

# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## PONENCIAS INVITADAS Y TALLERES

### VIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC)

Madrid, 15-17 de noviembre de 2022

#### Conferencia inaugural

##### HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Resulta evidente que sin comprender el pasado no es posible entender el presente ni, lo que es más importante, atisbar el futuro.

El proceso histórico en el entorno de la enfermedad celíaca podemos explorarlo desde diferentes puntos de vista:

- a) Los fenómenos evolutivos e históricos que hacen posible la aparición de la enfermedad, en relación con las gramíneas y su uso como fuente esencial de alimentación por *Homo sapiens* durante el proceso de instauración de la cultura agrícola, y desde entonces. En estos procesos influyen la propia evolución de las hierbas y las gramíneas, su domesticación por el ser humano con la selección artificial como fuerza aceleradora de la evolución, y el contexto genético y evolutivo, de la propia especie humana, marcado de forma fundamental por las enfermedades infecciosas.
- b) La aparición real del trastorno y su propia evolución y cambio con el tiempo.
- c) El desarrollo de los diversos conceptos que conforman nuestra idea actual de la enfermedad:
  - a. El concepto de la enfermedad.  
Las diversas teorías sobre su génesis, previas a la actual.
  - b. Su relación con el gluten.
  - c. La descripción de las lesiones intestinales típicas.
  - d. La descripción de las alteraciones inmunológicas.
  - e. La descripción de los factores genéticos asociados.
  - f. El desarrollo de las técnicas diagnósticas.
  - g. La integración progresiva de los conocimientos.
  - h. La mitología en torno al gluten y la propia enfermedad.

Durante unos 30 a 40 minutos repasaremos algunos hitos históricos, que nos permitirán conocer los fundamentos de las diversas perspectivas, y también desmitificar algunos de los tópicos (falsos) en relación al relato aceptado socialmente, no siempre ajustado a la realidad histórica, o al menos a lo que actualmente consideramos realidad.

#### Sesión I - Inmunología y genética

##### NOVEDADES EN LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE AL GLUTEN EN LOS PACIENTES CELÍACOS

David Bernardo

Laboratorio de Inmunología de las mucosas, Unidad de Excelencia Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC, Valladolid, España y Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, España.

El sistema inmune del tracto gastrointestinal es capaz de mantener los mecanismos de la tolerancia inmune frente a antígenos fósforo-áticos, pero inocuos, derivados de la dieta y la flora comensal, a la vez que es capaz de iniciar una respuesta inmune antígeno específica frente a patógenos invasores. Dicho equilibrio, de hecho, es mantenido en prácticamente el total de la población aunque en determinados individuos el sistema inmune no es capaz de establecer los mecanismos de la tolerancia inmune frente a determinados antígenos de la dieta, como sucede en la enfermedad celíaca (EC)<sup>1</sup>.

La EC se desencadena en individuos genéticamente susceptibles (HLA-DQ2+ o HLA-DQ8+) que pierden la tolerancia inmunológica frente al gluten de la dieta de determinados cereales (trigo, cebada, centeno y algunas variedades de avena) siguiendo la desaminación de algunos de sus péptidos por parte del enzima transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2)<sup>2</sup>, siendo la dieta sin gluten (DSG) el único tratamiento actualmente disponible para estos pacientes. Esto da lugar a una respuesta inmune innata que se acopla con una respuesta inmune adaptativa secundaria y antígeno-específico siguiendo la presentación antigenica de estos péptidos por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA), que incluyen las células dendríticas (CD) y los macrófagos (MΦ). Si bien las CD son las únicas CPA capaces de iniciar respuestas inmunes adaptativas, los MΦ son imprescindibles para mantener los mecanismos de homeostasis intestinal en condiciones basales, a la vez que son capaces de exacerbar respuestas inmunes en presencia de un proceso inflamatorio. No en vano, además del heterodímero HLA-DQ2/8, los MΦ expresan el enzima TG2 que, si bien está implicado en la mayoría de los mecanismos de "mantenimiento tisular" en que los MΦ intestinales toman parte<sup>3-5</sup>, es también imprescindible para la des-

minación de los péptidos inmunogénicos favoreciendo la presentación antigenica en estos pacientes.

En esta ponencia, por tanto, revisaremos por tanto los mecanismos implicados en la homeostasis intestinal y cómo estos se encuentran alterados en la enfermedad celíaca. Para ello, nos centraremos en el papel que juegan las CPA en la mucosa intestinal y cómo su función se encuentra alterada en los pacientes con EC debido a la interacción con diversos factores ambientales (incluyendo el microbioma y el viroma) para generar linfocitos T específicos que median el desencadenamiento de la EC.

#### Bibliografía

1. Mowat AM. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:405-15.
2. Sollid LM, Jabri B. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:294-302.
3. Hodrea J, et al. *Immunology Letters.* 2010;130:74-81.
4. Chrobok NL, et al. *Amino acids.* 2017;49:441-52.
5. Sun H, Kaartinen MT. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)* 2018;6:115.

#### GENÉTICA Y MODIFICACIONES DEL RNA: UN CAMINO HACIA NUEVOS TRATAMIENTOS

Ainara Castellanos-Rubio

*Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, UPV-EHU, Leioa, España; Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España; CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España.*

Las modificaciones N6-metiladenosina (m6A) regulan la estabilidad y estructura del RNA y participan en diferentes patologías inflamatorias. Los niveles de m6A cambian en respuesta a señales extracelulares que activan procesos biológicos y afectan la expresión génica. Recientemente se ha descrito la implicación de SNPs asociados a enfermedades complejas en estas marcas m6A. Nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente la implicación de la metilación m6A en la inflamación intestinal. Utilizando modelos celulares, modelos murinos y muestras de pacientes, hemos observado como tanto la predisposición genética, como el gluten contribuyen al desarrollo de la inflamación en el intestino mediante un mecanismo dependiente de m6A. Además, hemos demostrado que el tratamiento con inhibidores de la maquinaria m6A puede reducir la inflamación intestinal característica de EC tanto en cultivos celulares como en un modelo de ratón de exposición al gluten. Nuestros resultados abren la puerta a tratamientos alternativos para los pacientes celiacos que mejorarían la calidad de vida de estos y evitarían el desarrollo de síntomas extraintestinales.

#### BACTERIAS AGRESIVAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD CELÍACA

Nicolás Navasa

*Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas y ambientales, Universidad de León, León, España*

La enfermedad celíaca se caracteriza por una destrucción del epitelio del intestino delgado inducida por el gluten, y una infiltración sustancial de linfocitos intraepiteliales. La presencia de anticuerpos frente a péptidos deamidados de gliadina y frente a la transglutaminasa 2 son típicos de la enfermedad activa y son usados para el diagnóstico. No se conoce mucho sobre los mecanismos que gobiernan el espectro clínico de la enfermedad. En los pacientes con la enfermedad celíaca activa, IL-15 se encuentra sobreexpresado tanto en las células epiteliales intestinales como en la lámina propia, y juega un papel fundamental en la expansión de linfocitos intraepiteliales citotóxicas. Por otra parte, diversos estu-

dios indican que las células T CD4+ específicas del gluten no son suficientes para inducir la atrofia vellositaria, y se sugiere que es necesaria una combinación de respuestas inmunes adaptativas antigenicas y una sobreexpresión de IL-15 para inducir un fenotipo asesino en las células T CD8+ intraepiteliales citotóxicas capaz de llevar a cabo la destrucción del tejido. Así, resulta interesante identificar los factores externos, incluidos microorganismos, que se encuentran asociados a la atrofia vellositaria para tratar de averiguar su posible implicación en el aumento de IL-15 en el epitelio intestinal y desencadenar la destrucción del tejido.

#### Sesión II - Dieta sin gluten

##### PAPEL DEL DIETISTA-NUTRICIONISTA EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Cristian Costas

*Department of Nutrition and Dietetics, Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Bradford, Reino Unido.*

##### Introducción

- ¿Qué es la unidad de enfermedad celíaca (EC) liderada por dietista-nutricionista y a qué me dedico?
- Funciones básicas y avanzadas del dietista-nutricionista en EC.
- Beneficios de la Unidad liderada por dietista a nivel de ahorro de dinero, ahorro de investigaciones (anticuerpos y biopsias) y ahorro en tiempo de consulta con los gastroenterólogos.
- Feedback de los pacientes.
- Zonas de impacto con dietista-nutricionista (diagnóstico, adherencia, EC no respondedora, revisión anual).

##### Conclusión

- El trabajo colaborativo entre dietista-nutricionista y gastroenterólogos es clave.
- Los dietistas-nutricionistas suponen un ahorro directo para los hospitales y las unidades de EC. Se ahorra mucho tiempo en consulta para los gastroenterólogos e investigaciones innecesarias.
- Si el paciente tiene más acceso a un dietista-nutricionista, incrementan las oportunidades para educarse sobre la dieta para poder mejorar la adherencia y los síntomas.

##### EMPLEO DE CEREALES MINORITARIOS Y PSEUDOCEREALES PARA LA MEJORA DE LAS PROPIEDADES NUTRICIONALES Y SENSORIALES DE LOS PRODUCTOS SIN GLUTEN

Pedro A. Caballero, Felicidad Ronda y Marina Villanueva

*Departamento de Ingeniería Agrícola y Forestal, Tecnología de Alimentos, Escuela Técnica Superior de Ingenierías Agrarias, Universidad de Valladolid, Palencia, España*

##### Introducción

En los últimos años, la demanda de los alimentos sin gluten se ha incrementado considerablemente. El aumento de la eficacia en el diagnóstico de las enfermedades y desórdenes asociados con esta proteína ha sido uno de los factores responsables de este incremento. Sin embargo, existe también un segmento creciente de la población que se decanta por seguir una dieta libre de gluten sin padecer ningún tipo de afección relacionada con este alérgeno, estimándose que en Europa, el colectivo de consumidores que manifiestan su adherencia a la dieta sin gluten se sitúa entre el 5 y el 8% de la población, dependiendo de los diferentes países evaluados<sup>1</sup>.

Como respuesta a esta tendencia, los fabricantes de alimentos se han centrado en el desarrollo de nuevos productos transformados sin gluten (SG) con mejores propiedades nutricionales y sensoriales. Entre ellos destacan los productos horneados y la pasta, alimentos que resultan esenciales para el seguimiento de una dieta adaptada. El procesamiento de estos productos requiere superar una serie de limitaciones tecnológicas, ya que el gluten determina, en gran medida, las propiedades reológicas de la masa y su comportamiento durante procesos clave, como es el caso de la fermentación y el horneado posterior. En los procesos de panificación que se llevan a cabo con harina de trigo, por ejemplo, el gluten tiene la capacidad de hidratarse y formar una red de naturaleza viscoelástica que es la responsable de retener el gas producido durante la fermentación, dando lugar a un producto con un volumen y un desarrollo aceptables. En comparación con estos productos, las masas sin gluten carecen de esta capacidad tecnológica<sup>3</sup>, dando lugar a panes con menor volumen, unos atributos de textura limitados (la migra suele ser más dura y menos cohesiva), y una vida útil más corta<sup>2</sup>.

Desde un punto de vista nutricional, los productos sin gluten presentan también importantes carencias. La peor calidad nutricional de los mismos se ha confirmado en numerosos estudios<sup>4-8</sup>. En general, los alimentos pertenecientes a esta categoría se caracterizan por niveles reducidos de proteínas, vitaminas, minerales y fibra, así como por un índice glucémico y un contenido de grasa superiores a los equivalentes con gluten<sup>9</sup>. En el caso de los productos horneados, éstos están formulados mayoritariamente con almidones y harinas refinadas, mayores porcentajes de grasas o aceites, y una proporción superior de azúcar, lo que explica las particularidades observadas en su perfil nutricional.

#### Cereales y derivados empleados en la formulación de productos sin gluten

El gluten está presente en el trigo, el centeno, la cebada, y en sus híbridos, por lo que los procesos de elaboración de productos horneados sin gluten se deben abordar mediante el empleo de materias primas alternativas. Los principales ingredientes usados para tal fin son la harina de arroz y los almidones de maíz, arroz, patata y tapioca<sup>2</sup>.

La harina de arroz se caracteriza por un sabor suave, color blanco, una elevada digestibilidad y una reducida capacidad alergénica<sup>10</sup>. Sin embargo, este ingrediente alimentario se obtiene generalmente a partir de la molienda de granos partidos que se generan como subproducto en el proceso de elaboración del arroz pulido, motivo por el cual se caracteriza por una elevada proporción almidón/proteína y un contenido reducido de fibra, dando lugar a productos con un elevado índice glucémico.

El empleo de almidones extraídos a partir de los cereales sin gluten y tubérculos antes mencionados resulta también generalizado, garantizando los estándares de seguridad alimentaria exigidos en esta categoría de alimentos. Cuando se usan almidones en los procesos de panificación, éstos dan lugar a masas batidas con una consistencia más propia de otros productos horneados de diferente naturaleza, como es el caso de los bizcochos o las magdalenas. Las propiedades reológicas de estas masas, además de dificultar el manejo y formado de las piezas, contribuyen a la obtención de productos quebradizos, con una coloración escasa y con otros defectos de calidad tras la cocción<sup>11</sup>. Para contrarrestar estos problemas tecnológicos y mejorar la calidad sensorial de los productos, se ha recurrido al empleo de diferentes soluciones tecnológicas. Entre ellas se encuentra el uso de ingredientes funcionales, grupo en el que se incluyen los hidrocoloides, las gomas, las enzimas, los emulsionantes, las proteínas o incluso las fibras dietéticas<sup>12</sup>. El empleo de hidrocoloides constituye la alternativa más ampliamente utilizada, ya que estos compuestos dan lugar a masas con propiedades viscoelásticas similares a las de las masas con gluten, mejorando la retención del gas y el desarrollo de los productos<sup>13</sup>. Los hidrocoloides más utilizados para este fin son la hidroxipropilmcelulosa,

la metilcelulosa, la carboximethylcelulosa, la goma de *psyllium*, la goma guar y la goma xantana<sup>14</sup>.

Como complemento al uso de almidones nativos, los productos horneados sin gluten también pueden formularse con almidones modificados químicamente, que son considerados aditivos y deben etiquetarse con su correspondiente número E. Las modificaciones a las que estos componentes de los alimentos son sometidos durante su proceso de fabricación les confieren una serie de propiedades funcionales de gran interés y una gran estabilidad en su comportamiento. Su adición influye en la absorción de agua y en las propiedades reológicas de la masa, en el grado de gelatinización del almidón, en la textura de la migra y en la cinética de envejecimiento del producto<sup>15</sup>. Como consecuencia de su empleo en los procesos de panificación, se ha constatado un incremento significativo del volumen de las piezas y la calidad de los productos<sup>16,17</sup>. Los almidones modificados mediante procedimientos físicos también resultan de interés por sus propiedades tecnológicas específicas. A diferencia de los anteriores, son considerados ingredientes alimentarios (al igual que los almidones nativos), por lo que no deben ser declarados como aditivos, contribuyendo a generar alimentos con una etiqueta limpia, aspecto cada vez más valorado entre los consumidores<sup>18</sup>.

A pesar de la mejora de las propiedades tecno-funcionales asociadas al empleo de los almidones modificados y/o los aditivos antes citados, los productos horneados elaborados a partir de almidones como materia prima mayoritaria presentan importantes carencias desde un punto de vista nutricional. Para solucionar este problema se recurre con frecuencia al enriquecimiento de sus fórmulas cualitativas con ingredientes aislados de indudable valor nutricional (proteínas o fibras, por ejemplo), o a la adición de materias primas complejas que se caracterizan por una elevada densidad de nutrientes. En todo caso, la adición de estos ingredientes suele dar lugar a cambios en las propiedades fisicoquímicas del producto, exigiendo el consiguiente proceso de optimización durante su aplicación industrial.

#### Los cereales minoritarios y pseudocereales como alternativa en la elaboración de los productos sin gluten

Los granos de algunos cereales minoritarios y pseudocereales, así como sus derivados, constituyen materias primas de elevado valor nutricional que presentan un indudable interés para la elaboración de productos horneados. Además, la ausencia de gluten en su composición les convierten en ingredientes idóneos para la elaboración de alimentos libres de este alérgeno.

Por lo general, el interés de la sustitución de las harinas refinadas y almidones por estas materias primas se centra únicamente en la mejora nutricional de alimentos sin gluten. Sin embargo, es frecuente que la modificación de la fórmula cualitativa de estos productos, provoque un deterioro de su estructura y de sus cualidades sensoriales, resultando necesario encontrar el porcentaje de sustitución óptimo de estos ingredientes. A pesar de ello, en ciertos casos las interacciones de los mismos con diversos constituyentes de la matriz alimentaria originan también una mejora de los atributos sensoriales de los productos y un aumento de su vida útil.

Entre los cereales minoritarios que presentan un gran potencial para la elaboración de productos horneados sin gluten destacan el tef y el alpiste para consumo humano. El tef [*Eragrostis tef* (Zucc.) Trotter] es una gramínea anual cultivada mayoritariamente en el continente africano, donde constituye la base de la alimentación de algunos países como Etiopía. El grano de este cereal es, probablemente, el más pequeño entre los diferentes granos ricos en almidón destinados al consumo humano, motivo por el cual el principal producto obtenido del tef es la harina procedente de la molienda integral de sus granos<sup>19</sup>. Esto determina una composición destacada en fibra, fitoquímicos y microelementos, entre los que destaca el hierro, el calcio y el zinc, que están presentes en porcentajes muy superiores a los que presentan cereales como el tri-

go<sup>20</sup>. Desde un punto de vista tecnológico, este cereal ha manifestado capacidad estructurante en las masas carentes de gluten, de manera que la incorporación de su harina en la formulación de panes elaborados con almidón de maíz ha demostrado ser una forma eficaz de mejorar su calidad física, sensorial y nutricional<sup>21</sup>.

El alpiste (*Phalaris canariensis*, L.) es un cereal sin gluten que se caracteriza por un elevado porcentaje de proteína, ácidos grasos poliinsaturados, fibra y minerales<sup>22</sup>, exhibiendo un valor nutricional muy superior al que presentan otros cereales empleados para la elaboración de productos sin gluten, como el arroz o el maíz. Durante muchos años, el uso de este cereal se ha restringido a la alimentación animal debido a la presencia de tricomas silíceos en la cascarilla del grano, que resultaban altamente irritantes para el consumidor<sup>23</sup>. El desarrollo de variedades desprovistas de estas vejigas ha permitido que este cereal haya recibido el estatus GRAS (*Generally Recognized as Safe*) por parte de la FDA y haya sido aprobado como “Novel Food” en Canadá<sup>24</sup>. Su potencial para mejorar la calidad nutricional de los productos sin gluten se ha confirmado en productos de bollería como el bizcocho, en los que su adición en un porcentaje del 50% dio lugar a un incremento sustancial del volumen de las piezas con una elevada aceptación por parte del consumidor<sup>25</sup>.

