que codifican para las proteínas del gluten se han convertido en un objetivo clave para la ingeniería genética en el desarrollo de trigo apto para la enfermedad celíaca (EC) y otras patologías relacionadas con el consumo de trigo, que afectan entre el 6 y el 12% de la población en países occidentales. En la EC, la respuesta inmune se desencadena por la degradación parcial de las proteínas del gluten, lo que genera péptidos reconocidos por las células presentadoras de antígenos y provoca una respuesta inmune de las células T CD4⁺ (Sollid *et al.*, 2020). Aunque hay muchos epítomos de las proteínas del gluten que son reconocidos por las células T, todos comparten un núcleo central de 9 aminoácidos que interactúa con las moléculas HLA-DQ (Jabri *et al.*, 2014). Las proteínas del gluten comprenden dos familias: las gliadinas (monoméricas) y las gluteninas (poliméricas). Las gliadinas se dividen en tres grupos estructurales según su movilidad en geles de electroforesis: ω -, α/β -, y γ -gliadinas. Las α -gliadinas, en particular, contienen una región rica en epítomos responsables del 90% de la respuesta inmune en la EC (Tye-Din *et al.*, 2010). Esta región, llamada 33-mer, está compuesta por seis copias de tres epítomos DQ2.5 superpuestos, los cuales son clave en la patogénesis de la EC.

Las α -gliadinas, codificadas por una familia de genes con múltiples copias, son las más inmunogénicas, especialmente las del genoma D, que contienen el 33-mer completo (Marín-Sanz *et al.*, 2023). Aunque no todos los genes contienen los seis epítomos del 33-mer, muchos albergan variantes altamente inmunogénicas con entre uno y cinco epítomos (Marín-Sanz *et al.*, 2023). Estas proteínas representan un objetivo atractivo para reducir la inmunogenicidad del trigo, y se han llevado a cabo diferentes enfoques biotecnológicos y de mejora genética. Entre estos, el silenciamiento génico mediante interferencia de ARN (ARNi) ha sido exitoso para

reducir el contenido de gliadinas hasta en un 98% (Gil-Humanes *et al.*, 2010), y se ha demostrado que no provocan respuesta inmune en pacientes celíacos tras consumir pan hecho con harina de estas líneas (Guzmán-López *et al.*, 2021). También se ha utilizado CRISPR/Cas para introducir mutaciones en los genes de α -gliadinas, logrando mutaciones en 35 de los 45 genes y evitando la acumulación de estas proteínas en el grano (Sánchez-León *et al.*, 2018).

Si bien eliminar los genes de α -gliadinas reduce la inmunogenicidad, sería ideal eliminar específicamente las regiones inmunogénicas y reemplazarlas por secuencias no inmunogénicas, conservando la calidad del trigo. En los sistemas CRISPR/Cas, una nucleasa Cas guiada por ARN induce una ruptura de doble cadena, que puede repararse mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ) o reparación dirigida por homología (HDR). El uso de sgRNAs emparejados permite escindir fragmentos específicos de ADN y reemplazarlos con plantillas sintéticas, como oligodesoxinucleótidos de doble cadena (dsODNs) (Tsai *et al.*, 2015). En nuestro grupo hemos empleado sgRNAs emparejados para flanquear y eliminar el 33-mer, reemplazándolo con secuencias no inmunogénicas mediante dsODNs y Prime Editing.

Probamos los sistemas Cas9 y Cas12a para la escisión y reemplazo de estas regiones inmunogénicas. Mientras que Cas9 muestra mayor eficiencia en la edición, Cas12a también demostró ser prometedor para futuras aplicaciones.

Agradecimientos: Financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 (PID2022-142139OB-I00 y TED2021-129733B-I00); Unión Europea ("Next Generation EU"/PRTR); Junta de Andalucía (QUAL21_023 IAS); y 'Conexión TRIGO' del CSIC.

BIBLIOGRAFÍA

- Gil-Humanes, J., Pistón, F., Tollefsen, S., Sollid, L.M., and Barro, F. (2010) Effective shutdown in the expression of celiac disease-related wheat gliadin T-cell epitopes by RNA interference. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107, 17023-17028.
- Guzmán-López, M.H., Sánchez-León, S., Marín-Sanz, M., Comino, I., Segura, V., Vaquero, L., et al. (2021) Oral Consumption of Bread from an RNAi Wheat Line with Strongly Silenced Gliadins Elicits No Immunogenic Response in a Pilot Study with Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 13, 4548.
- Jabri, B., Chen, X., and Sollid, L.M. (2014) How T cells taste gluten in celiac disease. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 21, 429-431.
- Marín-Sanz, M., Barro, F., and Sánchez-León, S. (2023) Unraveling the celiac disease-related immunogenic complexes in a set of wheat and tritordeum

- genotypes: implications for low-gluten precision breeding in cereal crops. *Front. Plant Sci.*, 14, 1171882.
- Sánchez-León, S., Gil-Humanes, J., Ozuna, C. V., Giménez, M.J., Sousa, C., Voytas, D.F., and Barro, F. (2018) Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol. J.*, 16, 902-910.
- Sollid, L.M., Tye-Din, J.A., Qiao, S.W., Anderson, R.P., Gianfrani, C., and Koning, F. (2020) Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells. *Immunogenetics*, 72, 85-88.
- Tsai, S.Q., Zheng, Z., Nguyen, N.T., Liebers, M., Topkar, V. V., Thapar, V., et al. (2015) GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nat. Biotechnol.*, 33, 187-197.
- Tye-Din, J.A., Stewart, J.A., Dromey, J.A., Beissbarth, T., Van Heel, D.A., Tatham, A., et al. (2010) Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci. Transl. Med.*, 2, 41ra51-41ra51.

Genética e inmunología

GENÉTICA Y NUTRACÉUTICOS: COMPUESTOS NATURALES COMO ANTIINFLAMATORIOS EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

A. Olazagoitia-Garmendia^{1,2}, H. Rojas-Márquez^{1,2}, M.M. Romero³, P. Ruiz⁴, A. Aguirre-Lizaso⁵, M.J. Perugorria⁵, L. Herrero³, D. Serra³, L. Bujanda⁵ y A. Castellanos-Rubio^{1,2,6,7}

¹Departamento de Genética, Antropología y Fisiología Animal, UPV-EHU. ²Instituto de Investigación Biobizkaia. ³Instituto de Biomedicina, Universidad de Barcelona. ⁴Departamento de Biología Celular, UPV-EHU. ⁵Instituto de Investigación Biogizpuzkoa. ⁶CIBERDEM. ⁷Ikerbasque, Basque Foundation for Science.

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno crónico, inflamatorio y autoinmune que afecta principalmente al intestino delgado y se desarrolla en personas genéticamente predisuestas tras el consumo de gluten. Actualmente, el único tratamiento eficaz es el cumplimiento de una dieta estricta libre de gluten (DSG) de por vida. Sin embargo, las dificultades para mantener esta dieta pueden generar complicaciones, lo que subraya la necesidad de terapias adicionales. En un estudio reciente de nuestro grupo de investigación, definimos una nueva vía inflamatoria, la vía m6A-XPO1-NFKB, que se activa en pacientes con EC. Observamos que la proteína YTHDF1, que actúa como lectora de modificaciones m6A del ARN, se une selectivamente a la región 5' UTR del ARN mensajero de XPO1, lo que incrementa su traducción y promueve la inflamación en las células intestinales tanto *in vitro* como *in vivo*. Este hallazgo abre la puerta a nuevas opciones terapéuticas dirigidas a las proteínas de la maquinaria m6A, que ya se usan en el tratamiento de otros trastornos. Estudios recientes han identificado el ácido salvianólico (SAC) como un inhibidor selectivo de YTHDF1, con efectos beneficiosos en el tratamiento de defectos asociados con el síndrome del cromosoma X frágil. Nuestro grupo de investigación ha analizado la capacidad de reducir la inflamación intestinal inducida por gluten de dos formas de SAC (Y20 y Y22). Para esto hemos utilizado modelos *in vitro* e *in vivo* de exposición al gluten. Los resultados mostraron que, *in vitro*, las células tratadas con inhibidores de YTHDF1 presentaron una reducción en la inflamación inducida por el gluten. Esto se reflejó en menores niveles de XPO1, NF-κB e IL-8 tanto a nivel de ARN como de proteína. En los estudios *in vivo*, los ratones tratados con gluten y SAC mostraron menores niveles de XPO1, NF-κB y citoquinas homólogas a la IL-8 (Mip2a, Cxcl5 y Cxcl1) en comparación con los ratones expuestos solo a gluten, que presentaban niveles más altos de inflamación intestinal. Además, los ratones tratados con SAC mostraron una ligera recuperación en la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas intestinales, lo que sugiere que estos inhibidores podrían ayudar a proteger contra el daño inflamatorio en el intestino. Además, se observó una disminución en la expresión de citoquinas relacionadas con la respuesta Th1 (como IFN-α e IL-21) y

una reducción en la infiltración de linfocitos intraepiteliales en los ratones tratados con SAC, lo que indica una menor infiltración de células inmunitarias característica de la enfermedad celíaca. En cuanto a la toxicidad y los efectos secundarios, no se detectaron efectos adversos en los modelos animales tratados con SAC. No hubo diferencias significativas en el tamaño y peso de los ratones tratados ni en su consumo de dieta o peso de las heces. Además, en los ratones tratados se observaron niveles normales de células calciformes y eosinófilos, que son marcadores de inflamación intestinal. Finalmente, analizamos la capacidad inflamatoria de estos inhibidores utilizando un modelo *ex vivo* de biopsias intestinales de pacientes. Las biopsias intestinales de pacientes recién diagnosticados con EC mostraron una disminución en los niveles de XPO1, NF-κB e IL-8 cuando se incubaron con los inhibidores, lo que respalda la efectividad de estos compuestos en humanos. En conclusión, este estudio sugiere que los inhibidores selectivos de YTHDF1 basados en ácido salvianólico, específicamente Y20 y Y22, pueden reducir la inflamación intestinal inducida por el gluten sin causar efectos adversos. Estos inhibidores podrían no solo ser útiles para el tratamiento de la enfermedad celíaca, sino también en otros trastornos inflamatorios intestinales. Asimismo, investigaciones preliminares con otros compuestos naturales de estructura química parecida al ácido salvianólico sugieren que hay otras sustancias con propiedades similares que podrían combinarse para reducir la inflamación mediada por el gluten en células intestinales e inmunitarias. Aunque se requieren más investigaciones sobre otras vías de la enfermedad celíaca, estos resultados abren nuevas posibilidades para desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras en el tratamiento de esta patología.

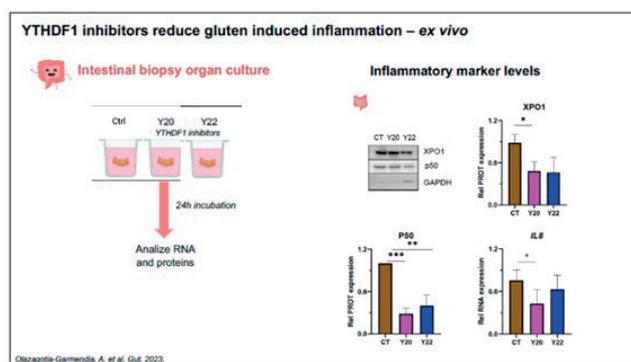


Fig. La inhibición de YTHDF1 reduce la inflamación mediada por el gluten en un modelo *ex vivo*. Representación esquemática de los experimentos *ex vivo* (izquierda) y resultados de los marcadores inflamatorios tras la incubación de biopsias intestinales de individuos celíacos con inhibidores específicos de YTHDF1 (Y20, Y22). Los resultados representan la media y error estándar de la incubación de 5 biopsias.

BIBLIOGRAFÍA

- Olazagoitia-Garmendia A, et al. Gluten-induced RNA methylation changes regulate intestinal inflammation via allele-specific XPO1 translation in epithelial cells. *Gut*. 2022;71:68-77.
- Deng LJ, et al. m6A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond. *Molecular Cancer* 2022;21:32.
- Zou Z, et al. FMRP phosphorylation modulates neuronal translation through YTHDF1. *Mol Cell*. 2023;83:4304-17.
- Gurtner A, Gonzalez-Perez I, Arnold IC. Intestinal eosinophils, homeostasis and response to bacterial intrusion. *Semin. Immunopathol*. 2021;43:295.

THE IMPACT OF CELIAC DISEASE ON THE EPITHELIAL BARRIER: FROM SINGLE CELL STUDIES TO MODEL SYSTEMS

I. Jonkers

Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen.

Celiac disease (CeD) is a complex genetic disease, in which genetics and environmental factors interact to cause CeD onset. Genome wide association studies have identified over 40 genetic loci that contribute to CeD risk. However, the role of these loci in disease onset is difficult to decipher, as the genetic variants associated to CeD are primarily located in the non-coding genome, potentially affecting gene expression in a cell type and context specific way¹. Therefore, we aim to investigate CeD specific gene expression and the role of genetics in patient-specific tissues and models.

Although many genes associated with CeD onset appear to play a role in immune cells², we propose that genes in epithelial cells may also contribute to disease onset. Using publicly available single cell RNAseq³ data we identified genes located in CeD-associated loci expressed in epithelial cells. Moreover, we isolated the epithelial lining of small intestinal biopsies of healthy controls, untreated or treated CeD patients to perform RNAseq⁴. We identified many gene expression changes between untreated and treated CeD patients and controls, affecting pathways related to inflammation, cell cycle control, extracellular matrix and nutrient transport and absorptive functions. Moreover, we identified distinct transcriptional heterogeneity in both treated and untreated CeD patients, implying that CeD associated inflammation or recovery are not uniform. Genetics could contribute to this heterogeneity, as we identified 35 expression quantitative trait loci (eQTL), several of which cell type specifically in either immune or epithelial cells⁴.

Single cell RNAseq of small intestinal biopsies of CeD patients and controls further confirmed extensive transcriptional dysregulation, impacting both immune and epithelial cell populations. Here too, pathways associated with nutrient absorption and nutrient uptake were downregulated in epithelial cells, showing that nutrient deficiency in CeD patients is not only caused by fewer epithelial cells due to villous atrophy, but also by downregulation of absorptive and metabolic pathways in enterocytes. Moreover, we identified re-routing of differentiation along the crypt-villous axis towards absorptive cell lineages in CeD patients, possibly to compensate for the overall loss of enterocytes in CeD patients. Lastly, the cell-cell interactions in the small intestinal environment appear altered, with an increase in cytotoxic receptor-ligand interactions between intra-epithelial lymphocytes (IELs) and epithelial cells.

To model these altered gene expression profiles and cell-cell interactions, we have generated physiologically relevant human models. Firstly, to model the small intestinal lining we have created a human induced pluripotent stem cell derived gut-on-chip model, which encompasses all major epithelial cell types, as well as mesenchymal cell populations⁵. In this model, we can mimic the crypt-villus axis growth factor gradient, increasing cellular diversity and maturity. Secondly, we have established an autologous epithelial and IEL co-culture system derived from small intestinal biopsies from CeD patients or controls. Thus far, we have co-cultured CD8+ $\alpha\beta$ intra-epithelial T cells of controls with epithelial organoids from the same individuals, to test the effects of cytokines on the cytotoxic capacity of these cells towards epithelial cells. Intriguingly, a CeD-specific pro-inflammatory cocktail of IL-21, IL-15, IL-2, IL-7 and IFN γ is insufficient to trigger IEL-mediated cell death of epithelial organoids. Thus, we propose that patient-specific receptor-ligand interactions are present in the CeD small intestinal environment to instigate villous atrophies that are missing in controls.

BIBLIOGRAPHY

1. Jonkers IH, Wijmenga C. Context-specific effects of genetic variants associated with autoimmune disease. *Hum Mol Genet.* 2017;26.
2. van der Graaf A, et al. Systematic Prioritization of Candidate Genes in Disease Loci Identifies TRAFD1 as a Master Regulator of IFN γ Signaling in Celiac Disease. *Front Genet.* 2021;11.
3. Elmentaite R, et al. Cells of the human intestinal tract mapped across space and time. *Nature.* 2021;597:250.

4. Ramírez-Sánchez AD, et al. Gene expression and eQTL analysis reflect the heterogeneity in the inflammatory status of the duodenal epithelial lining in coeliac disease. *bioRxiv.* 2024;doi:10.1101/2024.02.29.582756.
5. Moerkens R, et al. An iPSC-derived small intestine-on-chip with self-organizing epithelial, mesenchymal, and neural cells. *Cell Rep.* 2024;43.

LA INFECCIÓN COMO DESENCADENANTE DE LA ENFERMEDAD CELÍACA ACTIVA

Á. Sanchiz¹, M.I. San Martín¹, S. García¹, F. Fernández-Bañares², H. Martínez-Blanco³, L. Vaquero³, M.Á. Ferrero¹, C. Núñez⁴, L. Rodríguez-Aparicio¹, S. Vivas³, M. Esteve² y N. Navasa¹

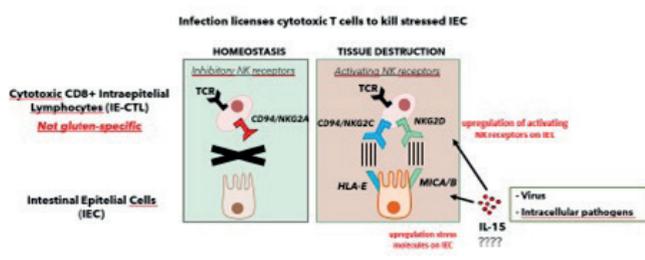
¹Área de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología Molecular de la Universidad de León, León. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa. ³Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ⁴Laboratorio de Investigación en Genética de Enfermedades Complejas, Hospital Clínico San Carlos, IIdISSC, Madrid.

Los pacientes con enfermedad celíaca (EC) desarrollan respuestas inflamatorias mediadas por células T CD4+ y por anticuerpos frente a gluten, así como otros anti-TG2. En la EC activa, además de las características histológicas como linfocitosis intraepitelial e inflamación de la lámina propia (LP), se observa atrofia vellositaria (AV), y, por tanto, destrucción de tejido intestinal, lo que la diferencia de la EC potencial. El daño tisular parece estar íntimamente relacionado con la sobreexpresión en epitelio y LP de IL-15, patrón que difiere entre pacientes con EC activa o potencial¹. Durante la destrucción tisular, IL-15 habilita a las células T CD8+ citotóxicas (CTL) mediante el aumento de la expresión de receptores activadores NKG2D, para que ataquen a las células epiteliales intestinales (IEC) estresadas. Por otra parte, esta citoquina, protege a los tejidos frente a la infección de patógenos intracelulares graves, facilitando la destrucción de las células afectadas². Cabe pensar que una infección persistente con un patógeno intracelular podría inducir la expresión de IL-15 de forma constitutiva en el epitelio intestinal, tal y como ocurre en la EC activa. Con esta premisa, nos propusimos caracterizar el microbioma asociado a la AV a partir de biopsias de más de 100 pacientes con EC potencial y activa, mediante análisis genómico 16S, en busca de posibles agentes infecciosos. Identificamos, por primera vez, la presencia significativa de dos patógenos intracelulares en los pacientes con AV, que están asociadas a procesos inflamatorios en el intestino delgado de humanos. También identificamos bacterias extracelulares, agresivas, de la familia *Neisseriaceae*, ya asociados en otros estudios con la EC activa. Mediante RNAseq, hemos observado una relación importante en pacientes con EC activa entre la expresión de determinados genes asociados a vías de señalización inmunitarias y los microorganismos.

Con el propósito de determinar si la infección con patógenos intracelulares (IP) desencadena AV, hemos empleado un modelo murino NOD/DQ8 que representa la EC potencial, ya que presenta enteropatía moderada inducida por gluten, pero en ausencia total de AV. En primer lugar, se rompe la tolerancia oral al gluten en los ratones y después se causa inflamación moderada mediante la administración de gluten. A continuación, infectamos los ratones con los candidatos microbianos. Nuestros resultados muestran que la infección con IP1 actúa en sinergia con las respuestas inflamatorias del gluten para causar atrofia vellositaria en el intestino delgado de los ratones, observado por tinción H&E de cortes histológicos e inmunohistoquímica. La infección con *Haemophilus* no provoca ningún daño al epitelio intestinal.

Se han aislado IEC y linfocitos intraepiteliales (IEL) y hemos empleado técnicas de citometría de flujo multiespectral, RT-qPCR y RNAseq para tratar de demostrar que existe una interacción sinérgica entre las respuestas inflamatorias derivadas del gluten y

de la infección, que estresan las células epiteliales del intestino, amplifican la capacidad citotóxica de las CTL (CD8+) y desencadenan, en última instancia, la AV. Nuestros resultados arrojan que la infección con IP1 regula positivamente ligandos de NKG2-activadores de estrés celular en la superficie de los IEC (Qa-1, Rae1 ϵ) e incrementa la expresión génica de los mismos (Mult-1, H60b). Además, hemos podido observar que la infección con IP1 promueve el reclutamiento de IEL citotóxicos durante la enteropatía inducida por gluten, se incrementa el número de CD4-CD8 α +TCR β +NKG2D+ así como el porcentaje de IEL CD45+ TCR γ δ +. La infección, además, estimula la liberación de granzima B intracelular, y promueve la expresión de moléculas citolíticas en el epitelio intestinal. Estas respuestas no se han observado en el control de *Haemophilus*. Aunque aún preliminar, nuestros resultados anticipan que los genes up-regulados en los ratones infectados son similares al patrón observado en las biopsias de pacientes con EC activa (genes de respuesta inflamatoria inmunes, estrés celular y activación de linfocitos).



BIBLIOGRAFÍA

- Abadie V, Jabri B. IL-15: A Central Regulator of Celiac Disease Immunopathology. *Immunol Rev*. 2014;260:221-34.
- Jabri B, Abadie V. IL-15 Functions as a Danger Signal to Regulate Tissue-Resident T Cells and Tissue Destruction. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:771-83.

Alimentos sin gluten

TECNOLOGÍA CRISPR/CAS PARA INCREMENTAR LAS PROPIEDADES NUTRICIONALES Y FUNCIONALES DE ALIMENTOS SIN GLUTEN

M.H. Guzmán-López, S. Sánchez-León, M. Marín-Sanz y F. Barro

Laboratorio de Genómica Funcional, Instituto de Agricultura Sostenible (IAS-CSIC), Córdoba.

Actualmente, adoptar una dieta sin gluten (DSG) de por vida es el único tratamiento disponible para los pacientes celíacos. Sin embargo, adoptar una DSG tiene ciertas desventajas: los productos sin gluten tienen peores propiedades organolépticas, suelen ser menos saludables y más caros que sus análogos con gluten, entre otras (Stevens & Rashid, 2008; Šmídová and Rysová, 2022). Con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, nuestro grupo ha desarrollado líneas de trigo con un menor contenido en gliadinas, la fracción más inmunogénica del gluten, empleando tanto tecnología ARNi como CRISPR/Cas (Barro *et al.*, 2016, Sánchez-León *et al.*, 2018). A pesar de que algunas de las líneas desarrolladas muestran una reducción de hasta el 90% del contenido en gluten, todas presentan más de 20 ppm de gluten por lo que no pueden ser etiquetadas como “sin gluten” bajo la normativa actual (Guzmán-López *et al.*, 2021). Por esta razón, otra alternativa sería mejorar la funcionalidad y calidad de las proteínas de otros cereales como el arroz.

En comparación con el trigo, el arroz es un cereal sin gluten. Sin embargo, esta ausencia de gluten conlleva una calidad harinopañadera deficiente. Las fracciones proteicas del arroz son similares a las del trigo e incluyen albúminas, globulinas, prolaminas y glutelinas. Sin embargo, su composición proteica es distinta. Por lo tanto, nuestro objetivo fue mejorar la calidad de las semillas de arroz mediante la alteración de la composición de sus proteínas de reserva empleando tecnología CRISPR-Cas9. Para ello, se diseñaron guías de ARN específicos para ambas fracciones proteicas, y se produjeron dos generaciones de líneas editadas. Una vez generadas, estas líneas fueron analizadas para confirmar las ediciones en los genes de proteínas de reserva objetivo mediante secuenciación. Estos análisis de inserciones y deleciones (InDels) confirmaron la edición genética en la mayor parte de estas líneas. Posteriormente, se realizaron análisis proteicos para confirmar que las ediciones en los genes objetivo habían provocado cambios en el perfil proteico de estas líneas. Así, los análisis por SDS-PAGE, Bradford y RP-HPLC permitieron confirmar y cuantificar las alteraciones en su composición proteica. Las líneas editadas mostraron perfiles proteicos diferentes según los ARN guías utilizados, con cambios significativos en las fracciones de proteínas de reserva, incluyendo aumentos en albúminas y globulinas, y variaciones en prolaminas y glutelinas.

En conclusión, la edición de las proteínas de reserva en el arroz podría mejorar su calidad, aumentando su contenido en proteínas con características nutricionales interesantes y haciéndolo una alternativa más adecuada para la producción de alimentos sin gluten.

BIBLIOGRAFÍA

- Barro, F., Iehisa, J. C. M., Giménez, M. J., García-Molina, M. D., Ozuna, C. V., Comino, I., et al. (2016). Targeting of prolaminas by RNAi in bread wheat: effectiveness of seven silencing fragment combinations for obtaining lines devoid of coeliac disease epitopes from highly immunogenic gliadins. *Plant Biotechnol. J.* 14, 986-996.
- Guzmán-López, M. H., Sánchez-León, S., Marín-Sanz, M., Comino, I., Segura, V., Vaquero, L., et al. (2021). Oral Consumption of Bread from an RNAi Wheat Line with Strongly Silenced Gliadins Elicits No Immunogenic Response in a Pilot Study with Celiac Disease Patients.
- Sánchez-León, S., Gil-Humanes, J., Ozuna, C. V., Giménez, M. J., Sousa, C., Voytas, D. F., et al. (2018). Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol. J.* 16, 902-910.
- Šmídová, Z., and Rysová, J. (2022). Gluten-Free Bread and Bakery Products Technology. *Foods* 11. doi: 10.3390/foods11030480.
- Stevens, L., and Rashid, M. (2008). Gluten-Free and Regular Foods: A Cost Comparison. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 69, 147-150.

DISEÑO Y DIFERENCIACIÓN DE PAN SIN GLUTEN SOSTENIBLE Y NUTRICIONALMENTE MEJORADO

L. Cantero-Ruiz de Eguino¹, V. Navarro^{1,2}, I. Churrucá^{1,2}, M. Vázquez-Polo¹, J. Esparta¹, G. Pérez-Junquera¹ y O. Martínez^{1,2}

¹Gluten 3S, Dpto Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. ²Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Nutrición y Seguridad Alimentaria, Vitoria-Gasteiz.

A pesar de que ha habido un gran avance en la calidad de los productos sin gluten, aún quedan muchos aspectos por mejorar relativos tanto a sus características sensoriales como a su calidad nutricional. Uno de los productos de referencia, por ser básico en la dieta, es el pan sin gluten (PSG). Los PSG comerciales aportan menos proteína y más grasa que sus homólogos con gluten¹. Además, suelen presentar un índice glucémico más alto por el empleo de harina de arroz y almidones. Se ha descrito también falta de concordancia entre la información nutricional trasladada en la etiqueta sobre algunos nutrientes tales como la fibra y las cantidades determinadas mediante análisis. Los panes con gluten presentan,

por lo general, mayor contenido en polifenoles y mejor valoración en aroma y sabor². Varios trabajos apuntan a la textura del PSG como uno de los atributos sensoriales peor valorados. La percepción de los productos sin gluten por parte de las personas obligadas a eliminar el gluten de la dieta es en general negativa, resaltando los déficits sensoriales junto con los altos precios. Por el contrario, la población general, que puede consumir gluten, percibe los alimentos sin gluten como más saludables³. Aún son escasos los estudios que recogen la percepción sensorial afectiva en relación a estos productos de personas celíacas o con restricciones dietéticas de gluten. Es más: únicamente un tercio de los trabajos en relación al PSG incluyen análisis sensorial y en muchas ocasiones se aborda sin describir claramente algunos aspectos metodológicos o utilizando paneles entrenados para estudiar la aceptabilidad del producto propuesto³.

Recientemente han surgido nuevas inquietudes en torno a los productos sin gluten, y particularmente en relación al PSG; principalmente, aspectos relacionados con la sostenibilidad y la funcionalidad. Frente a las complejas formulaciones de los PSG que incluyen aditivos e ingredientes específicos, van surgiendo las alternativas “Clean Label”⁴ a base de subproductos vegetales⁵ o alternativas en las que se estudia la digestibilidad y las propiedades antioxidantes y/o antiinflamatorias del alimento⁶. Además de aspectos nutricionales y/o sensoriales, la accesibilidad y el precio juegan un papel clave en la conformación de la dieta sin gluten⁷. Ambos son aspectos relevantes desde el punto de vista de la sostenibilidad, junto con el impacto medioambiental de los ingredientes utilizados, y pueden ser decisivos en la elección de los productos⁸. No obstante, aún son muy pocos los trabajos sobre productos sin gluten sostenibles.

En nuestro grupo se ha avanzado en una propuesta de PSG a base de bagazo de manzana recogido de la industria sidrera. Se trata de un subproducto vegetal con alto contenido en fibra y que puede llegar a realizar un aporte significativo de micronutrientes. Se han sustituido (por materias primas más cercanas) ingredientes habituales en productos comerciales tales como el psyllium que encarescen notablemente el alimento a la vez que aumenta su impacto. De esta manera, la sostenibilidad constituye el eje vertebrador respecto al que cumplir los demás requisitos (nutricionales, sensoriales). Así, se ha llegado a una formulación con alta aceptabilidad tanto en población celíaca como en población general, con un alto aporte en fibra (> 6%) y que prácticamente duplica el contenido proteico medio de los panes comerciales. La inclusión de bagazo de manzana disminuye el impacto medioambiental y la formulación presenta actividad contra procesos oxidativos. Más allá de la experiencia concreta de este producto, los verdaderamente relevante es el modelo de diseño, que integra todos los aspectos demandados por los colectivos que son principales destinatarios, así como por la sociedad en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguiar EV, Santos FG, Krupa-Kozak U, Capriles VD. Nutritional facts regarding commercially available gluten-free bread worldwide: Recent advances and future challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(5):693-705.
2. Conte P, Fadda C, Piga A, Collar C. Techno-functional and nutritional performance of commercial breads available in Europe. *Food Sci Technol Int.* 2016;22(7):621-33.
3. Capriles VD, de Aguiar EV, Dos Santos FG, Fernández MEA, de Melo BG, Tagliapietra BL, et al. Current status and future prospects of sensory and consumer research approaches to gluten-free bakery and pasta products. *Food Res Int.* 2023;113389.
4. Montemurro M, Pontonio E, Rizzello CG. Design of a “clean-label” gluten-free bread to meet consumers demand. *Foods.* 2021;10(2):462.
5. Cantero L, Salmerón J, Miranda J, Larretxi I, Fernández-Gil MDP, Bustamante MÁ, et al. Performance of apple pomace for gluten-free bread manufacture: Effect on physicochemical characteristics and nutritional value. *Appl Sci.* 2022;12(12):5934.

6. Vacca M, Pinto D, Annunziato A, Ressa A, Calasso M, Pontonio E, et al. Gluten-free bread enriched with artichoke leaf extract in vitro exerted antioxidant and anti-inflammatory properties. *Antioxidants.* 2023;12(4):845.
7. Kókai ZL, Remijnse W Takács J, Veresné Bálint M. Considering a more sustainable gluten-free diet? Gluten-free cereals in European dietary practice. *Discov Sustain.* 2024;5(1):232.
8. Sae-Eaw A, Wongsachia S, Giacalone D, Naruetharadhol P, Ketkaew C. Conceptualizing a Gluten-Free Instant Noodle Prototype Using Environmental Sustainability Aspects: A Cross-National Qualitative Study on Thai and Danish Consumers. *Foods.* 2022;11(16):2437.

Mesa redonda: Alimentos sin gluten

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN LA ELABORACIÓN DE CERVEZAS SIN GLUTEN

M.P. Fernández-Gil, S. Matías-Ibáñez, L. Cantero-Ruiz de Eguino, J. Esparta, O. Martínez, J. Miranda, E. Simón y M.Á. Bustamante

Gluten 3S, Dpto Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

La cerveza se considera una de las bebidas frías que más se consumen en España, y la más consumida fuera del hogar. El hecho de que los establecimientos de hostelería sean los espacios de consumo más habituales, señala un consumo que frecuentemente se realiza en compañía de amigos, familia, compañeros de trabajo, etc. Por este motivo, en un contexto de enfermedad crónica, uno de los retos del colectivo celíaco y sensible al gluten, es la normalización y socialización de las actividades de la vida diaria y las del ocio. En este sentido, la posibilidad de tomar cerveza, entre otras bebidas, puede favorecer alcanzar este reto, siempre que se garantice también la seguridad alimentaria del producto que se está consumiendo.

Con el objetivo de hacer el consumo de la cerveza más inclusivo, el mercado ha experimentado en los últimos años un aumento de la oferta de cervezas sin gluten, y a nivel mundial se espera un incremento del 13,7% en el periodo 2022-2028¹.

Tradicionalmente, la cerveza se ha elaborado a partir de granos de cebada malteados u otro tipo de cereales que contienen gluten (trigo, centeno y avena) a través de un proceso de fermentación alcohólica que posteriormente se completa con la adición de lúpulo que aporta sabor amargo característico y que participa también en la conservación del producto final.

Como las materias primas habituales contienen gluten, se trata de un producto no apto para la población celíaca o sensible al gluten. Por este motivo, a lo largo del tiempo se han utilizado diversas estrategias para elaborar una cerveza sin la presencia de las prolaminas tóxicas². Y son las materias primas utilizadas las que determinan, en gran medida, la seguridad alimentaria de la cerveza sin gluten, que debe tener un contenido en gluten inferior a 20 mg/L.

Desde muy antiguo son conocidas las elaboraciones de cerveza sin gluten a partir de cereales que no contienen esta proteína, como el arroz, mijo, sorgo y teff, a partir de pseudocereales, como trigo sarraceno, quinoa o amaranto u otras materias primas vegetales, como patatas, calabaza, frutos secos y otras fuentes de azúcar fermentable³. Estas cervezas naturalmente libres de gluten, también denominadas las *Gluten-free beer*, son la opción propuesta por la FDA americana para la oferta de cervezas sin gluten. No obstante, las características organolépticas de estas cervezas se alejan bastante del sabor y aroma de la cerveza tradicional.

Una segunda estrategia es la elaboración de cerveza a partir de cereales con gluten de variedades con una menor inmunotoxicidad. Algunos investigadores han señalado que la variedad, la cosecha, e

incluso el proceso de malteado pueden influir en la cantidad de epítomos inmunogénicos⁴. También se han propuesto técnicas de modificación genética para conseguir variedades con menor cantidad de gluten, o incluso, sin gluten⁵.

Otra estrategia es la inclusión de diferentes etapas a lo largo del proceso de fabricación de la cerveza que favorezcan la eliminación del gluten, como puede ser la filtración o decantación y procesos de centrifugación que favorecen la precipitación de las hordeínas. Tradicionalmente se han utilizado para la eliminación de la turbidez y el abrillantado de la cerveza, pero se ha comprobado que también pueden contribuir a una menor presencia de gluten⁶.

En la actualidad, la estrategia más utilizada en Europa es la elaboración de cerveza mediante el uso de enzimas peptidasas microbianas o endopeptidasas de cereal⁷. La cerveza se elabora a partir de cebada y otros cereales con o sin gluten, conservando así las características organolépticas del producto convencional. La adición de enzimas peptidasas hidrolizan el gluten en pequeños fragmentos que, teóricamente, son demasiado pequeños para resultar tóxicos para este colectivo de pacientes. En la literatura científica estas cervezas se denominan *Gluten-removed beer*.

En la evaluación de la seguridad alimentaria de las cervezas sin gluten es imprescindible el análisis de del contenido de esta proteína. Para las matrices alimentarias que han sido tratadas con enzimas proteolíticas, o cuando han sido fermentadas, como es el caso de la cerveza, se recomienda el uso de ELISA competitivo, que requiere un solo epítipo para la unión al anticuerpo. El ELISA competitivo basado en el anticuerpo R5, que reconoce la secuencia de aminoácidos QQFPF, ha sido validado en estudios interlaboratorio, teniendo también el reconocimiento de la AOAC (método 2015.05) y la AACC (método 38-55.01). También se han desarrollado otros métodos ELISA competitivos de segunda generación basados en anticuerpos que reaccionan frente a péptidos inmunorreactivos dominantes que participan en la respuesta biológica de la enfermedad celíaca. Por ejemplo, se han utilizado los anticuerpos monoclonales G12 y A1. Ambos reaccionan contra el péptido 33-mer tóxico de la α 2-gliadina. Además, reconocen otros péptidos procedentes de la cebada, trigo, centeno y variedades de avena que presentan inmunogenicidad frente a células T procedentes de personas celíacas. Otro anticuerpo propuesto detecta un epítipo de la α 20-gliadina que estimula las células T, validado para la detección en cerveza, entre otros alimentos⁸. Una limitación de la técnica ELISA competitivo es que los anticuerpos podrían reconocer fragmentos de los péptidos inmunogénicos pero que debido a su pequeño tamaño hayan perdido la capacidad para producir inmunogenicidad, sobreestimando el contenido de gluten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mordor Intelligence, 2024 [Internet: <https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/gluten-free-beer-market>].
2. Bustamante MA, Simón E. En Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, eds. *Omnia Science*; 2015. p. 645-73.
3. Zannini E, et al. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012;3:227-34.
4. Taylor JP, et al. *J. Inst. Brew*. 2016;122:243-50.
5. Gil-Humanes J, et al. *PLoS ONE*. 9(3): e90898.
6. Taylor JP. PhD Thesis, University College Cork, 2016.
7. Pedrosa C, et al. *Innov Food Sci Emerg Technol*. 2024;95.
8. Panda R, Garber EAE. *Front. Nutr*. 2019;6:97.

DESARROLLO DE UN MÉTODO DE ALTA SENSIBILIDAD PARA LA DETECCIÓN DE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN EN CERVEZA MEDIANTE LFIA

V. Segura, M.Á. Siglez, Á. Ruiz-Carnicer, I. Martín-Cabrejas, M. van der Hofstadt-Rovira, E. Mellado, I. Comino y C. Sousa
Universidad de Sevilla.

La cerveza, una de las bebidas más consumidas en el mundo desde la antigüedad, se elabora principalmente con cebada (u otros cereales), agua, lúpulo y levadura. No obstante, cuando se emplean granos que contienen gluten, como el trigo y la cebada, estos ingredientes pueden representar un riesgo para la salud de las personas con enfermedad celíaca (EC) (Cao *et al.*, 2020). La concentración de gluten varía significativamente a lo largo de las distintas etapas del proceso de elaboración como el malteado, macerado, clarificación, fermentación y filtración (Watson *et al.*, 2019). En el producto final, las proteínas del gluten se encuentran hidrolizadas, generando péptidos que persisten en la cerveza. La diversidad en la secuencia, abundancia relativa y extensión de los péptidos resultantes es prácticamente ilimitada, lo que convierte su detección y evaluación en un desafío significativo (Comino *et al.*, 2013; Picariello *et al.*, 2015).

Los métodos actuales para la cuantificación del gluten están diseñados para detectar solo gluten intacto, lo que limita su efectividad en productos hidrolizados como la cerveza y complica la interpretación de los resultados. Este hecho plantea un desafío importante a la hora de evaluar la seguridad de las cervezas con bajo contenido de gluten (Fiedler *et al.*, 2019), ya que la inmunogenicidad real podría subestimarse o no detectarse. La limitada capacidad de estos métodos para reconocer algunos de los principales péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) incrementa este riesgo, especialmente en productos hidrolizados, donde dichos péptidos están más biodisponibles. Además, estudios previos utilizando técnicas como ELISA, LFIA, HPLC y espectrometría de masas han detectado GIP en cervezas etiquetadas con < 20 ppm de gluten, un nivel considerado seguro para pacientes con EC (Real *et al.*, 2014, Fiedler *et al.*, 2018).

Con estos antecedentes, se ha desarrollado un método utilizando anticuerpos monoclonales G12/A1, capaces de detectar GIP en cervezas mediante la técnica LFIA, con un límite de detección (LOD) de 0,5 mg/kg (fig.). En este estudio realizado con 107 muestras de cerveza etiquetadas como “sin gluten” o “bajo contenido en gluten”, el 65,4% contenía cereales con gluten, mientras que el 16,8% presentaba una mezcla de cereales con y sin gluten según el etiquetado. Aunque el 71% de las cervezas presentaron niveles de gluten por debajo del LOD de 0,5 mg/kg, el 29% mostraron niveles detectables, a pesar de estar etiquetadas como libres o bajas en gluten. Además, el 6,5% de las cervezas contenían más de 20 mg/kg de gluten, superando el límite establecido por el Codex Alimentarius y considerándose inseguras para los pacientes con EC. Cabe destacar que, de las muestras con gluten detectable, el 74,2% indicaban en su etiqueta la presencia de cereales con gluten.

El método G12/A1 permitió identificar 15 muestras adicionales con presencia de gluten que no fueron detectadas mediante ELISA competitivo R5, subrayando su mayor sensibilidad y precisión en la detección de GIP. Aunque el ELISA competitivo R5 está validado como el método estándar para la detección de gluten, presenta limitaciones en bebidas fermentadas como la cerveza, donde los productos de degradación del gluten no siempre son detectados con la misma eficiencia. En contraste, el nuevo método ha demostrado ser más fiable en la identificación de GIP, ofreciendo ventajas significativas sobre el ELISA en muestras de bebidas fermentadas (Segura *et al.*, 2022).



Fig. Método analítico desarrollado para el análisis de gluten en muestras de cerveza mediante la técnica de LFIA. GIP, péptidos inmunogénicos del gluten; LFIA, lateral Flow immunoassay.

Los resultados obtenidos subrayan la necesidad urgente de implementar métodos específicos de detección de GIP en cervezas con bajo contenido de gluten, con el objetivo de mejorar la seguridad para la población celíaca. Las técnicas convencionales pueden no ser suficientes para detectar adecuadamente los GIP que pueden desencadenar una respuesta inmunológica en estos pacientes. En este contexto, la incorporación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos a epítomos claves reconocidos por las células T en la EC podría ofrecer una evaluación más precisa y fiable sobre la seguridad de estos productos. Estos resultados respaldan la adopción de este método innovador en la industria cervecera, así como la revisión de la legislación vigente sobre alimentos etiquetados como libres de gluten. Tal revisión garantizaría una mayor protección para este colectivo vulnerable, asegurando que los productos disponibles en el mercado realmente cumplan con los estándares de seguridad necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Cao, W., Baumert, J. L., & Downs, M. L. (2020). Compositional and immunogenic evaluation of fractionated wheat beers using mass spectrometry. *Food Chemistry*, 333, 127379.
- Comino, I., Real, A., Moreno, M. de L., Montes, R., Cebolla, A., & Sousa, C. (2013). Immunological determination of gliadin 33-mer equivalent peptides in beers as a specific and practical analytical method to assess safety for celiac patients. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(4), 933-943.
- Fiedler, K. L., Cao, W., Zhang, L., Nazimiec, M., Bedford, B., Yin, L., Smith, N., Arbuckle, M., Lopez-Hernandez, A., & Jackson, L. S. (2019). Detection of gluten in a pilot-scale barley-based beer produced with and without a prolyl endopeptidase enzyme. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 36(8), 1151-1162.
- Fiedler, K. L., Panda, R., & Croley, T. R. (2018). Analysis of gluten in a wheat-gluten-incurred sorghum beer brewed in the presence of proline endopeptidase by LC/MS/MS. *Analytical Chemistry*, 90(3), 2111-2118.
- Picariello, G., Mamone, G., Cutignano, A., Fontana, A., Zurlo, L., Addeo, F., & Ferranti, P. (2015). Proteomics, peptidomics, and immunogenic potential of wheat beer (Weissbier). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(13), 3579-3586.
- Real, A., Comino, I., Moreno, M. de L., López-Casado, M. Á., Lorite, P., Torres, M. I., Cebolla, Á., & Sousa, C. (2014). Identification and in vitro reactivity of celiac immunoactive peptides in an apparent gluten-free beer. *PLoS ONE*, 9(6), e100917.
- Segura, V., Siglez, M. Á., Ruiz-Carnicer, Á., Martín-Cabrejas, I., van der Hofstadt, M., Mellado, E., Comino, I., & Sousa, C. (2022). A highly sensitive method for the detection of hydrolyzed gluten in beer samples using LFIA. *Foods*, 12(1), 160.
- Watson, H., Decloedt, A., Vanderputten, D., & Van Landschoot, A. (2018). Variation in gluten protein and peptide concentrations in Belgian barley malt beers. *Journal of the Institute of Brewing*, 124, 148-157.
- 118-1979) considera que los productos hidrolizados sin gluten son seguros para el consumo por parte de personas celíacas. En consecuencia, AOECs apoya la verificación de la producción de cerveza y el etiquetado del producto final dentro de su sistema de licencia europeo, "espiga barrada" para las cervezas que cumplan con menos de 20 mg/kg de gluten. Sin embargo, AOECs también reconoce las limitaciones e incertidumbres de los métodos analíticos y reconoce la necesidad de seguir investigando para mejorar la detección de gluten en alimentos fermentados e hidrolizados.
- Material y métodos:** A través de una revisión bibliográfica abordando la situación desde diferentes puntos de vista, desde cómo se produce la cerveza sin gluten (utilizando cereales sin gluten o descomponiendo el gluten en cereales que contienen gluten (como la cebada) a través de una fermentación prolongada y un tratamiento enzimático, creando fragmentos de gluten más pequeños que son difíciles de detectar). Así como la revisión de la literatura sobre los métodos científicos disponibles actualmente. En particular el ELISA competitivo R5, que es la norma actual recomendada por el Codex Alimentarius para detectar el gluten en productos hidrolizados y las limitaciones del mismo ya que puede que no siempre cuantifique con precisión los fragmentos de gluten. Por este motivo se ha revisado la literatura disponible sobre métodos alternativos, como la cromatografía líquida-espectrometría de masas o inmunoensayos de flujo lateral, que son más sensibles, pero cuyo uso aún no está validado, ni resultan ampliamente accesibles para la industria debido a su elevado coste y complejidad. Hasta las implicaciones clínicas que tiene el consumo de este tipo de productos para la salud de los pacientes celíacos, quienes a pesar de tener una buena adherencia a la dieta sin gluten se encuentran permanentemente expuestos a este.
- Conclusiones:** Aunque tiene limitaciones e incertidumbres, la AOECs sigue respaldando el ELISA competitivo R5 para las pruebas de cerveza sin gluten dentro de su sistema de licencias, pero fomenta la investigación continua de métodos mejorados. Seguimos vigilantes, abogando por una normativa basada en la evidencia y apoyando a los pacientes celíacos para que tomen decisiones informadas sobre los productos sin gluten que consumen.

SITUACIÓN DE LAS PERSONAS CELÍACAS FRENTE AL CONSUMO DE CERVEZAS

M. van der Hofstadt-Rovira

Asociación de Sociedades de Celíacos de Europa.

Introducción: AOECs tiene como objetivo fomentar la confianza en el etiquetado de los productos sin gluten evitando al mismo tiempo miedos innecesarios entre el colectivo de pacientes, garantizando que las cervezas sin gluten y otros productos hidrolizados sean seguros para los consumidores celíacos. La evidencia científica actual y la legislación de la UE (Reglamento UE 1169/2011, Reglamento UE 828/2014) respaldan la autorización y el etiquetado de las cervezas elaboradas con cebada u otros cereales como productos sin gluten. Además, la Comisión del Codex (Norma Codex

BIBLIOGRAFÍA

- Watson HG, Decloedt AI, Vanderputten D, Van Landschoot A. Variation in Gluten Protein and Peptide Concentrations in Belgian Barley Malt Beers: Variation in Gluten Protein and Peptide Concentrations in Belgian Beers. *J Inst Brew*. 2018;124:148-57.
- Scherf KA, Wieser H, Koehler P. Novel approaches for enzymatic gluten degradation to create high-quality gluten-free products, *Food Res Int*. 2018;110:62-72.
- Watson HG, Vanderputten D, Van Landschoot A, Decloedt AI. Applicability of different brewery technologies and gluten-minimization treatments for the production of gluten-free (barley) malt beers: Pilot- to industrial-scale. *J Food Engineering*. 2019;245:33-42.
- Fernández-Gil MP, Simon E, Gibert A, Miranda J, Roger Alcoba E, Martínez O, et al. Gluten Assessment in Beers: Comparison by Different Commercial ELISA Kits and Evaluation of NIR Analysis as a Complementary Technique. *Foods*. 2021;10:1170.
- Cebolla Á, Moreno ML, Coto L, Sousa C. Gluten Immunogenic Peptides as Standard for the Evaluation of Potential Harmful Prolamin Content in Food and Human Specimen. *Nutrients* 2018;10:2.
- Liao YS, Kuo JH, Chen BL, et al. Development and Validation of the Detection Method for Wheat and Barley Glutens Using Mass Spectrometry in Processed Foods. *Food Anal Methods*. 2017;10:2839-47.
- Yu JM, Lee JH, Park J-D, Choi Y-S, Sung J-M, Jang HW. Analyzing Gluten Content in Various Food Products Using Different Types of ELISA Test Kits. *Foods*. 2021;10:108.
- Segura V, Siglez MÁ, Ruiz-Carnicer Á, Martín-Cabrejas I, van der Hofstadt M, Mellado E, et al. A Highly Sensitive Method for the Detection of Hydrolyzed Gluten in Beer Samples Using LFIA. *Foods*. 2023;12:160.

Seguimiento de una dieta sin gluten

DIETA SIN GLUTEN PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CELÍACA: DOCUMENTO DE POSICIÓN DE LA ESPGHAN

P. Crespo-Escobar, V. Luque, E.M. Hård Af Segerstad, T. Koltai, L. Norsa, E. Román, A. Vreugdenhil, R. Fueyo-Díaz y C. Ribes-Koninckx

Hospital Recoletas Campo Grande. Valladolid.

Introducción: La dieta sin gluten (DSG) es esencial en el tratamiento de la celiaquía, ya que es la única opción terapéutica que existe para tratarla. Sin embargo, llevarla a cabo es un gran desafío y se requiere de mucha educación nutricional para asegurar que se hace correctamente. Para ello, es importante que los profesionales sanitarios conozcan todos los aspectos relacionados con la dieta, puntos críticos, principales deficiencias nutricionales que pueden desencadenar, y asegurar que la alimentación no solo es segura sino también saludable. A pesar de esto, no existía un documento de posicionamiento de expertos basado en la evidencia donde se diesen recomendaciones específicas sobre qué aspectos son importantes explicar y abordar con los pacientes en consulta sobre la dieta tras el diagnóstico de celiaquía.