En los últimos años, el empleo de harinas y granos de pseudoceales por parte de la industria alimentaria se ha incrementado progresivamente, representando también una alternativa frente a los cereales mayoritarios gracias a sus posibles beneficios para la salud del consumidor. A pesar de su nombre común, el trigo sarraceno o alforfón es un pseudocereal sin gluten que pertenece a la familia *Polygonaceae* y al género *Fagopyrum*. Se produce en las regiones áridas y frías, principalmente en el hemisferio norte, siendo Rusia y China los mayores productores mundiales<sup>26</sup>. Su inclusión en los productos horneados sin gluten representa una alternativa de gran interés nutricional por ser una fuente de almidón que aporta un elevado contenido en proteínas, antioxidantes, oligoelementos y fibra, destacando también la elevada biodisponibilidad y el valor biológico de su fracción proteica<sup>27</sup>. Por otra parte, su consumo puede prevenir la diabetes en la edad adulta y mejorar la tolerancia a la glucosa en aquellos consumidores que ya han desarrollado la enfermedad gracias a que sus carbohidratos se digieren lentamente<sup>28,29</sup>. Algunos estudios también vinculan su incorporación a la dieta con la prevención de otras enfermedades crónicas como el cáncer, la hipercolesterolemia y las enfermedades neurológicas, gracias a su elevada actividad antioxidante<sup>30</sup>. La literatura científica ha revelado que su incorporación en las fórmulas panarias sin gluten mejoran los atributos de calidad de los productos, como el volumen de las piezas o la textura de la migas<sup>31</sup>. Sin embargo, también se ha constatado la necesidad de optimizar la formulación de los productos para garantizar su adecuada funcionalidad como ingrediente alimentario<sup>30</sup>.

La quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) es un pseudocereal originario de los Andes que ha suscitado en los últimos años un interés creciente por parte del sector agroalimentario mundial. Los granos de esta semilla dicotiledónea se caracterizan por un excelente perfil nutricional, en el que destaca su contenido en proteínas (particularmente es rica en lisina), minerales, vitaminas y distintos compuestos bioactivos como las saponinas o los polifenoles<sup>32</sup>. El esfuerzo de los investigadores se ha centrado en el empleo de sus granos y harinas para la formulación de productos sin gluten saludables y de alta calidad, como el pan y la pasta, reemplazando con éxito otras materias primas convencionales como los almidones de distintos orígenes botánicos<sup>31-33</sup>.

De manera complementaria a los cereales y pseudocereales, existen otras especies cuyos granos y/o frutos resultan de gran interés para la mejora nutricional de los productos sin gluten. Entre ellos destacan las legumbres por tratarse de una fuente inestimable de proteínas de origen vegetal. Alternativamente, las semillas oleaginosas como las semillas de cáñamo, o los frutos secos, tanto

en su forma nativa como los subproductos obtenidos de la extracción de su fracción grasa, constituyen ingredientes de alta densidad nutricional con un gran potencial para mejorar el perfil nutricional de esta categoría de alimentos.

#### **El tratamiento físico de cereales minoritarios y pseudocereales como estrategia para la mejora de sus propiedades funcionales y nutricionales**

Los tratamientos físicos constituyen una estrategia de indudable interés para mejorar la funcionalidad de las harinas de los cereales minoritarios y de los pseudocereales mencionados. Su aplicación permite solucionar parcial o totalmente las limitaciones tecnológicas que presentan estos ingredientes alimentarios cuando se emplean en la elaboración de productos horneados sin gluten. Además de contribuir a generar productos *clean label*, la naturaleza de alguno de estos tratamientos permite mantener e incluso mejorar el valor nutricional intrínseco de estas materias primas.

Entre los tratamientos que presentan mayor potencial para lograr este objetivo destaca el tratamiento microondas (MWT), que constituye una alternativa de gran interés frente a los tratamientos hidrotérmicos convencionales (HMT) debido a la considerable reducción del tiempo y el consiguiente ahorro de energía que conllevan. Esta tecnología se ha aplicado con éxito a granos y harinas de trigo sarraceno, concluyéndose que las variables de operación durante el tratamiento (tiempo, humedad y temperatura) son factores esenciales para modular las transformaciones que experimentan y su aplicabilidad a distintos procesos de elaboración de alimentos sin gluten<sup>34,35</sup>.

Para este fin también se han empleado otras tecnologías emergentes como los ultrasonidos (US) o las altas presiones hidrostáticas (APH). En este último caso, se ha demostrado que el remojo de los granos de trigo sarraceno antes de un tratamiento APH aumenta la estabilidad térmica de las harinas resultantes, y contribuye a mejorar su contenido en fenoles totales manteniendo, al mismo tiempo, la capacidad antioxidante y el contenido en minerales de las mismas<sup>36</sup>. Por este motivo, la combinación de ambos tratamientos podría utilizarse para modular las propiedades bioactivas y tecnofuncionales de las harinas de alforfón con el fin de obtener nuevos ingredientes sin gluten con un elevado valor añadido.

#### **Bibliografía**

- Wunsch NG. Share of consumers following a gluten-free diet in selected European countries 2021. Statista Global Consumer Survey (GCS), ID 1285599. Statista. 2022. Disponible en: <https://www.statista.com/forecasts/1285599/share-of-consumers-eating-gluten-free-in-european-countries>
- Ronda F, Pérez-Quirce S, Villanueva M. Chapter 12 - Rheological Properties of Gluten-Free Bread Doughs: Relationship With Bread Quality, Editor(s): J Ahmed, P Ptaszek, S Basu. In Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Advances in Food Rheology and Its Applications, Woodhead Publishing. 2017; p. 297-334.
- Cappa C, Barbosa-Cánovas GV, Lucisano M, Mariotti M. Effect of high pressure processing on the baking aptitude of corn starch and rice flour. Food Sci Technol-LEB. 2016;73:20-27.
- Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. Am J Clin Nutr. 2000;72:937-939.
- Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännöö C, Hultén S, Midhagen G, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. Aliment Pharm Therap. 2002;16:1333-9.
- Hopman EGD, Le Cessie S, Von Blomberg BME, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. J Pediatr Gastr Nutr. 2006;43:102-8.
- Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churruga I, Simon E. Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. Plant Food Hum Nutr. 2014;69:182-7.
- Roman L, Belorio M, Gomez M. Gluten-Free Breads: The Gap Between Research and Commercial Reality. Compr Rev Food Sci F. 2019;18:690-702.

9. Matos ME, Rosell CM. Chemical Composition and Starch Digestibility of Different Gluten-free Breads. *Plant Food Hum Nutr.* 2011;66:224-30.
10. Gajral HS, Rosell CM. Functionality of rice flour modified with a microbial transglutaminase. *J Cereal Sci.* 2004;39(2):225-30.
11. Matos ME, Rosell CM. Relationship between instrumental parameters and sensory characteristics in gluten-free breads. *Eur Food Res Technol.* 2012;235(1):107-17.
12. Gao Y, Janes ME, Chaiya B, Brennan MA, Brennan CS, Prinyawiwatkul W. Gluten-free bakery and pasta products: prevalence and quality improvement. *Int J Food Sci Tech.* 2018;53:19-32.
13. Sciarini LS, Ribotta PD, León AE, Pérez GT. Incorporation of several additives into gluten free breads: Effect on dough properties and bread quality. *J Food Eng.* 2012;111(4):590-7.
14. Blanco CA, Ronda F, Pérez B, Pando V. Improving gluten-free bread quality by enrichment with acidic food additives. *Food Chem.* 2011;127(3):1204-9.
15. Miyazaki M, van Hung P, Maeda T, Morita N. Recent advances in application of modified starches for breadmaking. *Trends Food Sci Tech.* 2006;17 (11):591-9.
16. Witczak M, Juszczak L, Ziobro R, Korus J. Influence of modified starches on properties of gluten-free dough and bread. Part I: rheological and thermal properties of gluten-free dough. *Food Hydrocolloid.* 2012;28(2):353-60.
17. Ziobro R, Korus J, Witczak M, Juszczak L. Influence of modified starches on properties of gluten-free dough and bread. Part II: quality and staling of glutenfree bread. *Food Hydrocolloid.* 2012;29(1):68-74.
18. Krupa U, Rosell CM, Sadowska J, Soral-Smietana M. Bean starch as ingredient for gluten-free bread. *J. Food Process Preserv.* 2010;34(2):501-18.
19. Bultosa G. Physicochemical characteristics of grain and flour in 13 tef [Eragrostis tef (Zucc.) Trotter] grain varieties. *J Appl Sci Res.* 2007;3:2042-51.
20. Ronda F, Abebe W, Pérez-Quirce S, Collar C. Suitability of tef varieties in mixed wheat flour bread matrices: a physico-chemical and nutritional approach. *J Cereal Sci.* 2015;64:139-46.
21. Villanueva M, Abebe W, Pérez-Quirce S, Ronda F. Impact of the Variety of Tef [Eragrostis tef (Zucc.) Trotter] on Physical, Sensorial and Nutritional Properties of Gluten-Free Breads. *Foods;* 2022;11:1017.
22. Abdel-Aal ESM, Hucl P, Miller SS, Patterson CA, Graya D. Microstructure and nutrient composition of hairless canary seed and its potential as a blending flour for food use. *Food Chem.* 2011;125(2):410-6.
23. Hucl P, Matus-Cadiz M, Vandenberg A, Sosulski FW, Abdel-Aal ESM, Hughes GR, et al. CDC Maria annual canarygrass. *Can J Plant Sci.* 2001;81(1):115-6.
24. Irani M, Abdel-Aal ESM, Razavi SMA, Hucl P, Patterson CA. Thermal and Functional Properties of Hairless Canary Seed (*Phalaris canariensis* L.) Starch in Comparison with Wheat Starch. *Cereal Chem.* 2017;94(2):341-8.
25. Caballero PA, Suazo E, Tejedor L, Villanueva M, Solaesa AG, Harasym J, et al. Potencial de la harina de alpiste como ingrediente de alto valor nutricional para el desarrollo de alimentos sin gluten. Editores: JM Rodríguez, JA Santos-Buelga, TM López-Díaz. En; X Congreso Nacional CYTA/CESIA: impulsando la investigación y la innovación. Facultad de Veterinaria, Departamento de Higiene y Tecnología de los Alimentos, Universidad de León. 2017; p. 105.
26. Zhang ZL, Zhou ML, Tang Y, Li FL, Tang YX, Shao JR, et al. Bioactive compounds in functional buckwheat food. *Food Res Int.* 2012;49:389-95.
27. Bhinder S, Kaur A, Singh B, Yadav MP, Singh N. Proximate composition, amino acid profile, pasting and process characteristics of flour from different Tartary buckwheat varieties. *Food Res Int.* 2020;130:108946.
28. Zhu F. Dietary fiber polysaccharides of amaranth, buckwheat and quinoa grains: A review of chemical structure, biological functions and food uses. *Carbohydr Polym.* 2020;248:116819.
29. Bąćzek N, Jarmułowicz A, Wronowska M, Haros CM. Assessment of the glycaemic index, content of bioactive compounds, and their in vitro bioaccessibility in oat-buckwheat breads. *Food Chem.* 2020;330:127199.
30. Giménez-Bastida JA, Zieliński H. Buckwheat as a functional food and its effects on health. *J Agr Food Chem.* 2015;63:7896-913.
31. Alvarez-Jubete L, Auty M, Arendt EK, Gallagher, E. Baking properties and microstructure of pseudocereal flours in gluten-free bread formulations. *Eur Food Res Technol.* 2010;230:437-45.
32. Alvarez-Jubete L, Wijngaard HH, Arendt EK, Gallagher E. Polyphenol composition and in vitro antioxidant activity of amaranth, quinoa and buckwheat as affected by sprouting and bread baking. *Food Chem.* 2010;119:770-8.
33. Alvarez-Jubete L, Holse M, Hansen A, Arendt EK, Gallagher E. Impact of baking on the vitamin E content of the pseudocereals amaranth, quinoa and buckwheat. *Cereal Chem.* 2009;86(5):511-5.
34. Sun X, Li W, Hu Y, Zhou X, Ji M, Yu D, et al. Comparison of pregelatinization methods on physicochemical, functional and structural properties of tartary buckwheat flour and noodle quality. *J Cereal Sci.* 2018;80:63-71.
35. Vicente A, Villanueva M, Caballero PA, Muñoz JM, Ronda F. Buckwheat grains treated with microwave radiation: impact on the techno-functional, thermal, structural, and rheological properties of flour. *Food Hydrocolloid.* 2022 [en prensa].
36. Gutiérrez AL, Rico D, Ronda F, Martín-Diana AB, Caballero PA. Development of a gluten-free whole grain flour by combining soaking and high hydrostatic pressure treatments for enhancing functional, nutritional and bioactive properties. *J Cereal Sci.* 2022;105:103458.

## Sesión III - Diagnóstico y seguimiento

### MONITORIZACIÓN DE LA ADHERENCIA A LA DIETA SIN GLUTEN EN NIÑOS MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN

Carmen Ribes-Konincx

*Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.*

La enfermedad celíaca (EC) es la enfermedad asociada a intolerancia alimentaria más prevalente a nivel mundial y estudios epidemiológicos sugieren que, si bien un mayor índice de sospecha, justificaría un incremento en el número de casos diagnosticados, existe un incremento real de incidencia a nivel mundial. En la actualidad, el único tratamiento para los celiacos es el seguimiento estricto de una dieta sin gluten (DSG). Por lo tanto, una estricta adherencia a la DSG es fundamental para reducir los síntomas de la enfermedad, evitar deficiencias nutricionales y mejorar la calidad de vida de los enfermos celíacos. Sin embargo, las transgresiones de la DSG, tanto deliberadas como involuntarias, son relativamente frecuentes, aunque el porcentaje de incumplidores varía dependiendo de los estudios, alcanzándose una tasa superior al 50% para pacientes diagnosticados en la edad adulta. Además, en una parte de la poblacióncelíaca adulta pueden persistir la sintomatología a pesar de una DSG, planteándose la posibilidad de transgresiones no detectadas o la existencia de una comorbilidad no diagnosticada (intolerancias a mono o disacáridos, síndrome de intestino irritable...). Igualmente, el incumplimiento voluntario o la hipersensibilidad a pequeñas cantidades de gluten también pueden disparar los síntomas de la enfermedad. Son escasos los estudios que establecen cuáles la cantidad máxima de gluten que un celiaco puede ingerir sin repercusiones relevantes; según Catassi et al., la ingesta de 50-100 mg de gluten al día induce respuesta inmunológica e histológica en individuos celíacos que estaban en remisión tras 2 años de dieta de gluten. No hay estudios que determinen estas cantidades para distintas edades o distintos grados de sensibilidad.

En cuanto a la adherencia a la DSG, se han identificado numerosos factores que contribuyen mejorar la adherencia, siendo los más relevantes 1) tener seguimiento regular por un nutricionista especializado en EC; 2) buena comprensión, conocimiento y entendimiento de la DSG por parte del paciente y de la familia; 3) pertenencia a una asociación local de celíacos e interacción con otros socios.

Por otra parte, la EC refractaria no responde a una DSG y, por lo tanto, la confirmación de la ausencia de gluten en la dieta de los pacientes con EC refractaria podría ayudar en el diagnóstico diferencial de esta patología.

En la actualidad para el seguimiento de la DSG pueden usarse marcadores de inflamación de la mucosa y/o los niveles serológicos

de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (ATG2) o antipéptidos desamidados de gliadina (PGD), pero la efectividad de estos marcadores en la monitorización de la dieta es escasa, debido a que el descenso de los anticuerpos en el suero de los pacientes puede ser muy lento y tardar años en llegar a un nivel basal, incluso con un seguimiento estricto de la DSG.

En los pacientes celiacos que asocian un déficit de IgA sérica, la dinámica de desaparición de los anticuerpos de los ATG2 de clase IgG es más lenta y variable que la dinámica de los ATG2 de clase IgA en pacientes IgA competentes. Por otra parte, transgresiones esporádicas no son detectables por estos métodos. Así pues, niveles de anticuerpos inferiores al valor de referencia no son una garantía del cumplimiento riguroso y sostenido de la DSG. En cuanto a los registros dietéticos, se ha demostrado que son poco fiables especialmente en el caso de transgresiones voluntarias que se desea ocultar.

La realidad es que hoy en día no existe un método estándar para descartar la posibilidad de transgresiones, especialmente si éstas son de escasa cuantía y esporádicas. Tampoco conocemos exactamente el impacto patológico de este tipo de transgresiones a medio-largo plazo en el individuo, ni podemos apoyar la sospecha de que los síntomas de la EC refractaria no sean debidos a una hipersensibilidad a trazas de gluten o a una exposición involuntaria al mismo. Respecto a los productos aptos para una DSG, la legislación vigente permite un contenido de hasta 100 ppm; no se ha estudiado el impacto que la suma de estas trazas a través del consumo frecuente y diario de estos productos puede suponer en cantidad total de gluten ingerida y sus posibles repercusiones a medio largo plazo.

Todo ello hace patente la necesidad de un método rápido y preciso, que permita una monitorización de la DSG y que se aplicable desde el momento mismo diagnóstico de la enfermedad y en el seguimiento a largo plazo, especialmente en edades de máximo riesgo de incumplimiento como es la adolescencia y preadolescencia.

El equipo liderado por la Dra. Sousa *et al.* identificó recientemente 2 anticuerpos monoclonales, G12 y A1, específicos contra el principal epítopo inmunogénico de la  $\alpha$ -gliadina, 33-mer. La resistencia de los péptidos del gluten a la digestión gastrointestinal, en particular el péptido inmunotóxico 33-mer, asegura que una parte significativa de los péptidos del gluten ingeridos son excretados en las heces. Por lo tanto, la recuperación de cantidades medibles de esta fracción inmunotóxica a partir de las heces o en orina indicaría la existencia de gluten que ha pasado por el tracto intestinal, y por tanto, que se ha consumido. Estos hallazgos han permitido el desarrollo de una serie de métodos inmunológicos para la detección de péptidos tóxicos en muestras alimentarias y en muestras biológicas (heces y orina). Este método analítico ha sido diseñado en dos formatos: un test ELISA y un test rápido mediante tiras inmunoquímicas. Su principal interés estriba en la posibilidad de detectar transgresiones involuntarias u ocultas pero también podría ser una herramienta útil para diagnosticar la EC refractaria a la DSG.

Los estudios publicados hasta el momento actual son prometedores, ofreciendo una alta especificidad: la detección de estos péptidos en heces o en orina indican ineludiblemente la ingesta de gluten en la dieta consumida. Sin embargo, estos péptidos desaparecen rápidamente a las 48-72 h por lo que solo permiten detectar transgresiones próximas a la realización del test. Por otra parte, no existe una correlación estricta entre la cantidad consumida y la concentración de péptidos recuperados en heces/orina y la dinámica de desaparición es inconstante en los distintos pacientes. Variables individuales como microbiota, velocidad de tránsito intestinal y posiblemente otros pendientes de identificar sin duda impactan en la recuperación de los péptidos.