Material y métodos: Revisión sistemática en diferentes bases de datos y una revisión por pares de los artículos. Las recomendaciones prácticas del documento se realizaron en base a la evidencia científica encontrada o a la experiencia clínica de los expertos cuando no se consideró suficiente evidencia descrita en la literatura.

Resultados: De 2.228 artículos encontrados, 75 cumplieron criterios de inclusión. En base a los resultados, se establecen diferentes recomendaciones sobre la DSG en diferentes áreas: definición exacta de qué es la dieta sin gluten, regulación del término “sin gluten”, alimentos considerados “naturalmente sin gluten”, consumo de avena, lectura correcta de etiquetado nutricional, contaminación cruzada dentro y fuera de casa, seguridad de los medicamentos, cosmética y suplementos nutricionales, dieta sin gluten

saludable, riesgos de deficiencias nutricionales y cómo abordarlos, recomendaciones sobre cómo empezar una dieta sin gluten tras el diagnóstico, cómo hacerlo paso a paso y cómo abordar los factores que interfieren en una correcta adherencia a la dieta sin gluten. En la tabla, se resumen algunos de los más destacados desde el punto de vista práctico.

Conclusiones: Aunque la evidencia científica que aborda diversos aspectos de la DSG es en general baja, especialmente en la población pediátrica, en este documento se proporcionan, por primera vez, consejos prácticos y recomendaciones, dirigidas a los profesionales sanitarios, para abordar y mejorar la adherencia a una dieta sin gluten saludable.

BIBLIOGRAFÍA

Luque V, Crespo-Escobar P, Hård Af Segerstad EM, Koltai T, Norsa L, Roman E, et al. Gluten-free diet for pediatric patients with coeliac disease: A position paper from the ESPGHAN gastroenterology committee, special interest group in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(4):973-95.

INTERVENCIÓN CON NIÑOS/AS CELÍACOS/AS DURANTE EL PRIMER AÑO TRAS EL DIAGNÓSTICO: ASESORAMIENTO NUTRICIONAL, BIOMARCADORES Y CALIDAD DE VIDA

G. Perez-Junkera, I. Larretxi, V. Navarro, I. Churruca, M. Vázquez-Polo, E. Simón, N. Arnedo y A. Lasa

GLUTEN3S, Área de Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

La celiaquía, un trastorno autoinmune inducido por la ingestión de gluten, afecta aproximadamente al 1,4% de la población (Diamanti *et al.*, 2014). El gluten daña las vellosidades del intestino delgado, produciendo síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, hinchazón y la consiguiente disminución de absorción de nutrientes, provocando una desestabilización del estado nutricional. Además, el gluten puede desencadenar síntomas extraintes-

Tabla

Topic	Recomendación
Consumo de avena no contaminada (etiquetada “sin gluten”)	Puede consumirse en cantidades de hasta 20-25 g/día en la población pediátrica
Etiquetado de los productos sin gluten	Recomendar a los pacientes que elijan principalmente productos que etiquetados “sin gluten”. Los productos sin estas declaraciones representan un riesgo de seguridad desconocido para el paciente.
Contaminación cruzada	En casa, los puntos críticos son: 1) almacenaje de productos sin gluten (siempre en recipientes separados y etiquetados); 2) higiene durante el cocinado (utensilios siempre limpios, es suficiente limpiarlos con agua, y asegurar que no hay migas de gluten dispersas); 3) cocinando pasta (la pasta con y sin gluten se cocinan separadas); 4) tostadora, la última evidencia dice que se puede compartir y usar con pan con y sin gluten; 5) freidora de aire (no mezclar alimentos con y sin gluten, y limpiarla bien después de usarla); 6) vigilar mucho los alimentos untables (quesos, mantequilla, etc.), y evitar usar el mismo cuchillo para extender en un pan con y sin gluten.
Riesgos nutricionales	Los principales riesgos nutricionales son: bajo consumo de fibra, magnesio, calcio, vitamina D y de hierro, y alto consumo de azúcar y grasas de baja calidad.
Dieta sin gluten saludable	Para que una dieta sin gluten sea saludable, tiene que seguir las mismas recomendaciones de consumo de alimentación saludable que la población general, pero sustituyendo los cereales integrales con gluten por los cereales integrales sin gluten. Consumir a diario: 3 porciones de fruta, 2 de verduras, 6 de cereales y derivados sin gluten, 2 de lácteos y derivados, 2 de proteínas de calidad, grasas de calidad y 1 porción de frutos secos. Consumir semanalmente: carne, pescado huevo y legumbre. Evitar el consumo de embutidos muy grasos, bollería y alimentos ultraprocesados.

tinales como asma o dermatitis, pero también trastornos mentales como depresión o ansiedad (Sainsbury *et al.*, 2013, Castillo *et al.*, 2015). Algunos autores indican que las personas que padecen celiaquía a veces se sienten incomprendidas por la sociedad, principalmente debido al desconocimiento de la enfermedad y de la dieta sin gluten (DSG) (Simpson *et al.*, 2011). Por ello, el tratamiento y seguimiento de personas con enfermedad celíaca (EC) debería abordarse en primer lugar desde una perspectiva clínica con el seguimiento de la sintomatología y la adherencia dietética. El avance en el conocimiento de nuevos marcadores bioquímicos no invasivos podría aportar valiosa información que ayudará en la identificación de transgresiones a la dieta (Singh *et al.*, 2019). Por otro lado, es fundamental abordarlo también desde la perspectiva nutricional, para la consecución del equilibrio dietético, y por último desde la perspectiva psicosocial, prestando especial atención a la calidad de vida e integración de estas personas en la sociedad.

El objetivo del presente estudio ha sido mejorar la calidad de vida de las personas con EC en edad pediátrica a través de una intervención dietética educativa a lo largo del primer año de tratamiento.

Para ello se ha contado con la colaboración de las Unidades de Gastroenterología Pediátrica de seis hospitales (Hospital Universitario de Cruces, Donostia, Álava, Mendaró, Alto Deba y Zumárraga) y la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid que han participado como nodos reclutadores. Se han reclutado tanto niños/as como adolescentes (3-14 años) con diagnóstico de EC confirmado y la recogida de datos se ha realizado en tres tiempos: en el momento del diagnóstico, a los tres meses y a los doce meses. En cada visita se han recogido datos antropométricos, datos bioquímicos, y a través de cuestionarios, información acerca de la historia dietética, datos relativos a la sintomatología, a la adherencia a la dieta y a la calidad de vida. Estos datos han sido analizados por el personal del equipo GLUTEN3S a través del *software Gluten3S Diet*, y tras su análisis se ha emitido un informe personalizado a cada participante sobre su estado nutricional y calidad de la dieta con recomendaciones de mejora. Además, se han tomado muestras sanguíneas, de orina y de heces en las tres visitas para la determinación de biomarcadores indicativos de transgresiones en la DSG.

Tras cada visita se ha llevado a cabo una intervención de educación nutricional en torno al gluten y a la EC mediante 3 reuniones:

- *Intervención en el primer mes:* se ha definido el concepto de "gluten", "EC", y se han dado pautas a seguir para conseguir una DSG segura y nutricionalmente equilibrada.
- *Intervención en el cuarto mes:* se ha hecho hincapié en la seguridad de la dieta, en concreto en formas de evitar la contaminación cruzada y explicaciones sobre el etiquetado.
- *Intervención en el decimotercer mes:* se han expuesto los datos obtenidos en el estudio.

En la presente intervención, los resultados han sido positivos, ya que la ingesta de alimentos frescos aumentó tras un año de la intervención y la ingesta de los grupos de alimentos menos nutritivos, como los productos ultraprocesados, disminuyó. Además, han mejorado la sintomatología, tanto intestinal como extraintestinal. Sin embargo, no se observaron cambios en los resultados de la calidad de vida de los participantes, siendo negativos desde el diagnóstico hasta el final de la intervención. En la actualidad, se está trabajando en la cuantificación de biomarcadores. Se prevé disponer de estos resultados en un futuro próximo.

Se ha observado que el asesoramiento personalizado, la educación nutricional y el seguimiento continuado de los niños y niñas con EC realizado por dietistas-nutricionistas son factores cruciales para conseguir resultados positivos en el equilibrio dietético y sintomatología de la EC. No obstante, se requiere de un mayor esfuerzo para mejorar la calidad de vida de esta población. Por esta razón, se podrían implementar estrategias sociales para aumentar el

conocimiento de la EC en la sociedad general, y así mejorar la inclusión social de las personas con EC.

BIBLIOGRAFÍA

- Diamanti, A., Capriati, T., Basso, M., Panetta, F., Laurora, V., Bellucci, F., *et al.* (2014). Celiac Disease and Overweight in Children: An Update. [Review]. *Nutrients*, 6(1), 207-220.
- Sainsbury, K., Mullan, B., & Sharpe, L. (2013). Reduced quality of life in coeliac disease is more strongly associated with depression than gastrointestinal symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(2), 135-141.
- Castillo, N. E., Vanga, R. R., Theethira, T. G., Rubio-Tapia, A., Murray, J. A., Villafuerte, J., *et al.* (2015). Prevalence of Abnormal Liver Function Tests in Celiac Disease and the Effect of a Gluten-Free Diet in the US Population. *American Journal of Gastroenterology*, 110(8), 1216-1222.
- Simpson, S.; Leibold, B.; Lewis, S.K.; Tennyson, C.A.; Sanders, D.S.; Green, P.H. Awareness of gluten-related disorders: A survey of the general public, chefs and patients. *e-SPEN Eur. E-J. Clin. Nutr Metab.* 2011, 6, e227-e231.
- Singh, A., Pramanik, A., Acharya, P., & Makharia, G. K. (2019). Non-Invasive Biomarkers for Celiac Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), 885.

MÁS ALLÁ DEL GLUTEN. OTROS COMPONENTES DE LA DIETA CAUSANTES DE SINTOMATOLOGÍA

J. Miranda¹⁻³, S. Matias-Ibáñez¹, M.Á. Bustamante², M.P. Fernández-Gil², I. Larretxi¹⁻³, A. Lasa¹⁻³ e I. Churruga¹⁻³

¹Grupo de investigación GLUTEN3S, Dpto de Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. ²Laboratorio de Análisis de Gluten UPV/EHU. ³Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Nutrición y Seguridad Alimentaria, Vitoria-Gasteiz.

Desde que se identificó el gluten como el factor desencadenante, la dieta sin gluten (DSG) ha sido el pilar del tratamiento para personas con enfermedad celíaca (EC). Aunque la mayoría de pacientes experimenta una mejoría en los síntomas al adoptar la DSG, hasta un 30% continúa presentando síntomas y/o inflamación intestinal persistente¹. En este sentido, es importante tener en cuenta que el porcentaje de adherencia efectiva a la DSG varía entre el 40% y el 90%, que existe un riesgo de contaminación accidental con gluten, pero también que abre la puerta a que otras moléculas puedan jugar un papel en la presencia de síntomas.

Además de los pacientes con EC, la DSG se emplea en otras patologías como en el tratamiento de la ataxia por gluten, la dermatitis herpetiforme, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, así como en casos de sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC)². Esta última se caracteriza por síntomas intestinales y extraintestinales tras la ingestión de gluten en personas que no presentan EC ni alergia al trigo.

En los últimos años se han realizado diferentes investigaciones en personas con EC-SGNC, sobre si otros componentes de DSG pueden ser también responsables en parte de los efectos observados. De este modo, se ha propuesto que componentes de los alimentos como los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables conocidos como FODMAP, los inhibidores de amilasa-tripsina (ATIs) y aminas biógenas, como la histamina, pueden actuar como activadores de estas enfermedades y podrían contribuir a la subsistencia de síntomas gastrointestinales y extraintestinales.

El término FODMAP hace referencia a un grupo de cinco subgrupos de hidratos de carbono de absorción deficiente y fermentación rápida que se cree que causan síntomas gastrointestinales. Estas moléculas se encuentran en una gran variedad de alimentos de consumo habitual, como frutas, verduras, legumbres, cereales, productos lácteos y derivados, edulcorantes y miel. Un caso relevante es el de los fructanos, un tipo de FODMAP que en personas con SGNC puede provocar más síntomas incluso que el propio gluten⁴. De hecho, la comunidad científica europea ha comenzado a

demandar el etiquetado específico en alimentos con bajo contenido en FODMAP, como ya ocurre en países como Australia.

ATI son un grupo de proteínas que están presentes en las semillas de todos los cereales (incluidos el trigo, la cebada, el centeno, el maíz, el mijo y el arroz) y se han implicado en reacciones adversas a la exposición al trigo, como la alergia respiratoria y alimentaria, y en respuestas intestinales asociadas con la EC-SGNC⁴.

La histamina es una amina biogénica que se forma como resultado de la descarboxilación del aminoácido histidina. En los alimentos, la cantidad de histamina varía en función diversos factores, tales como el proceso de fabricación, la higiene de las materias primas, la composición microbiana y la duración de la fermentación. Se ha sugerido que aproximadamente la mitad de las personas celíacas que no presentan mejoras con una DSG podrían ser sensibles a la histamina. Considerando que, además de por enzimas endógenas, la cantidad de histamina en la dieta puede influir en dicha sensibilidad, sería recomendable realizar una evaluación de la DSG en relación con el contenido de esta amina biogénica⁵.

Otras investigaciones señalan que existen moléculas, como el arsénico, el níquel, el zinc e incluso contaminantes orgánicos persistentes, que podrían estar asociadas a síntomas en personas que siguen una DSG.

BIBLIOGRAFÍA

- Penny HA, Baggus EMR, Rej A, Snowden JA, Sanders DS. Non-Responsive Coeliac Disease: A Comprehensive Review from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease. *Nutrients*. 2020;12(1):216.
- Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Coeliac Disease and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(11):3993.
- Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology*. 2018;154(3):529-39.e2.
- Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):469-76.
- Schnedl WJ, Mangge H, Schenk M, Enko D. Non-responsive celiac disease may coincide with additional food intolerance/malabsorption, including histamine intolerance. *Med Hypotheses*. 2021;146:110404.

Diagnóstico

LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS: DATOS Y RELEVANCIA

G. Roy, R. Pariente y C. García-Hoz

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

Introducción: Cada individuo con enfermedad celíaca (EC) desarrolla una respuesta inmune propia e individual frente al gluten, condicionada por su base genética y modulada por factores ambientales intercurrentes. La enteropatía inmunomediada resultante es un proceso dinámico que engloba una respuesta gluten-específica mediada por linfocitos T CD4 y que culmina con la destrucción citotóxica inata de los enterocitos por parte de los linfocitos intraepiteliales (LIEs), dando lugar a un amplio espectro de formas clínicas, en ocasiones de difícil identificación. El análisis de los LIEs mediante citometría de flujo (linfograma)¹ se perfila como una herramienta discriminativa en el diagnóstico de las diversas formas EC.

Objetivos: Ratificar la utilidad del linfograma IEL en población adulta y pediátrica como herramienta diagnóstica y como biomarcador de la dinámica del proceso celíaco.

Métodos: Estudio retrospectivo^{2,3} que incluye 768 pacientes adultos (217 EC activa, 195 en dieta sin gluten (DSG), 15 EC poten-

cial y 411 controles no celíacos) y 1.164 pediátricos (602 EC activa, 92 DSG, 24 EC potenciales y 470 controles no celíacos).

Resultados: Se define un perfil de linfograma celíaco completo (\uparrow TCR $\gamma\delta \geq 14$ -15 junto con \downarrow sCD3 $^- \leq 4$ -6%) fuertemente asociado (> 80%) con formas activas de EC y una probabilidad diagnóstica de EC del 95% en adultos y 100% en niños. El resto de pacientes presentan linfogramas parciales (\uparrow TCR $\gamma\delta \geq 14$ -15 aislado o \downarrow sCD3 $^- \leq 4$ -6% aislado) con una menor certeza diagnóstica. En DSG, un 45% de los pacientes adultos y un 30% de los pediátricos aún mantienen como marcador un linfograma celíaco altamente discriminativo, pero el grupo mayoritario presenta linfogramas parciales que, aunque preservando la elevación característica de los \uparrow TCR $\gamma\delta$ LIEs se acompañan de una elevación en la densidad de los sCD3 $^-$ LIEs, marcador de recuperación mucosa. En estos casos la certeza diagnóstica cae de forma drástica (LR+ 5-6).

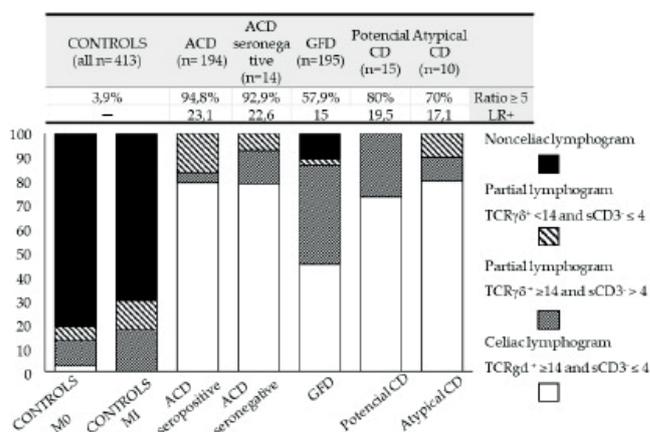


Fig. Distribución de los diferentes perfiles de linfogramas en los distintos grupos celíacos y controles de la cohorte de adultos. En la parte superior de la figura se muestra el porcentaje de pacientes en cada grupo que cumplen el requisito de una ratio TCR $\gamma\delta$ /sCD3 $^- \geq 5$ y la precisión diagnóstica calculada (LR+) para cada uno. ACD: enfermedad celíaca activa; CD: enfermedad celíaca; GFD: dieta sin gluten; LR+: razón de verosimilitud².

En la última década numerosos grupos ya han reportado la utilidad y precisión del linfograma en la práctica clínica⁴. Desde 2018, se ha incluido en la guía nacional para el diagnóstico precoz de la EC⁵. Basándonos en nuestra experiencia, proponemos las siguientes recomendaciones:

- Saber si un paciente ingiere gluten es fundamental a la hora de interpretar los perfiles de un linfograma parcial en el diagnóstico inicial de EC: \uparrow TCR $\gamma\delta \geq 14$ y \uparrow sCD3 $^- > 4\%$ en un paciente que ingiere gluten prácticamente excluye una forma activa de EC o introduce la opción de una forma potencial de EC, pero no descarta otras patologías. Mientras que si el paciente está en DSG es indicador de un buen seguimiento de la dieta.
- Los puntos de corte elegidos son arbitrarios y dependen de las prioridades de los facultativos clínicos, favoreciendo la especificidad o la sensibilidad, por lo que es importante ser consciente de que cuanto mayor sea la especificidad mejor será el poder discriminativo.
- La cuantificación de la ratio TCR $\gamma\delta$ /sCD3 $^- \geq 5$ es un buen índice discriminativo para descartar o sospechar una forma activa de EC.
- El linfograma es una técnica sencilla, rápida y precisa, pero requiere experiencia en inmunología de mucosas para interpretar, y analizar con más detalle, los profundos cambios fenotípicos y/o numéricos en el compartimento dinámico LIE.

Conclusiones

- El linfograma celíaco es una huella “casi patognomónica” del proceso inmunopatogénico subyacente, guiado por la ingesta de gluten, pero no es totalmente específica.

- Un aumento de TCR $\gamma\delta$ LIEs es el biomarcador inmunológico característico de la enteropatía celiaca en la mayoría de sus formas.
- La densidad de sCD3⁻ LIEs es un sensor de la integridad de la mucosa celiaca, prácticamente desaparecen en las formas activas de EC e inician un ascenso en la mucosa en curación.
- Un linfograma celiaco completo tiene una elevada precisión diagnóstica (LR+ 36,2).
- Un linfograma no celiaco prácticamente excluye la EC activa.
- Cuando está clínicamente indicada una biopsia diagnóstica o de seguimiento, el linfograma aporta especificidad a los hallazgos histológicos y aumenta la eficacia de todo el proceso diagnóstico, minimizando los errores y/o retrasos en el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nunez C, Carrasco A, Corzo M, Pariente R, Esteve M, Roy G. Flow cytometric analysis of duodenal intraepithelial lymphocytes (celiac lymphogram): A diagnostic test for celiac disease. *Methods Cell Biol.* 2023;179:143-55.
2. García-Hoz C, Crespo L, Pariente R, De Andrés A, Rodríguez-Ramos R, Roy G. Intraepithelial Lymphogram in the Diagnosis of Celiac Disease in Adult Patients: A Validation Cohort. *Nutrients.* 2024;16(8):1117.
3. Camarero C, De Andres A, Garcia-Hoz C, Roldan B, Muriel A, Leon F, et al. Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2021;12(11):e00426.
4. Fernandez-Banares F, Carrasco A, Martin A, Esteve M. Systematic Review and Meta-Analysis: Accuracy of Both Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes and Coeliac Lymphogram Evaluated by Flow Cytometry for Coeliac Disease Diagnosis. *Nutrients.* 2019;11(9).
5. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Islas Canarias, España: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (2018).

APROXIMACIONES INMUNOLÓGICAS COMO ALTERNATIVAS A LA PROVOCACIÓN LARGA EN EL DIAGNÓSTICO EN DIETA SIN GLUTEN

S. Gómez-Aguililla¹, S. Farrais², N. López-Palacios³, C. Senosiain⁴, B. Arau^{5,6}, Á. Ruiz-Carnicer⁷, E. Tristán⁸, R. Barderas^{9,9}, M. Garranzo-Asensio⁸, J. Infante-Menéndez¹, G. Roy¹⁰, C. Sousa⁷ y C. Núñez^{1,11}

¹Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.

²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁷Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. ⁸Unidad de Proteómica Funcional, Programa de Enfermedades crónicas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁹CIBER Frailty and Healthy Aging, Madrid. ¹⁰Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ¹¹Redes de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud (RICORS), Madrid.

El diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC) en adultos en dieta sin gluten (DSG) requiere, según las guías actuales, la reintroducción del gluten en la dieta (provocación) durante un periodo de al menos 6-8 semanas, lo que supone diversas limitaciones.

En los últimos años, han surgido distintas aproximaciones diagnósticas que evitan la reintroducción del gluten o la limitan a una o tres dosis. Entre las más prometedoras, se encuentran el linfograma intraepitelial, el análisis de linfocitos T CD8⁺ de migración intestinal en sangre periférica y el estudio de los niveles de IL-2 en suero/plasma¹⁻⁵. Para que estos enfoques sean incluidos en las guías clínicas, es necesario comparar su eficacia diagnóstica y considerar su facilidad de implementación en la práctica clínica.

Con este objetivo, se realizó un estudio prospectivo cuasiexperimental multicéntrico que incluyó a 16 pacientes con EC previamente diagnosticada (atrofia seropositiva) y un grupo de 15 individuos sin EC (9 controles sanos), en los que se evaluaron dichas metodologías. Todos los participantes seguían una DSG desde al menos el mes antes del comienzo del estudio, y llevaron a cabo una provocación con gluten de 3 días. Previamente a la inclusión en el estudio se determinó la correcta adherencia a la DSG mediante el análisis de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces y orina. A los participantes se les realizó una endoscopia digestiva alta en la cual se obtuvo una biopsia duodenal para determinar el linfograma intraepitelial por citometría de flujo. Además, se les extrajo sangre periférica (muestra basal), tras lo cual tomaron la primera dosis de gluten. Cuatro horas después, se llevó a cabo una nueva extracción (muestra post-4 h). El consumo de gluten se repitió los dos días siguientes (días 2 y 3), para luego reanudar la DSG. Finalmente, se realizó una extracción de sangre 6 días después de la primera dosis de gluten (muestra post-6d). Las muestras de sangre basal y post-4 h se utilizaron para cuantificar los niveles de IL-2. Asimismo, las muestras basal y post-6d se emplearon en el análisis de células T CD8⁺ de migración intestinal por citometría de flujo. Los 9 controles sanos siguieron el esquema descrito sin la realización de la endoscopia y determinación del linfograma intraepitelial.

El estudio de la IL-2 mostró una sensibilidad y especificidad del 84,6% y 83,3%, respectivamente. En comparación, el análisis de las células T CD8⁺ de migración intestinal mostró una sensibilidad y especificidad más altas, con valores del 92,3% y 100%, respectivamente. El porcentaje de linfocitos intraepiteliales (LIEs) TCR $\gamma\delta$ ⁺ \geq 14% presentó una sensibilidad del 92,3%. Al considerar el linfograma intraepitelial completo definido como TCR $\gamma\delta$ ⁺ \geq 14% y CD3⁻ < 10%, la sensibilidad fue del 69,2%, al tratarse de pacientes en DSG.

Al considerar los tres pacientes con EC que dieron positivos para GIP en heces, dos presentaron resultados negativos para IL-2, y uno de ellos también para las células CD8⁺. Los tres mostraron un linfograma intraepitelial compatible con el perfil celiaco.

Nuestros resultados sugieren que los tres métodos evaluados presentan elevada eficacia para el diagnóstico de EC en adultos en DSG. No obstante, el análisis de los niveles de IL-2 requiere un equipo especializado de escasa disponibilidad y un procesamiento más minucioso en comparación con las otras dos pruebas, cuyo principal requisito es un citómetro de flujo, un equipo presente en la mayoría de los hospitales. Así, tanto el porcentaje de LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ en mucosa duodenal como el ensayo de células T CD8⁺ en sangre se presentan como pruebas de fácil implementación en la práctica clínica que permiten diagnosticar la EC en individuos en DSG, sin necesidad de reintroducir gluten durante varias semanas. El análisis de LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ no requiere consumir gluten ni se ve afectado por la falta de adherencia a la DSG, aunque implica realizar una prueba invasiva. Por tanto, la elección de una u otra prueba dependerá de las características individuales de cada paciente.

Agradecimientos: Financiado por Ministerio de Ciencia e Innovación (DI-17-096274); Agencia Estatal de Investigación y RETOS (RTC2019-006806-1); e Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI21/00271).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Bañares F, López-Palacios N, Corzo M, Arau B, Rubio M, Fernandez-Prieto M, et al. Activated gut-homing CD8(+) T cells for coeliac disease diagnosis on a gluten-free diet. *BMC Med.* 2021;19:237.
2. Garcia-Hoz C, Crespo L, Pariente R, De Andres A, Rodriguez-Ramos R, Roy G. Intraepithelial Lymphogram in the Diagnosis of Celiac Disease in Adult Patients: A Validation Cohort. *Nutrients.* 2024;16.
3. Leonard MM, Silvester JA, Leffler D, Fasano A, Kelly CP, Lewis SK, et al. Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. *Gastroenterology.* 2021;160:720-33 e8.
4. Martin-Cardona A, Carrasco A, Arau B, Vidal J, Tristan E, Ferrer C, et al. Gammadelta+ T-Cells Is a Useful Biomarker for the Differential Diagnosis between Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients under Gluten Free Diet. *Nutrients.* 2024;16.
5. Tye-Din JA, Daveson AJM, Ee HC, Goel G, MacDougall J, Acaster S, et al. Elevated serum interleukin-2 after gluten correlates with symptoms and is a potential diagnostic biomarker for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:901-10.

Epidemiología**EVOLUCIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN ESPAÑA**

M. Esteve^{1,2}, E. Sudrià-Lopez³, B. Arau^{1,2}, A. Martín-Cardona^{1,2} e I. Villar-Balboa³

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid.

³Fundació per la Recerca Mútua de Terrassa, Terrassa. ⁴Centro de Atención Primaria Florida Sud, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat.

El conocimiento de la epidemiología de la enfermedad celíaca (EC) y su evolución es fundamental para planificar políticas sanitarias. Además, la investigación de factores asociados a cambios de prevalencia es útil para identificar potenciales desencadenantes y aplicar políticas de prevención.

En los últimos 30 años se han publicado en España 7 estudios epidemiológicos que han mostrado prevalencias de EC entre 0,26 al 3%. Estas grandes diferencias detectadas, tanto en España, como en la mayor parte de países del mundo, pueden atribuirse en buena parte a sesgos de inclusión.

Un metaanálisis de prevalencia de EC reportó una seroprevalencia global de 1,4% (0,7% comprobada por biopsia). Este metaanálisis¹ y otro más reciente de incidencia de EC² mostraron un aumento de ambas a lo largo del tiempo, revelando valores más altos en niños que en adultos y más altos en mujeres que en hombres. Este progresivo incremento de la prevalencia e incidencia se ha sugerido también en un metaanálisis más reciente de población pediátrica en Europa³. Sin embargo, los propios autores remarcan las grandes limitaciones de estos estudios que utilizan diferentes metodologías y que son en gran medida responsables de la variabilidad en la prevalencia (de 0,10% a 3,03%). En este sentido, en una enfermedad que afecta más a mujeres que hombres, y más a niños que adultos, no realizar ajustes de la prevalencia por edad y sexo ocasiona diferencias importantes que no pueden atribuirse a una zona geográfica o a un período de tiempo determinado. Además, la mayoría de metaanálisis evalúan de forma conjunta dos tipos principales de estudios: (1) basados en historias clínicas de pacientes clínicamente diagnosticados y (2) basados en detección serológica de EC no diagnosticada, que más se ajustan a la prevalencia real de la EC. Sin embargo, es muy interesante conocer si en un mismo país existen diferencias entre la EC detectada por cribado masivo y la EC clínicamente diagnosticada. Si la diferencia entre ambas es muy grande, indicaría un

infradiagnóstico de la enfermedad y la necesidad de realizar campañas de búsqueda activa de casos.

Para ilustrar la importancia de la metodología en la interpretación de la prevalencia, el estudio que muestra la seroprevalencia más alta en Europa en el actual milenio (3,03%, Granada 2009-2014⁴), incluyó 198 niños, un tamaño de muestra muy pequeño para una enfermedad con una prevalencia relativamente baja. No se menciona cómo se llevó a cabo la inclusión, ni el entorno de reclutamiento, y además, los síntomas que presentaban los niños evaluados, indican que se trata de un estudio de búsqueda activa de casos, más que un estudio de prevalencia poblacional. Otro estudio incluido en el metaanálisis pediátrico europeo (Madrid 2004-2005⁵), determinó HLA-DQ2 en sangre de cordón umbilical a 1291 recién nacidos. Posteriormente, evaluaron serológicamente a los 2-3 años de vida, 255 niños de los 362 con HLA-DQ2+ e identificaron 15 pacientes con EC, asumiendo una prevalencia poblacional del 1,1% (15/1.291 niños).

Queda mucho por hacer para saber si existen fluctuaciones reales en la prevalencia de la EC y la única forma de tener información fiable es disponer de datos recogidos de idéntica forma a lo largo de los años. En este sentido nuestro grupo dispone de resultados de tres estudios de prevalencia serológica de la población general realizados en los últimos 20 años, con la misma metodología. En las tres cohortes se utilizó el mismo anticuerpo para detección serológica, la misma zona geográfica y tipo de población y la inclusión de casos consecutiva se ajustó por edad y sexo a la población de referencia. Se observó que entre los años 2004-2007⁶ y 2020-24 (datos personales no publicados) la prevalencia global (1-80 años) se mantuvo alrededor de 0,5%, mientras que la prevalencia en niños < de 5 años se redujo a la mitad desde 2004-2007 (2,36%)⁶ a 2013-19 (1,25%)⁷ y se ha mantenido en valores similares entre 2020-24.

Disponemos también de datos pendientes de publicación de prevalencia poblacional de EC clínicamente diagnosticada en L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) entre los años 2005-2019. Sobre una población de 269.382 habitantes, la prevalencia fue de 0,19%, con diferencias entre adultos (0,17%) y niños (0,31%). Los casos se identificaron a través de la historia clínica electrónica con el código ICD-10-CM, K90.0, con validación caso a caso. La identificación de EC a través de la codificación ICD-10-CM en los registros electrónicos de distintos países, con sistemas sanitarios similares, puede ser una forma de disponer de datos globales evolutivos de la EC. En nuestro país, la brecha detectada entre los casos diagnosticados y los reales obliga a realizar políticas activas de detección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Coeliac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:823-36.
2. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Coeliac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:507-25.
3. Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, et al. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:109-28.
4. Almazán MV, Ortega E, Moreno Torres R, Tovar M, Romero J, López-Casado MÁ, et al. Diagnostic screening for subclinical celiac disease using a rapid test in children aged 2-4. *Pediatr Res.* 2015;78:280-5.
5. Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:739-45.
6. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:477-86.
7. Arau B, Dietl B, Sudrià-Lopez E, Ribes J, Pareja L, Marqués T, et al. A Population-Based Cross-Sectional Study of Paediatric Coeliac Disease in Catalonia Showed a Downward Trend in Prevalence Compared to the Previous Decade. *Nutrients.* 2023;15(24):5100.

Enfermedad celíaca en el adulto

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN ADULTOS: PROTOCOLO A SEGUIR EN FUNCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO

M.Á. Montoro^{1,3}, M. Latre¹, E. Menjón¹ y C. Núñez⁴

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Universitario San Jorge, Huesca. ²Grupo de Investigación Gastro-celiac (B48_23D), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón). ³Departamento de Medicina de la Universidad de Zaragoza. ⁴Laboratorio de Investigación en Genética de Enfermedades Complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.

El diagnóstico de enfermedad celíaca (EC) exige un protocolo que puede variar según el escenario: 1) niños vs adultos; 2) grado de sospecha clínica (SC); 3) supresión del gluten; 4) resultados de la serología; 5) casos de duodenitis linfocítica [DL] y 6) No respondedores a la dieta (NRCD, del inglés *Non-Responsive Celiac Disease*). La figura 1 muestra un algoritmo basado en las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica¹⁻⁴ más recientes:

1) Serología positiva. En adultos, ante la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa 2 IgA (anti-TG2), debe ofrecerse una biopsia duodenal (BD). El diagnóstico sin biopsia en presencia de anti-TG2 > 10 LSN en adultos es controvertido, pero podría considerarse en presencia de riesgo (p. ej., coagulopatía grave) o negativa del paciente¹. En ausencia de lesión mucosa, el paciente puede ser categorizado como EC potencial y procede un seguimiento. La presencia de atrofia vellositaria (AV) es compatible con una EC y el diagnóstico queda reforzado si los síntomas revierten y la serología se negativiza tras dieta sin gluten (DSG). Si los síntomas no revierten en 6-12 meses, el caso entra en la categoría de NRCD (ver más adelante)⁴. Los pacientes Marsh 1 pueden ser clasificados como celíacos si la probabilidad pretest es alta (p. ej., antecedentes familiares de 1º grado, hipotiroidismo autoinmune o presencia de anemia) y se han excluido otras causas reconocidas de DL (p. ej., *H. pylori*, consumo de AINE, sobrecrecimiento bacteriano intestinal [SIBO] o giardiasis).

2) SC y serología negativa. Si la seronegatividad no se explica por un déficit de IgA (< 0,7 mg/dL) o la toma de inmunosupresores, la actitud depende del grado de SC y la presencia de variantes que codifican los heterodímeros HLA DQ2.5, DQ2.2, DQ8 y DQ7.5. En pacientes con SC bien fundada, genes permisivos y AV no explicable por otra causa (p. ej., olmesartán) puede tratarse de una EC seronegativa⁵. En tales casos puede iniciarse una DSG. El diagnóstico se confirma si los síntomas y la enteropatía revierten⁵. El diagnóstico es más verosímil si en el momento de realizar la 1ª biopsia se realiza un linfograma intraepitelial por citometría de flujo que demuestre un aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) TCR $\gamma\delta^+$ y una disminución de CD3⁶.

3) Pacientes que han interrumpido la ingesta de gluten. La mejor aproximación es investigar únicamente a los pacientes con genética permisiva mediante una prueba de provocación (comúnmente: 10 g de gluten/día, durante 2 semanas, y si la tolerancia es buena prolongar hasta 6 semanas), repetir la serología y, en función de los resultados (positivos o negativos), actuar como en los puntos 1 y 2, respectivamente¹. Si el paciente es reactivo o no tolera la provocación larga se puede recurrir a la determinación de linfocitos CD8⁺ de migración intestinal en sangre periférica, tras una provocación de 3 días. La prueba se considera positiva si se demuestra una elevación de linfocitos T activados (CD8⁺CD103⁺ β 7^{hi}CD38⁺/CD8⁺ totales) \geq 0,009% (sensibilidad 97% y especificidad 95% para EC seropositiva)⁷.

4) Pacientes con NRCD. Este grupo incluye 4 subcategorías: 1) error de diagnóstico: revisión de la BD por 1-2 patólogos expertos y reevaluar la probabilidad pretest para el diagnóstico; 2) pobre adherencia a la dieta: es esencial contar con métodos sensibles para detectar transgresiones (p. ej., determinación de péptidos inmunogénicos del gluten [GIP] en heces u orina)⁸, además de revisar la DSG por expertos; 3) comorbilidad asociada: malabsorción-intolerancia a azúcares, SIBO, insuficiencia pancreática exocrina, colitis microscópica, Crohn, intestino irritable o malabsorción de sales biliares. Estas entidades deben ser investigadas y tratadas; 4) EC refractaria (persistencia de AV, 12 meses después de una DSG estricta [0,3-0,5%]). Tales pacientes deben someterse a pruebas que permitan diferenciar los dos subtipos, según el inmunofenotipo de los LIEs (normal o anormal) y el tipo de clonalidad en los genes del TCR⁴.

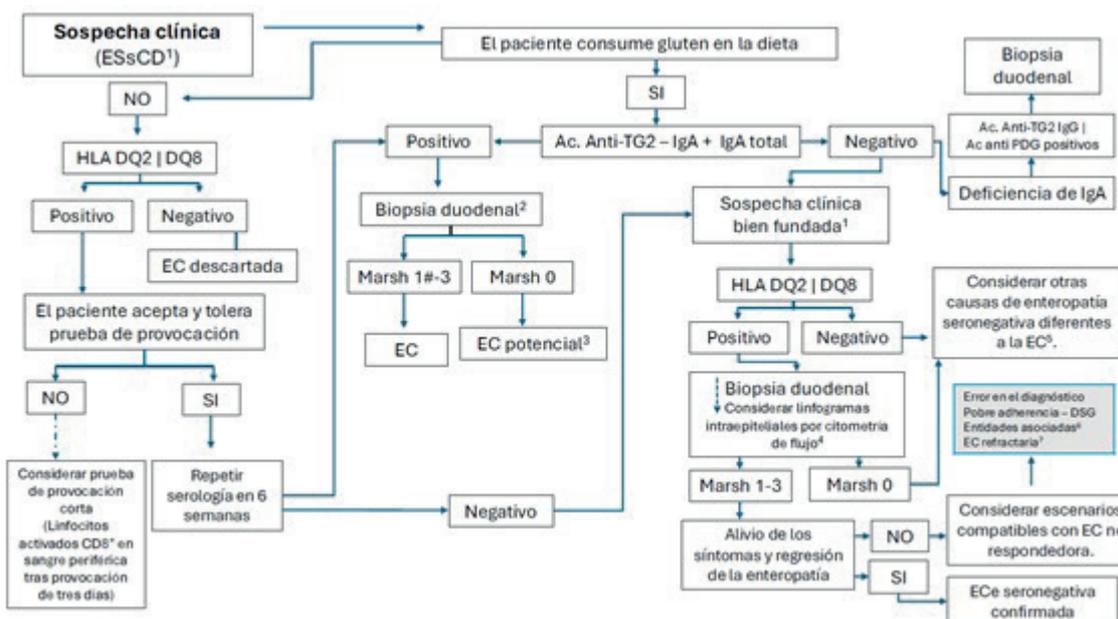


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico para pacientes adultos.

- 1) Considerar los postulados y recomendaciones de la *European Society for Study of Celiac Disease*³ y en especial los criterios para indicar biopsia duodenal en presencia de serología negativa.
- 2) 1-2 biopsias de bulbo en posición “9” o “12” horarias y 4 de 2ª porción duodenal + 1 muestra para citometría de flujo en seronegativos. Tomar las muestras de una en una, sin agitar las pinzas para depositar la muestra en el frasco.
- 3) Considerar dieta sin gluten en presencia de síntomas o signos compatibles (p. ej., anemia).
- 4) Según los datos actuales en adultos, los puntos de corte que ofrecen una especificidad elevada (98%) para pacientes que no han interrumpido la ingesta de gluten en el momento de la evaluación son $TCR\gamma\delta \geq 14\%$ y $CD3^- \leq 4\%$ (sensibilidad: 79%). La sensibilidad desciende al 45% si se encuentran en dieta sin gluten. Elevar el punto de corte de LIES $CD3^-$ a $\leq 10\%$ parece aceptable para aumentar la sensibilidad de la prueba en pacientes en dieta sin gluten, pero disminuirá la especificidad de la prueba⁷.
- 5) Considerar otras causas de enteropatía no celíaca: fármacos (p. ej., olmesartán, telmisartán), Whipple, SIBO, inmunodeficiencia común variable, enteritis autoinmune, gastroenteritis eosinofílica, giardiasis, tuberculosis, VIH, mastocitosis, enfermedad de Crohn, enfermedad del injerto por el huésped, linfoma.
- 6) Investigaciones útiles para la búsqueda intencionada de comorbilidades asociadas a la EC en pacientes con “Non responsive celiac disease” son hormonas tiroideas, test respiratorios para confirmar malabsorción de azúcares o SIBO, colonoscopia con biopsias seriadas para descartar colitis microscópica, calprotectina en heces, ileocolonoscopia, enterorresonancia y/o cápsula endoscópica para excluir enfermedad de Crohn, linfoma o yeyunoileítis ulcerativa; considerar los criterios de Roma para el diagnóstico de intestino irritable y resinas de intercambio iónico para una posible malabsorción idiopática de sales biliares.
- 7) Ante la sospecha de EC refractaria se recomienda derivar el caso a un centro especializado para efectuar técnicas de inmunohistoquímica y citometría de flujo para obtener información sobre el inmunofenotipo de los LIEs, y la presencia de clonalidad en el gen del receptor de linfocitos T (TCR). Los pacientes con EC refractaria tipo I muestran un inmunofenotipo constituido por $CD3^+CD8^+ \alpha\beta$ (TCR)⁺, un repertorio policlonal del gen TRC y niveles comparables de LIEs $CD3^+$ y $CD8^+$ por cada 100 células epiteliales, sin infiltrar la lámina propia. En la EC refractaria tipo II suelen presentar pérdida de peso, anemia, hipalbuminemia, úlceras > 1 cm y estenosis, un fenotipo de LIEs anormal y un incremento masivo de LIEs atípicos (> 50% LIEs $CD3^+CD8^-$).

*La probabilidad de que un Marsh 1 pueda atribuirse a una EC aumenta si la probabilidad pretest basada en la sospecha clínica es elevada (p. ej., pertenencia a grupos de riesgo o presencia de anemia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:59-76.
2. Austin K, Deiss-Yehiely N, Alexander JT. Diagnosis and Management of celiac Disease *JAMA*. 2024;332:249-50.
3. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:583-613.
4. Malamut G, Soderquist CR, Bhagat G, Cerf-Bensussan N. Advances in Nonresponsive and Refractory Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2024;167:132-47.
5. Leonard MM, Leibold B, Rubio-Tapia A, Biagi F. AGA Clinical Practice

Update on the Evaluation and Management of Seronegative Enteropathies. *Gastroenterology*. 2021;160:437-44.

6. García-Hoz C, Crespo L, Pariente R, De Andrés A, Rodríguez-Ramos R, Roy G. Intraepithelial Lymphogram in the Diagnosis of Celiac Disease in Adult Patients: A Validation Cohort. *Nutrients*. 2024;16:1117.
7. Fernández-Bañares F, López-Palacios N, Corzo M, Arau B, Rubio M, Fernández-Prieto M, et al. Activated gut-homing $CD8^+$ T cells for coeliac disease diagnosis on a gluten-free diet. *BMC Med*. 2021;19:237.
8. Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2021;27:6306-21.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN DIETA SIN GLUTEN: PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

N. López-Palacios¹, S. Gómez-Aguillola², J. Infante-Menéndez², V. Esparza¹, M. Corzo², I. Casado³ y C. Núñez²

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. ²Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.

El diagnóstico de enfermedad celíaca (EC) en dieta sin gluten (DSG) es todo un desafío, ya que las pruebas de diagnóstico disponibles en la clínica son dependientes del consumo de gluten y no existe un protocolo estandarizado para llevar a cabo la provocación con gluten. Lo más extendido en adultos es recomendar la ingesta de 10 g/día durante 6 a 8 semanas antes de realizar la serología y biopsia de diagnóstico, pero no hay suficientes estudios que lo avalen. Recientemente, una alternativa muy prometedora la ofrecen los métodos basados en la respuesta inmunológica a una provocación con gluten por un periodo corto.

Las opciones de las que disponemos hoy en día para realizar el diagnóstico en DSG son:

A) Sin provocación con gluten

A.1. Genética. Un resultado negativo del genotipado HLA-DQ2/8 permite descartar la EC.

A.2. Linfograma intraepitelial en muestras de duodeno mediante citometría de flujo. El estudio de cohortes más amplio publicado en adultos determinó que el 45% presentó un linfograma celíaco completo, otro 45% un linfograma parcial (aumento aislado de $TCR\gamma\delta^+$), y el 10% un linfograma no celíaco, con la consecuente pérdida de precisión diagnóstica¹. La consideración únicamente del aumento de $TCR\gamma\delta^+$ parece una opción adecuada en DSG².

B) Con provocación con gluten corta

Requieren al menos un periodo de 4 semanas de DSG previo. La detección de citoquinas precisa una sola dosis de gluten, con toma de muestras de sangre periférica basal (previa a la ingesta) y a las 4 horas del consumo de gluten. Los estudios celulares requieren la reintroducción de gluten durante 3 días consecutivos, con toma de muestras de sangre basal y 6 días después.

B.1. Ensayos de detección de citoquinas. Mediante métodos ultrasensibles se detectaron niveles elevados de al menos 15 citoquinas plasmáticas a las 4 horas de la ingesta de una dosis de gluten. La IL-2 destacó por aparecer de manera más precoz y experimentar un mayor aumento³. Se ha descrito que este aumento de IL-2 en sangre es 100% específico y 92% sensible para el diagnóstico de EC en pacientes en DSG⁴.

B.2. Detección de linfocitos T $CD4^+$: ELISPOT de IFN- γ y tetrámeros. La provocación de 3 días con gluten moviliza células T $CD4^+$ reactivas al gluten, que se pueden detectar mediante la cuantifica-

ción de los niveles de interferón (IFN)- γ mediante ensayo inmunospot ligado a enzimas (ELISPOT) o mediante tetrámeros HLA-DQ-gliadina. En ambos casos se emplean células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) estimuladas con péptidos inmunogénicos de gluten, generalmente dependientes de HLA-DQ2.5; y existe alto requerimiento técnico y coste económico. Para diagnosticar EC en pacientes con HLA-DQ2.5 en DSG, se ha descrito una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% para el ELISPOT de IFN- γ , y del 97% y 95%, respectivamente, para el estudio de los tetrámeros HLA-DQ2.5-gliadina⁶.

B.3. Detección de linfocitos T CD8⁺ mediante citometría de flujo. La provocación de 3 días moviliza también células T CD8⁺ en sangre después de la exposición al gluten. Su estudio ha mostrado una especificidad del 95% y una sensibilidad del 97% para detectar la EC seropositiva⁷. Presenta la ventaja de que los sujetos estudiados pueden ser portadores de cualquier receptor HLA-DQ. Además, el principal requerimiento para su análisis es un citómetro de flujo, disponible en la mayoría de los hospitales, lo que facilita su implementación en práctica clínica.

COMPARACIÓN DE ESTUDIOS

Leonard *et al.* realizaron un estudio evaluando los tetrámeros HLA-DQ2-gliadina, el ELISpot de IFN- γ y las células T CD8⁺ de migración intestinal tras una provocación de 3 días; así como los niveles plasmáticos de IL-2 tras una ingesta de gluten⁸. Evaluaron la respuesta considerando dos dosis diarias de gluten (3 g y 10 g de gluten/día). Se observó mejor respuesta en pacientes que recibieron 10 g de gluten, y la IL-2 se describió como el marcador más temprano y sensible. El ensayo de células T CD8⁺ destacó porque requirió menor volumen de sangre y no precisó cultivo o enriquecimiento *in vitro*, siendo un método factible para entornos clínicos.

Recientemente, nuestro grupo de investigación llevó a cabo otro estudio comparativo que incluía la IL-2, los linfocitos T CD8⁺ de migración intestinal y los LIE con TCR $\gamma\delta^+$ en mucosa duodenal (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.08.05.24311406v1>). Observamos una sensibilidad similar para LIE TCR $\gamma\delta^+$ en biopsia y las células T CD8⁺ en sangre (88%), ligeramente superior a la observada para la IL-2 (82,4%).

Valorando los estudios descritos, proponemos un posible algoritmo diagnóstico de EC en DSG (fig.).

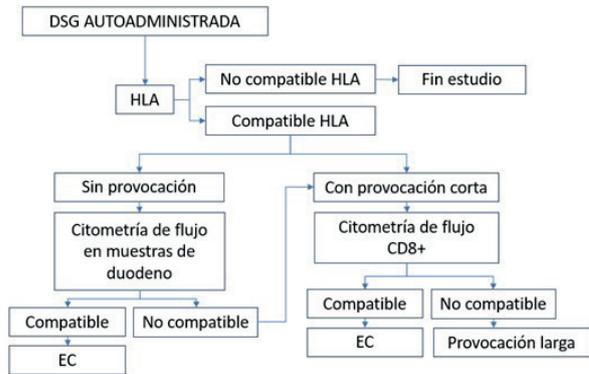
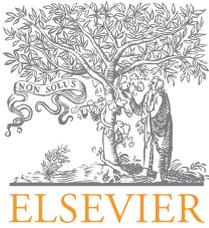


Fig. Algoritmo diagnóstico en individuos adultos en dieta sin gluten (DSG) con sospecha de enfermedad celíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Hoz et al. Intraepithelial Lymphogram in the Diagnosis of Celiac Disease in Adult Patients: A Validation Cohort. *Nutrients*. 2024;16(8):1117-31.
- Martín-Cardona et al. Gammadelta+ T-Cells is a useful biomarker for the differential diagnosis between celiac disease and non-celiac gluten sensitivity in patients under gluten free diet. *Nutrients*. 2024;16(14):2294.
- Goel et al. Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease. *Sci Adv*. 2019;5:eaaw7756.
- Anderson RP, et al. Whole blood interleukin-2 release test to detect and characterize rare circulating gluten-specific T cell responses in coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2021;204(3):321-34.
- Ontiveros N, et al. Ex-vivo whole blood secretion of interferon (IFN)- γ and IFN- γ -inducible protein-10 measured by enzyme-linked immunosorbent assay are as sensitive as IFN- γ enzyme-linked immunospot for the detection of gluten-reactive T cells in human leucocyte antigen (HLA)-DQ2.5+-associated coeliac disease. *Clinical Exp Immunol*. 2014;175(2):305-15.
- Brottveit M, et al. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am J Gastroenterol*. 2021;106(7):1318-24.
- Fernández-Bañares et al. Activated gut-homing CD8⁺ T cells for coeliac disease diagnosis on a gluten-free Diet. *BMC Med*. 2021;19:237-46.
- Leonard MM, et al. Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. *Gastroenterology*. 2021;160:720-33.