Por ello, si bien la determinación de péptidos en heces/orina es en la actualidad el único método que se aproxima a detectar la

realización de transgresiones de la DSG, el establecer un protocolo firme para su utilización en la práctica clínica es todavía un tema de debate.

## Bibliografía

- Roca M, Donat E, Masip E, Crespo Escobar P, Fornes-Ferrer V, Polo B, et al. Detection and quantification of gluten immunogenic peptides in feces of infants and their relationship with diet. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(2): 106-10.
- Roca M, Donat E, Masip E, Crespo-Escobar P, Cañada-Martínez AJ, Polo B, et al. Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *Eur J Nutr.* 2021;60(4):2131-40.
- Coto L, Mendoza 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(37): 6306-21.
- Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Familiola B, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1456-65.
- Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. *ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):369-86.

## MONITORIZACIÓN DE LA ADHERENCIA A LA DIETA SIN GLUTEN EN ADULTOS MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL GLUTEN. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

Marta Garzón-Benavides

*Unidad Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España.*

La enfermedad celíaca (EC) es una patología sistémica mediada por el sistema inmunológico que se desencadena en individuos genéticamente predispuestos tras la ingesta de gluten<sup>1</sup>. El único tratamiento disponible en la actualidad es la realización de una dieta sin gluten (DSG) estricta y de por vida<sup>2</sup>. Sin embargo, el cumplimiento riguroso de la dieta es difícil de realizar pues implica cambios sustanciales en los hábitos dietéticos. Esto exige conocimientos y modificaciones en comportamientos habituales que pueden verse afectados por múltiples factores socio-demográficos y económicos<sup>3,4</sup>. Como consecuencia, las tasas de transgresiones varían según los distintos estudios del 6 al 70%<sup>5</sup>, con un alto porcentaje de celiacos con persistencia de atrofia vellositaria (36-55%)<sup>6,7</sup>, lo que se relaciona con una mayor morbilidad y riesgo de aparición de complicaciones<sup>8,9</sup>. Es, por tanto, fundamental una adecuada monitorización de la adherencia a la DSG. Los métodos disponibles en la actualidad para el control de la adherencia son la sintomatología, la serología celíaca, los cuestionarios dietéticos, la biopsia intestinal y la detección de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces y orina<sup>1,10-12</sup>. Sin embargo, la sintomatología no predice la recuperación histológica<sup>8,13</sup>, la serología tiene una sensibilidad limitada en la detección de atrofia vellositaria<sup>8,14</sup>, los cuestionarios son subjetivos, no están estandarizados y no detectan exposiciones involuntarias que el paciente es incapaz de identificar<sup>15</sup>. Por otro lado, la biopsia duodenal es un método invasivo y la mayoría de las guías no recomiendan su uso de forma rutinaria en el seguimiento del paciente celiaco<sup>16</sup>.

Las determinaciones de GIP en heces y orina aportan una valoración directa de la ingesta de gluten<sup>17-20</sup>, son superiores a la sintomatología, la serología y los cuestionarios dietéticos en la detección de transgresiones<sup>21-24</sup> y se ha demostrado concordancia entre la ausencia de GIP en orina y la ausencia de lesión histológica<sup>25</sup>. Sin embargo, se desconoce, si la persistencia o reaparición de atrofia vellositaria se debe a la cantidad de gluten ingerido o a la frecuencia de las ex-

posiciones, así como el porcentaje de exposiciones que son necesarias para la presencia de atrofia vellositaria. Además, desconocemos el intervalo idóneo de determinación de GIP en orina en el protocolo de seguimiento del paciente celiaco que permite asegurar el cumplimiento de la DSG y la ausencia de lesiones histológicas.

El objetivo del estudio realizado fue estudiar el comportamiento evolutivo de las exposiciones al gluten con las distintas herramientas de monitorización de la adherencia y su repercusión en la histología duodenal, así como determinar el intervalo idóneo de determinación de GIP en orina dentro del protocolo de seguimiento del paciente celiaco y establecer un algoritmo de monitorización de adherencia a la DSG.

Para ello se realizó un estudio prospectivo cuasiexperimental en una cohorte de pacientes adultos con EC a DSG durante al menos 24 meses, procedentes del Hospital Universitario Virgen del Rocío y Virgen Macarena (Sevilla, España). Los pacientes fueron sometidos a 4 visitas (inclusión, 3, 6 y 12 meses) en las que se realizó una revisión clínica, extracción analítica con determinación serológica de EC y recolección de muestras de orina para la determinación de GIP. Según la cinética de eliminación de GIP en orina descrita por Ruiz-Carnicer *et al.*<sup>25</sup>, se instruyó a los pacientes a recoger tres muestras de orina de una semana, una del día de la visita y dos del fin de semana (sábado, domingo) previo a la visita. Además, los pacientes cumplimentaron el cuestionario de adherencia CDAT en cada visita y se realizó una endoscopia con biopsia duodenal a la inclusión y a los 12 meses.

Los resultados obtenidos sugieren que el seguimiento estricto y regular en los pacientes con EC mejora el cumplimiento de la DSG con una reducción del porcentaje de pacientes con atrofia vellositaria desde la inclusión a los 12 meses del estudio. En este seguimiento, las determinaciones seriadas de GIP en orina han demostrado que la persistencia o recurrencia de atrofia se debe a exposiciones repetidas al gluten en bajas cantidades, existiendo una relación entre la presencia repetida de GIP en orina con la presencia de atrofia y de igual manera, la ausencia reiterada de GIP en orina con la ausencia de lesión histológica.

Por tanto, la determinación seriada de GIP en orina en el seguimiento regular del paciente con EC mejoraría su manejo, identificando a aquellos que se encuentran expuestos de forma repetida al gluten y que se beneficiarían de una intervención dietética especializada. Los resultados de nuestro estudio nos han permitido proponer un esquema de determinaciones seriadas de GIP en orina dentro del algoritmo de seguimiento del paciente con EC.

## Bibliografía

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613.
2. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British society of gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-28.
3. Muhammad H, Reeves S, Ishaq S, Mayberry J, Jeanes YM. Adherence to a gluten free diet is associated with receiving gluten free foods on prescription and understanding food labelling. *Nutrients.* 2017;9(7).
4. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):418-25.
5. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno M de L. New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients.* 2021;13(7):2146.
6. Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac Disease: Advances in Treatment via Gluten Modification. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(8):859-62.
7. Mattoori S, Fuhrmann G, Leroux JC. Celiac disease: A challenging disease for pharmaceutical scientists. *Pharm Res.* 2013;30(3):619-26.
8. Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56 Suppl 1:S49-S63.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76.
10. Polanco I, Montoro M, Fernández F, Arranz E. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Gobierno de Canaria, España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
11. Rodrigo L, Pérez-Martínez I, Lauret-Braña E, Suárez-González A. Descriptive study of the different tools used to evaluate the adherence to a gluten-free diet in celiac disease patients. *Nutrients.* 2018;10(11).
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
13. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1084-93.
14. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(3):689-701.e1.
15. Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite.* 2013;68:56-62.
16. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, et al. Predictors and significance of incomplete mucosal recovery in celiac disease after 1 year on a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):1078-85.
17. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):670-7.
18. Soler M, Estevez MC, Moreno M de L, Cebolla A, Lechuga LM. Label-free SPR detection of gluten peptides in urine for non-invasive celiac disease follow-up. *Biosens Bioelectron.* 2016;79:158-64.
19. Moreno MDL, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 2017;66(2):250-7.
20. Peláez EC, Estevez MC, Domínguez R, Sousa C, Cebolla A, Lechuga LM. A compact SPR biosensor device for the rapid and efficient monitoring of gluten-free diet directly in human urine. *Anal Bioanal Chem.* 2020;412(24).
21. Gerasimidis K, Zafeiropoulou K, Mackinder M, et al. Comparison of clinical methods with the faecal gluten immunogenic peptide to assess gluten intake in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):356-60.
22. Porcelli B, Ferretti F, Biviano I, et al. Testing for fecal gluten immunogenic peptides: A useful tool to evaluate compliance with gluten-free diet by celiacs. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(6):631-7.
23. Porcelli B, Ferretti F, Cinci F, et al. Fecal gluten immunogenic peptides as indicators of dietary compliance in celiac patients. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(3):201-7.
24. Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, et al. Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):1036-43.
25. Ruiz-Carnicer A, Garzon-Benavides M, Fombuena B, et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: New proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(5):1240-51.

## VALOR DE LA DETERMINACIÓN DE LINFOCITOS CD8 PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA EN DIETA SIN GLUTEN

María Corzo, Sara Gómez-Aguillilla, Concepción Núñez

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

El diagnóstico de enfermedad celíaca se sustenta en guías nacionales e internacionales bien establecidas, en todos los casos partiendo de individuos, tanto niños como adultos, que mantienen una dieta con gluten. Sin embargo, la retirada del gluten de la dieta se ha convertido desde hace ya varios años en una práctica común,

imposibilitando con ello aplicar los protocolos diagnósticos habituales<sup>1,3</sup>.

A partir del año 2000, los trabajos de Anderson *et al.* en un inicio<sup>4,5</sup>, seguidos por publicaciones de diversos autores<sup>6-8</sup>, mostraron cómo la reintroducción de gluten durante 3 días en individuos que mantenían una dieta sin gluten inducía la movilización de linfocitos T CD4+, CD8+ y γδ+ dirigidos hacia el intestino. La frecuencia de estos linfocitos en sangre periférica era máxima al sexto día del comienzo de la provocación, momento en el cual podían detectarse más fácilmente. Los primeros trabajos se centraron fundamentalmente en la detección de linfocitos T CD4+ específicos de gluten, que buscaban indirecta (ELISPOT de IFN-γ) o directamente (tetrameros-HLA-DQ2.5-gliadina) en las PBMCs de pacientes sometidos a una provocación con gluten de tres días obtenidas de manera basal y a los 6 días del comienzo de la misma. Ambos métodos se propusieron como posibles alternativas para el diagnóstico de EC<sup>6,9,10</sup>. Basados en esa idea, en el año 2015, nuestro grupo de investigación comenzó a investigar la posibilidad de emplear el mismo esquema de provocación, pero centrándonos en las células T CD8+ y γδ+. Estas células podían ser detectadas mediante citometría, evitando emplear péptidos específicos de gluten y limitar de ese modo el estudio a pacientes restringidos por su HLA. Además, la citometría de flujo suponía una metodología más sencilla y ya de uso en práctica clínica.

El estudio de 15 pacientes con EC y 35 individuos sin la enfermedad (26 de estos últimos, controles sanos que llevaron a cabo una DSG para el estudio) mostró la detección en sangre a día 6 de las células T CD8+ y γδ+ de interés (CD103+ β7hi CD38+) en todos los pacientes con EC, pero solo en un control sano<sup>11</sup>. Sin embargo, el escaso número de linfocitos γδ+ en algunos pacientes dificultaba la visualización de estas células, lo que situó a las células CD8+ como las más adecuadas para su empleo en diagnóstico. Tras estos resultados, decidimos ampliar el número de individuos analizados de cara a conocer la validez de la prueba. Nos interesaba también conocer su utilidad en el caso de grupos minoritarios pero de gran impacto en la práctica clínica, como los constituidos por pacientes seronegativos y por pacientes que mostraban Marsh 1 en la biopsia de diagnóstico inicial en dieta con gluten. En colaboración con el grupo dirigido por el Dr. Fernández-Bañares (Hospital Mutua Terrassa), estudiamos 22 pacientes con EC y 48 controles sin EC adicionales. Observamos un 95% de especificidad y un 97% de sensibilidad para el diagnóstico de EC seropositiva. Además, la intensidad de respuesta era mayor en los pacientes que debutaban con atrofia en comparación con aquellos que solo mostraban Marsh 1. En cuanto a los pacientes seronegativos, no observamos la movilización de linfocitos en el grupo con Marsh 1 inicial, pero sí en 2 de los tres estudiados que debutaron con atrofia<sup>12</sup>. El bajo número de pacientes seronegativos con atrofia requiere realizar nuevos estudios.

La prueba mencionada resulta de gran interés para el estudio de diversas situaciones que se observan en práctica clínica: individuos que han comenzado una dieta sin gluten sin un estudio previo completo de despistaje de EC, pacientes seronegativos con atrofia duodenal, pacientes seropositivos con biopsia normal, pacientes con atrofia y genética HLA no compatible...

De este modo, la determinación de linfocitos CD8 activados dirigidos hacia el epitelio intestinal (CD8+ CD103+ β7hi CD38+) asociados a una corta provocación con gluten se presenta como una alternativa diagnóstica para individuos que ya han iniciado una dieta sin gluten ya sea por propia iniciativa o tras un diagnóstico complejo. Supone una prueba de provocación estandarizada (10 g de gluten diarios durante 3 días, con análisis de muestras de sangre periférica de manera basal y 6 días tras comenzar la provocación), sencilla, de bajo coste y de fácil implementación en práctica clínica. Es además una prueba altamente reproducible, tanto en su análisis en fresco como tras 24 horas de la recogida de muestras, lo que permite el envío entre centros y abre la posibilidad de crear centros de referencia para su análisis.

## Bibliografía

1. Downey LR, Houten S, Murch D, Longson G. Guideline Development, 2015 Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h4513.
2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, *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.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:141-56.
4. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med*. 2000;6:337-42.
5. Anderson RP, van Heel DA, Tye-Din JA, Barnardo M, Salio M, *et al.* T cells in peripheral blood after gluten challenge in coeliac disease. *Gut*. 2005;54:1217-23.
6. Rakki M, Fallang LE, Brottveit M, Bergseng E, Quarsten H, *et al.* Tetramer visualization of gut-homing gluten-specific T cells in the peripheral blood of celiac disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:2831-6.
7. Bodd M, Rakki M, Bergseng E, Jahnsen J, Lundin KE, *et al.* Direct cloning and tetramer staining to measure the frequency of intestinal gluten-reactive T cells in celiac disease. *Eur J Immunol*. 2013;43:2605-12.
8. Han A, Newell EW, Glanville J, Fernandez-Becker N, Khosla C, *et al.* Dietary gluten triggers concomitant activation of CD4+ and CD8+ alphabeta T cells and gammadelta T cells in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:13073-8.
9. Ontiveros N, Tye-Din JA, Hardy MY, Anderson RP. Ex-vivo whole blood secretion of interferon (IFN)-gamma and IFN-gamma-inducible protein-10 measured by enzyme-linked immunosorbent assay are as sensitive as IFN-gamma enzyme-linked immunospot for the detection of gluten-reactive T cells in human leucocyte antigen (HLA)-DQ2.5(+) -associated coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 2014;175:305-15.
10. Leonard MM, Silvester JA, Loeffler D, Fasano A, Kelly CP, *et al.* Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. *Gastroenterology*. 2021;160:720-33.e728.
11. López-Palacios N, Pascual V, Castaño M, Bodas A, Fernandez-Prieto M, *et al.* Evaluation of T cells in blood after a short gluten challenge for coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2018;50:1183-8.
12. Fernández-Banares F, Lopez-Palacios N, Corzo M, Arau B, Rubio M, *et al.* Activated gut-homing CD8(+) T cells for coeliac disease diagnosis on a gluten-free diet. *BMC Med*. 2021;19:237.

## ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA EN 2022

Javier Molina-Infante

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres, Cáceres. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

La sensibilidad al trigo no celíaca es una entidad clínica emergente que parece afectar hasta al 10% de población adulta en países occidentales, definida por la existencia de síntomas gastrointestinales y extraintestinales que mejoran de manera evidente con una dieta sin gluten, habiendo sido previamente descartada la enfermedad celíaca y la alergia al trigo<sup>1,2</sup>.

Desde un punto de vista fisiopatológico, parece tratarse de una patología multifactorial con evidente solapamiento con el síndrome del intestino irritable. No se conoce con certeza qué componentes del trigo son responsables únicos. La fisiopatología incluye la alteración de la inmunidad innata y de la permeabilidad intestinal, así como los efectos luminales derivados de hidratos de carbono no absorbibles<sup>3</sup>.

Dada la ausencia de biomarcadores fehacientes, el diagnóstico todavía se basa a día de hoy en criterios clínicos tras excluir la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. Los protocolos propuestos por los expertos de Salerno en 2015, consistentes en la realización

de provocaciones con gluten, aleatorizadas, doble-ciego y controladas con placebo, son inviables en la práctica clínica habitual. Múltiples estudios basados en este estándar oro diagnóstico han evidenciado dos datos fundamentales: 1) el gluten es responsable de esta entidad en menos del 30% de los casos, y 2) existe un notable efecto placebo con las reintroducciones del placebo<sup>4,5</sup>. Recientemente, se han descrito como potenciales herramientas diagnósticas la zonulina sérica<sup>6</sup> (como marcador de alteración de la permeabilidad intestinal) y las alteraciones ultraestructurales duodenales detectables de manera inmediata con microscopía confocal endoscópica<sup>7</sup> (como marcador de activación del sistema inmune). Los estudios de validación externos de ambos marcadores no pudieron replicar el mismo éxito para distinguir la sensibilidad al trigo de otros subgrupos de pacientes<sup>8,9</sup>. La existencia de alteraciones histológicas mínimas en estos pacientes (incremento moderado de linfocitos intraepiteliales de distribución atípica, cambios en la longitud de las vellosidades o en la distancia intervellositaria) ha generado interés en los últimos tiempos<sup>10-12</sup>, pero su capacidad diagnóstica diferenciadora está aún por demostrar.

## Bibliografía

1. Aziz I. The Global Phenomenon of Self-Reported Wheat Sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:945-8.
2. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7:4966-77.
3. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction?. *Gut*. 2016;65:169-78.
4. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:339-48.
5. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, Catassi G, Verma AK, Gatti S, et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2017;8:621.
6. Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, Di Sabatino A, Giuffrida P, Corazza GR, et al. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut*. 2020;69:1966-74.
7. Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mössinger M, Ruchay Z, Röcken C, Milla PJ, et al. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology*. 2019;157:109-18.e5.
8. Talley NJ, Holtmann GJ, Jones M, Koloski NA, Walker MM, Burns G, et al. Zonulin in serum as a biomarker fails to identify the IBS, functional dyspepsia and non-coeliac wheat sensitivity. *Gut*. 2020;69:1-3.
9. Bojarski C, Tangermann P, Barmeyer C, Buchkremer J, Kiesslich R, Ellrichmann M, et al. Prospective, double-blind diagnostic multicentre study of confocal laser endomicroscopy for wheat sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2022;71:1567-76.
10. Miglietta S, Borghini R, Relucenti M, Sorrentino V, Chen R, Li X, et al. New Insights into Intestinal Permeability in Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders: Histological and Ultrastructural Findings of Duodenal Biopsies. *Cells*. 2021;10:2593.
11. Kirmizi A, Salman FG, Savas B, Kalkan C, Soykan I, Ensari A. Histopathology of non-coeliac gluten sensitivity. *Virchows Arch*. 2022;480:315-22.
12. Rostami K, Ensari A, Marsh MN, Srivastava A, Villanacci V, Carroccio A, et al. Gluten Induces Subtle Histological Changes in Duodenal Mucosa of Patients with Non-Coeliac Gluten Sensitivity: A Multicentre Study. *Nutrients*. 2022;14:2487.