COMUNICACIONES ORALES

IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

Genética e inmunología

CARACTERIZACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS DE LA MUCOSA DUODENAL EN INDIVIDUOS SANOS

A. Martín-Cardona, A. Carrasco, C. Ferrer, C. González Mínguez, L. Luizaga, X. Tarroch-Sarasa, F. Fernández-Bañares y M. Esteve

Hospital Universitari Mútua Terrassa.

Introducción: El duodeno normal es escasamente conocido porque rara vez se investiga en sujetos asintomáticos. La mayoría de estudios incluyen pacientes con trastornos digestivos funcionales como “controles sanos”, y es sabido que pueden presentar anomalías duodenales. Disponer de un buen estándar de normalidad es fundamental para estudios de celiacía. Se desconoce si los pacientes con reflujo gastroesofágico (ERGE) son buenos “controles sanos”.

Objetivos: Evaluar la histología, subpoblaciones linfocitarias y la morfometría de la mucosa duodenal sana y de pacientes con ERGE.

Métodos: Criterios de inclusión: voluntarios sanos asintomáticos y pacientes con ERGE. Criterios de exclusión (individuos sanos): síntomas digestivos, comorbilidades, embarazo, tóxicos, fármacos, alteraciones analíticas y linfocitos intraepiteliales (LIE) > 25. Todos los participantes se evaluaron mediante cuestionario de síntomas, endoscopia alta, analítica (serología celiaca y HLA-DQ) y subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo. CEIM:EO1939; ClinicalTrials.gov:NCT05084807.

Resultados: Se valoraron 280 sujetos, 37 cumplieron criterios de inclusión (23 voluntarios sanos [56,5% mujeres, 24,7 ± 4,16 años] y 14 con ERGE [57,1% mujeres, 33,28 ± 14,13 años]; edad $p = 0,022$). Todos tenían serología celiaca negativa. En el grupo ERGE, 5 (35,7%) eran DQ2.5+, el resto tenía genética de bajo riesgo o negativa. El grupo ERGE mostró % LIE significativamente mayor (mediana [IQR]: 19,5 [16,5-22]) en comparación con el grupo sano (mediana [IQR]: 15 [12-18]), $p = 0,004$. El recuento de eosinófilos, mastocitos, morfometría de las vellosidades y subpoblaciones linfocitarias (Tabla) fueron similares en ambos grupos ($p = ns$). No se registraron eventos adversos.

Tabla 1. Principales características de las subpoblaciones linfocitarias duodenales estudiadas.

Grupo de estudio	Individuos sanos (n=23)	Pacientes con ERGE (n=14)	Valor p
LIEs TCR $\gamma\delta+$ mediana (Q1-Q3) (n)	5.75 (1.52 - 8.86) (18)	3.95 (2.57 - 5.85) (14)	0.694
LIEs (CD45+) CD3- mediana (Q1-Q3) (n)	21.96 (16.00 - 28.40) (18)	24.85 (14.85 - 32.05) (14)	0.837
LIEs T CD3+ mediana (Q1-Q3) (n)	79.80 (72.80 - 87.05) (17)	75.60 (60.52 - 82.75) (14)	0.279
LIEs T CD4+ mediana (Q1-Q3) (n)	9.90 (4.10 - 16.20) (17)	6.40 (4.07 - 12.90) (14)	0.493
LIEs T DP (CD4+ CD8+) mediana (Q1-Q3) (n)	3.40 (1.15 - 5.10) (17)	2.40 (1.27 - 5.00) (14)	0.799
LIEs T DN (CD4- CD8-) mediana (Q1-Q3) (n)	7.20 (2.95 - 12.00) (17)	7.55 (4.10 - 10.55) (14)	0.860
LIEs T CD8+ mediana (Q1-Q3) (n)	75.40 (69.20 - 88.05) (17)	81.30 (77.43 - 86.95) (14)	0.421

Abreviaturas: LIEs: linfocitos intraepiteliales; CD: clúster de diferenciación; DP: Doble Positivo; DN: Doble Negativo; Q: Cuartil; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Conclusiones: Este es el primer estudio que describe la mucosa duodenal en voluntarios sanos y ERGE, estableciendo un *gold standard* de normalidad en la mucosa duodenal, fundamental para la investigación de enfermedades como la celiacía. El aumento de LIE del grupo ERGE, aunque dentro del rango normal, podría deberse al efecto del ácido gástrico en el duodeno. La normalidad del resto de parámetros, incluidos los LIE, sugiere que pueden considerarse “sanos”.

DEL RIESGO GENÉTICO A LA PATOGÉNESIS: PUS10 COMO REGULADOR CLAVE EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

H. Rojas-Márquez¹, A. Olazagoitia-Garmendia¹, I. Pascual-González¹, T. Misiti¹, J.R. Bilbao¹, A. Huerta², I. Santin¹ y A. Castellanos-Rubio¹¹Universidad del País Vasco (UPV/EHU). ²Hospital de Galdakao.

El gen *PUS10* ha sido asociado con riesgo a enfermedad celiaca (EC), pero se desconoce su papel en la patogénesis. *PUS10* participa en la conversión de uridina a pseudouridina, la modificación más abundante en el RNA. Dada la importancia y las posibilidades terapéuticas de las modificaciones del RNA en la EC, el objetivo de este estudio es evaluar la participación de *PUS10* en el desarrollo de EC, identificando rutas y genes regulados por esta pro-

teína. Nuestros análisis revelaron un aumento de la expresión de PUS10 en pacientes con EC, tanto en mRNA como en proteína. Para identificar los genes regulados por PUS10 en células intestinales, realizamos PAR-CLIP y RIP-seq. La inmunoprecipitación del RNA unido a PUS10, combinada con datos de RNA-seq de biopsias, revelaron que un 6% de los RNAs diferencialmente expresados en EC interactúan con PUS10. Estos RNAs están involucrados en la regulación del espliceosoma, el ciclo celular y procesos característicos de EC como la adhesión intercelular. Para evaluar el impacto del SNP asociado (rs10188217) en la función de PUS10 generamos células hemicigotas para el alelo de riesgo (C). Utilizando células heterocigotas (CT) como control, identificamos RNA diferencialmente expresados en rutas relacionadas con el ciclo celular y enfermedades inflamatorias; de los cuales el 16% interactúan con PUS10. Para evaluar la contribución del SNP en la respuesta inflamatoria, estimulamos las células con IFN- γ , observando una mayor respuesta antiviral en presencia del alelo de riesgo. El 75% de estos RNAs están alterados en los pacientes con EC, pero no muestran capacidad de interacción con PUS10. Nuestros resultados demuestran que PUS10 participa en la desregulación de genes clave en EC, afectando al *splicing* y ciclo celular a través de su interacción con el RNA. Además, regula la respuesta antiviral mediante un mecanismo independiente de su interacción con el RNA. Futuros estudios permitirán desvelar mecanismos específicos mediante los cuales PUS10 regula estos genes y evaluar su potencial como diana terapéutica en EC.

IMPACTO DE LA METILACIÓN DEL ADN DE PLACENTA Y SANGRE PERIFÉRICA EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

A. Cilleros-Portet^{1,2}, S. Marí, A^{1,2}. Hernangómez-Laderas^{1,2}, B.P. González-García^{1,2}, I. García-Santisteban^{1,2}, J.R. Bilbao^{1,2} y N. Fernández-Jiménez^{1,2}

¹Universidad del País Vasco (UPV/EHU). ²Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia.

Algunos estudios apuntan a que el primer insulto inmunogénico de la enfermedad celíaca (EC) podría ocurrir de forma prenatal, durante el desarrollo fetal. Por su parte, la placenta es un órgano clave en esta etapa y la metilación de su ADN podría enlazar el ambiente intrauterino con el genoma. Nuestro objetivo es determinar la implicación de la metilación del ADN de placenta como potencial mediador de la susceptibilidad genética a EC. Utilizamos la aleatorización mendeliana en genotipos imputados del IMMUNOCHIP para inferir qué parte del efecto de la genética sobre la EC podría actuar mediante la metilación del ADN en placenta o sangre periférica. Seguidamente, interrogamos si las posiciones CpG identificadas se correlacionaban con la expresión de genes adyacentes en los mismos tejidos. Finalmente, repetimos el procedimiento en los casos y controles del IMMUNOCHIP portadores del haplotipo de riesgo HLA-DQ2. En la placenta, identificamos 93 CpGs asociadas a EC, mayoritariamente en la región HLA, mientras que en sangre se hallaron 53, en *loci* similares. Observamos un mayor número de asociaciones CpG-expresión en sangre, con 22 CpGs participando en 76 asociaciones, con HLA-B y HLA-DQB2 a la cabeza. Los análisis en portadores del haplotipo HLA-DQ2 no mostraron resultados en placenta, pero en sangre identificamos 5 CpGs asociadas mayoritariamente con la expresión del gen HLA-DMA. Nuestros resultados sugieren que la placenta es un órgano con una epigenética única que le dota de alta resolución, pero que no parece ser efectora en la EC. Por el contrario, existen relaciones potencialmente causales entre la genética de susceptibilidad y la metilación del ADN en sangre periférica. Hemos identificado señales independientes en el HLA, donde la genética contribuiría a la susceptibilidad de la EC a través de la modificación epigenética de los niveles de expresión del gen HLA-DMA.

USO DE LA CITOMETRÍA ESPECTRAL PARA LA CARACTERIZACIÓN DE POBLACIONES CELULARES IMPLICADAS EN ENFERMEDAD CELÍACA

S. Gómez-Aguilla¹, S. Farras², N. López-Palacios³, C. Senosiain⁴, M. Corzo¹, B. Arau⁵, Á. Ruiz-Carnicer⁶, R. Sánchez-Domínguez⁷, C. Sousa⁶ y C. Núñez¹

¹Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa. ⁶Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. ⁷División de Terapias Hematopoyéticas Innovadoras, CIEMAT.

Introducción: La citometría espectral puede ayudar a descifrar procesos inmunológicos implicados en el desarrollo de enfermedad celíaca (EC), al permitir estudiar un elevado número de marcadores simultáneamente. Nuestros objetivos fueron: 1) identificar patrones inmunológicos presentes en EC en dieta sin gluten (DSG) o inducidos tras reintroducir el gluten durante 3 días (GC); 2) caracterizar los linfocitos CD4⁺, CD8⁺ y TCR $\gamma\delta$ ⁺ de movilización intestinal observados tras el GC en sangre periférica.

Métodos: Se recogieron muestras de sangre periférica de manera basal y al día 6 tras inicio del GC de 24 individuos en DSG (15 con EC y 9 controles sanos). Se marcaron empleando un panel de 35 colores y se adquirieron en el citómetro espectral Aurora 5L (Cytek). Se realizaron análisis no supervisados con transformación de datos aplicando UMAP y clusterización mediante FlowSOM. El análisis de los linfocitos CD4⁺, CD8⁺ y TCR $\gamma\delta$ ⁺ de direccionamiento intestinal se realizó mediante análisis supervisado jerárquico con *gating* manual y evaluación del porcentaje en que expresaban marcadores de memoria, activación y direccionamiento intestinal.

Resultados: Los pacientes con EC mostraron menor abundancia de linfocitos B de memoria (CD19⁺ CD20⁺ CD45RA⁺ HLA-DR⁺ CD27⁺) de manera basal y tras el GC. Además, tras el GC se observó el aumento de linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺ con direccionamiento intestinal. La caracterización de estos linfocitos CD8⁺, CD4⁺ y TCR $\gamma\delta$ ⁺ mostró expresión elevada de CD39, CD49d, CXCR3, HLA-DR y CCR9, siendo la expresión de CCR9 significativamente diferente en estos linfocitos cuando aparecían en controles sanos con respecto a la observada en EC.

Conclusiones: El empleo de citometría espectral permitió identificar una población de linfocitos B que permanece alterada en EC a pesar de la DSG, así como describir un nuevo marcador, CCR9, que podría añadir especificidad al uso diagnóstico de la subpoblación CD8⁺ con direccionamiento intestinal ya descrita.

Alimentos sin gluten

COMPARACIÓN DEL CONTENIDO DE INHIBIDORES DE AMILASA-TRIPSINA EN CERVEZAS CON Y SIN GLUTEN

S. Matías-Ibáñez, M.Á. Bustamante, L. Cantero-Ruiz de Eguino, E. Simón, G. Pérez-Junkera, I. Larretxi y J. Miranda

Grupo de investigación GLUTEN3S, Dpto de Farmacia y Ciencias de los alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Nutrición y Seguridad Alimentaria, Vitoria-Gasteiz.

Los inhibidores de la amilasa-tripsina (ATI) pueden desencadenar síntomas gastrointestinales en personas con trastornos como la sensibilidad al trigo no celíaca, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn y la celíaca. Los ATI, presentes en cereales como trigo, cebada, y maíz, también se encuentran en la cerveza, una bebida consumida por el 81% de la población española de 18 a 65 años. En este contexto, el objetivo de este trabajo es realizar una comparación del contenido de ATIs en cervezas con y sin gluten disponibles en el mercado español. Dado que los ATI son inhibidores de la alfa-amilasa, la determinación de la presencia de éstos se realizó mediante la inhibición de la actividad de la alfa-amilasa y utilizando un estándar de ATI de *Triticum aestivum*. Se utilizó una solución de acarbosa como control positivo de la inhibición. Se analizaron 20 cervezas de las marcas más populares del mercado español, diez de ellas con gluten y otras 10 sin gluten. Las determinaciones se realizaron por duplicado. Los resultados mostraron que la mediana del contenido de ATI fue 13,1 mg/100 mL de cerveza en la categoría sin gluten y 11,4 mg/100 mL de cerveza en la categoría con gluten, sin diferencias significativas entre los grupos de cerveza con y sin gluten. En conclusión, la ausencia de gluten en las cervezas no garantiza la ausencia de ATIs en comparación con las cervezas convencionales con gluten. Sin embargo, aún no se dispone de referencias claras sobre qué cantidades de ATI pueden ser perjudiciales para la población sensible. Por lo tanto, es necesario resaltar la importancia de seguir investigando en el ámbito de la seguridad alimentaria para poder dar consejos dietéticos específicos.

EVALUACIÓN DE LÍNEAS DE TRIGO ARNI CON BAJO CONTENIDO EN GLUTEN Y BAJA INMUNOGENICIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA Y ALERGIA AL TRIGO

M.H. Guzmán-López¹, S. Sánchez-León¹, M. Marín-Sanz¹, V. Ruipérez², I. Comino³, L. Vaquero⁴, S. Vivas⁴, C. Sousa³, E. Arranz⁵ y F. Barro¹

¹Instituto de Agricultura Sostenible, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IAS-CSIC), Córdoba. ²Escuela Técnica Superior de Ingenierías Agrarias, Universidad de Valladolid, Palencia. ³Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. ⁴Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de León, Universidad de León. ⁵Unidad de Excelencia, Instituto de Biomedicina y Genética Molecular, Universidad de Valladolid-CSIC, Valladolid.

Las proteínas del gluten, conformadas por gliadinas y gluteninas, determinan en gran parte la textura y calidad de los productos derivados del trigo. Sin embargo, también son los responsables de enfermedades como la celiaquía (EC). El único tratamiento disponible para estos pacientes es seguir una dieta libre de gluten. La tecnología de ARNi ofrece un enfoque eficaz para reducir las gliadinas, la fracción más inmunogénica del gluten, lo que permite desarrollar cereales aptos para el tratamiento de trastornos relacionados con el trigo. Un estudio comparativo evaluó la capacidad de siete líneas de trigo ARNi con bajo contenido de gluten para inducir una respuesta en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en 35 pacientes con EC. Estas líneas mostraron una reducción de α - y γ -gliadinas así como de epítomos relacionados con la EC, lo que se tradujo en una menor estimulación de las PBMC, sugiriendo su idoneidad para estos pacientes. La línea E82 resultó ser la más prometedora, por lo que se realizó un estudio de provocación oral piloto para evaluar la respuesta inmune tras el consumo de pan elaborado con harina de la línea E82 en pacientes de EC. Los resultados mostraron una respuesta inmune significativamente reducida en comparación con el pan estándar, confirmando el potencial del pan E82 en dietas para pacientes con EC. Además, estas líneas de trigo ARNi con bajo contenido en gliadinas podrían beneficiar a pacientes con anafilaxia inducida por ejercicio dependiente

del trigo (WDEIA). Otro estudio evaluó la reactividad de inmunoglobulina E (IgE) frente a extractos proteicos de estas líneas en sueros de cinco individuos con WDEIA. Las líneas E82 y H320 mostraron una reducción de hasta el 90% en la reactividad de IgE, asociada a sitios de unión de α - y ω 5-gliadinas. Estos resultados resaltan el potencial de las líneas ARNi como alternativas seguras para pacientes con WDEIA y EC.

CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS INMUNOGENÉTICOS DE LAS GLIADINAS EN TRIGO Y *TRITORDEUM*: IMPLICACIONES PARA LA MEJORA GENÉTICA DE CEREALES CON BAJO CONTENIDO EN GLUTEN

M. Marín-Sanz, F. Barro y S. Sánchez-León

Departamento de Mejora Vegetal, Instituto de Agricultura Sostenible (IAS), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Córdoba.

El desarrollo de variedades de cereales con bajo contenido en gluten inmunogénico es una vía prometedora para combatir el incremento de patologías asociadas con el consumo de estos. Aunque las tecnologías ARN interferente (ARNi) y CRISPR/Cas han sido efectivas para obtener trigo con estas características, un mayor conocimiento sobre las regiones inmunogénicas de las gliadinas sería un gran avance para la búsqueda de nuevas dianas y su posterior edición con tecnologías CRISPR/Cas. En este trabajo, se secuenciaron dos complejos inmunogénicos de gliadinas en un conjunto de genotipos de trigo harinero, trigo duro y *tritordeum*. Además, se incluyeron en el análisis genotipos de trigo que portaban la translocación 1BL/1RS. Se determinó el número de epítomos relacionados con la enfermedad celíaca (EC) y sus abundancias en las α - y γ -gliadinas, incluyendo las 40k- γ -secalinas. Los genotipos de trigo que no contenían la translocación 1BL/1RS mostraron un mayor número de epítomos en las α - y γ -gliadinas que aquellos que sí la contenían. Cabe destacar que los amplicones de α -gliadinas que no presentaron ningún epítomo relacionado con la EC fueron los más abundantes (~53%), perteneciendo principalmente al subgenoma B. En contraposición, las α - y γ -gliadinas con el mayor número de epítomos estaban presentes exclusivamente en el subgenoma D y con una frecuencia baja. Aunque los genotipos de trigo duro y *tritordeum* mostraron un menor número de epítomos, dos variedades de trigo harinero obtuvieron un bajo potencial inmunogénico. Además, uno de ellos carecía de la región codificante del 33-mer, uno de los péptidos más inmunogénicos en la EC. Nuestros resultados permiten avanzar en el estudio de las α - y γ -gliadinas, contribuyendo así al desarrollo de variedades con baja inmunogenicidad dentro de programas de mejora de precisión, ya sea mediante cruzaientos o edición genética con CRISPR/Cas.

Agradecimientos: Proyecto financiado por la Agencia Estatal de Investigación (TED2021-129733B-I00 y PID2022142139OB-I00, MCIN/AEI/10.13039/501100011033), la Unión Europea ("NextGenerationEU"/PRTR), la Junta de Andalucía (QUAL21_023 IAS) y la "Conexión TRIGO" del CSIC.

Diagnóstico y seguimiento

CLAVES PARA AFRONTAR EL RETO DE LAS TECNOLOGÍAS BASADAS EN ESFERAS PARA ANTICUERPOS ANTI-TTG EN EL MANEJO DE ENFERMEDAD CELÍACA

V. Peña, N. Casado, J.L. Peláez, E. Sancho, R. Gonzalo, S. Castañón, S. Farras y M.J. Martínez-Becerra

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Introducción: Los anti-tTG-IgA a títulos elevados (> 10xLSN) permiten el diagnóstico de EC sin biopsia y son útiles en la valoración

de DSG. Los criterios ESPHGAN-2019 no ensayaron nuevas tecnologías como Luminex®.

Objetivos: Describir el comportamiento de Luminex® para anti-tTG-IgA en EC.

Métodos: Estudio retrospectivo de muestras de rutina (julio/15-marzo/24) con anti-tTG-IgA positivos (> 15 U/mL) por Luminex® (BioPlex-2200®, Bio-Rad). Se registró el diagnóstico, inicio DSG, anti-tTG-IgA y DGP-IgA, antiendomiso-IgA, biopsia, HLA-DQ2/DQ8 y LIES. Desde noviembre/16 las muestras con anti-tTG > 250 U/mL (LSC) se diluyeron (1/10-1/100).

Resultados: 3.885 muestras positivas (1.389 pacientes), x-anti-tTG = 3.044 U/mL (203xLSN). El 79% presentaban valores 15-250 U/mL (X = 554 U/mL) y el 21% valores superiores al LSC (> 250 U/mL). De estas últimas, al 28% (n = 227) se le realizaron diluciones 1/10-1/100 (X = 8.001 U/mL y 29 muestras > 25.000 U/mL). Entre los pacientes con anti-tTG > 250 U/mL, se seleccionaron aquellos con más seguimientos (n = 35). Se establecieron dos cohortes: cohorte-1 (pacientes previos al esquema de diluciones, informados > 250 U/mL) y cohorte-2 (dilución de muestras > 250 U/mL). Cohorte-1 (n = 22), 20 EC-debut y 2 EC-seguimiento. Se excluyeron 2 con mala adherencia DSG. Ratio mujer:hombre = 2.3, mediana-edad-diagnóstico = 22 años. X determinaciones/paciente = 10 (5-19) con X-seguimiento = 61 meses, mediana de muestras consecutivas > 250 U/mL = 2 (1-9). En DSG alcanzan < 250 U/mL en una mediana = 7 meses (3-49), mediana anti-tTG-IgA = 106 (35-228). 13/20 pacientes < 15 U/mL en una mediana de 55 meses (37-96). Cohorte-2 (n = 13), 12 EC-debut y 1 EC-potencial. Se excluyeron 2 con mala adherencia DSG. Ratio mujer:hombre = 1,6, mediana-edad-diagnóstico = 14 años. X determinaciones/paciente = 13 (7-16) con X-seguimiento = 70 meses. Mediana consecutivas > 250 U/mL = 2 (1-4). Mediana 1.ª determinación = 5.230 U/mL (1.078-18.357). En DSG alcanzan < 250 U/mL en una mediana = 7 meses (3-19), con mediana-tTG-IgA = 129 U/mL (59-249)]. 2/11 pacientes negativizan tras 61 meses en DSG.

Conclusiones: El estudio de anti-tTG-IgA arroja cifras muy elevadas de anticuerpos al diagnóstico (> LSC y >> 10xLSN). En el primer seguimiento en DSG se describen valores altos (> LSC y próximos 10xLSN). Los resultados ponen de manifiesto las limitaciones técnicas y cómo desde el laboratorio debemos identificarlas y subsanarlas para una correcta interpretación. La colaboración con fabricantes para ajustar el rango dinámico y adecuarse a normativa IVDR es fundamental.

ALTA EFICIENCIA DE UN MÉTODO INMUNOCROMATOGRÁFICO VISUAL RÁPIDO PARA LA DETECCIÓN DE MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

M. Blanch-Ruiz, P. Núñez Carrasco, E. Masip, B. Polo, C. Ribes-Koninckx y E. Donat

Unidad de Investigación en Enfermedad Celíaca e Inmunopatología Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

Introducción: El diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) requiere una combinación de pruebas serológicas, evaluaciones clínicas y, eventualmente, confirmación mediante biopsia intestinal. Las pruebas serológicas son el primer eslabón en la aproximación diagnóstica de la EC. Actualmente, la detección de los diferentes marcadores serológicos de EC se realiza generalmente mediante técnicas de enzimoimmunoensayo (ELISA/EliA). El disponer de test visuales rápidos para su detección facilitaría la aproximación diagnóstica especialmente en estudios de cribado y en población de riesgo.

Objetivos: Evaluar la eficacia de unos test inmunocromatográficos rápidos en comparación con los métodos convencionales de ELISA.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 117 sueros anonimizados conservados a -80 °C, 64 pertenecen a niños (1-18 años) con diagnóstico firme de EC y 53 a niños con otro diagnóstico. Para la

determinación de anticuerpos antigliadina (AGD) y anti-transglutaminasa (tTG) se emplearon respectivamente los kits EliA GliadinDP IgA™ y EliA Celikey™. Los test inmunocromatográficos rápidos fueron el CD1WB que determina conjuntamente tTG IgA + tTG IgG y CD2WB (Operon®) que determina tTG IgA y por separado AGD de clase IgA.

Resultados: Se obtuvo una sensibilidad del 100% para las pruebas tTG IgA + tTG IgG CD1WB y tTG IgA CD2WB. La especificidad fue del 58,49% y 67,92%, respectivamente. Para la prueba AGD IgA CD2WB, la sensibilidad y especificidad fueron del 71,87% y 92,45%, respectivamente, con un PPV+ y NPV- del 92% y 74,24%, respectivamente. En cambio, para las pruebas EliA Celikey™ anti-tTG IgA, EliA Celikey™ anti-tTG IgG y EliA GliadinDP IgA, se obtuvieron sensibilidades del 96,88%, 40,63% y 79,69%, respectivamente.