## DIAGNÓSTICO SIN BIOPSIA EN ADULTOS: PROS Y CONTRAS

Maria Esteve<sup>a,b</sup>, Fernando Fernández-Bañares<sup>a,b</sup>, Concepción Núñez<sup>c</sup> y Marta Molero-Luis<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>c</sup>Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España.

<sup>d</sup>Laboratorio de Gastroenterología y Elementos traza. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

## Introducción

En el año 2012, se estableció el diagnóstico de enfermedad celíaca (EC) sin biopsia en el paciente pediátrico bajo las normas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)<sup>1</sup> con el fin de evitar biopsias intestinales en aquellos niños y adolescentes que cumplían una serie de requisitos: título de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular de tipo IgA (AcTGt-IgA) al menos 10 veces el límite superior de la normalidad (10xLSN), un resultado positivo de los anticuerpos antiendomisio analizados en una segunda muestra, sintomatología asociada a la EC y genética HLA de riesgo (HLA-DQ2/DQ8). Estos criterios se modificaron en 2020, omitiendo la necesidad de la sintomatología del paciente pediátrico y el estudio de la genética HLA de riesgo como requisitos obligatorios<sup>2</sup>. Desde entonces, y en especial en los últimos años, existe cierta incertidumbre sobre si esta estrategia será posible en la población adulta, también en casos específicos, ya que los AcTGt-IgA muestran un elevado valor predictivo positivo (VPP) y, en ocasiones, hay discrepancias con los resultados de anatomía patológica, que pueden ser causadas por la elevada variabilidad interobservador y porque las lesiones pueden ser parcheadas<sup>3</sup>. Sin embargo, en la población adulta, la mayor parte de guías clínicas no aceptan el diagnóstico sin biopsia por varias razones. Por una parte, por la falta de estudios multicéntricos en grandes cohortes de pacientes y sobre todo en poblaciones de baja prevalencia. Un estudio multicéntrico recientemente publicado, liderado por el grupo de Sheffield, ha aportado evidencias de que este abordaje diagnóstico puede realizarse también en la edad adulta<sup>4</sup>. Los pros y contras desde un punto de vista estrictamente de laboratorio se abordan con más detalle a continuación y son esencialmente los mismos que en la población pediátrica. Sin embargo, hay otras particularidades clínicas que hacen recomendable disponer de una biopsia basal en la edad adulta. Se sabe que más del 50% de adultos con diagnóstico después de los 30 años mantienen una atrofia persistente con o sin síntomas a pesar de una buena adherencia a la dieta sin gluten (DSG)<sup>5</sup>. En cambio, en la edad pediátrica la curación mucosa se alcanza en la inmensa mayoría de pacientes y de una forma más rápida. Por otra parte, una pequeña proporción de pacientes desarrollaron una enfermedad celíaca refractaria (de tipo I o más raramente de tipo 2). Todas estas formas de resistencia a la curación mucosa, con o sin persistencia de síntomas, se conocen con el nombre de EC no respondedora. Y en esta situación, que no es infrecuente en la edad adulta, no disponer de una biopsia basal, añade incertidumbre a la situación clínica de cada paciente y dificulta el diagnóstico y el manejo.

## Pros y contras del uso de la serología como gold standard del diagnóstico

La elevada sensibilidad que muestran los AcTGt-IgA los hacen ser el marcador de primera línea indispensable para el diagnóstico de EC, juntamente con otros factores<sup>6</sup>. Sin embargo, la ausencia de un patrón universal de la transglutaminasa ha obligado a que los fabricantes de reactivos para AcTGt-IgA establezcan sus propios calibradores de transglutaminasa, de manera que cada uno de ellos define sus propios valores de referencia y unidades arbitrarias. Actualmente la oferta de test comerciales para AcTGt-IgA es muy amplia y variada, diferenciándose por el tipo de antígeno (transglutammina humana purificada o recombinante, etc.), el número de calibradores, la metodología y la cuantificación de la respuesta (inmu-

nofluorescencia indirecta (IFI), enzimainmunoensayo (ELISA), fluoroenzimoinmunoensayo (FEIA), quimioluminiscencia (CLIA)<sup>7</sup>. En la tabla se resumen las características de algunos kits de AcTGt-IgA disponibles actualmente. Los kits de nueva generación ofrecen un sistema de amplificación de la señal, permitiendo cuantificar anticuerpo hasta las 6.000 U/L en comparación con otros test que llegan a las 128 U/L. Esta y otras diferencias hacen recomendable utilizar siempre el mismo kit para el seguimiento de los pacientes, ya que los resultados de AcTGt-IgA obtenidos con distintos test no son comparables. En un estudio analizando 90 muestras serológicas de pacientes con EC activa mediante 7 test de AcTGt-IgA se observó una buena correlación entre ellos. No obstante, aunque todas las rectas de regresión pasaban por el cero, todas tenían una pendiente muy distinta, haciendo que una misma muestra tuviera resultados muy dispares en función de la técnica utilizada. El trabajo concluía la poca armonización de resultados debida a la ausencia de un calibrador universal<sup>8</sup>.

Desde la aparición de los criterios ESPGHAN se han publicado numerosos trabajos evaluando su utilidad, tanto en población infantil<sup>7</sup> como en la adulta<sup>3,10-13</sup>, y aunque muchos apoyan que el criterio de 10xLSN es una buena herramienta<sup>9,10,13</sup>, también se cuestionan sus limitaciones, como que el uso de un mismo umbral (10xLSN) para todos los kits de AcTGt-IgA puede resultar en un distinto manejo para un mismo paciente<sup>14</sup>.

En el estudio PROCEDE, donde se comparan hasta 10 test de AcTGt-IgA distintos realizados en 32 laboratorios diferentes se observa una tasa muy baja de resultados falsos positivos. Los resultados apoyan la robustez de los criterios ESPGHAN, pero desaconsejan firmemente bajar este umbral debido a la elevada inter- e intravariabilidad entre los test y los laboratorios<sup>11</sup>. Beltran *et al.* destacan la existencia de esta variabilidad cuando estudian la diferencia en los resultados del control externo de calidad. Este control externo indica la determinación del desempeño de cada laboratorio mediante la comparación con otros laboratorios<sup>15</sup> y permite medir el error total de un mensurando, así como la medida del error sistemático (o sesgo) cuando se dispone de muchos resultados. Para los AcTGt-IgA existe el control externo de calidad UK-NEQAS, en el que participan aproximadamente 500 laboratorios de todo el mundo. Observando los resultados de una misma muestra se puede comprobar la gran dispersión de resultados entre laboratorios que utilizan distintos ensayos, pero también entre aquellos que utilizan la misma metodología debido, una vez más, a la falta de un material de referencia certificado<sup>11,14</sup>.

En 2021, Penny *et al.* demostraron la elevada exactitud del uso del umbral de 10xLSN en tres cohortes de pacientes celíacos adultos<sup>4</sup>. El objetivo fue determinar el VPP y el rendimiento diagnóstico de este umbral en un total de 1.417 pacientes distribuidos en tres cohortes distintas. Una cohorte de nuevo debut ( $n = 740$ ) de EC

registrados en el hospital Royal Hallamshire del Reino Unido durante 11 años, un segundo grupo de pacientes con molestias gastrointestinales y otras dolencias más generales ( $n = 778$ ) -excluyendo aquellos que presentaban EC-, y una tercera cohorte ( $n = 145$ ) con pacientes con EC *de novo* procedentes de otros países. Del total de pacientes, el 30% mostró niveles de AcTGt-IgA superiores a 10xLSN, de los cuales el 98% tuvo una alteración en la biopsia clasificada como Marsh 3, siendo diagnosticados de EC. En la cohorte 1 pudieron calcular un VPP del 100% (con el kit ELIA Celikey) utilizando el umbral 10xLSN, acorde con otros estudios realizados previamente<sup>3,10-12</sup>. Indicaron la limitación de que esa cohorte mostraba una elevada prevalencia de la enfermedad y que por lo tanto la probabilidad de tener un verdadero positivo era más elevada. Por esto seleccionaron la cohorte 2, donde calcularon una prevalencia de EC del 3,2%. En esta cohorte, con el umbral propuesto por la ESPGHAN obtuvieron un VPP del 100%, demostrando que la estrategia de 10xLSN para predecir la alteración Marsh 3 podía utilizarse en cohortes de población adulta con distinto riesgo de EC. No obstante, destacaron que aunque apoyasen la posibilidad de evitar la biopsia, el paciente debía derivarse al gastroenterólogo para que le pautase el tratamiento y pudiera seguir su enfermedad. En la tercera cohorte el VPP disminuyó a un 95,2%, poniendo en evidencia la influencia de utilizar distintos kits en la detección de los anticuerpos. Este cambio del VPP conllevaría a un falso diagnóstico de EC en 1 de cada 20 pacientes. Finalmente recomendaron la validación de un umbral específico para cada kit debido a la ausencia de un calibrador universal de la transglutaminasa.

#### Proyecto multicéntrico

En el contexto de la inexistencia de un calibrador universal, de la gran cantidad de test comerciales disponibles y a la posibilidad, en breve, de que se establezca el diagnóstico sin biopsia en el paciente adulto, nos planteamos llevar a cabo un estudio con el objetivo de validar el *cut-off* de 10xLSN en distintos kits de AcTGt-IgA y definir, en caso de que sea necesario, un umbral específico para cada kit. Queremos analizar aquellos kits más comunes en nuestra área, considerando que las tecnologías automatizadas son las más habituales, como los kits de cuantificación por CLIA y FEIA.

#### Material y métodos

Estudio prospectivo multicéntrico que incluirá la selección de pacientes (adultos y pediátricos) de nuevo debut de EC durante todo el año 2023, de los cuales se recogerá suero para determinar los AcTGt-IgA por la metodología local y por aquellos kits más habituales en nuestro país, como EliA Celikey IgA, QUANTA Flash tTG IgA o QUANTA lite tTG IgA ELISA (por determinar específicamente cuáles serán).

**Tabla.** Características de los kits de anti-transglutaminasa tisular (tTG) comerciales de uso más extendido

Casa comercial	Nombre del kit	Equipo análisis	Metodología	Nº calibradores	Rango de medida
Thermofisher	EliA Celikey IgA	Phadia 250 ImmunoCAP	Fluoroenzimainmunoensayo	6	0-80 U/L
Inova Diagnostics/ Werfen	Inova Quanta Flash t-TG IgA	BIO-FLASH	Quimioluminiscencia	2	1,9-4965,5 CU
Bio-Rad	Luminex Tech-Biorad Bioplex 2200	Bioplex 2200	Partículas magnéticas con emisión de fluorescencia	6	0,5-250 U/mL
Menarini Diagnostics	Zenit RA t-TG IgA	Analizador automático ZENIT RA	Quimioluminiscencia	2	0-200 U/mL
DiaSorin	LIAISON® tTG IgA	Liaison	Quimioluminiscencia	2	0,2-800 U/mL
Inova Diagnostics/ Werfen	Inova Quanta Lite tTG IgA	ELISA	ELISA	5	0-100 U/mL

Criterios de inclusión: todos los pacientes de nuevo debut de EC con dieta con gluten procedentes de aquellos hospitales que acepten unirse al estudio y firmen el consentimiento informado (o sus progenitores/representante legal en caso de menores de edad).

Criterios de exclusión: pacientes ya diagnosticados de EC, pacientes que rechacen la biopsia duodenal, inmunodeficiencias...

Cada centro participante analizará los AcTGt-IgA por su metodología disponible, juntamente con la IgA total y los anticuerpos anti-endomisio. Además, conservará suero (a -80 °C) para enviar al centro/centros de referencia (por determinar) para cuantificar los AcTGt-IgA con las distintas metodologías. El suero remanente será almacenado a -80 °C en los centros de referencia por si resulta necesario incluir nuevos kits durante (o después) el año del estudio. Asimismo, también se recogerá de cada paciente, la historia médica, familiar y dietética, la sintomatología clínica, el genotípido HLA-DQ, el resultado histopatológico de la biopsia (criterios Marsh-Oberhuber) y el linfograma intraepitelial determinado mediante citometría de flujo (si está disponible).

## Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninkx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
3. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Moreno ML, Costa F, Longarini G, et al. Should ESPGHAN guidelines for serologic diagnosis of celiac disease be used in adults? A prospective analysis in an adult patient cohort with high pretest probability. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(10):1504-5.
4. Penny HA, Raju SA, Lau MS, Marks LJ, Baggus EM, Bai JC, et al. Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts. *Gut.* 2021;70(5):876-83.
5. Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, Comino I, Ballester-Clau R, Ferrer C, et al. Persistent villous atrophy in de novo adult patients with celiac disease and strict control of gluten-free diet adherence: a multicenter prospective study (CADER Study). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):1036-43.
6. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018; 391(10115):70-81.
7. Farré C. Utilidad de la serología en el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca.* Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 151-70.
8. Farré C, Salgado M, Molero M, Battlòri M, Sánchez C, Bertrán J, et al. Transferibilidad de resultados de autoanticuerpos de clase IgA entre distintos reactivos comerciales. Necesidad de un patrón universal de calibración. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; Especial Congreso 2 (39):41.
9. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al.; ProCeDE study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017;153(4):924-35.
10. Zanini B, Magni A, Caselani F, Lanzarotto F, Carabellese N, Villanacci V, et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2012;44(4):280-5.
11. Beltran L, Koenig M, Egner W, Howard M, Butt A, Austin MR, et al. High-titre circulating tissue transglutaminase-2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits must be locally validated. *Clin Exp Immunol.* 2014;176:190-8.
12. Tortora R, Imperatore N, Capone P, De Palma GD, De Stefano G, Gerbino N, et al. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40: 1223-9.
13. Previtali G, Licini L, D'Antiga L, Marseglia A, Ravasio R, Nembrini F, et al. Celiac disease diagnosis without biopsy: is a 10× ULN Antitransglutaminase result suitable for a chemiluminescence method? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:645-50.
14. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:733-5.
15. Prada E, Blázquez R, Gutiérrez-Bassina G, Moranchoa J, Jou JM, Ramón F, et al. Internal quality control vs external quality control. *Revista del Laboratorio Clínico.* 2016;2(9):54-9.

## TALLERES

### Taller HLA: informe genético

#### ¿QUÉ DEBE INCLUIR EL INFORME GENÉTICO HLA? REDACCIÓN E INTERPRETACIÓN

José Antonio Garrote

*Laboratorio de Genética Molecular, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.*

#### Introducción

La predisposición genética a presentar enfermedad celíaca (EC) es el resultado de una predisposición colectiva de varios genes polimórficos, en la región HLA y fuera de ella, siendo los genes que asientan en la región HLA de clase II (CELIAC1) los que confieren hasta un 40% del riesgo total, y está demostrado el papel patogénico de determinados productos génicos de la región HLA-DQ, en concreto los codificados por los alelos *HLA-DQA1\*05*, *DQA1\*03*, *HLA-DQB1\*02* y *DQB1\*03:02*. Es por tanto el estudio de los genes *HLA-DQA1* y *DQB1* lo que en este momento presenta valor clínico. Como el resto de los estudios de HLA asociados a enfermedad, requieren un conocimiento definido de su valor clínico, y de las indicaciones de uso, y sus limitaciones. La principal limitación de todos estos estudios es que se están determinando variantes de la normalidad (alelos de genes polimórficos), y que su presencia no implica la enfermedad sino una susceptibilidad que es cuantificada en forma de un Riesgo Relativo, y que su interpretación clínica está definida por la indicación de uso.

#### Uso clínico de los marcadores de riesgo de EC

##### Nomenclatura y conceptos básicos<sup>1</sup>

La prueba de laboratorio clínico de marcadores genéticos de la EC se basa la determinación de los alelos del HLA-DQ definidos como de riesgo: *HLA-DQA1\*05* y *HLA-DQB1\*02* (DQ2.5) y *HLA-DQA1\*03* y *HLA-DQB1\*03:02* (DQ8). Sin embargo, la nomenclatura del HLA es farragosa y en algunos casos confusa, puesto que se suelen mezclar las notaciones genéticas con las serológicas:

1. La nomenclatura genética se basa expresión del nombre del gen (-DQA1, p.e), y la definición del alelo en forma de dígitos separados del nombre del gen por un asterisco (-DQA1\*03:02). El número de dígitos en grupos de dos, implica una mayor sensibilidad de la técnica para distinguir variantes alélicas.
2. Las nomenclaturas serológicas hacen referencia a proteínas, es decir, a productos génicos, pero en ocasiones se usan también para definir haplotipos (alelos de distintos genes contiguos que se heredan en bloque): p.e. DQ2.5, que puede hacer referencia al heterodímero (proteína) codificado por los alelos *HLA-DQA1\*05* y *HLA-DQB1\*02*, o al haplotipo de esos mismos alelos presentes en configuración cis, es decir, en el mismo cromosoma. Por lo tanto, cuando se use esta nomenclatura, es conveniente definir cómo se usa.

### Indicaciones

Los marcadores de riesgo genético de la EC tienen alto valor predictivo negativo: descartan la enfermedad, pero no la diagnostican.

Las principales indicaciones para su determinación son<sup>2,3</sup>:

- Hallazgos histológicos o serológicos dudosos.
- "EC latente": Ema/tTG+ con biopsia normal.
- DSG sin biopsia previa.
- Exclusión de EC: Síntomas con biopsia y serología normales.
- Seleccionar individuos de "alto riesgo" entre familiares o enfermedades asociadas.

El estudio genético de la EC ya no es criterio obligado para excluir la biopsia intestinal en el diagnóstico de la EC en Pediatría<sup>4</sup>, pero sigue estando recogido en el método "4 de 5" en el diagnóstico de la EC del adulto<sup>5</sup>.

El uso fuera de estas indicaciones puede hacer perder gran parte su valor clínico. El resultado debe ser interpretado en el contexto de su utilización (indicación).

Por otra parte, la determinación del genotipo DQA1 y DQB1 permite definir unos riesgos atribuidos a cada genotipo, que, junto con la indicación clínica y el grado de certeza de la sospecha diagnóstica, permiten avanzar en el proceso diagnóstico.

Recomendaciones para el informe clínico<sup>6</sup>:

### Información necesaria

1. Indicar si el individuo presenta el heterodímero HLA-DQ2, en referencia a DQ2.5 (presencia de los alelos *HLA-DQA1\*05* y *HLA-DQB1\*02*), y/o HLA-DQ8 (presencia de los alelos *HLA-DQA1\*03* y *HLA-DQB1\*03:02*).
2. En caso de que el individuo no presente HLA-DQ2 (DQ2.5) ni HLA-DQ8, se debe indicar si presenta alguno de los alelos que codifican DQ2.5: *HLA-DQA1\*05* o *HLA-DQB1\*02*.
3. Añadir la interpretación de los datos genéticos, indicando si la genética observada es compatible o no con el desarrollo de EC. Como genética compatible se debe considerar: presencia de los heterodímeros HLA-DQ2 (DQ2.5) y/o HLA-DQ8; y presencia únicamente del alelo *HLA-DQA1\*05* o *HLA-DQB1\*02*. Hay que resaltar que el elevado valor predictivo negativo del estudio genético existe cuando se excluye la presencia del haplotipo DQ8 y de ambos alelos de riesgo de DQ2.

### Información aconsejable

1. Indicar la carga genética (una o dos copias) del alelo *HLA-DQB1\*02* y del haplotipo DQ8.
2. Indicar el genotipado completo de los loci *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, es decir, los dos alelos concretos presentes en cada gen.

### Información opcional

1. Informar el riesgo atribuido al genotipo del paciente.

El riesgo atribuido a cada genotipo debería ser calculado para cada población. En general hay consenso en la atribución de riesgos para los genotipos más comunes, pero los riesgos atribuidos a genotipos menos frecuentes pueden variar entre las distintas poblaciones.

### Técnicas de determinación

En términos generales, las técnicas de estudio marcadores de susceptibilidad genética a la EC actualmente están basadas en técnicas moleculares, mayoritariamente por técnicas de PCR-SSP (*primers* específicos de alelo) o PCR-SSO (hibridación con sondas específicas de alelo). El uso de técnicas de secuenciación (SBT) es minoritaria en la actividad asistencial. La principal diferencia entre estas técnicas suele ser la sensibilidad (capacidad de discriminar entre alelos relacionados o subalelos): el SSO suele ser más sensible que el SSP. Para los alelos de riesgo de EC, solo sería necesaria una sensibilidad media-alta (4 dígitos) para discriminar el alelo específico del DQ8 (*DQB1\*03:02*) del resto de la familia alélica *DQB1\*03* (DQ7 y DQ9)<sup>7</sup>.

Por otra parte, se puede realizar el tipaje completo del *HLA-DQA1* y *DQB1*, lo que permite definir genotipos y por tanto hacer una atribución de riesgos completa (cuantitativa), o bien realizar el estudio cualitativo exclusivo de los alelos de riesgo (presencia/ausencia), lo que solo permite clasificar el resultado como compatible o no con la EC. Algunos protocolos específicos de alelo, informan también de la dosis (homocigosis o heterocigosis) de los alelos *DQB1\*02* y *DQB1\*03:02*, permitiendo una clasificación parcial o cualitativa de riesgo.

### Bibliografía

1. Anthony Nolan Research Institute. Nomenclature for Factors of the HLA System [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 20]. Available from: <http://hlaalleles.org/nomenclature/naming.html>
2. Arranz E, Garrote JA. Genética y Estrategias de Inmunomodulación: Nuevas estrategias terapéuticas. En: Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Madrid: ICM; 2008. p. 123-34.
3. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018. p. 145.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninkx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
5. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123(8):691-3.
6. Núñez C, Garrote JA, Arranz E, Bilbao JR, Fernández Bañares F, Jiménez J, et al. Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(7):458-61.
7. Dunckley H. HLA typing by SSO and SSP methods. In: Immunogenetics Methods in molecular biology. Clifton, N.J.: Humana Press; 2012. p. 9-26. (Springer Protocols; vol. 882).

## Taller Linfograma intraepitelial

### LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL: PUESTA A PUNTO, INTERPRETACIÓN E INFORME

María Corzo<sup>1</sup>, Roberto Pariente<sup>2</sup> y Garbiñe Roy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

<sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

### Introducción

El diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) puede resultar complejo en ciertos casos como EC seronegativa, EC con lesiones histológicas leves, EC potencial o pacientes que mantienen una dieta sin gluten (DSG). El linfograma intraepitelial utiliza la técnica de la citometría de flujo para determinar el porcentaje de linfocitos TCRgd+ y CD3- en el epitelio intestinal. Un incremento en la población TCRgd+ y una disminución en la CD3- se denomina linfograma celíaco y está presente en la mayoría de pacientes con EC, incluyendo aquellos casos de difícil clasificación. Por tanto, la determinación mediante citometría de flujo del linfograma intraepitelial se considera un método diagnóstico eficaz y de fácil implementación en práctica clínica al ser una técnica simple, rápida y altamente reproducible. En el año 2018, el "Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca" publicado en nuestro país, recomendó esta metodología para favorecer el diagnóstico de EC, pero todavía son muchos los hospitales que no lo han incluido en su práctica clínica.

## Metodología

En este taller se mostrará cómo llevar a cabo el procesamiento de una biopsia duodenal detallando todo el protocolo a seguir desde la liberación de los linfocitos intraepiteliales, la tinción con los anticuerpos monoclonales que permitan identificar las poblaciones celulares de interés y la adquisición de la muestra en el citómetro de flujo, hasta el análisis de los resultados obtenidos mediante distintos softwares. Se presentarán también diferentes casos representativos de distintas formas de presentación de la EC para mostrar cómo interpretarlos de manera correcta.

## Conclusiones

El análisis del linfograma intraepitelial mediante citometría de flujo resulta una herramienta que añade especificidad al diagnóstico de la EC, resultando de especial interés en casos complejos. Presenta además una metodología muy sencilla y reproducible, fácilmente aplicable a la práctica clínica tras recibir un protocolo adecuado y seguir una serie de consejos prácticos.

## Bibliografía

- Eiras P, Roldan E, Camarero C, Olivares F, Bootello A, Roy G. Flow cytometry description of a novel CD3-/CD7+ intraepithelial lymphocyte subset in human duodenal biopsies: potential diagnostic value in coeliac disease. *Cytometry*. 1998;34(2):95-102.
- Camarero C, Eiras P, Asensio A, Leon F, Olivares F, Escobar H, et al. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3-/CD7+ and T cell receptor gammadelta subsets studied by flow cytometry. *Acta Paediatr*. 2000;89(3):285-90.
- Leon F, Roldan E, Sanchez L, Camarero C, Bootello A, Roy G. Human small-intestinal epithelium contains functional natural killer lymphocytes. *Gastroenterology*. 2003;125(2):345-56.
- Camarero C, Leon F, Sanchez L, Asensio A, Roy G. Age-related variation of intraepithelial lymphocytes subsets in normal human duodenal mucosa. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(3):685-91.
- Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods*. 2011;363(2):177-86.
- Fernández-Bañares F, Carrasco A, García-Puig R, Rosinach M, González C, Alsina M, et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS one*. 2014;9(7):e101249.
- Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). 2018.
- Fernández-Bañares F, Carrasco A, Martín 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).
- Fernández-Bañares F, Crespo L, Nunez C, Lopez-Palacios N, Tristan E, Vivas S, et al. Gamma delta(+) intraepithelial lymphocytes and coeliac lymphogram in a diagnostic approach to coeliac disease in patients with seronegative villous atrophy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(7):699-705.
- 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.

## Taller de Anatomía Patológica

### ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA BIOPSIA DUODENAL, ¿QUÉ PUEDE APORTAR EL PATÓLOGO?

Isabel Casado-Fariñas

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## Introducción

Las alteraciones histológicas descritas en la enfermedad celíaca no son específicas de la misma. El informe de la biopsia duodenal es descriptivo y debe incluir el estudio de linfocitosis intraepitelial y de atrofia vellositaria. Es recomendable el uso de sistemas de clasificación. Por otra parte, es importante buscar claves diagnósticas que permitan descartar otros diagnósticos.

## Metodología

En este taller se presentarán diferentes casos clínicos con biopsia duodenal, estudiados en nuestro Servicio, tanto de enfermedad celíaca como de otras enfermedades simuladoras, haciéndose hincapié en las características a evaluar por el patólogo. También se presentarán casos con seguimiento en nuestro Hospital (tras tratamiento, casos refractarios y complicaciones).

## Conclusiones

La biopsia duodenal es una herramienta útil en el estudio de la enfermedad celíaca.

El patólogo establecerá un diagnóstico descriptivo, apoyando enfermedad celíaca u otras patologías y gradando la lesión histológica.

## Taller Correcto seguimiento de una dieta sin gluten

### DIETA SIN GLUTEN: CORRECTA ADHERENCIA Y MONITORIZACIÓN

Edurne Simón<sup>a</sup> y Marta Molero-Luis<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria-Gasteiz, España

<sup>b</sup>Laboratorio de Gastroenterología y Elementos traza, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

## Introducción

A día de hoy, el único tratamiento efectivo de la enfermedad celíaca es el seguimiento estricto de una dieta libre de gluten (DLG). Conseguir una adecuada adherencia a una DLG segura y equilibrada es necesario para evitar comorbilidades derivadas de carencias nutricionales o de la subsistencia de síntomas, entre otros<sup>1,2</sup>. Además, dicha falta de mejoría sintomática con una DLG suele relacionarse con un bajo o irregular cumplimiento dietético o, incluso, con un consumo continuo de gluten derivado de transgresiones o ingestas accidentales de esta proteína<sup>3,4</sup>.

La evaluación de la adherencia a la DLG puede ser llevada a cabo bien por personal no especializado, como son los propios pacientes o sus familiares cercanos o bien por profesionales sanitarios como gastroenterólogos/as, dietistas-nutricionistas, médicos de familia o personal de laboratorio<sup>5</sup>. En la primera situación, la valoración suele ser más subjetiva que en el caso de personal especializado.

Este cumplimiento de la DLG se puede monitorizar utilizando distintos métodos descritos como son la evaluación clínica de síntomas o endoscopias duodenales con biopsias u otros como el control periódico de distintos anticuerpos séricos. Actualmente, dos de las metodologías más frecuentes que pueden utilizarse para la autoevaluación o en las consultas con profesionales sanitarios, son 1) la evaluación de las ingestas y los hábitos dietéticos así como la calidad de vida a través de cuestionarios específicos y/o encuestas estructuradas y 2) la determinación de péptidos inmunogénicos del gluten en heces y/o en orina<sup>5</sup>.

## Evaluación de la ingesta y los hábitos dietéticos y de la calidad de vida

Para recoger esta información se emplean diversos cuestionarios, algunos destinados a revisar los hábitos alimentarios y riesgos de contaminación cruzada (recordatorios de 24 h, cuestionarios de ingredientes alimentarios y frecuencias de consumo, etc.) mientras que otros cuestionarios validados están orientados a evaluar los conocimientos acerca de los alimentos permitidos o no en una DLG (Gluten-Free Diet Knowledge Scale (GFD-KS), Gluten-Free Eating Assessment Tool, GF-EAT), la adherencia subjetiva (CDAT (Celiac Dietary Adherence Test, test de Biagi) así como su percepción de calidad de vida, entre otros<sup>6-12</sup>. En muchos casos, las respuestas se contestan mediante una escala tipo Likert.

En general los cuestionarios son de fácil uso y se pueden emplear para la autoevaluación así como en entrevistas con personal dietista experto y siempre es aconsejable complementar varias encuestas para intentar reducir la subjetividad de cada paciente. De hecho, varios estudios han manifestado discrepancias importantes entre la adherencia autorreferida y la estimada a través de este tipo de encuestas dietéticas. Así, por ejemplo, un estudio encontró que mientras la autoevaluación en relación a la adherencia a la DLG indicó que el 70,1% declaraba estar altamente adherido a la dieta, los cuestionarios realizados y analizados por nutricionistas expertos reportaron datos más bajos, de forma que el grupo de los altamente adheridos era del 44,2% y el 34,4% se podría clasificar como bien adheridos<sup>13</sup>. Otro trabajo posterior confirmó estas discrepancias y, así, mientras que el 96,4% de los pacientes se autodeclaró como alta o estrictamente adherido a la DLG, según los cuestionarios de CDAT y de volumen y tipo de síntomas evaluados por personal especializado, solo el 50,2% cumplía los criterios para esta definición<sup>14</sup>.

A pesar de estas limitaciones, es indudable que la evaluación de la ingesta dietética, a través de los recordatorios de 24 horas o similares, donde se recoja el consumo de alimentos, su cantidad y frecuencia es una metodología necesaria al menos de forma complementaria a otros métodos más objetivos pero que fallan en la identificación del alimento o productos responsables del incumplimiento. Es decir, una vez que la transgresión ha sido confirmada, es imprescindible un estudio dietético exhaustivo que determine el origen de la transgresión detectada.

Por otro lado, la DLG no debe garantizar únicamente la ausencia de gluten, sino que además debe ser nutricionalmente equilibrada. La restricción del grupo de alimento de los cereales con gluten puede llevar al incumplimiento de las recomendaciones de la alimentación saludable y, entre otros, una menor ingesta de hidratos de carbono complejos y de fibra. Además, es importante revisar el consumo de alimentos específicos sin gluten (PSG) (panes, masas, pastas, etc.), cuya formulación y composición nutricional es diferente a sus equivalentes con gluten, hechos que puede agudizar o afectar a este desequilibrio<sup>15</sup>.

El grupo de investigación GLUTEN3S cuenta con un software de uso libre bajo registro con perfil de uso particular o para profesionales que permite una evaluación precisa, ya que cuenta con la base de alimentos publicada por la AESAN, denominada BEDCA, y la composición nutricional de más de 750 PSG (<https://www.ehu.eus/dieta-singluten/>). Además, este software cuenta adicionalmente con otros cuestionarios (de frecuencias de consumo, de síntomas, de consumo de FODMAPs, de adherencia a la dieta y de calidad de vida) que complementan la información recogida para optimizar la evaluación realizada y se consigan datos de adherencia a la DLG más objetivos<sup>16</sup>.

Para obtener resultados fiables es necesario conocer y practicar con las distintas encuestas disponibles y combinar su utilización según las necesidades. Así mismo, será conveniente hacer uso de otras herramientas, como la educación nutricional, que permitan establecer posibles cambios duraderos en la dieta que garanticen la ausencia de transgresiones, tanto voluntarios como accidentales, manteniendo el equilibrio dietético deseable. Estas herramientas

deben adaptarse a los formatos más actuales como pueden ser las píldoras informativas o la realidad virtual para llegar a distintos públicos y colectivos.

## Determinación de péptidos inmunogénicos del gluten en heces y/o en orina

Recientemente se ha identificado un nuevo biomarcador basado en los fragmentos proteicos de gluten resistentes a la digestión intestinal. Son los llamados péptidos inmunogénicos del gluten (Gluten Immunogenic Peptides, GIP) y son los responsables de las reacciones inmunológicas que ocurren en personas celíacas. Dichos péptidos pertenecen a la secuencia de aminoácidos del  $\alpha$ -33 mer, son excretados en heces y su detección e indican que ha habido ingesta de gluten<sup>17</sup>. Del mismo modo, parece ser que parte de los GIP pueden ser absorbidos a nivel intestinal, circular por sangre y excretarse por la orina como tales.

Actualmente su determinación en muestras de orina y heces se utiliza para mejorar el control de la dieta ya que permite detectar y cuantificar si ha habido consumo de gluten de una manera directa, simple y no invasiva<sup>18-22</sup>. La principal ventaja de este marcador es que permite identificar el momento de la ingesta y estimar la cantidad ingerida. Cada vez son más los estudios que evalúan la utilidad de los GIP en la monitorización de la dieta demostrando la gran utilidad en detectar transgresiones dietéticas<sup>12,19-21,23,24</sup>.

## Detección de los GIP

Las pruebas actualmente disponibles en el mercado para la detección de GIP en heces y orina son pruebas rápidas de inmunoensayo de flujo lateral (*lateral flow immunoassay*, LFIA) basadas en los anticuerpos monoclonales A1 y G12, que reaccionan con los GIP, mostrando ambas pruebas una alta sensibilidad diagnóstica (98,5% y 97%, respectivamente) y una especificidad del 100%<sup>19,21</sup>. En el caso de la orina, además de la lectura visual cualitativa de la tira, existe la opción de realizar una lectura semicuantitativa utilizando un lector calibrado. Para los GIP en orina, el límite de cuantificación (LOQ) es de 6,25 ng/mL y el de detección (LOD) de 2,2 ng/mL, el cual corresponde con una ingesta aproximada de 150 mg de gluten diario<sup>22</sup>. El LOD del GIP en heces por LFIA es de 0,15 ug/g. Adicionalmente, existe un ensayo enzimoinmunoensayo (ELISA) tipo sándwich cuantitativo para GIP en heces basado en el anticuerpo G12 que permite aumentar la sensibilidad y especificidad analíticas (LOQ de 0,16 ug/g) y su cuantificación<sup>19,21</sup>.

La interpretación de los resultados obtenidos requiere tener en cuenta que la dinámica de excreción del gluten puede variar en función de la matriz del gluten, la cantidad de comida ingerida o el tránsito intestinal. Asimismo, tanto la cantidad de gluten detectado como el tiempo que tardan en aparecer los GIP, son diferentes en función de si se analizan muestras de heces o de orina. En un trabajo reciente se administra una cantidad controlada de gluten (50 mg y 2 g) en controles sanos y se demuestra que el tiempo de detección de los GIP en heces es de 1-7 días, siendo el pico máximo de excreción de 24 a 48 horas. Con respecto a la orina, el intervalo se sitúa entre 1-24 horas siendo el pico máximo de excreción el de 3-12 horas<sup>25</sup>. Aunque no hay evidencias suficientes para demostrar que el metabolismo del gluten es diferente en la población celíaca, se tiene que tener en cuenta algunos aspectos que si podría afectar como la mayor permeabilidad intestinal, la posibilidad de alteraciones digestivas y diferencias en la microbiota relacionada con la degradación del gluten.

## Número de muestras y tiempo óptimo de recogida

Para aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de ambas pruebas se recomienda recoger al menos dos muestras fecales en una semana, por ejemplo, en lunes y en jueves, para incluir tanto la exposición del fin de semana como entre semana. En el caso de orina, se recomienda recoger 3 muestras de orina en la semana, debido a su más corta dinámica de excreción donde dos de

ellas sean de la primera orina de la mañana y una tercera, a la última del día. Por ejemplo, lunes y sábado la primera orina de la mañana y miércoles, la última del día.

#### Recogida, transporte y conservación de las muestras

Las muestras tanto de orina como de heces se deben recoger en un envase para recogida de muestras estéril y sin ningún aditivo químico o conservante añadido. Para las heces es suficiente una cantidad pequeña equivalente al tamaño de una nuez (1-2 g de heces) y para orina entre 5-10 mL. Tras su recogida, las muestras deben ser transportadas al centro de análisis dentro de las 8 horas siguientes y, si esto no es posible, deben congelarse a -20 °C hasta su envío. Una vez que se descongelen las muestras deben analizarse inmediatamente.