Conclusiones: Las pruebas inmunocromatográficas rápidas evaluadas podrían considerarse una alternativa eficaz para la aproximación diagnóstica de EC. El resultado puede ser confirmado en una segunda muestra por técnicas convencionales, incluyendo la determinación de EMA, para establecer un diagnóstico definitivo evitando la biopsia intestinal.

LA PERMEABILIDAD INTESTINAL EN PACIENTES CELÍACOS AL DIAGNÓSTICO Y EN DIETA SIN GLUTEN Y SU REFLEJO EN LA SALIVA

S. Martínez Velasco¹, B.P. González-García², C. Tutau³, M. Legarda-Tamara³, R. Cavallé-Pulla³, N. Fernández-Jiménez^{1,2}, I. Irastorza-Terradillos^{1,2,3} y J.R. Bilbao^{1,2}

¹IIS Biobizkaia. ²Universidad del País Vasco (UPV/EHU). ³Hospital Universitario Cruces.

La permeabilidad aumentada podría facilitar el paso del gluten a través de la barrera intestinal e iniciar la reacción inmune característica de la EC. Este trabajo pretende comparar la permeabilidad intestinal en la EC al diagnóstico, tras 6 meses y 2 años en dieta sin gluten (DSG), y con un grupo control, y estudiar su reflejo en la expresión génica en saliva. Se reclutaron 27 pacientes EC al diagnóstico (23 se reevaluaron tras 6 meses en DSG), 22 pacientes con al menos 2 años en DSG y 25 controles no EC con problemas digestivos leves. Se excluyeron pacientes con alergias alimentarias o enfermedades autoinmunes. La permeabilidad intestinal se estimó mediante la ratio de excreción lactulosa/manitol en orina, tras su administración oral. Se determinó la adherencia a DSG y se recogió ARN de saliva para medir la expresión de genes de la barrera intestinal y la respuesta inmune. En el 77,7% de los celíacos en DSG, el gluten en heces fue negativo, y tras 6 meses de DSG, el 74% había mejorado los síntomas. La ratio lactulosa/manitol fue diferente entre celíacos al diagnóstico y tras 6 meses en DSG (p = 0,016), y también se observaron diferencias entre los celíacos al diagnóstico y tras más de 2 años en DSG, y los controles (p = 0,011). La ratio lactulosa/manitol se correlaciona con el nivel de expresión en saliva de *IRF7* (r = 0,71; p = 0,0006) en pacientes celíacos, pero no en controles. La permeabilidad intestinal está aumentada en EC y esta alteración permanece incluso tras dos años de DSG, sugiriendo una característica intrínseca de los pacientes que favorece el desarrollo de EC. La expresión de *IRF7* en saliva de pacientes celíacos podría ser útil como potencial marcador de la permeabilidad intestinal.

INNOVACIÓN EN EL SOFTWARE PARA LA EVALUACIÓN Y DISEÑO DE LA DIETA SIN GLUTEN

G. Pérez-Junkera, I. Larretxi, M. Vázquez-Polo, V. Navarro, I. Churruca, J. Miranda, E. Simón y A. Lasa

Grupo de investigación GLUTEN3S, Dpto de Farmacia y Ciencias de los alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Nutrición y Seguridad Alimentaria, Vitoria-Gasteiz.

Introducción: La dieta sin gluten (DSG) debe ser nutricionalmente equilibrada. Sin embargo, a menudo resulta complicado evaluar adecuadamente la dieta de las personas con enfermedad celíaca (EC), ya que, los programas de evaluación de dietas disponibles en el mercado no contienen la composición nutricional de los productos específicos sin gluten (PSG). En respuesta a esta necesidad, en 2011 se desarrolló un *software* específico diseñado con el objetivo de proporcionar una herramienta más precisa en la evaluación nutricional de la DSG para pacientes y profesionales.

Métodos: Se ha innovado el *software* incluyendo nuevas funcionalidades y mejorando su diseño. El *software* permite evaluar la DSG además de crear planes dietéticos diarios y semanales. También da la opción de registrar datos referentes a la bioquímica, antropometría, sintomatología, adherencia a la dieta y otros datos dietéticos que puedan dar información acerca de los hábitos alimenticios. Se ha añadido un módulo de educación nutricional y se ha actualizado la base de datos de alimentos con información relativa a otras moléculas que podrían ser nocivas en la EC como los FODMAPs. Asimismo, se han incorporado funcionalidades que permiten una comunicación directa entre el/la paciente y el/la profesional y facilitan su seguimiento.

Resultados: Las mejoras introducidas en el *software* han optimizado la precisión en la evaluación de las DSG, facilitando una mejor recopilación de datos dietéticos y nutricionales. La incorporación de nuevas funcionalidades podrá mejorar la adherencia de los/as pacientes a la DSG, permitir un control más eficaz de su estado nutricional y fomentar el autocuidado.

Conclusiones: Las mejoras en el *software* optimizarán la precisión de los consejos dietéticos de los/as profesionales, facilitarán la comunicación paciente-profesional y contribuirán a una mejor adherencia y mejor estado nutricional de las personas que deben seguir una DSG.

tTG-IgA eran de 1-3x el LSN, 5 eran positivos para IgA-EMA, pero solo en 2 se confirmó el diagnóstico de EC mediante BI. En todos los casos negativos para IgA-EMA, se descartó EC tras seguimiento clínico y serológico. Los IgG-DGP fueron positivos en todos los pacientes celíacos, 4: >10 LSN; y 3: 1-2xLSN. Todos los niños sin EC fueron negativos para IgG-DGP. Un paciente (padre con EC) presentó repetidamente IgA tTG>10x el LSN e IgA-EMA positivos, sin lesiones histológicas en 2 biopsias consecutivas; se diagnosticó EC en edad adulta.

Tabla. Resultados serológicos del estudio

	Resultados serológicos					Síntomas	BI
	tTG IgA (xLSN)	EMA (1:5)	tTG IgG (U/ml)	DGP IgG (U/ml)	DGP IgA (U/ml)		
Pacientes con DMT1-EC	>10x	+++	35	102	36	No	3B
	>10x	+++	4.9	17	26	No	2
	>1x<3x	++	6.7	11	3.6	No	3A
	>10x	+++	3.5	33	91	No	3A
	>5 x	++	2.9	15	17	SI	2
	>5 x	+++	40	32	21	No	3B
	>10x	+	7.3	167	>142	No	3B
	>10x	+++	8.2	155	>142	SI	3B
	>10x	++	329	140	>142	SI	3C
	>10x	++	8.9	71	60	SI	2
	>10x	+++	20	80	115	No	3B
	>10x	+++	10	41	79	No	3C
	>10x	+++	2	43	70	No	3B
	>10x	+++	92	76	84	No	3B
	>5x	+	32	27	46	SI	2
>10x	+	16	84	MI	No	3A	
>1x<3x	-	MI	10	2.7	No	2	
>10x	+	13	148	48	No	3	
Pacientes con DMT1-NoEC	>10x	+	7.1	18	5.2	No	0
	>1x<3x	-	1.3	1	MI	No	
	<1x	-	0.8	0	1.9	Yes	
	>1x<3x	-	10	7.8	0.8	No	0
	<1x	-	3	2	1.8	No	
	>1x<3x	-	3	1.8	0.4	No	
	<1x	-	3.3	2.3	0.8	No	
	>1x<3x	-	1.2	7.6	5.1	Yes	
	>10x	+++	3.4	4.1	4.2	No	
	>1x<3x	-	2	1	1.2	No	
3x	-	3.4	2.1	5.8	No		
>1x<3x	-	1.6	3.9	2	No		

Los resultados de EMA han sido categorizados como positivo (+++), moderadamente positivo (++) , positivo débil (+) y negativo (-). MI: muestra insuficiente para su análisis; tTG: anticuerpos anti-transglutaminasa; DGP: gliadina desamida; EMA: Anticuerpos anti-endomisio.

Conclusiones: Tanto los anticuerpos tTG IgA como los EMA tienen una menor eficacia como herramientas diagnósticas en niños con DMT1 en comparación con la población general. La negatividad de IgG-DGP y/o IgA-EMA podría ser útil para descartar EC en niños DMT1 con tTG-IgA positivo.

PEPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN EN EL ENTORNO PRENATAL: UN NUEVO DETERMINANTE EN EL EXPOSOMA CELÍACO

M.L. Moreno¹, M. González Rovira¹, C. Martínez Pancorbo², M. Martín-Cameán³, A.M. Nájjar-Moyano¹, M.M. Romero², E. de la Hoz², C. López-Beltrán², E. Mellado¹, J.I. Bartha Rasero³, P. Brodin⁴, A. Rodríguez Herrera⁵, J.A. Sainz Bueno⁶ y C. Sousa¹

¹Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Pharmacy, University of Sevilla. ²Obstetric and Gynecology Department, Sagrado Corazón Hospital, Sevilla. ³Obstetric and Gynecology Department, High Risk Pregnancy Unit, Autoimmune Diseases and Pregnancy Clinic, University Hospital La Paz, Madrid. ⁴Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Uppsala, Suecia. ⁵St. Luke's General Hospital, UCD School of Medicine, University College Dublin, Kilkenny & Kilkenny, Irlanda. ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Valme University Hospital, Sevilla.

Introducción: La incidencia creciente de la enfermedad celíaca (EC) ha impulsado la búsqueda activa de factores asociados a su desarrollo. En este contexto, el enfoque exposómico, que abarca el estudio integral de todas las exposiciones ambientales desde la

Enfermedad celíaca en la infancia y la adolescencia

¿ES ACEPTABLE EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 SIN BIOPSIA INTESTINAL?

P. Núñez¹, M. Blanch-Ruiz¹, S. León Cariñena², M.Á. Calzado¹, B. Polo¹, C. Ribes-Koninckx¹ y E. Donat¹

¹Unidad de investigación en Enfermedad Celíaca e Inmunopatología Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. ²Endocrinología Pediátrica, Hospital La Fe.

Introducción: Se han observado marcadores serológicos de enfermedad celíaca (EC) con carácter transitorio en niños con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) al debut y durante el seguimiento. Por ello, los criterios ESPGHAN 2020 recomiendan realizar una biopsia intestinal (BI) en todos los casos de DMT1 para confirmar el diagnóstico de EC.

Objetivos: Evaluar la eficacia de los autoanticuerpos de la EC en niños con DMT1 y determinar si un enfoque sin biopsia podría ser una opción segura.

Métodos: Analizamos retrospectivamente sueros anonimizados conservados a -80 °C, de niños DMT1 con sospecha de EC por presentar anticuerpos antitransglutaminasa elevados (tTG-IgA) [EliA CelikeylgA (Thermo Fisher Scientific, Uppsala)] y/o síntomas. Se determinaron anticuerpos IgA antiendomiso (EMA) (Byosystems®), y anticuerpos IgA e IgG antigliadina desamida (DGP) (EliA GliadinDP IgA™).

Resultados: De 30 pacientes, 15 presentaban tTG-IgA>10x el límite superior de normalidad (LSN), todos eran positivos para IgA-EMA, y en 13 se confirmó EC. En otros 11 casos, los niveles de

concepción, ha emergido como un concepto clave en el ámbito de la salud pública. La exposición intrauterina a péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) ofrece una nueva perspectiva sobre el momento en que se establece la tolerancia o se desencadena la inflamación, sugiriendo que estos procesos podrían comenzar ya en la etapa prenatal, en lugar de limitarse al periodo postnatal con la introducción de alimentos sólidos en la dieta del lactante.

Métodos: Desarrollamos un inmunoensayo preciso y específico para la detección de GIP en el líquido amniótico (LA) y analizamos su acumulación, dinámica de excreción y la exposición fetal tras la ingestión materna. Se reclutaron 125 mujeres embarazadas con diferentes etapas gestacionales y patrones de consumo de gluten.

Resultados: En las mujeres consumidoras de gluten, los GIP se detectaron en el LA a partir de la semana 16 de gestación. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de GIP entre los distintos periodos gestacionales. Los niveles de GIP amniótico en mujeres con cesáreas programadas no se vieron alterados por el ayuno materno, lo que sugiere la presencia de un circuito cerrado que implica la deglución fetal de LA que contiene GIP y su posterior excreción a través de sus riñones.

Conclusiones: Este estudio proporciona, por primera vez, evidencia de la exposición fetal a los GIP y establece una correlación positiva con la ingesta materna de gluten. Los resultados sugieren un nuevo concepto fisiológico que involucra la ingestión y excreción fetal de GIP presentes en el LA, añadiendo un nuevo determinante al exposoma asociado a la EC.

MÉTODOS PARA DETECTAR PÉPTIDOS DE GLIADINA INMUNORREACTIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD CELÍACA

P. Núñez Carrascoso, M. Blanch-Ruiz, S. Candel, E. Donat y C. Ribes-Koninckx

Unidad de investigación en Enfermedad Celíaca e Inmunopatología Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.

Introducción: Las transgresiones en la dieta sin gluten (DSG) son frecuentes y difíciles de detectar. Sin embargo, se ha demostrado que el péptido 33-mer de alfa-gliadina, puede ser detectado en muestras biológicas (heces y orina), 24-48 horas después del consumo de gluten.

Objetivos: Investigar la metodología más eficaz para detectar péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en muestras de orina y heces.

Métodos: Analizamos muestras de heces y orina de niños con EC y de un grupo control. Mediante tiras inmunocromatográficas rápidas cualitativas: en heces IVYCHECK Stool® (profesional), y Gluten-Detect Stool® (autocontrol del paciente) en heces y en orina respectivamente IVYCHECK Urine® y GlutenDetect Urine®, y un método cuantitativo (ELISA) para heces, iVYLISA®.

Resultados: Analizamos 55 muestras de orina, 17 de niños sanos (1-18 años) con un consumo de gluten (DCG) cuantificado y 24 muestras de 19 niños con EC que seguían una DSG > 2 años (No transgresiones). De estos 19, además se analizaron 38 muestras de heces. En orina IVYCHECK Urine® presentó una sensibilidad y especificidad del 100% y 95,83%, respectivamente, y un VPP del 94% y VPN del 95%, mientras que el GlutenDetect Urine® presentó una sensibilidad y especificidad del 94,12% y 91,67%, respectivamente, con un VPP del 88,99% y un VPN del 91,7%. GlutenDetect Stool®, IVYCHECK Stool® e iVYLISA® mostraron una especificidad del 87%, 95,83% y 87,5% y un VPN del 95,75%, 100% y 75%, respectivamente. En 7 niños con EC y transgresiones ocasionales, obtuvimos la mayor sensibilidad para iVYLISA® en heces, i.e. 64,3%, probablemente en relación con el tiempo transcurrido desde las transgresiones y la recogida de las muestras.

Conclusiones: La prueba IVYCHECK® es una metodología adecuada para controlar la adherencia a una DSG en pacientes con EC. El

alto VPP y VPN de GlutenDetect Urine® permite asimismo el autocontrol por el paciente.

TRANSFERENCIA DE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN EN LECHE MATERNA: VARIABILIDAD EN LA CINÉTICA DE SECRECIÓN

Á. Ruiz-Carnicer¹, V. Segura¹, M.L. Moreno¹, C. Coronel-Rodríguez², C. Sousa¹ y I. Comino¹

¹Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. ²Centro de Salud Amante Laffon.

Introducción: La exposición a antígenos es esencial para el desarrollo del sistema inmunológico infantil y prevención de enfermedades. Aunque se ha demostrado la presencia de algunas proteínas antigénicas en la leche materna, no está comprobado si los antígenos del gluten pueden ser transmitidos por esta vía. Nuestro objetivo fue evaluar la presencia de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en leche materna y caracterizar su dinámica de secreción.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 96 madres lactantes sin EC y 23 con EC. Se evaluaron proteínas totales, caseína y GIP en leche materna y orina. Posteriormente, se realizó un estudio longitudinal en un subgrupo de 12 madres sin EC que siguieron una dieta controlada rica en gluten, analizando los niveles de GIP en leche materna y orina mediante múltiples recolecciones durante un periodo de 96 horas.

Resultados: El análisis de una sola muestra indicó que el 24% de las madres sin EC, con dieta sin restricciones, presentó GIP en leche materna, y el 90% en orina. Sin embargo, en el subgrupo con dieta controlada rica en gluten y la recolección de múltiples muestras, se detectó GIP en el 75% y 100% de las participantes en leche materna y orina, respectivamente. La dinámica de secreción de GIP en leche materna persistió de 0 a 72 h, mientras que la secreción en orina se limitó a las primeras 24 h. En la cohorte de madres con EC, el 82,6% y 87% dieron GIP negativo en leche materna y orina, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio confirma la presencia de GIP en leche materna, destacando variaciones interindividuales en su secreción. Los hallazgos revelan diferencias en la cinética de GIP entre leche materna y orina. Futuros estudios son esenciales para determinar si los GIP juegan un papel sensibilizante o tolerogénico en el desarrollo inmunológico del lactante.

Enfermedad celíaca en el adulto

DÉFICIT DE IGA DESENMASCARADO POR LA DIETA SIN GLUTEN EN PACIENTES CELÍACOS

A. López-Brull, E. Sancho, N. Casado y M.J. Martínez-Becerra

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Introducción: Los pacientes con déficit de IgA (slgAd) tienen entre 10-15 más probabilidades de desarrollar enfermedad celíaca (EC). La ausencia de anticuerpos IgA en esta cohorte dificulta el diagnóstico.

Objetivos: Presentamos una serie de pacientes diagnosticados de EC con IgA normal y anticuerpos IgA positivos al diagnóstico. Tras iniciar Dieta Sin Gluten (DSG) disminuyen, no sólo sus anticuerpos IgA, sino también sus niveles totales de IgA, evolucionando a slgAd.

Métodos: Revisión retrospectiva de pacientes (2015-2023) con niveles normales de IgA y anticuerpos IgA anti-tTG positivos (\pm anti-DGP) al diagnóstico de EC que, tras introducir DSG perdieron IgA,

paralelamente al aclaramiento de IgA anti-tTG. Anti-tTG y anti-DGP IgA/IgG se midieron con Bioplex2200-BioRad. Bioplex2200 contiene una esfera de verificación de IgA (AVB) que identifica muestras con IgA < 7 mg/dL. IgA se midió además por quimioluminiscencia (Cobas, Roche) y turbidimetría (Binding Site).

Resultados: 5 pacientes, 1 adulto y 4 pediátricos (Tabla) cumplieron criterios. La mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años (rango 1-47 años). Los pacientes pediátricos fueron diagnosticados con criterios ESPGHAN 2012. En el adulto se realizó biopsia (Marsh 3a, patrón completo LIEs). Los niveles de IgA anti-tTG en el diagnóstico fueron > 10xLSN en todos los pacientes (> 100xLSN cuando se diluyeron). No hubo errores AVB en estudio basal. Los niveles medios de IgA en el diagnóstico fueron 68 (\pm 35) mg/dL. En DSG se alcanzaron niveles mínimos de IgA < 9 mg/dL en todos (IgG e IgM en rango). IgA anti-tTG fueron negativos en el último seguimiento en 5/5.

Tabla. Descripción de pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	Sexo	Fecha de nacimiento	Edad al diagnóstico	HLA DQ	Anti-tTG (U/ml) diagnóstico (dx)	IgA al diagnóstico (mg/dL)	AVB error	Niveles de IgA (mg/dL)	Meses de DSG cuando error	Transgresiones DSG	Seguimiento en (Meses) DSG	IgA en último seguimiento (mg/dL)
1	M	17/05/2015	2	2,5/2,2	17678*	NO	-	7	NO		64	4
2	F	21/06/2014	2	2,5/8	>250	NO	52	6	NO		72	5
3	F	20/05/1989	47	DQ.2	>250	NO	30	6	SI		84	5
4	F	23/12/2014	1	2,2/7,5	>250	NO	81	40	SI		77	20
5	F	15/05/2018	1	2,5/2,2	15249*	NO	110	7	NO		54	5

Conclusiones: Presentamos la mayor cohorte de pacientes con EC que comparten un «déficit funcional de IgA» desenmascarado por DSG. Nuestros resultados enfatizan la importancia de monitorizar en EC en DSG niveles de IgA o sistemas de control como AVB. En estos casos, se debe realizar un estudio de déficit de IgA y evaluar anticuerpos IgA e IgG.

CARACTERIZACIÓN DE LAS SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS DE LA MUCOSA DUODENAL EN CELIAQUÍA MARSH 1 SERONEGATIVA

A. Martín-Cardona, A. Carrasco, C. Ferrer, B. Arau, M. Ibarra, M. Pujals, Y. Zabana y M. Esteve

Hospital Universitari Mútua Terrassa.

Introducción: El diagnóstico de enteropatía celíaca de bajo grado y serología negativa es difícil por la inespecificidad del cuadro clínico e histopatológico. La enfermedad celíaca (EC) presenta una expansión de TCR $\gamma\delta$ + y disminución de CD3-.

Objetivos: Evaluar la utilidad diagnóstica de las subpoblaciones linfocitarias en la celiaquía Marsh 1 seronegativa.

Métodos: Criterios de inclusión: pacientes con celiaquía Marsh 1 seronegativa con respuesta clínica e histológica a la dieta sin gluten (DSG), celiaquía Marsh 1 seropositiva, Marsh 1 por *Helicobacter pylori* (HP) y voluntarios sanos asintomáticos. Criterios de exclusión: atrofia duodenal, comorbilidades graves, embarazo, consumo de tóxicos. Se registró la clínica digestiva, histopatología y analítica (hemograma, serología celíaca y HLA-DQ). Se evaluaron las subpoblaciones linfocitarias TCR $\gamma\delta$ + y CD3- con citometría de flujo [Patrón celíaco: TCR $\gamma\delta$ + > 13% y/o linfograma celíaco (TCR $\gamma\delta$ + > 8,5% y CD3-<16%)].

Resultados: Se incluyeron 81 sujetos (35 celíacos Marsh 1 seronegativos, 15 celíacos Marsh 1 seropositivos, 13 pacientes con Marsh 1 secundario a HP y 23 voluntarios sanos Marsh 0). En el grupo objetivo celiaquía Marsh 1 seronegativa, 65,7% eran mujeres; edad media 46,1 \pm 12,1 años. Todos los pacientes Marsh 1 celíacos seropositivos y seronegativos presentaron patrón celíaco y ninguno de los Marsh 1 HP o sujetos sanos. Los linfocitos TCR $\gamma\delta$ + de pacientes Marsh 1 seropositivos estaban significativamente aumentados respecto a seronegativos ($p = 0,006$), mientras que CD3- estaba disminuido sin diferencias entre celíacos (Tabla). Los TCR $\gamma\delta$ + se man-

tuvieron elevados antes y después de la DSG en los pacientes con EC seronegativa (13,20% [IQR, 10,21-23,66] vs. 15,14% [IQR, 10,06-21,18]; $p = 0,694$) y EC seropositiva (25,42% [IQR, 13,45-36,00] vs. 25,17% [IQR, 18,3-39,2]; $p = 1$).

Tabla. Características principales de las subpoblaciones de linfocitos estudiadas en los diferentes grupos.

Grupo de estudio	EC Marsh 1 con serología negativa (n=35)	EC Marsh 1 con serología positiva (n=15)	Controles sanos Marsh 0 (n=23)	Marsh 1 secundario a HP (n=13)	Valor p (Kruskal-Wallis)
LIEs TCR $\gamma\delta$ + mediana (Q1-Q3) (n)	13,20 (10,21 - 23,66) (35)*	25,42 (13,45 - 36,00) (15)*	5,75 (1,52 - 8,86) (18)	3,30 (1,65 - 4,27) (12)	< 0,001
LIEs (CD45+) CD3- mediana (Q1-Q3) (n)	5,36 (2,05 - 7,50) (35)*	6,41 (2,00 - 11,92) (15)*	21,96 (16,00 - 28,40) (18)	10,27 (7,13 - 24,27) (12)	< 0,001

* $p < 0,001$ EC Marsh 1 seronegativa vs. EC Marsh 1 seropositiva, Marsh 1 HP y controles sanos.

^b $p < 0,001$ EC Marsh 1 seropositiva vs. EC Marsh 1 seronegativa, Marsh 1 HP y controles sanos.

^c $p < 0,05$ EC Marsh 1 seronegativa y seropositiva vs. Marsh 1 HP y controles sanos.

Abreviaturas: LIEs: linfocitos intraepiteliales; EC: enfermedad celíaca; HP: *Helicobacter Pylori*; Q: cuartil.

Conclusiones: El patrón celíaco de subpoblaciones linfocitarias es un marcador útil para identificar pacientes celíacos con enteropatía de bajo grado seronegativa, antes y después del inicio de la DSG. Recomendamos la inclusión de esta técnica en las guías clínicas.

¿PUEDE DESCARTARSE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL CON DÉFICIT DE HIERRO, HIPERMENORREA Y SEROLOGÍA NEGATIVA? CONTRIBUCIÓN DEL LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL

D. Casas¹, J. Cisneros², E. Menjón¹, M. Latre¹, S. Santolaria¹, J.A. García-Erce³, C.M. Bernal⁴, S. Izquierdo⁵, C. Núñez⁶ y M.A. Montoro^{1,7}

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Universitario San Jorge de Huesca. ²Departamento de Nutrición Humana y Dietética, Clínica Quirón-Huesca. ³Banco de sangre y de tejidos de Navarra. ⁴Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Jorge de Huesca. ⁵Laboratorio de Genética, Hospital Universitario Miguel Servet. ⁶Laboratorio de Investigación en Genética de Enfermedades Complejas, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ⁷Grupo de Investigación Gastro-celíaca (B48_23D), Instituto de investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón).

Introducción: Se estima que el 4% de las mujeres en edad fértil (MEF) con déficit de hierro (DH) e hipermenorrea padecen enfermedad celíaca (EC). Se desconoce, sin embargo, si en presencia de una serología negativa, la EC queda definitivamente descartada en esta población.

Objetivos: Identificar casos de posible EC seronegativa (ECSN) en MEF con DH mediante al empleo de un linfograma intraepitelial por citometría de flujo en mucosa duodenal (LICF-MD).

Métodos: Estudio retrospectivo. Se revisaron los linfogramas intraepiteliales de una cohorte de MEF con DH (con o sin anemia) derivadas de forma consecutiva para realizar biopsia duodenal por sospecha de posible EC de acuerdo con los criterios de la *European Society for study of Celiac Disease*. Se registró la presentación clínica, niveles de hemoglobina (g/dL) y saturación de transferrina (%), serología [QUANTAFlash[®] _h-tTG IgA Reagents (Innova diagnostics- Werfen)], test genético, estudio histológico (Marsh-Oberhuber) y LICF-MD. Se consideró un LICF-MD celíaco la presencia de linfocitos intraepiteliales (LIEs) TCR $\gamma\delta$ +CD103+CD45+/CD103+CD45+ > 14% y de LIEs CD3-103+CD45+/CD103+CD45+ < 10%. Se consideró hipermenorrea la presencia de sangrado abundante de la menstruación, en cantidad o duración.

Resultados: Se incluyeron 61 MEF con DH (edad media 33,1 \pm 10,5 años). El 73,8% (n = 45) eran seronegativas (anti-Tg2-IgA < 20 CU) y una paciente presentó niveles *borderline* no confirmados por antiendomisio. Tres de las pacientes seronegativas (o *borderline*) (6,7%) presentaron un LICF-MD celíaco. La tabla muestra los resultados de las variables principales en este subgrupo. Nótese que 2 de esas 3 pacientes presentaban hipermenorrea. Destaca también

que solo la paciente con serología *borderline* mostraba HLA de alto riesgo.

Tabla 1

Variable descrita	Caso 1	Caso 2	Caso 3	
Clínica abdominal	SI	SI	SI	
Hemoglobina (g/dL)	10,4	11,9	12,8	
Saturación de transferrina (%)	7,5	7,98	8,35	
Hipermenorrea	SI	SI	NO	
Acs anti-TG2 (IgA) (CU)	1,6	1,6	20,4 [#]	
Haplotipos (HLA)	DQ7.5	DQ8	DQ7.5/DQ2.5 cis	
Marsh-Oberhuber	1	3A	1	
Linfograma intraepitelial CF	LIEs $\gamma\delta$	14,22	21,76%	20,30
	CD3 ₋	4,09	1,35%	8,16

#: No confirmado con anti-endomisio. Una determinación previa (con gluten): 2,6 CU.

Conclusiones: El LICF-MD aporta valor en el diagnóstico de presunción de ECSN en MEF con hipermenorrea y DH que hubiesen dejado de ser investigadas por presentar una serología negativa.

ELEVACIÓN DE PROTEÍNAS SÉRICAS TRAS LA INGESTA DE GLUTEN

S. Gómez-Aguililla¹, C. Senosiain², S. Farras³, N. López-Palacios⁴, B. Arau⁵, Á. Ruiz-Carnicer⁶, J. Infante-Menéndez¹, R. Barderas⁷, A. Montero-Calle⁷, C. Sousa⁶ y C. Núñez¹

¹Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa. ⁶Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. ⁷Unidad de Proteómica Funcional, Programa de Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III.

Introducción: La ingesta de gluten en pacientes con enfermedad celíaca (EC) induce la liberación de diversas citoquinas, lo que se

ha relacionado con la manifestación de síntomas gastrointestinales. Con estos antecedentes, evaluamos la utilidad diagnóstica del incremento de proteínas séricas tras una provocación con gluten y su relación con la aparición de sintomatología clínica.

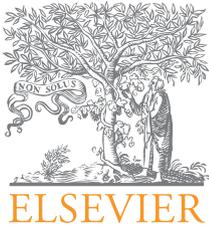
Métodos: Se incluyeron 14 adultos con EC y 12 controles sanos en dieta sin gluten. Se recogió suero antes y a las 4 horas de la ingesta de gluten (10 g), acompañado de un registro de la gravedad en 7 síntomas clínicos usando una escala de Likert de 5 puntos. Se estudiaron 92 proteínas mediante tecnología Olink y adicionalmente la IL-2 mediante SMCTM. Se evaluó la diferencia entre los niveles de cada proteína pre y posprovocación mediante el test de Wilcoxon. Se calculó el aumento en el nivel de proteínas (*fold change*) posprovocación, que fue analizado mediante curvas ROC para identificar posibles biomarcadores diagnósticos. Finalmente, se estudió la relación entre el *fold change* y la sintomatología clínica para cada proteína.

Resultados: Se observaron diferencias significativas en los niveles pre vs. posprovocación de 17 proteínas, de las que 7 mostraron un AUC > 80% (la tabla muestra su sensibilidad y especificidad). IL-2 mostró un buen compromiso entre sensibilidad y especificidad; además mostró el valor medio de *fold change* más elevado seguida de IL-17A, IL-6, CCL20, IL-10 e IL-8. Al considerar la clínica posprovocación e IL-8 se observó una correlación positiva entre el aumento de varias proteínas con vómitos (IL-2, CCL20, MCP2).

Tabla 1. Valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad celíaca.

	SENSIBILIDAD (IC 95%)	ESPECIFICIDAD (IC 95%)
CCL20	85,7 (57,19 - 98,22)	91,7 (61,52 - 99,79)
IL-8	78,6 (49,20 - 95,34)	91,7 (61,52 - 99,79)
IFN- γ	71,4 (41,90 - 91,61)	91,7 (61,52 - 99,79)
IL-2	85,7 (57,19 - 98,22)	83,3 (51,59 - 97,91)
IL-10	85,7 (57,19 - 98,22)	83,3 (51,59 - 97,91)
IL-17A	78,6 (49,20 - 95,34)	83,3 (51,59 - 97,91)
IL-6	92,9 (66,13 - 92,82)	75,0 (42,81 - 94,55)

Conclusiones: La ingesta de gluten en pacientes con EC induce la elevación de diversas proteínas, que pueden ser utilizadas con fines diagnósticos.



PÓSTERES

IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

Genética e inmunología

P1. CARACTERIZACIÓN DE LINFOCITOS INTRAEPITELIALES Y EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE IL-15 EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

A. Fiz-López¹, Á. de Prado¹, A. González del Hierro¹, S. Izquierdo², E. Arranz¹, J.A. Garrote¹, L. Fernández-Salazar² y D. Bernardo¹¹Laboratorio de Inmunología de las Mucosas. Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM, Universidad de Valladolid-CSIC). ²Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción: Los linfocitos intraepiteliales (LIE) son la primera línea de defensa del sistema inmune intestinal. Su composición está alterada en los pacientes con enfermedad celíaca (EC), considerándose un biomarcador con utilidad diagnóstica. Con el objetivo de profundizar en la caracterización de estas células y su impli-

cación en la patogénesis de la EC, se ha realizado un estudio exhaustivo de su perfil a lo largo del tracto gastrointestinal en individuos sanos y en pacientes con EC. Dada la relevancia de la IL-15 en la EC, se ha prestado especial atención a la expresión de sus receptores.

Métodos: Se obtuvieron biopsias de estómago, duodeno, íleon y colon de individuos sanos. Así mismo, se obtuvieron biopsias duodenales de pacientes con EC, tanto de nuevo diagnóstico como en seguimiento de dieta sin gluten clasificándolos como graves (Marsh 3), moderados (Marsh 2 y 1) o asintomáticos (Marsh normal y sin sintomatología). Los LIE fueron aislados y se sometieron a análisis mediante citometría de flujo.

Resultados: Nuestros hallazgos confirman la heterogeneidad fenotípica de los LIE a lo largo del tracto gastrointestinal. Encontramos que la expresión del receptor de IL-15 en los LIE duodenales, principal sitio de lesión en la EC, es significativamente baja comparada con otros segmentos. Sorprendentemente, no observamos un aumento en la expresión del receptor funcional en pacientes con EC. Esto sugiere que la activación de los LIE en la EC podría estar mediada por mecanismos alternativos a la vía clásica de la IL-15.

Conclusiones: Los resultados obtenidos resaltan la importancia de las interacciones entre los LIE y las células epiteliales en la patogénesis de la EC. Además, plantean interrogantes sobre los mecanismos moleculares que subyacen a la activación de los LIE y subrayan la necesidad de investigar nuevas dianas terapéuticas basadas en la modulación de la respuesta inmune intestinal.

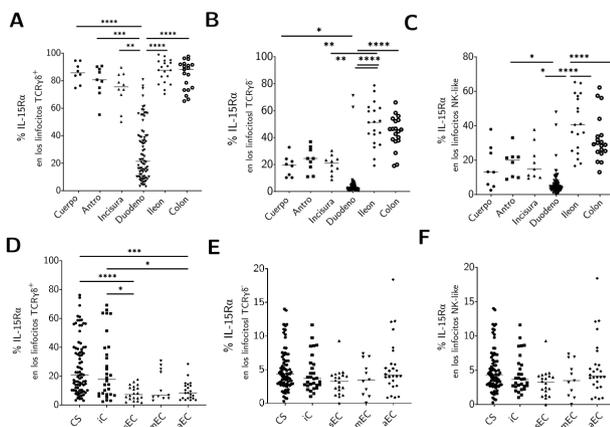


Fig. Expresión de IL-15R α en linfocitos intraepiteliales (LIE) del tracto gastrointestinal humano. Se han analizado en el estómago (cuerpo, antro e incisura), duodeno, íleon y colon en (A) linfocitos T $\gamma\delta$, (B) linfocitos T y (C) linfocitos NK-like. Además, se ha comparado la expresión del receptor en LIE del duodeno de controles sanos asintomáticos (aEC) en (D) linfocitos T $\gamma\delta$, (E) linfocitos T y (F) linfocitos NK-like. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

P2. CAMBIOS EN EL SISTEMA INMUNE INTESTINAL A LO LARGO DEL TIEMPO EN DIETA SIN GLUTEN

A. Fiz-López¹, Á. de Prado¹, E. Arribas-Rodríguez¹, S. Izquierdo², E. Arranz¹, J.A. Garrote¹, L. Fernández-Salazar² y D. Bernardo¹¹Laboratorio de Inmunología de las Mucosas. Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM, Universidad de Valladolid-CSIC). ²Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción: Muchos pacientes celíacos presentan sintomatología y/o atrofia vellositaria pese a seguir una dieta sin gluten (DSG) durante un largo periodo de tiempo. Nuestro objetivo es determinar las alteraciones inmunológicas intestinales persistentes en los pacientes en DSG.

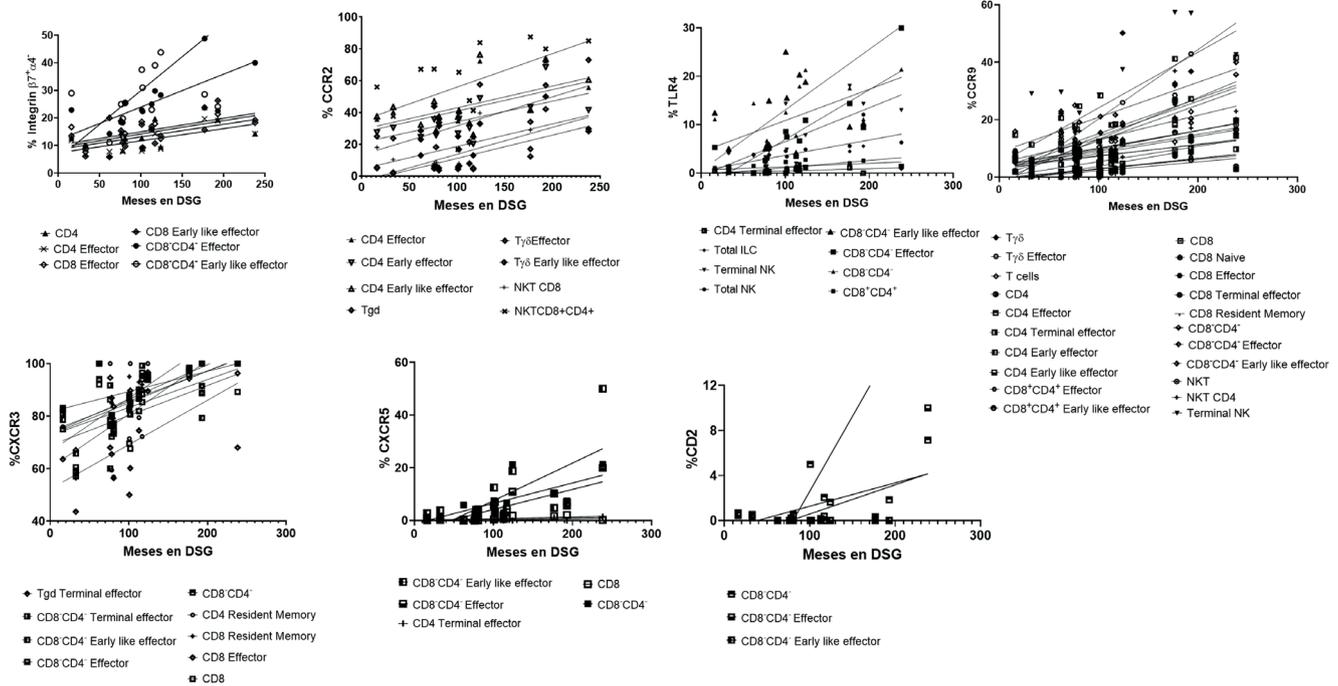


Fig.

Métodos: Mediante citometría espectral se ha analizado el inmunoma celular del duodeno de una cohorte de adultos compuesta por 6 controles no celíacos, 6 pacientes celíacos de nuevo diagnóstico y 19 pacientes celíacos en DSG (7 ± 5 años), todos con serología negativa y ausencia de péptidos inmunogénicos del gluten (salvo 1 caso).

Resultados: El 68% de los pacientes en DSG presentaron algún tipo de atrofia pese a ser seronegativos y haber seguido la dieta durante un periodo superior a un año. Sin embargo, su inmunoma no difería en gran medida de los controles no inflamados por oposición a los celíacos al diagnóstico. No obstante, a medida que aumenta el tiempo en DSG, se observa un incremento gradual en la expresión de marcadores asociados a la migración y retención de linfocitos tales como integrina β7, CCR9, CCR2, CXCR5 y CXCR3. Además, los pacientes con mayor tiempo en DSG presentan niveles gradualmente elevados de los marcadores inflamatorios TLR4 y CD2, especialmente relevantes en los linfocitos T efectoros.

Conclusiones: A largo plazo, la DSG induce cambios persistentes en la migración y respuesta inflamatoria de los linfocitos intestinales. No obstante, no hemos identificado biomarcadores inmunológicos específicos asociados a la atrofia o sintomatología persistente, lo que apunta a la posible implicación de otros factores en estos casos.

P3. ESTUDIO DE CÉLULAS KIR+CD8+ EN DIFERENTES FORMAS DE ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS

S. Gómez-Aguillola¹, M. Corzo¹, N. López-Palacios², S. Farras³, C. Senosiain⁴, G. Castillejo⁵ y C. Núñez¹

¹Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal. ⁵Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Introducción: Se ha descrito un subgrupo de células T CD8⁺ caracterizadas por presentar receptores KIR, que pueden actuar

como células reguladoras capaces de suprimir la respuesta de células T CD4⁺ frente al gluten en pacientes con enfermedad celíaca (EC). Nuestro objetivo fue desarrollar un estudio piloto para confirmar la presencia de estas células en pacientes con EC y comparar su frecuencia con la existente en individuos sin la enfermedad.

Métodos: Se recogieron muestras de sangre periférica de 5 adultos con EC al debut, en dos de ellos también tras 6 semanas en dieta sin gluten (DSG); y de 6 pacientes con EC en DSG adicionales; así como de 5 controles sanos en dieta con gluten (DCG) y tras 4 semanas en DSG. También se recogieron biopsias de 17 adultos en DCG con EC descartada y 37 pacientes con EC: 12 adultos (8 EC activa, 1 EC ultracorta y 3 EC potencial) y 10 niños (3 EC activa, 5 EC ultracorta y 2 EC potencial) en DCG; y 15 adultos en DSG. Las muestras se analizaron por citometría de flujo estudiando la expresión de CD45, CD3, CD8, CD56, KIR2L2 y CX3CR1.

Resultados: En PBMCs observamos elevada variabilidad en la frecuencia de células KIR2L2⁺CD56⁺CD8⁺CD3⁺ en individuos en DCG, sin diferencias entre grupos. En DSG, observamos mayor frecuencia en EC, con diferencias casi significativas con controles (p = 0,065). En biopsias observamos de nuevo alta variabilidad, sin diferencias significativas entre ningún grupo de estudio. Sin embargo, la subpoblación CX3CR1⁺KIR2L2⁺CD56⁺CD8⁺CD3⁺ estaba significativamente disminuida en EC adulta, tanto activa como potencial, observándose valores similares en niños (Fig.). No se observaron diferencias al considerar el sexo.

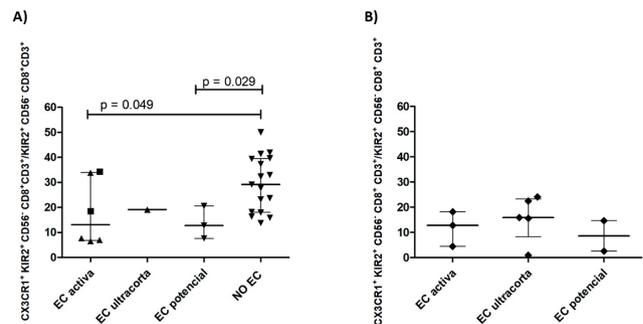


Fig. Frecuencia de las células CX3CR1⁺KIR2L2⁺CD56⁺CD8⁺CD3⁺ en A) adultos y B) niños con enfermedad celíaca (EC) y adultos sin la enfermedad.

Conclusiones: El estudio de las células KIR⁺CD8⁺ (CD56⁺) puede resultar de interés en relación a EC tanto en duodeno como sangre, pero es necesario considerar marcadores relacionados con la citotoxicidad.

Alimentos sin gluten

P4. ¿ES SEGURO COMER SIN GLUTEN FUERA DE CASA?

B. Esteban Luna, C. López Ruiz y J.I. Serrano Vela

Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten.

Introducción: Casi todos los celíacos comentan que se sienten inseguros al comer fuera de casa, ya que piensan que, en la mayoría de los restaurantes, aunque ofrezcan opciones sin gluten, al final acaban consumiendo algo de gluten.

Objetivos: Estudiar si realmente existe gluten en las opciones sin gluten que nos sirven en distintos restaurantes.

Métodos: Desde junio del 2023 hasta enero del 2024 compramos, de forma anónima, 21 muestras ofrecidas como “sin gluten” en distintos tipos de restaurantes, principalmente de comida rápida. Eso sí, han sido todos restaurantes donde elaboran alimentos con y sin gluten, ya que sabemos que esto genera a los celíacos mucha desconfianza. Las muestras analizadas fueron: pizzas, hamburguesas, sándwiches, bocadillos, patatas fritas, nachos y totopos. El método utilizado para analizar las muestras fue el Elisa Sandwich R5.

Resultados: El laboratorio no detectó gluten en ninguna de las muestras analizadas.

Tabla.

RESTAURANTE	MUESTRAS
Hamburgueserías	13
Pizzerías	3
Italianos	3
Otros	2

Conclusiones: Muchas veces, el problema no está en comer en restaurantes, sino en abusar en casa de productos procesados, aunque estén etiquetados “sin gluten” (pueden llevar hasta 20 mg de gluten/kg). La dieta sin gluten se debe basar en alimentos naturales. En nuestra experiencia, los errores ocurren con mayor frecuencia en casa, no fuera de casa, pese a la inseguridad que genera a los pacientes comer en establecimientos de hostelería. Es destacable que algunos de los establecimientos estudiados reciben habitualmente críticas de consumidores celíacos sobre la falta de seguridad tras episodios de malestar que atribuyen a posibles contaminaciones. La recomendación que hacemos a los pacientes es que pueden comer fuera de pero que deben informar siempre al personal del establecimiento y preguntar las veces que sea necesario si las opciones que les están ofreciendo son en realidad sin gluten, especialmente en aquellos platos disponibles tanto con gluten cómo sin gluten.

P5. HÁBITOS DE CONSUMO DE PAN SIN GLUTEN Y CALIDAD NUTRICIONAL DE PRODUCTOS ALTERNATIVOS A BASE DE BAGAZO DE MANZANA

L. Cantero-Ruiz de Eguino, J. Salmerón, J. Miranda, M.P. Fernández-Gil, E. Simón, S. Matías-Ibáñez, M. Vázquez-Polo y O. Martínez

Grupo de investigación GLUTEN3S, Dpto de Farmacia y Ciencias de los alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/

Euskal Herriko Unibertsitatea. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Nutrición y Seguridad Alimentaria, Vitoria-Gasteiz.

El pan sin gluten presenta desafíos en sabor, textura y precio que las personas consumidoras consideran áreas de mejora. La harina de bagazo de manzana (HBM), un subproducto de la producción de sidra, se plantea como un ingrediente sostenible que podría mejorar estos aspectos. El objetivo fue analizar las percepciones de consumidores y consumidoras habituales y no habituales del pan sin gluten y evaluar la aceptabilidad y el aporte nutricional de la HBM en este tipo de productos. Se realizó una prueba de consumidores (n = 157), de los que 72 consumían pan sin gluten habitualmente y 85 no. Se evaluaron formulaciones con diferentes proporciones de HBM (0, 6 y 10%). Además de preguntas sobre hábitos de consumo y percepción del precio, se compararon las muestras con productos comerciales similares para analizar el impacto del bagazo en el perfil nutricional. Las respuestas del cuestionario mostraron que, aunque ambos grupos de participantes tenían preferencias similares en cuanto al formato y tipo de pan, en los panes sin gluten comerciales identificaban deficiencias organolépticas (sabor y textura), de acuerdo con la literatura; el precio seguía siendo un factor problemático. Ambos grupos de consumo dieron puntuaciones altas de aceptabilidad para los panes a base de HBM, siendo el pan con un 6% de HBM el mejor valorado (7,07 ± 1,98 sobre 10). Los consumidores y consumidoras de pan sin gluten asignaron precios más altos a las muestras, posiblemente por estar habituados a pagar más por estos productos. Además, la inclusión de HBM mejoró el perfil nutricional del pan, incrementando el contenido de fibra y proteínas, y reduciendo las calorías en comparación con panes comerciales. La HBM puede mejorar las propiedades sensoriales, nutricionales y tecnológicas del pan sin gluten y podría aplicarse también al pan convencional, promoviendo la sostenibilidad en la industria alimentaria.

Diagnóstico y seguimiento

P6. ESTABLECIMIENTO DE UNA VÍA RÁPIDA DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA PARA LA ENFERMEDAD CELÍACA

J.M. Cabo del Riego¹, M.J. Núñez-Iglesias², C. García-Plata³, J.A. González Ramírez⁴, T. Álvarez Fernández¹, I. Corchero Cabo⁵, S. Novío Mallón⁶ y M. Freire-Garabal Núñez⁶

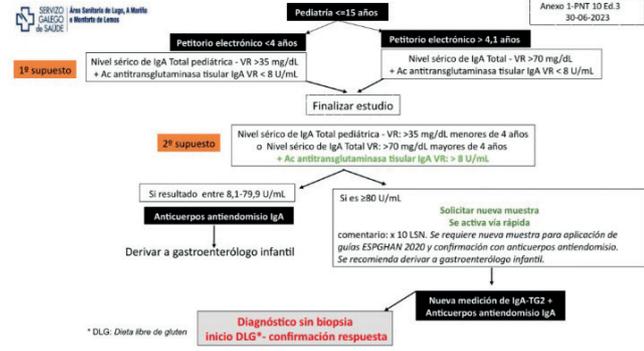
¹Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Lucus Augusti. ²Universidad de Santiago de Compostela. ³Servicio de pediatría, Hospital Universitario Lucus Augusti. ⁴Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti. ⁵IES Francisco Giner de los Ríos. ⁶Universidad de Santiago de Compostela.

Objetivos: Poner en marcha una vía rápida para mejorar la accesibilidad desde Atención Primaria a las unidades hospitalarias de digestivo (pediátrico y adultos) de los pacientes que presenten autoanticuerpos específicos de EC positivos, para el establecimiento rápido de la dieta sin gluten (DSG).

Métodos: Desde el petitorio electrónico del servicio de análisis clínicos y mediante un algoritmo computarizado en el SIL (Fig. 1) se establece un sistema de alarmas informáticas para la confirmación diagnóstica de EC. Esta vía diferencia niños, mediante solicitud de consulta presencial con el gastroenterólogo infantil (aplicación de guías ESPGHAN 2020) y adultos, mediante tele consulta no presencial (realización rápida de biopsia duodenal). La actualización de este protocolo ha sido integrada en el plan de mejora 7-2023 y certificado por ENAC dentro de la norma UNE-EN-ISO 15189:2023.