#### Bibliografía

- Kreutz JM, Aiaanse MPM, van der Ploeg, E et al. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease. *Nutrients*. 2020;12(2):500.
- Caio G, Volta U, Sapone A et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1):142.
- Gladyś K, Dardzińska J, Guzek M, et al. Celiac Dietary Adherence Test and Standardized Dietician Evaluation in Assessment of Adherence to a Gluten-Free Diet in Patients with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020;12(8):2300.
- Silvester JA, Comino I, Kelly CP, et al. Most Patients With Celiac Disease on Gluten-free Diets Consume Measurable Amounts of Gluten. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1497-9.
- Rodrigo L, Pérez-Martínez I, Lauret-Braña E, et al. Descriptive Study of the Different Tools Used to Evaluate the Adherence to a Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Nutrients*. 2018;10(11):1777.
- Biagi F, Bianchi PL, Marchese A, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr*. 2012;108(10):1884-8.
- Silvester JA, Weiten D, Graff LA, et al. Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. *Nutrition*. 2016;32(7-8):777-83.
- Silvester JA, Weiten D, Graff LA, et al. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(3):374-82.
- Fueyo-Díaz R, Magallón-Botaya R, Gascón-Santos S, et al. The effect of self-efficacy expectations in the adherence to a gluten free diet in celiac disease. *Psychol Health*. 2019;35(6):1-16.
- Dana ZY, Lena B, Vered R, et al. Factors associated with non adherence to a gluten free diet in adult with celiac disease: A survey assessed by BIAGI score. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(5):762-7.
- Casellas F, Rodrigo L, Molina-Infante J, et al Transcultural adaptation and validation of the Celiac Disease Quality of Life (CD-QOL) survey, a specific questionnaire to measure quality of life in patients with celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:585-93.
- Silvester JA, Comino I, Kelly CP, et al. DOGGIE BAG Study Group. Most Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets Consume Measurable Amounts of Gluten. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1497-9.e1.
- Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that Influence Adherence to a Gluten-Free Diet in Adults with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2007;53(6):1573-81.
- Drahos J, Ren K, Geller MG, et al. Adherence to the gluten-free diet and celiac disease patient outcomes: real world evidences from an international patient registry, Icreceliac. *Gastroenterology*. 2019;156(6), S-914.
- Larretxi L, Churruca I, Navarro V, et al. Micronutrient Analysis of Gluten-Free Products: Their Low Content Is Not Involved in Gluten-Free Diet Imbalance in a Cohort of Celiac Children and Adolescent. *Foods*. 2019;8(8).
- Lasa A, Larretxi I, Simón E, et al. New Software for Gluten-Free Diet Evaluation and Nutritional Education. *Nutrients*. 2019;11(10).
- Biomedal [sede Web]\*. Sevilla; 2019 [acceso septiembre de 2022]. Biomedal iVYDAL- Professional use tests. Disponible en : <https://ivydal.biomedal.com/en/professional-use-tests/#>
- Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):670-7.
- Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Mon-

- itoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1456-65.
- Comino I, Segura V, Ortigosa L, et al. Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1484-92.
- Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-7.
- Syage JA, Kelly CP, Dickason MA, et al. Determination of gluten consumption in celiac disease patients on a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(2):201-7.
- Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, et al. Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484-91.e1.
- Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, et al. CADER study group. Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1036-43.
- Coto L, Sousa C, Cebolla A. Individual variability in patterns and dynamics of fecal gluten immunogenic peptides excretion after low gluten intake. *Eur J Nutr*. 2022;61(4):2033-49.

## Sesión IV - Enfermedad celíaca en la infancia y en la adolescencia

### MESA COLOQUIO: DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE ESPGHAN SOBRE EL MANEJO Y SEGUIMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA EN 2022

Gemma Castillejo<sup>a</sup>, Eva Martínez-Ojinaga<sup>b</sup>, Ester Donat<sup>c</sup> y Enriqueta Román-Riechmann<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Tarragona, España.

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

<sup>c</sup>Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

<sup>d</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

El seguimiento de los pacientes con EC es un reto, debido a la escasez de datos publicados y a la falta de protocolos estandarizados basados en evidencia científica. Hasta ahora, el seguimiento se ha basado en opiniones de expertos y la experiencia previa individual de los médicos que controlan a pacientes celíacos. Un seguimiento adecuado ayudaría a un cumplimiento correcto de la dieta sin gluten.

Para efectuar un seguimiento correcto, se debería realizar, al menos anualmente, una evaluación clínica y analítica de los pacientes de forma regular, comprobando el cumplimiento de la dieta, nutrición, comorbilidades o posibles complicaciones.

Los objetivos principales del seguimiento a largo plazo del paciente celiaco incluyen:

- La confirmación del diagnóstico mediante la evaluación de la respuesta a una DSG estricta.
- La monitorización del grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas, reforzando en cada visita la importancia de su cumplimiento.
- La educación sobre la enfermedad y medidas de soporte.
- La detección precoz de enfermedades asociadas y/o complicaciones.

A nivel analítico, se propone la realización de pruebas para detectar posibles déficits de micronutrientes: hemograma, ferritina, ácido fólico, vitaminas (B6-B12), factores de riesgo cardiovascular (glucosa, LDL, TG) y otros según problemas clínicos presentados. Debido a la frecuente asociación con tiroiditis autoinmune, se recomienda la determinación de TSH.

El Grupo ESPGHAN de especial interés en enfermedad celíaca, ha elaborado un Documento de Consenso, de próxima publicación, basado en un cuestionario de diez preguntas que exponemos a continuación.

**P.1. ¿Es necesario realizar un seguimiento en los pacientes celíacos?**

Sí, se recomienda realizar seguimiento y control de los niños y adolescentes una vez establecido el diagnóstico de enfermedad celíaca.

**P.2. ¿Con qué frecuencia se recomienda realizar el seguimiento y en qué debería consistir la visita?**

*2.1 La primera visita de seguimiento se recomienda a los 3-6 meses tras el diagnóstico. Las siguientes visitas cada 6 meses hasta la normalización de los ATG y posteriormente cada 12-24 meses.*

**2.2 Durante el seguimiento debe evaluarse:**

2.2.1. La presencia de síntomas y signos digestivos y extradigestivos

2.2.2. Antropometría y parámetros de crecimiento

2.2.3. Niveles de ATG IgA (con el mismo kit de laboratorio utilizado al diagnóstico) como marcador de curación de mucosa intestinal. No se recomiendan test de radioinmunoensayo para el seguimiento.

2.2.4. Al diagnóstico se debe realizar análisis con hemograma completo, parámetros nutricionales (hierro, B12, Vit D) y función hepática. Cualquier alteración debería ser monitorizada y los déficits corregidos hasta su normalización. Si las alteraciones persisten, debe realizarse un diagnóstico diferencial mediante las pruebas necesarias.

2.2.5. A criterio del especialista, tras la evaluación clínica, se puede valorar realizar cribaje de enfermedad tiroidea.

2.2.6. En niños no se recomienda realizar de rutina densitometría ósea.

2.2.7. Si a nivel poblacional se considera importante, se podría medir el nivel de anticuerpos antihepatitis B en pacientes inmunizados. Si los niveles no son adecuados, se debería administrar una dosis de refuerzo.

**P.3. ¿Se debe monitorizar la adherencia a la DSG y si es así, cómo hacerlo?**

*3.1. Debido a que no existe una prueba específica para monitorizar la dieta, debe hacerse de forma multidimensional a través de una cuidadosa evaluación de los síntomas, entrevista, y/o encuesta dietética y pruebas de laboratorio.*

*3.2 ¿Qué papel juega la determinación de los péptidos inmuno-génicos de gluten (GIPs) en la evaluación del cumplimiento de la DSG?*

Se necesitan más datos antes de establecer la recomendación de determinar los GIPs en orina y/o heces, para valorar el cumplimiento de la dieta.

**4. ¿Cuándo se esperaría ver la recuperación en el crecimiento?**

*4.1. En el niño prepupal o puberal, si no se recupera el crecimiento durante los dos primeros años tras iniciar la DSG, a pesar de una estricta adherencia a la misma, se recomienda realizar estudios complementarios y consultar con un pediatra endocrinólogo para descartar otras causas de talla baja.*

**4.2 ¿Es necesaria una dieta sin lactosa?**

Se recomienda probar una dieta sin lactosa únicamente en los pacientes con diarrea y/o distensión abdominal persistentes a pesar de la adherencia a la DSG.

**4.3 ¿El cansancio desaparece si se controla bien la enfermedad?**

No existen recomendaciones específicas respecto a la fatiga crónica en la EC más allá del seguimiento de la DSG.

**4.4 ¿Qué hacer respecto al síndrome de intestino irritable en la EC?**

El SII en niños con EC que siguen una correcta DSG debe tratarse de forma similar a los niños no celíacos.

**4.5 ¿Cómo tratar la anemia y/o ferropenia?**

Se debe tener un umbral bajo de tolerancia respecto a la suplementación de los niños con anemia debida a déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B12, ya que a pesar de que seguramente mejorarán con el tiempo solo con la DSG, pueden tardar mucho, especialmente en niños que presenten una rápida recuperación del crecimiento.

En cualquier caso, siempre debe monitorizarse la desaparición de la anemia y la adherencia a la DSG. En niños que no se recuperan a pesar de una dieta estricta, deberá excluirse otras causas de anemia. Respecto a la ferropenia sin anemia, se recomienda una actitud expectante ya que normalmente los niveles de hierro se normalizan solos siguiendo la dieta.

**P.5. Problemas específicos durante el seguimiento y control**

**5.1 ¿Cómo manejar la persistencia de niveles elevados de ATG?**

Si tras 6-12 meses del inicio de la DSG, los niveles de ATG no han disminuido o son persistentemente positivos, debería realizarse una reevaluación, utilizando el mismo test del mismo fabricante.

**5.2 ¿Cuándo es necesario repetir la biopsia?**

De forma rutinaria, no se recomienda la evaluación del estado de la mucosa intestinal mediante biopsias en los niños celíacos que siguen una dieta estricta.

Las recomendaciones para repetir la biopsia se basarían en parámetros clínicos, por ejemplo, cuando haya dudas sobre el diagnóstico inicial o se sospeche la recurrencia de algún problema concomitante.

**5.3 ¿Existe la enfermedad celíaca refractaria en niños?**

En los niños que presenten sospecha de "EC refractaria" se recomienda realizar una evaluación adecuada de otras causas, como la posible ingesta inadvertida de gluten, sobrecrecimiento bacteriano, alergia a la proteína de la leche de vaca, insuficiencia pancreática u otras enteropatías como la enfermedad de Crohn o la entropatía autoinmune.

**P.6 ¿Debe evaluarse la calidad de vida durante el seguimiento y cómo?**

Durante el seguimiento, se recomienda evaluar la calidad de vida de los niños y adolescentes celíacos mediante cuestionarios de salud específicos validados.

**P.7 ¿El seguimiento de pacientes celíacos en situaciones especiales debe ser diferente del resto de niños celíacos?**

*7.1 En casos de diagnóstico incierto Debería determinarse el tipo de HLA antes de realizar una provocación con gluten, para detectar los niños en los que la reaparición de EC sería poco probable.*

7.1.1. ¿Cómo realizar la provocación con gluten? En niños en los que la provocación esté indicada, la realización de una biopsia previa quedaría a criterio del clínico tras hablar con los padres y el paciente.

7.1.2. Durante los primeros doce meses, ingeriendo 5-15 g de gluten al día, debiendo medirse los ATG-IgA cada 3 meses. Si aparecen síntomas se recomienda adelantar la evaluación.

7.1.3. Tras un año de provocación con gluten, en ausencia de síntomas y/o elevación de los anticuerpos específicos, debería permitirse que el paciente siguiese una dieta con un contenido normal en gluten y realizar visitas de seguimiento anuales o bianuales, determinándose cada vez los anticuerpos específicos contra el gluten. En caso de aparición de síntomas sugestivos, se recomienda realizar una evaluación más precoz.

**7.2 ¿Y en niños con diabetes mellitus tipo I?**

7.2.1. Se recomienda realizar el mismo seguimiento y con la misma frecuencia en niños con EC+DM1 que en el resto, con la única salvedad de controlar estrechamente la afectación tiroidea y la retinopatía diabética.

7.2.2 Se recomienda realizar el seguimiento conjunto con el endocrino/diabetólogo y dietista.

#### 7.3 ¿Y en niños con déficit de IgA?

7.3.1 Se recomienda la misma práctica para los niños celíacos con y sin déficit de IgA.

7.3.2. En las visitas de seguimiento se determinarán los niveles de anticuerpos específicos de tipo IgG.

#### 7.4 ¿Y en los casos de EC potencial?

7.4.1. Si los pacientes presentan síntomas sugestivos de EC, se puede plantear a la familia iniciar una DSG de prueba.

7.4.2. Si el paciente continúa con una dieta normal con gluten, se recomienda realizar un seguimiento anual, prestando especial atención al crecimiento, a la presencia de autoinmunidad y el estado nutricional, incluyendo la salud ósea.

7.4.3. Si aparecen síntomas y/o elevación de los niveles de anticuerpos, debería realizarse FGS con toma de muestras duodenales. En los casos con persistencia de serología positiva, se recomienda realizar biopsia intestinal durante el seguimiento, tras valoración conjunta con los pacientes y cuidadores.

#### P.8 ¿Quién debería realizar el seguimiento de cada paciente?

¿Cuál es el papel de la dietista/nutricionista? ¿Y el del autocuidado y la e-consulta?

Las visitas de seguimiento y control de los niños celíacos deberían ser realizadas, preferentemente, por un médico y/o dietista con experiencia en el manejo de la enfermedad. Las condiciones y prácticas locales determinarán cómo aplicar estas recomendaciones, pero no se recomienda el autocuidado sin el acceso a un sistema de salud adecuado y a soporte por parte de dietista/nutricionista precoz.

#### P.9 ¿Cómo mejorar la comunicación con los padres y los pacientes?

##### 9.1 Comunicación de la certeza en el diagnóstico a los padres y niños

El pediatra/gastroenterólogo pediátrico debe informar a los pacientes y cuidadores de que el diagnóstico se ha realizado de forma certera y de acuerdo a las guías actuales basadas en la evidencia.

Deberían recibir todos los resultados de las pruebas realizadas (serología, histopatología, HLA si se hizo), por escrito y haciendo constar la fecha de realización, por si más adelante necesitasen demostrar cómo se hizo el diagnóstico.

##### 9.2. Transmitir al paciente seguridad y confianza en sí mismo.

9.2.1. El pediatra gastroenterólogo y la dietista o nutricionista deben informar sobre la necesidad de seguir la DSG de por vida y de realizar un seguimiento regular, además de facilitar el acceso a un asesoramiento dietético por parte de un profesional con conocimientos sobre el gluten.

9.2.2. Se recomienda aportar información educativa utilizando medios orales y escritos (folletos, e-learnings, etc.), sobre la enfermedad y los beneficios de la adherencia a la dieta.

Los riesgos futuros para la salud deben ponerse en perspectiva sin inducir miedo o ansiedad, teniendo en cuenta la edad del paciente y las complicaciones en el momento del diagnóstico y el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas.

##### 9.3 Soporte emocional y social

Se debería aportar soporte emocional y de índole más práctica, recomendando el contacto con otros celíacos (otros pacientes, grupos de ayuda de padres, organizaciones de pacientes, etc.), para evitar la sensación de aislamiento social.

#### P.10 ¿Cómo organizar la transición del pediatra al médico de adultos?

Aunque los datos actuales son insuficientes, se recomienda realizar una transición formal del cuidado médico del adolescente celiaco para facilitar la transición al sistema de adultos.

La transición debería ser estructurada y como mínimo, incluir un informe o un pasaporte celiaco, aportando datos sobre el diagnóstico, seguimiento, antropometría, posibles comorbilidades y el nivel de adherencia a la dieta.

## Bibliografía

- Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al; on behalf of the ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. ESPGHAN position paper on the management and follow-up of children and adolescents with Celiac Disease. JPGN. 2022;75:369-86.

## Sesión V - Enfermedad celíaca en el adulto

### ALGORITMO DE ACTUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA NO RESPONDEDORA: ¿DIETA SIN GLUTEN ULTRA ESTRICTA O TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

Fernando Fernández-Baños y María Esteve

Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

### Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se produce como consecuencia de una respuesta inmunológica desencadenada por el gluten en individuos genéticamente predisponentes<sup>1</sup>. Es una enfermedad muy frecuente, con presencia en todos los países del mundo donde se ha evaluado y que tiene una prevalencia global detectada por serología del 1,4%<sup>2</sup>. La dieta sin gluten estricta (DSG), que debe mantenerse durante toda la vida, revierte los síntomas y la lesión histológica en una gran proporción de casos y es actualmente el único tratamiento aceptado<sup>1</sup>. Sin embargo, los porcentajes de curación mucosa en estudios de seguimiento histológico son muy variables y oscilan entre el 4 y el 79%<sup>3-15</sup>. Las causas de esta gran variabilidad son diversas, y dependen probablemente de la gravedad de la lesión inicial, del grado de adherencia a la dieta, de la duración del seguimiento y de la edad media de las cohortes evaluadas, entre otras.

La buena respuesta a la DSG debe ser un objetivo terapéutico primordial ya que se ha demostrado que las tasas de mortalidad asociadas a la EC se normalizan tras la curación mucosa y existe un menor riesgo de complicaciones a largo plazo<sup>11</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes los síntomas y la lesión histológica pueden persistir a pesar de la estricta adherencia a la DSG. Esta situación se conoce con el nombre de enfermedad celíaca no respondedora (ECNR) y de forma arbitraria se ha establecido un período de 6 a 12 meses tras el inicio de la DSG para establecer este diagnóstico<sup>16</sup>. La ECNR puede ser primaria o secundaria. En el primer caso existe una ausencia de respuesta a la DSG desde el inicio, mientras que en la ECNR secundaria, se produce una respuesta inicial, apareciendo una recidiva de los síntomas al menos 1 año después del inicio de la DSG.