Resultados: Desde su instauración, 60 pacientes cumplen criterios para la derivación rápida: 24 niños/adolescentes y 36 adultos/

ancianos (rango 1,1-85,5 años). El tiempo medio de derivación para consulta en atención especializada es 12 días y de confirmación diagnóstica 35,4 días. En niños, 86,3% cumplen criterios ESPGHAN 2020. En adultos, 14,1% Marsh 0 con patologías asociadas, 17,8% Marsh 1, 46,7% Marsh 3 a-b, 21,4% Marsh 3c y 8 continúan en seguimiento. Los niveles medios de IgA-transglutaminasa 2 son: 219,7 para niños y 151,4 en adultos. En adultos, 8,3% son seronegativos.



Algoritmo 2: protocolo de actuación en unidades asistenciales de digestivo de adultos

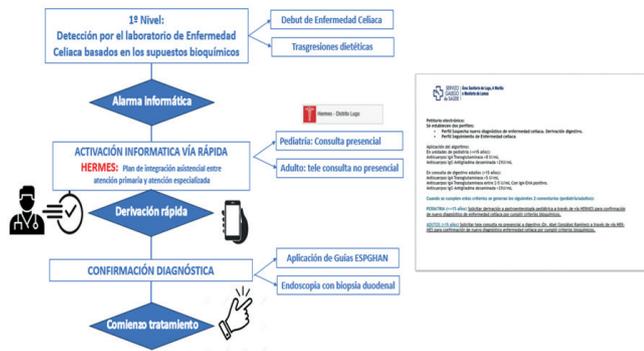
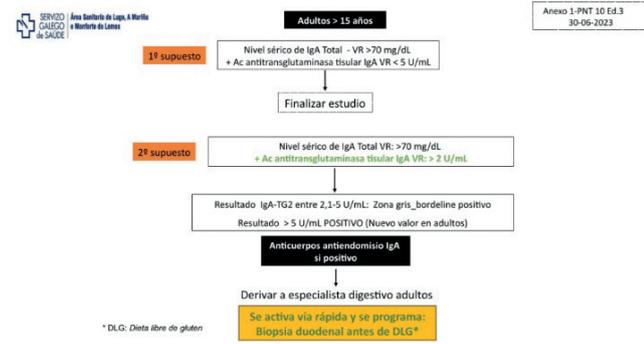


Fig.

Conclusiones: Esta vía rápida, primera en España para EC, define con claridad qué pacientes cumplen criterios de EC desde el laboratorio, consigue gestionar al máximo la demanda de las pruebas y reduce al máximo el tiempo de espera para la confirmación diagnóstica de la enfermedad con el rápido establecimiento de la DSG, único tratamiento en estos pacientes.

P7. EDUCACIÓN PARA LA SALUD COMO PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES PSICOSOCIALES DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

E. Díaz de Rada Turumbay, E. Garrido Villar y R. Fernández Arza
Hospital García Orcoyen de Estella.

Introducción: La enfermedad celíaca es crónica. La adhesión al tratamiento tiene un alto componente psicológico, social y tam-

bién económico. A menudo, los profesionales sanitarios y los estudios de investigación se centran solo en la atención fisiológica. En general, existe un gran desconocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento.

Objetivos: Establecer un plan de prevención de complicaciones psicosociales de la enfermedad celíaca.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes buscadores y bases de datos, desde el año 2019 y en español.

Resultados: El seguimiento del tratamiento de la enfermedad celíaca puede producir alteraciones sociales —aislamiento social, afrontamiento familiar ineficaz, entorno hostil— y alteraciones psicológicas —depresión, ansiedad, vulnerabilidad— que están interrelacionadas y una puede ser causa y/o efecto de la otra. Sin olvidar las alteraciones económicas, que pueden agravar el resto de complicaciones. La educación para la salud se ofrece como una herramienta que puede prevenir estas complicaciones, entendiendo esta de forma individual, familiar y comunitaria. La educación para la salud es una de las bases de la atención familiar y comunitaria, ofertada con habilidad por los profesionales de enfermería y medicina desde la atención primaria. En España, la enfermedad celíaca es la única enfermedad crónica cuyo tratamiento es pagado en su totalidad por el paciente.

Conclusiones: Es necesario aumentar el número de acciones de concienciación y promoción para generar más conocimiento y empatía hacia el paciente celíaco, acciones que vienen realizando con acierto desde las asociaciones de celíacos. La educación para la salud supone una prevención de muchas de las complicaciones sociales y psicológicas de la enfermedad celíaca; y la concienciación puede repercutir positivamente en las ayudas económicas que estos pacientes reciban desde el sistema sanitario para el tratamiento de su enfermedad, lo que supondría con seguridad una reducción del riesgo de padecer las citadas alteraciones psicosociales.

P8. EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE FORMACIÓN SOBRE CELIAQUÍA Y DIETA SIN GLUTEN PARA ESTUDIANTES DE HOSTELERÍA

M. Vázquez-Polo, I. Churruca, G. Pérez-Junkera, M.P. Fernández-Gil, J. Esparta, I. Larretxi, A. Lasa y V. Navarro

Grupo de investigación GLUTEN3S, Dpto de Farmacia y Ciencias de los alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Nutrición y Seguridad Alimentaria, Vitoria-Gasteiz.

La enfermedad celíaca (EC) afecta significativamente la calidad de vida de quienes la padecen, especialmente en el ámbito social. Comer fuera de casa representa un desafío y provoca que la experiencia social y alimentaria de las personas celíacas sea complicada y frustrante. Para mejorarla resulta fundamental que su entorno, y en especial aquellos que deben producir sus alimentos, tengan un conocimiento integral sobre la EC y la dieta sin gluten (DSG). Por todo ello, este trabajo busca evaluar la efectividad de un programa educativo diseñado para mejorar la comprensión de la EC y DSG del futuro personal de restauración. Se desarrolló un programa educativo teórico-práctico de tres horas para estudiantes de grados de Formación Profesional relacionados con la restauración. El programa estaba centrado en competencias y resultados de aprendizaje definidos previamente atendiendo al objetivo planteado. En el programa se trabajaron conceptos como la EC, la DSG, el contacto cruzado, el etiquetado de los alimentos y la inclusión social de las personas con EC. En las actividades prácticas, se llevó a cabo una sesión de cocina y se resolvió un caso práctico relativo a una situación habitual para las personas con EC. El programa fue evaluado a través de cuestionarios pre y post. En el estudio participaron 100 estudiantes. Tras la intervención, los estudiantes demostraron un mayor conocimiento sobre la presencia del gluten en los alimentos y la aplicación de los principios de la DSG, incluida la prevención del contacto cruzado.

Sin embargo, durante la actividad práctica, el proceso aplicado durante la elaboración no evitó la presencia de gluten en el plato, aunque resultó clarificador para los participantes. Este tipo de actividades contribuyen a la mejora de la calidad de vida de personas con EC, por lo que debe seguir trabajándose en esta línea.

P9. VACUNAS Y ENFERMEDAD CELÍACA

E. Garrido Villar, E. Díaz de Rada Turumbay y R. Fernández Arza

Hospital García Orcyoyen de Estella.

Introducción: La enfermedad celíaca tiene una base inmune. Un porcentaje considerable de pacientes con esta enfermedad sufre déficit de IgA, lo que conlleva cierta susceptibilidad ante infecciones otorrino respiratorias o diarreas. Algunos de estos pacientes pueden presentar cierto grado de disfunción esplénica o hipoesplenismo, lo que supone mayor riesgo de infecciones graves o fulminantes por gérmenes encapsulados. Ciertos estudios afirman la asociación entre HLA —presente en el 95% de los celíacos— y una menor respuesta inmunológica ante la primovacuna de ciertas vacunas.

Objetivos: Conocer indicaciones, recomendaciones y contraindicaciones de vacunación en personas con enfermedad celíaca.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes buscadores y bases de datos, desde el año 2019 y en español.

Resultados: Las contraindicaciones de las vacunas en el paciente celíaco no difieren de las del resto de la población. El Ministerio de Sanidad y las diferentes comunidades autónomas realizan recomendaciones específicas para las personas con enfermedad celíaca sobre vacunas como gripe, meningococo, neumococo y *Haemophilus influenzae*. Existen diferentes estudios que recomiendan valorar de forma individualizada al paciente celíaco para determinar la administración de dosis adicionales de vacuna de hepatitis B.

Conclusiones: A modo de conclusión, elaboramos una guía para orientar a los profesionales —de enfermería y medicina— en la vacunación de personas con enfermedad celíaca.

P11. SITUACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN SIN GLUTEN EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

M. van der Hofstadt-Rovira, I. Palomares Sala, B. Escuriola Navarré, M.C. Monfort Marí y D. Torada Calonge

Asociación de Celíacos de la Comunidad Valenciana, ACECOVA.

Introducción: Seguir correctamente la dieta sin gluten se puede complicar para las personas celíacas cuando salen de casa, especialmente cuando no hay opciones para elegir la comida o el lugar donde comer. Un caso bastante frecuente son las visitas e ingresos en hospitales. En estos centros, sobre todo en los públicos, las autoridades deberían asegurarse de que la dieta sin gluten es una opción disponible para las personas con enfermedad celíaca (EC), garantizando así su salud física y mental.

Métodos: De forma observacional y retrospectiva, a través de una serie de encuestas elaboradas por el departamento técnico de ACECOVA que han sido circuladas entre 169 personas con EC y/o sus familiares de primer grado, se ha obtenido información relevante sobre su experiencia en hospitales durante 2023-2024 en la Comunidad Valenciana.

Resultados: Se ha encontrado una gran falta de disponibilidad en la oferta sin gluten. Las respuestas evidencian que hay problemas en las cafeterías de hospitales (solo un 18% de las personas encuestadas encontraron opciones disponibles), así como en las máquinas expendedoras (solo un 9% afirma que encontró opciones), siendo estas últimas los únicos puntos de alimentación disponible a determinadas horas y servicios como las urgencias. Cabe destacar que un 30% de las personas encuestadas que fueron ingresadas también tuvieron problemas con su dieta durante su estancia en el hospital,

y en 5 casos se ofreció comida con gluten a pacientes con EC, poniendo en peligro su salud.

Conclusiones: Queda patente, por tanto, la necesidad de actuaciones para garantizar la salud de los pacientes celíacos y una oferta sin gluten adecuada. Es necesario realizar estudios en profundidad al respecto para conocer las distintas situaciones y necesidades, así como para disponer de cifras que sean escalables a otros territorios, fomentando una mayor implicación por parte de las autoridades competentes.

Enfermedad celíaca en la infancia y la adolescencia

P11. CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA A LO LARGO DEL TIEMPO

R. Cavallé-Pulla¹, V. Díez Bayona², S. Martínez-Velasco¹, C. Tutau¹, I. Irastorza-Terradillos¹, J.R. Bilbao³, F. Sánchez-Valverde⁴ y M. Legarda-Tamara¹

¹Hospital Universitario Cruces. ²Hospital Universitario de Navarra. ³Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. ⁴Hospital Universitario de Navarra, NAVARRABIOMED.

Introducción: La prevalencia de enfermedad celíaca (EC) ha aumentado y actualmente alcanza un 1%, estando muchos pacientes asintomáticos al diagnóstico. Un mayor conocimiento de la enfermedad ha supuesto cambios en criterios diagnósticos, como no recomendar la determinación del HLA si los anticuerpos antitransglutaminasa (TGA) son positivos dado el alto porcentaje de celíacos con genotipos de riesgo (99%). Es interesante revisar si esto ha modificado la incidencia y la presentación clínica en nuestra población.

Objetivos: Valorar las características de los pacientes diagnosticados de EC en los últimos 10 años en 2 hospitales terciarios.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico, anonimizando las características clínicas, inmunológicas, genéticas e histopatológicas en niños diagnosticados de EC entre 2010 y 2020 en dos hospitales terciarios del País Vasco y Navarra. Comparación de resultados con una serie histórica de casos (1999 a 2009) en uno de ellos.

Resultados: Entre 2010-2020, hubo 918 diagnósticos de EC, 60% mujeres, mediana de edad 50 meses y 77,6% sintomáticos. Un 79,6% tenía TGA al diagnóstico > 10 LSN. El HLA fue estudiado en el 75%, siendo el fenotipo DQ2.5 el más frecuente (96%). Entre 1999-2009 hubo 434 diagnósticos: 59% mujeres, mediana de edad de 28 meses y 89% sintomáticos. El 47% tenía TGA > 10 LSN y HLA estudiado en el 99% de ellos, siendo también el fenotipo DQ2.5 el más frecuente (83%).

Conclusiones: En el período 2010-2020 se observa aumento en el número de pacientes diagnosticados de EC, más asintomáticos (22,5 vs. 10%), mayor edad (50 meses vs 28 meses) y TGA más altos al diagnóstico. El porcentaje de lesión intestinal grave ha disminuido y no hay cambios llamativos en los genotipos HLA. Los TGA han sido generalmente altos, permitiendo el diagnóstico sin biopsia intestinal en casi el 80% de los pacientes.

P12. SEMBRANDO CONOCIMIENTO, COSECHANDO INCLUSIÓN: CÓMO EL MUNDO ACADÉMICO PUEDE MEJORAR EL ENTORNO ESCOLAR DE NIÑOS Y NIÑAS CON ENFERMEDAD CELÍACA

I. Martín-Cabrejas, X. Fernández-Hospital, M. Marín Martínez, Á. Fernández Cardero, D. Morales Hernández, J. Navarro del Hierro, I. Sánchez Alonso y M.B. Herranz Hernández
Universidad Complutense de Madrid.

La prevalencia estimada de la enfermedad celíaca (EC) en la población infantil, según el Ministerio de Sanidad de España, es de 1 de

cada 71 niños. Una encuesta de 2020, con más de 2.000 participantes, reveló que la mitad de los alumnos celíacos enfrentaron problemas en sus centros escolares relacionados con su condición, y un cuarto sufrió rechazo por parte de familias y personal del centro. Para mejorar esta situación, se ha desarrollado un proyecto de aprendizaje-servicio entre una universidad pública de Madrid y una entidad sin ánimo de lucro de pacientes celíacos. El objetivo es aumentar el conocimiento sobre la EC y la dieta sin gluten en el entorno escolar, sensibilizando al alumnado sobre cómo integrar y apoyar a sus compañeros y compañeras con EC. Entre la metodología empleada se encuentra el diseño y difusión de una encuesta para evaluar la situación del alumnado celíaco y sus familias en España, la colaboración entre el ámbito académico y las asociaciones de pacientes y el desarrollo de talleres escolares. Además, se elaboraron algunas herramientas adicionales como pósteres informativos para los comedores y vídeos para reforzar el aprendizaje. Como resultados de este proyecto, los y las futuros/as dietistas-nutricionistas han contado las limitaciones que supone padecer esta enfermedad a más de 500 niños/as y 40 docentes en la Comunidad de Madrid. Además, han ofrecido pautas para generar un entorno escolar más inclusivo y seguro. Los propios estudiantes universitarios han ampliado sus conocimientos sobre enfermedad celíaca y han valorado positivamente la participación en este proyecto ApS.



Fig.

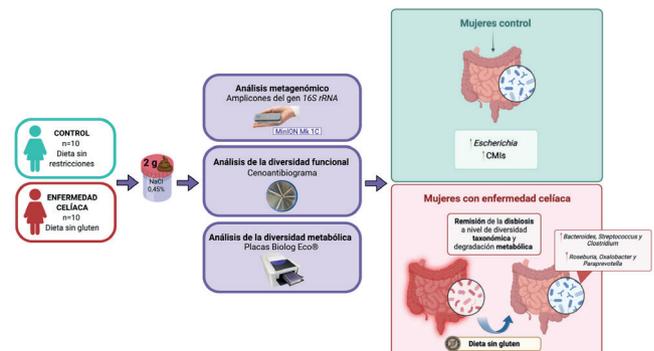
Enfermedad celíaca en el adulto

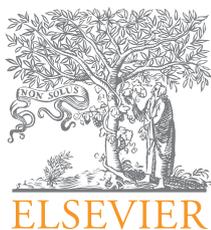
P13. EFECTO DE LA DIETA SIN GLUTEN SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE MUJERES CON ENFERMEDAD CELÍACA

M.M. Morcillo Serrano¹, R. de la Iglesia González¹, P.A. Jiménez Gómez¹, J. Arranz Herrero², D. González Reguero¹, M.P. Reche Sainz¹, N. Úbeda¹ y E. Alonso-Aperte¹

¹CEU San Pablo. ²Institute of Applied Molecular Medicine (IMMA).

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno autoinmune que se manifiesta como una enteropatía en el intestino delgado tras la ingesta de gluten, asociada a una disbiosis intestinal. Actualmente, el tratamiento más efectivo para el control de los síntomas es evitar la exposición al desencadenante, eliminando el gluten de la dieta. El presente estudio analiza de manera comparada la microbiota intestinal de muestras fecales de 10 mujeres con EC que siguen desde hace más de un año dieta sin gluten (DSG) frente a 10 mujeres control con una dieta sin restricciones. Para ello se estudió la diversidad taxonómica (análisis metagenómico de amplicones del gen *16S rRNA* y β -diversidad), metabólica (placas Biolog Eco[®]) y funcional frente a los antibióticos de uso más extendido en clínica humana (cenoantibiograma), de sus respectivas comunidades microbianas intestinales. El análisis metagenómico no mostró diferencias significativas en la diversidad taxonómica. Sin embargo, se observaron variaciones en la abundancia relativa de ciertos géneros bacterianos detectándose, en mujeres con EC, una mayor proporción relativa de los géneros *Bacteroides*, *Streptococcus*, y *Clostridium* descritos como potenciales promotores de inflamación intestinal. En contraste, se detectó una mayor representación de los géneros *Roseburia*, *Oxalobacter*, y *Paraprevotella*, descritos en la literatura científica como beneficiosos. En el análisis de la diversidad metabólica no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Sin embargo, la microbiota intestinal de las mujeres control con dietas sin restricción al gluten mostró una mayor proporción del género *Escherichia*, cuya capacidad para adquirir y transmitir genes de resistencia a β -lactámicos está bien descrita. Estos hallazgos sugieren que una DSG prolongada en mujeres celíacas genera una posible remisión de la disbiosis asociada con la EC, en términos de la diversidad taxonómica y de degradación metabólica de la microbiota intestinal.





ÍNDICE DE AUTORES

- Aguirre-Lizaso, A., 2
 Alonso-Aperte, E., 29
 Álvarez Fernández, T., 26
 Arau, B., 11, 12, 17, 22, 23
 Arnedo, N., 8
 Arranz Herrero, J., 29
 Arranz, E., 18, 24
 Arribas-Rodríguez, E., 24
 Barderas, R., 11, 23
 Barro, F., 1, 4, 18
 Bartha Raseró, J.L., 20
 Bernal, C.M., 22
 Bernardo, D., 24
 Bilbao, J.R., 16, 17, 19, 28
 Blanch-Ruiz, M., 19-21
 Brodin, P., 20
 Bujanda, L., 2
 Bustamante, M.Á., 5, 9, 17
 Cabo del Riego, J.M., 26
 Calzado, M.A., 20
 Candel, S., 21
 Cantero-Ruiz de Eguino, L., 4, 5, 17, 26
 Carrasco, A., 16, 22
 Casado, I., 14
 Casado, N., 18, 21
 Casas, D., 22
 Castañón, S., 18
 Castellanos-Rubio, A., 2, 16
 Castillejo, G., 25
 Cavallé-Pulla, R., 19, 28
 Churrua, I., 4, 8, 9, 19, 27
 Cilleros-Portet, A., 17
 Cisneros, J., 22
 Comino, I., 1, 6, 18, 21
 Corchero Cabo, I., 26
 Coronel-Rodríguez, C., 21
 Corzo, M., 14, 17, 25
 Crespo-Escobar, P., 8
 de la Hoz, E., 20
 de la Iglesia González, R., 29
 de Prado, Á., 24
 Díaz de Rada Turumbay, E., 27, 28
 Díez Bayona, V., 28
 Donat, E., 19-21
 Ecuriola Navarré, B., 28
 Esparta, J., 4, 5, 27
 Esparza, V., 14
 Esteban Luna, B., 26
 Esteve, M., 3, 12, 17, 22
- Farras, S., 11, 17, 18, 23, 25
 Fernández Arza, R., 27, 28
 Fernández Cardero, Á., 28
 Fernández-Bañares, F., 3, 16
 Fernández-Gil, M.P., 5, 9, 26, 27
 Fernández-Hospital, X., 28
 Fernández-Jiménez, N., 17, 19
 Fernández-Salazar, L., 14
 Ferrer, C., 16, 22
 Ferrero, M.Á., 3
 Fiz-López, A., 24
 Freire-Garabal Núñez, M., 26
 Fueyo-Díaz, R., 8
 García, S., 3
 García-Erce, J.A., 22
 García-Hoz, C., 10
 García-Plata, C., 26
 García-Santisteban, I., 17
 Garranzo-Asensio, M., 11
 Garrido Villar, E., 27, 28
 Garrote, J.A., 24
 Gavilán-Camacho, M., 1
 Gómez-Aguililla, S., 11, 14, 17, 23, 25
 González del Hierro, A., 24
 González Mínguez, C., 16
 González Ramírez, J.A., 26
 González Reguero, D., 29
 González Rovira, M., 20
 González-García, B.P., 17, 19
 Gonzalo, R., 18
 Guzmán-López, M.H., 1, 4, 18
 Hård Af Segerstad, E.M., 8
 Hernangómez-Laderas, A., 17
 Herranz Hernández, M.B., 28
 Herrero, L., 2
 Huerta, A., 16
 Ibarra, M., 22
 Infante-Menéndez, J., 11, 14, 23
 Irastorza-Terradillos, I., 19, 28
 Isabel San Martín, M., 3
 Izquierdo, S., 22, 24
 Jiménez Gómez, P.A., 29
 Jonkers, I., 2
 Koltai, T., 8
 Larretxi, I., 8, 9, 17, 19, 27
 Lasa, A., 8, 9, 19, 27
- Latre, M., 13, 22
 Legarda-Tamara, M., 19, 28
 Lleón Cariñena, S., 20
 López Ruiz, C., 26
 López-Beltrán, C., 20
 López-Brull, A., 21
 López-Palacios, N., 11, 14, 17, 23, 25
 Luizaga, L., 16
 Luque, V., 8
 Marí, S., 17
 Marín Martínez, M., 28
 Marín-Sanz, M., 1, 4, 18
 Martín-Cabrejas, I., 6, 28
 Martín-Cameán, M., 20
 Martín-Cardona, A., 12, 16, 22
 Martínez-Pancorbo, C., 20
 Martínez Velasco, S., 19
 Martínez, O., 4, 5, 26
 Martínez-Becerra, M.J., 18, 21
 Martínez-Blanco, H., 3
 Martínez-Velasco, S., 28
 Masip, E., 19
 Matías-Ibáñez, S., 5, 9, 17, 26
 Mellado, E., 6, 20
 Menjón, E., 13, 22
 Miranda, J., 17, 19, 26
 Misiti, T., 16
 Monfort Marí, M.C., 28
 Montero-Calle, A., 23
 Montoro, M.A., 13, 22
 Morales Hernández, D., 28
 Morcillo Serrano, M.M., 29
 Moreno, M.L., 20, 21
 Nájjar-Moyano, A.M., 20
 Navarro del Hierro, J., 28
 Navarro, V., 4, 8, 19, 27
 Navasa, N., 3
 Norsa, L., 8
 Novío Mallón, S., 26
 Núñez Carrascoso, P., 19, 21
 Núñez, C., 3, 11, 13, 14, 17, 22, 23, 25
 Núñez, P., 20
 Núñez-Iglesias, M.J., 26
 Olazagoitia-Garmendia, A., 2, 16
 Palomares Sala, I., 28
 Pariente, R., 10
 Pascual-González, I., 16
 Peláez, J.L., 18
- Peña, V., 18
 Perez-Junkera, G., 4, 8, 17, 19, 27
 Perugorria, M.J., 2
 Polo, B., 19, 20
 Pujals, M., 22
 Reche Sainz, M.P., 29
 Ribes-Koninckx, C., 8, 19-21
 Rodríguez Herrera, A., 20
 Rodríguez-Aparicio, L., 3
 Rojas-Márquez, H., 2, 16
 Román, E., 8
 Romero, M.M., 2, 20
 Roy, G., 10, 11
 Ruipérez, V., 18
 Ruiz, P., 2
 Ruiz-Carnicer, Á., 6, 11, 21, 23
 Sainz Bueno, J.A., 20
 Salmerón, J., 26
 Sánchez Alonso, I., 28
 Sánchez-Domínguez, R., 17
 Sánchez-León, S., 1, 4, 18
 Sánchez-Valverde, F., 28
 Sanchiz, Á., 3
 Sancho, E., 18, 21
 Santin, I., 16
 Santolaria, S., 22
 Segura, V., 6, 21
 Senosiain, C., 11, 17, 23, 25
 Serra, D., 2
 Serrano Vela, J.L., 26
 Siglez, M.Á., 6
 Simón, E., 5, 8, 17, 19, 26
 Sousa, C., 6, 11, 17, 18, 20, 21, 23
 Sudrià-Lopez, E., 12
 Tarroch-Sarasa, X., 16
 Torada Calonge, D., 28
 Tristán, E., 11
 Tutau, C., 19, 28
 Úbeda, N., 29
 van der Hofstadt-Rovira, M., 6, 7, 28
 Vaquero, L., 3, 18
 Vázquez-Polo, M., 4, 8, 19, 26, 27
 Villar-Balboa, I., 12
 Vivas, S., 3, 18
 Vreugdenhil, A., 8
 Zabana, Y., 22