### Causas de la enfermedad celíaca no respondedora

El grupo de investigación de Sheffield (Reino Unido) ha publicado recientemente una guía de práctica clínica muy útil de la ECNR, que incluye un algoritmo de manejo de esta situación. Se proporcionan además datos de contacto del National Health Service England Rare Diseases Collaborative Network en lo que constituye un ejemplo de trabajo en red para ofrecer una asistencia en EC con equidad a todos los ciudadanos del Reino Unido<sup>16</sup>. En resumen, lo que se propone tras la sospecha diagnóstica de ECNR es, en un primer paso, la verificación del diagnóstico de EC ya que entre un 7 a 30% de los pacientes referidos por sospecha de ECNR, no tienen en realidad una EC. Si tras revisar la historia clínica (manifestacio-

nes clínicas, serología, histología y genética), se confirman los criterios diagnósticos el paso siguiente implica la realización de una biopsia para determinar la existencia o no de atrofia duodenal persistente. Si el paciente no tiene atrofia, se descarta la ECNR y hay que pensar en la existencia de comorbilidad como causa de los síntomas (colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia pancreática, etc) o patología funcional (incluye sobrecrecimiento bacteriano, intolerancia a lactosa, fructosa-sorbitol, etc). El abordaje diagnóstico debe orientarse en esta dirección. Por el contrario, si se detecta atrofia, nos encontramos ante una ECNR. La principal causa de esta es la ingesta inadvertida o deliberada de gluten (de 35 a 50% de ECNR). Si la persistencia de atrofia no es debida a ingesta de gluten, se plantean tres escenarios posibles: la existencia de 1) hipersensibilidad al gluten por debajo de 20 ppm; 2) de respondedores lentos (más allá de los dos años) y 3) una verdadera EC refractaria de tipo I o II. En la figura 1 se plantean los cuatro posibles escenarios de respuesta a la DSG, resultado de la combinación de la persistencia de síntomas o no y del resultado de la biopsia de seguimiento (normal o atrofia persistente). Solo los pacientes con buena respuesta clínica e histológica pueden ser derivados al médico de familia para controles periódicos. El resto deben ser evaluados y controlados por digestólogos, idealmente especializados en patología intestinal.

#### Atrofia persistente sin síntomas, ni alteraciones analíticas

La situación que plantea más incertidumbre sobre las acciones a adoptar es la persistencia de atrofia en una biopsia de seguimiento en pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos o inespecíficos. En un estudio reciente de nuestro grupo (estudio CADER) demostramos persistencia de atrofia vellositaria en el 53% de pacientes celíacos adultos ( $n=76$ ) diagnosticados *de novo*, seguidos durante 2 años tras el inicio de la DSG<sup>17</sup>. Es de remarcar que el estudio se realizó bajo un control estricto de la DSG con supervisión de dietista y detección de péptidos inmunogénicos del gluten en heces (f-GIPs) cada 6 meses, por lo que, en un entorno de práctica clínica, este porcentaje podría ser aún mayor. El 72,5% de los pacientes con atrofia persistente estaban asintomáticos y el 75% de pacientes tenían la serología negativa. Solo el 8% de los pacientes fueron claramente no adherentes a la dieta según la evaluación dietética estandarizada, pero en cambio se detectaron valores fecales de f-GIP > 0,08 mg/g, en el 69% de los pacientes, en alguna de las muestras secuenciales evaluadas. Por tanto, los resultados de este estudio, en el que la mayoría de los pacientes reportaron una adherencia excelente/buena a la DSG y se realizó un seguimiento dietético prospectivo riguroso, sugieren que la exposición continua al gluten no intencional es más común de lo que se cree actualmente. Los resultados de un estudio reciente respaldan nuestras observaciones con respecto a la exposición frecuente, de bajo nivel, al gluten en pacientes con una DSG considerada estricta. Los autores de este estudio detectaron que, en un breve período de 10 días, dos tercios de los participantes habían ingerido gluten en el rango de miligramos<sup>18</sup>.

Sin embargo, la adherencia incompleta a la DSG no es el único factor responsable de la persistencia de atrofia ya que no se encontraron diferencias significativas en la mediana de valores de f-GIP, ni en la mediana del área bajo la curva en medidas seriadas entre los pacientes que normalizaron la mucosa y los que tenían atrofia persistente. De todas las variables clínicas y sociodemográficas evaluadas, la única que se asoció a atrofia persistente fue la edad. Esta dificultad de recuperación de la mucosa no se detecta exclusivamente en la vejez, sino que se observa de manera progresiva, siendo mínima en niños y adolescentes, intermedia entre 18 a 30 años y máxima a partir de los 30 años. Se desconocen las causas de este fenómeno, que se ha descrito previamente<sup>19</sup>. Se ha hipotetizado como factores contribuyentes potenciales la participación de la microbiota bacteriana y una mayor degradación de péptidos de gluten que se hacen más inmunogénicos, una desregulación en la producción de IL-15, que es la citocina clave en el desarrollo de la

atrofia, cambios epigenéticos asociados a metilación y una cierta inmunosenescencia asociada a la edad<sup>20</sup>.

La resistencia a la curación mucosa puede ser también debida a una "hipersensibilidad" al gluten. Es sabido que existe una variabilidad interindividual en la sensibilidad al gluten y algunos pacientes solo consiguen la normalización de la mucosa tras la administración de dietas ultrarestrictivas o dietas elementales<sup>21-23</sup>. Pero estas dietas son muy difíciles de mantener a largo plazo y se desconoce su beneficio en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos con atrofia puesto que existe evidencia que en esta situación la persistencia de atrofia no siempre se asocia a un incremento de la mortalidad o de complicaciones (osteoporosis, fracturas, etc.)<sup>24,25</sup>.

La curación de la mucosa intestinal tras la retirada del gluten parece producirse de forma mucho más lenta en la edad adulta (respondedores lentos) y podría explicar en parte el elevado porcentaje de ECNR en biopsias de seguimiento a los 2 años. Los estudios con biopsias de seguimiento a más largo plazo (8-11 años) muestran porcentajes de ECNR mucho más bajos (4-6%)<sup>12-15</sup>, lo cual daría soporte a esta hipótesis. En cualquier caso, es muy recomendable realizar una biopsia de seguimiento a los 2 años del inicio de la DSG porque los pacientes que no presentan normalización de la mucosa deben ser seguidos de una forma más estrecha para detectar potenciales complicaciones. La periodicidad y tipo de controles en este caso deberá individualizarse en base a la posible causa de la ECNR (adherencia insuficiente, "hipersensibilidad" o respuesta lenta).

En la misma línea de investigación, nuestro grupo ha iniciado el estudio CADER 2, cuyo objetivo es resolver dudas en el manejo de estos pacientes con impacto en la práctica clínica. La hipótesis del estudio es que la atrofia persistente ocasiona una inflamación crónica de bajo grado y que esta puede dar lugar a diversas complicaciones como pérdida de masa muscular déficit de fuerza, fatiga, alteraciones cognitivas (dificultad de cálculo y de concentración), depresión, ansiedad, resistencia a la insulina y/u osteoporosis. Estos síntomas son a menudo inespecíficos y no se diagnostican si no es con ayuda de cuestionarios o evaluaciones dirigidas. A parte de determinar la prevalencia de estas complicaciones, se evaluará el impacto de una DSG superrestrictiva administrada durante 6 meses.

Ya se ha mencionado anteriormente que existe una laguna de conocimiento en el manejo de estos pacientes y por tanto los resultados de este estudio determinarán el potencial beneficio o no de dietas ultrarestrictivas.

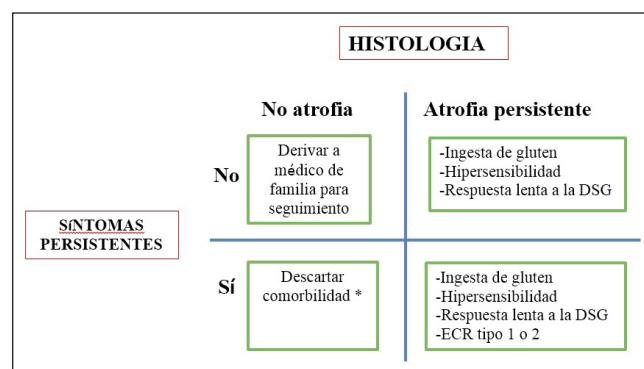


Figura 1. Posibles escenarios de respuesta a la dieta sin gluten en función de la persistencia de síntomas y del resultado de la biopsia de seguimiento.  
\*Comorbilidad: colitis microscópica, insuficiencia pancreática, malabsorción de sales biliares, enfermedad inflamatoria intestinal, patología funcional, etc; ECR: Enfermedad celíaca refractaria. Modificado de Baggus EMR, et al. Frontline Gastroenterol 2019; 11:235-242.

#### Atrofia con síntomas y/o alteraciones analíticas persistentes

En esta situación la causa más frecuente de ECNR es también la ingesta de gluten voluntaria o inadvertida. La revisión de la dieta puede realizarse mediante cuestionarios estructurados, soporte de

dietista y determinación de GIPs en orina y heces<sup>26</sup>. La serología no es útil para hacer el seguimiento (precisión diagnóstica de anticuerpos antitransglutaminasa-anti-tTG: Sensibilidad 50%; Especificidad 83%).<sup>27</sup>

Aunque es un hecho poco frecuente existe la posibilidad de otras causas de atrofia concurrentes como la toma de fármacos como olmesartán, giardiasis, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, etc.<sup>19,28</sup>.

En pacientes con diagnóstico reciente y síntomas persistentes, tras el inicio de la DSG pero sin alteraciones analíticas, existe la posibilidad de patología funcional junto con una respuesta lenta a la DSG. No hay que plantearse necesariamente la existencia de una EC refractaria, ya que en esta los síntomas y signos de malabsorción son evidentes y particularmente graves en la EC refractaria de tipo II<sup>29</sup>. Si los síntomas producen una alteración importante de la calidad de vida relacionada con la salud hay que valorar la introducción de una DSG ultrarestrictiva, reducción de FODMAPs de la dieta (azúcares -oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos- y polioles fermentables)<sup>30</sup> o administración de fármacos como la IL-15, que se encuentra actualmente en fase de evaluación en ensayos clínicos<sup>31</sup>.

Finalmente, menos del 10% de pacientes con ECNR y entre 0,3-4% de los pacientes con EC el tendrán una EC refractaria. Se define arbitrariamente como la EC que presenta síntomas y signos de malabsorción persistentes o recurrentes con atrofia de vellosidades a pesar de DSG estricta durante más de 12 meses<sup>31</sup>. Este periodo de tiempo no se tendrá en consideración en casos graves que pueden además verse complicados con la presencia de linfoma T asociado a enteropatía (LTAE) o con una yeyunitis ulcerativa. En la práctica clínica se produce un sobrediagnóstico de la EC refractaria<sup>29</sup> por la dificultad de diferenciarla de los ‘respondedores lentos’, de la ingesta inadvertida de gluten y de ‘pacientes hipersensibles’. El diagnóstico de EC refractaria en pacientes que siguen una DSG y que mantienen atrofia persistente (total o parcial) sin síntomas ni signos de malabsorción es un error frecuente que debe evitarse ya que el pronóstico y el tratamiento son radicalmente distintos.

El diagnóstico diferencial entre la EC refractaria de tipo I o II no es siempre fácil. Clásicamente se ha basado en la detección de reordenamiento clonal de los genes del receptor de los linfocitos T (TCR) mediante técnicas de PCR en la mucosa duodenal y en la detección de un inmunofenotipo aberrante mediante técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo<sup>32</sup>. Los linfocitos aberran-

tes no expresan el marcador de superficie CD3 y CD8 pero expresan CD3 intracelular y se encuentran en un porcentaje superior al 20% en la EC refractaria de tipo II y por debajo del 10% en la EC refractaria de tipo I<sup>32</sup>. Sin embargo, un estudio reciente ha cuestionado este punto de corte y demuestra una mejor capacidad discriminativa con un punto de corte del 15%. El principal mérito de este estudio, realizado con una serie muy limitada de casos, es que demuestra que pacientes con un porcentaje de linfocitos aberrantes por debajo del 20% pueden tener una mala evolución, que se corresponde clínicamente con una EC refractaria de tipo II<sup>33</sup>. En consecuencia, proponen para su diagnóstico una combinación de criterios citométricos más un score de malabsorción. La limitación de la mayoría de estos estudios es que estos criterios no están validados en series amplias debido a la rareza de la EC refractaria de tipo II. De hecho, las cohortes de EC refractaria de tipo II publicadas en 6 centros de referencia en distintos países del mundo oscilan entre 5 y 50 casos<sup>16</sup>. El pronóstico en términos de supervivencia es muy distinto entre la EC refractaria tipo I y II siendo del 90-100% a los 5 años para la EC refractaria de tipo I, del 50% para EC refractaria de tipo II y del 10% para el LTAE o la yeyunitis ulcerativa<sup>16,32</sup>.

#### Tratamiento farmacológico y seguimiento de la enfermedad celíaca no respondedora

Los tratamientos farmacológicos propuestos para la ECNR no refractaria tienen como objetivo la reducción de la exposición al gluten y pueden ser útiles como terapia complementaria para tolerar cantidades mínimas (exposiciones de bajo nivel) de gluten en pacientes hipersensibles. Son las peptidasas (por ejemplo, la latino-glutenasa, IMGX-003) y el larazotido (AT-1001). La latinoglutenasa tiene por objetivo degradar el gluten antes de ser absorbido mientras que el larazotido inhibe el paso de gluten a través de la barra intestinal mediante un cierre de las uniones intercelulares<sup>34,35</sup>. La eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-IL-15 (AMG-714 o PRV-015) se ha evaluado en un estudio fase 2a en pacientes con EC para prevenir la aparición de lesión tras la provocación con gluten, con un resultado negativo. Sin embargo, se detectó una cierta señal de respuesta con la dosis de 300 mg consistente en una reducción del recuento de linfocitos y una menor intensidad de la diarrea en comparación con la dosis de 150 mg o placebo<sup>31</sup>. Actualmente hay estudios en marcha para evaluar su utilidad como tratamiento coadyuvante en pacientes con ECNR con síntomas, principalmente

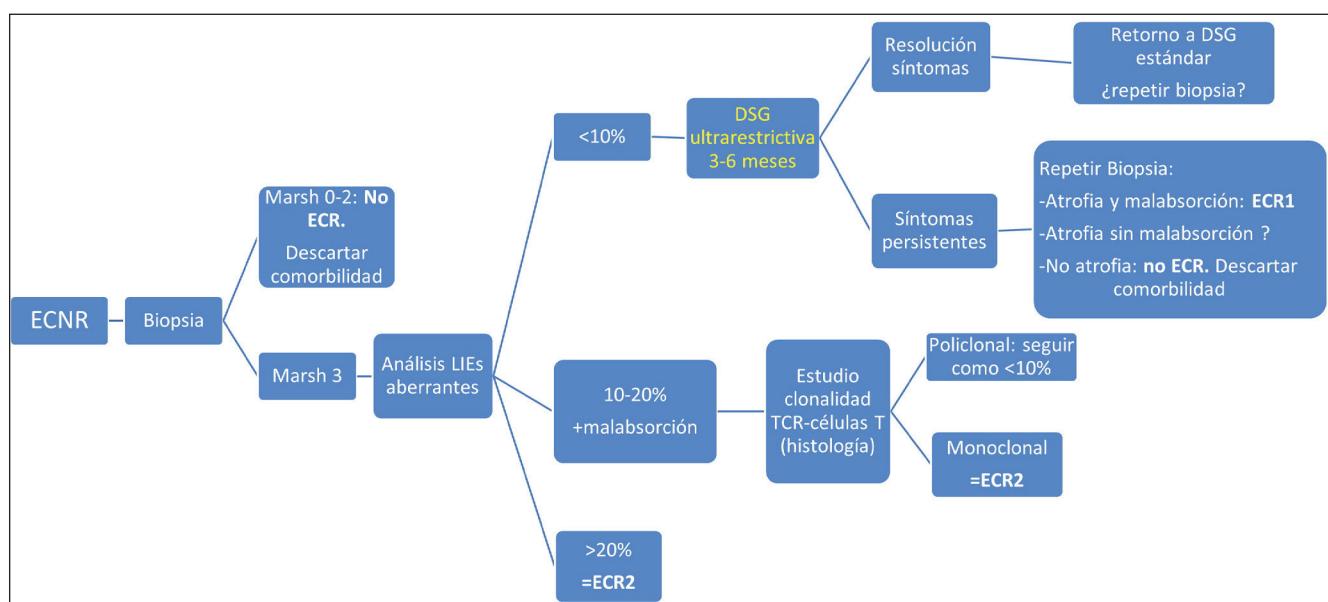


Figura 2. Algoritmo de actuación ante una enfermedad celíaca no respondedora (ECNR). DSG: dieta sin gluten. ECR: Enfermedad celíaca refractaria. LIEs: linfocitos intraepiteliales.

dolor abdominal y anti-tTG+ persistentemente elevada a títulos bajos (PROACTIVE study, Eudra-CT 2020-000649-16).

El tratamiento de elección de la EC refractaria de tipo I es la budesonida. En muchos países se dispone solo de cápsulas de liberación retardada y en ese caso deben ingerirse abiertas o incluso se recomienda masticarlas. La dosis es de 3 mg, 3 veces al día, durante al menos 3 meses. Despues de obtener respuesta a la budesonida, puede iniciarse la administración de azatioprina (2-2,5 mg/kg/día). La respuesta se evaluará mediante evolución clínica y biopsia duodenal 3 meses después del inicio de azatioprina. En el 90% de los pacientes revierten las manifestaciones, pero la respuesta histológica solo en un 50%. En cualquier caso, se recomienda un seguimiento endoscópico anual con cuantificación de linfocitos intraepiteliales aberrantes. Si se consigue respuesta clínica e histológica completa con azatioprina, puede plantearse su retirada tras 2-3 años de tratamiento. En los casos de no respuesta, se ha descrito una eficacia clínica e histológica del 80% a la tioguanina. Los agentes biológicos anti-TNF pueden utilizarse como terapia de rescate<sup>32,34,35</sup>.

En los pacientes estables con EC refractaria de tipo II se administran también budesonida o prednisona ev si el paciente tiene síntomas graves. La cladribina (inhibidor de las purinas) erradica los linfocitos intraepiteliales aberrantes y debe administrarse antes de la evolución a LTAE. Los pacientes respondedores presentan una supervivencia a los 5 años del 83% frente a un 22% en no respondedores. Se han propuesto otros tratamientos como son los inhibidores de las JAK-kinasas (tofacitinib) o tratamientos combinados (tofacitinib + cladribina + budesonida), con evidencias muy limitadas. Existen ensayos clínicos en marcha para evaluar el efecto de anti-IL-15. El trasplante autólogo de células progenitoras (TASP) se ha utilizado también como tratamiento de rescate con resultados variables. Es por todo ello y dada la rareza de esta entidad que se recomienda controlar a estos pacientes en unidades de referencia, pero pocos países disponen de ellas<sup>32,34,35</sup>.

#### Indicaciones de la dieta ultraestricta

La eficacia de las dietas ultrarrestrictivas se valoró en 2 estudios retrospectivos publicados casi simultáneamente en pacientes con ECNR y que en ocasiones habían sido erróneamente diagnosticados de EC refractaria<sup>36,37</sup>. Los porcentajes de curación mucosa oscilaron entre el 62 a 82%, pudiendo volver posteriormente en muchos casos a una DSG estándar con remisión mantenida. Estas dietas son por tanto útiles, no solo para conseguir la mejoría clínica e histológica de la EC, sino también para establecer un diagnóstico correcto por las implicaciones pronósticas y terapéuticas. Un diagnóstico erróneo de EC refractaria puede generar iatrogenia e ineficacia farmacológica y ansiedad innecesaria en los pacientes que han recibido este diagnóstico.

Para indicar una DSG ultraestricta deben cumplirse los siguientes requisitos: 1) diagnóstico de EC confirmado, 2) DSG durante al menos 12 meses 3) buena adherencia a la dieta verificada por dietista, 4) atrofia persistente con o sin serología positiva y síntomas persistentes, 5) posibilidad de seguimiento estrecho por dietista durante la administración de la DSG ultraestricta (3-6 meses)<sup>38</sup>.

En la figura 2 se proporciona un algoritmo de actuación ante un paciente con ECNR. En resumen, la valoración de esta entidad pasa por revisar en primer lugar el diagnóstico inicial de EC, realizar una biopsia de seguimiento y establecer en los pacientes con atrofia un diagnóstico preciso en base a la presencia o no de linfocitos aberrantes y signos evidentes de malabsorción. Una actuación sistematizada ante estos pacientes con diagnóstico complejo permitirá aplicar en cada caso el tratamiento más adecuado.

#### Bibliografía

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Celiac Disease (ESSCD) guideline for celiac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7:583-613.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:823-36.
3. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118:459-63.
4. Martini S, Mengozzi G, Aimo G, Giorda L, Pagni R, Guidetti CS. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease diagnosis and follow-up. *Clin Chem.* 2002;48:960-3.
5. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: Prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion.* 2002;66:178-85.
6. Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PH. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:187-91.
7. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Inchegolo CD, Monardo E, et al. Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten-free diet: A 2-year prospective study. *Endoscopy.* 2006;38:702-7.
8. Bardella MT, Velio P, Cesana BM, Prampolini L, Casella G, Di Bella C, et al. Celiac disease: A histological follow-up study. *Histopathology.* 2007;50:465-71.
9. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult celiac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1299-308.
10. Hutchinson JM, West NP, Robins GG, Howdle PD. Long-term histological follow-up of people with celiac disease in a UK teaching hospital. *QJM.* 2010;103:511-7.
11. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1412-20.
12. Tuire I, Marja-Leena L, Teea S, Katri H, Jukka P, Päivi S, et al. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1563-9.
13. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and mortality in celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:332-9.
14. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with celiac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:342-9.
15. Hære P, Høie O, Schulz T, Schönhardt I, Rakke M, Lundin KE. Long-term mucosal recovery and healing in celiac disease is the rule -Not the exception. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1439-46.
16. Baggis EMR, Hadjivassiliou M, Cross S, Penny H, Urwin H, Watson S, et al. How to manage adult coeliac disease: perspective from the NHS England Rare Diseases Collaborative Network for Non-Responsive and Refractory Coeliac Disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019;11:235-42.
17. Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, Comino I, Ballester-Clau R, Ferrer C, et al.; CADER study group. Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1036-43.
18. Silvester JA, Comino I, Rigaux LN, Segura V, Green KH, Cebolla A, et al. Exposure sources, amounts and time course of gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:1469-79.
19. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, Chandan VS, Torbenson MS, Kelly CP, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1084-93.
20. De Palma G, Vida C, Santacruz A, De Castro NM, De la Fuente M, Sanz Y. Impaired responses to gliadin and gut microbes of immune cells from mice with altered stress-related behavior and premature immune senescence. *J Neuroimmunol.* 2014;276:47-57.
21. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:160-6.
22. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa EL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:40.

23. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1278-91.
24. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Montgomery SM, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(3):332-9.
25. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Association Between Celiac Disease and Mortality Risk in a Swedish Population. *JAMA.* 2020;323:1277-85.
26. Wieser H, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, Comino I, Sousa C. Challenges of Monitoring the Gluten-Free Diet Adherence in the Management and Follow-Up of Patients with Celiac Disease. *Nutrients.* 2021;13:2274.
27. Silvester JA, Kurada S, Szajczer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153:689-701.
28. Esteve M, Temiño R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Blé M, et al. Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Dig Liver Dis.* 2016;48:154-61.
29. Braude MRH, Newnham ED. Editorial: risk factors for persistent villus atrophy in coeliac disease - is it time to reconsider definitions for refractory coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1477-8.
30. Trott N, Rej A, Coleman SH, Sanders DS. Adult celiac disease with persistent IBS-type symptoms: a pilot study of an adjuvant FODMAP diet. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2021;14(4):304-10.
31. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkarinen J, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:948-59.
32. Hujoel IA, Murray JA. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22:18.
33. Branchi F, Wiese JJ, Heldt C, Manna S, Dony V, Loddenkemper C, et al. The combination of clinical parameters and immunophenotyping of intraepithelial lymphocytes allows to assess disease severity in refractory celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2022;S1590-8658(22)00565-5.
34. Serena G, Kelly CP, Fasano A. Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48:145-63.
35. Kulkarni A, Patel S, Khanna D, Parmar MS. Current pharmacological approaches and potential future therapies for Celiac disease. *Eur J Pharmacol.* 2021; 909:174434.
36. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa EL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:40.
37. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1278-91.
38. Leonard MM, Cureton P, Fasano A. Indications and Use of the Gluten Contamination Elimination Diet for Patients with Non-Responsive Celiac Disease. *Nutrients.* 2017;9(10):1129.

## CÓMO REALIZAR UNA DIETA ULTRAESTRICTA SIN GLUTEN

Montse Ibarra

Servicio de Nutrición y Dietética, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, España.

Un porcentaje no despreciable de celiacos presentan atrofia villositaria persistente a pesar de una dieta sin gluten. Se postula que la causa podría ser que estos pacientes sean super sensibles a pequeñas cantidades de gluten y que la restricción de los 20 ppm o incluso trazas puedan ser perjudiciales para ellos. En este sentido se sugiere que hay pacientes que difieren en su límite respuesta al gluten y algunos presentando un alto grado de sensibilidad por lo que puede existir un nivel individual de tolerancia de gluten. Este grupo de pacientes podrían beneficiarse de una dieta sin gluten ultrarestrictiva que únicamente incluya aquellos alimentos que garanticen una nula presencia de gluten. En esta ponencia se ex-

pondrán los criterios para diseñar una dieta ultrarestrictiva sin gluten, se definirán qué alimentos están permitidos y cuales no y como diseñar un menú equilibrado y variado para conseguir un buen cumplimiento y adherencia.

## DIAGNÓSTICO CITOMÉTRICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA TIPO 2

Garbiñe Roy

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

### Introducción

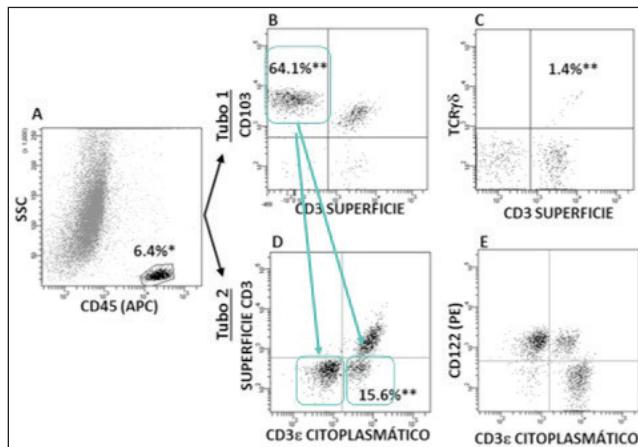
La enfermedad celíaca refractaria tipo II (RCDII) es una complicación rara y grave de la enfermedad celíaca (EC), con una tasa de progresión a linfoma T maligno estimada en un 50% a los 5 años. El análisis por citometría de flujo de los linfocitos intraepiteliales (LIEs) duodenales (linfograma duodenal) es el método de elección para la identificación precoz de subpoblaciones LIEs aberrantes, permitiendo así una pronta actuación clínico-terapéutica. A día de hoy se reconoce heterogeneidad en las formas clínicas de ECR, falta información sobre factores pronósticos y no están definidos unos protocolos terapéuticos eficaces.

### Objetivos

Definir biomarcadores diagnósticos y predictores de la evolución clínica en la ECR.

Linfograma duodenal: herramienta diagnóstica eficaz en todo el espectro de Enteropatía Celíaca. La inflamación que tiene lugar en la EC cursa con un aumento de los LIEs CD8+ y de forma más específica de los LIEs TCR $\gamma\delta^+$ . Llamativamente otra población de LIEs, las células linfoides innatas (ILCs, del inglés *Innate Lymphoid Cells*), disminuye drásticamente<sup>1,2</sup>. Estos ILCs se caracterizan porque no expresan receptor específico de antígeno. Son importantes reguladores de la respuesta innata e inflamatoria en las barreras, pero la función específica de la población residente en epitelio intestinal (CD103 $^+$ ) está poco o nada establecida. Algunos estudios indican que tienen una función efectora<sup>3</sup> ya que presentan la capacidad de producir citoquinas, principalmente IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  y presentan actividad citotóxica. Otros estudios apuntan a que son precursores capaces de diferenciarse tanto en células T como en células NK<sup>4</sup>. En estos trabajos se describe como estos LIEs CD103 $^+$ , que no expresan CD3 en su superficie (sCD3), expresan proteínas características de ILC y de células NK como NKp44, NKp46, CD122 y CD161 pero también tienen características de linfocitos T. Aproximadamente un tercio de esta población expresan intracelularmente CD3 $\epsilon$  y CD3 $\gamma$  (CD103 $^+$ sCD3 $\epsilon$ CD3 $\gamma$  $^{+}$ )<sup>5</sup>.

El linfograma duodenal, en los pacientes con EC activa (en presencia de gluten y mayor o menor grado de lesión en la mucosa) muestran un aumento del porcentaje de LIEs (CD103 $^+$ ), debido a una infiltración de linfocitos T (CD103 $^+$ sCD3 $\epsilon$ ) TCR $\alpha\beta^+$  y TCR $\gamma\delta^+$ . Por otro lado, se observa un claro descenso de la población ILC/NK CD103 $^+$ sCD3 $\epsilon$  (linfograma celiaco). El análisis mediante citometría de flujo de estas poblaciones aisladas a partir de una biopsia, lo que nuestro grupo acuñó como linfograma duodenal, facilita enormemente el diagnóstico de estos pacientes y ayuda a entender como estas poblaciones responden al inicio de la DSG. Al iniciar dicha dieta los porcentajes de CD103 $^+$ sCD3 $\epsilon$ TCR $\alpha\beta^+$  desciden hasta alcanzar valores similares a los de una mucosa sana, los porcentajes de CD103 $^+$ sCD3 $\epsilon$ TCR $\gamma\delta^+$  permanecen elevados durante largo tiempo tras la retirada del gluten y la población ILC/NK CD103 $^+$ sCD3 $\epsilon$ , aunque descendida, tiene tendencia a la recuperación<sup>1,2</sup>. En este contexto, se ha descrito que un pequeño porcentaje de pacientes celiacos no responden a la dieta sin gluten, sufriendo una forma refractaria de la enfermedad (ECR) en la que



**Figura 1.** Marcaje intracitoplasmático de CD3 como herramienta diagnóstica de ECR tipo-II. El tubo 1 es un linfograma duodenal donde se determinan los porcentajes de poblaciones que expresan o no el marcador CD3 en su superficie. En la imagen vemos que el 64,1% de los LIEs son negativos para este marcador (LIEs CD103+sCD3-). En el tubo 2 se realiza un marcaje para determinar la presencia de CD3 en superficie (eje ordenadas) y un marcaje intracitoplasmático para detectar la expresión de esta proteína en el interior celular (eje abcisas). En este ejemplo se observa que la población LIEs CD103+sCD3- se divide en dos poblaciones CD103+sCD3- y CD103+sCD3+ICD3ε+, esta última representa el 15,6% de los LIEs en este ejemplo (\*\*porcentajes expresados respecto al total de LIEs).

persisten las lesiones histológicas y las alteraciones en los porcentajes de las distintas subpoblaciones de LIEs. La prevalencia de la ECR no está bien establecida pero estudios poblacionales indican que estos pacientes representan el 0,3% de los pacientes celiacos y el 0,002% de la población general<sup>6</sup> y que es más frecuente en pacientes mayores de 50 años. Mediante el análisis de las poblaciones de LIEs por citometría de flujo se pueden distinguir dos tipos de ECR, en función del porcentaje de LIEs CD103+sCD3- que expresan intracelularmente CD3ε (CD103+sCD3+ICD3ε+) (fig. 1). En pacientes celiacos no refractarios y en refractarios tipo I esta población está disminuida mientras que en los casos de ECR tipo II representa más del 20% del total de LIEs<sup>7</sup> y suele tener una naturaleza clonal que revela su capacidad de malignizar<sup>8,9</sup>. Mientras que la ECR-I tiene un buen pronóstico y responde a tratamientos con esteroides, la ECR-II es una enfermedad grave con una probabilidad cercana al 50% de desarrollar un linfoma T asociado a enteropatía. Este tipo de cáncer tiene muy mal pronóstico y no suele responder a tratamientos como la quimioterapia o el trasplante de médula.

Esta enigmática población de células innatas CD103+sCD3+ICD3ε+ se encuentren también en mucosas sanas representando en torno al 10% del total de LIEs<sup>5</sup> y es posible que represente a precursores establecidos en el epitelio con capacidad de diferenciarse tanto en células NK como en linfocitos T<sup>6</sup>. La continua exposición a IL-15 que sufren estas células en los pacientes celiacos puede ser el desencadenante de su transformación en linfoma<sup>4</sup>.

#### Materiales y métodos

Nuestro grupo evaluó mediante citometría de flujo la presencia de la población LIE CD103+sCD3+ICD3ε+ en un grupo control sin enfermedad celiaca ( $n = 31$ ) y en 6 pacientes de ECR tipo II (tabla 1) que fueron identificados en el Hospital Ramón y Cajal y en el Hospital Clínico San Carlos según los criterios diagnósticos establecidos en esta patología<sup>10</sup>.

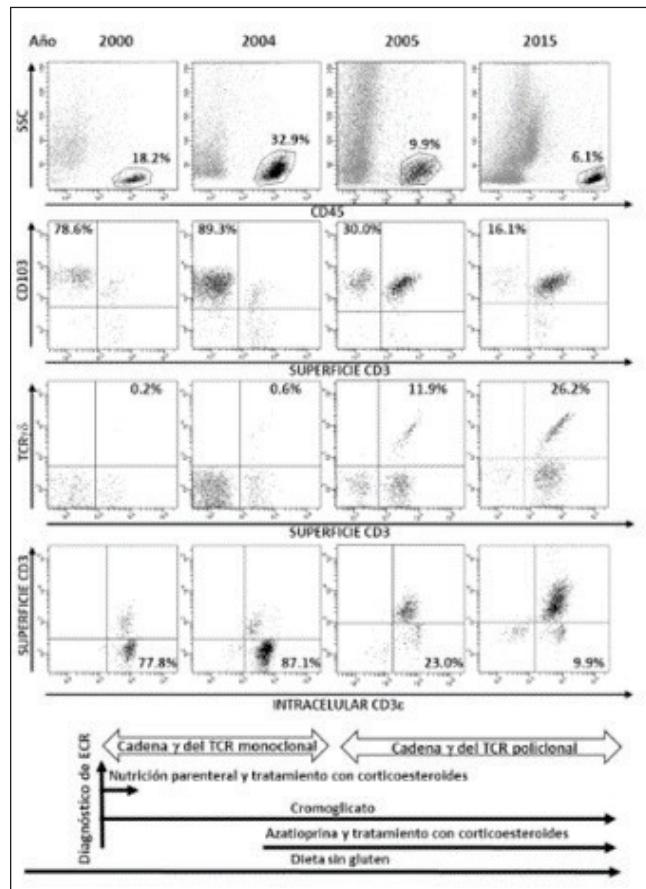
#### Resultados

- En mucosas no celiacas control hay un porcentaje de población LIE fisiológica con fenotipo CD103+sCD3+ICD3ε+ que no supera el 20% (valor de la media  $11,55 \pm 0,98$  ( $\pm$  SEM,  $n=31$ ) respecto al total de LIEs, mientras que los pacientes con ECR-II presentaban porcentajes superiores al 20%, con un valor medio de 68,28% y unos rangos entre 28,4 y 77,8.
- En el grupo no celiaco la intensidad de fluorescencia (cuantificada por el citómetro de flujo como *MFI mean fluorescence intensity*) de CD3ε intracitoplasmático es siempre inferior en la población CD103+sCD3+ICD3ε+ que en los linfocitos T maduros (CD103+sCD3+ICD3ε+). Pero en algunos de los pacientes RCD-II, la población ILC/NK CD103+sCD3+ICD3ε+ presenta una MFI superior. De esta forma, al calcular el cociente entre la MFI de las dos poblaciones que expresan iCD3ε (MFIR, MFI ratio = MFI CD103+sCD3+ICD3ε+ / MFI CD103+sCD3+ICD3ε+) en el grupo control no celiaco se obtiene un resultado de  $0,56 \pm 0,02$  (media  $\pm$  SEM,  $n = 31$ ). Dentro del grupo de pacientes con RCD-II el valor del MFIR permite clasificar a los pacientes en dos grupos con distinta evolución clínica. De los 4 pacientes con un valor de MFIR > 1, tres sufrieron una muy mala evolución, presencia de una población clonal (reordenamiento clonal de la cadena γ) que evolucionó a linfoma T y *exitus* y tan solo un paciente entró en remisión (fig. 2). Los dos pacientes con un valor MFIR similar al del grupo control (0,56 y 0,4 al diagnóstico) a pesar de tener unos altos porcentajes de CD103+sCD3+ICD3ε+ han tenido una evolución benigna, no se han identificado poblaciones clonales y actualmente están controlados sin tratamiento adicionales a la DSG.
- Evolución de más de 10 años en un paciente ECR tipo II: valor del linfograma en el seguimiento evolutivo de la enfermedad.

**Tabla 1.** Características de los pacientes diagnosticados de ECR tipo II

Paciente ECR-II	#1	#2	#3	#4	#5	#6
Edad al diagnóstico	46	60	79	58	79	72
Sexo	masculino	femenino	masculino	masculino	femenino	femenino
HLA-DQ	No determinado	DQ2+/+ DQ2+/+	DQ2+/+	DQ2+/+	DQ2+/-	DQ2+/-
Estrategia terapéutica	NP, DSG?, CHOP	DSG, NP, AZA, CS, IFX, CHOP, TPH	DSG, NP, CS, CLA	DSG, NP, CS, CRG, AZA	DSG, AZA (1 año)	
Evolución	LNH cutáneo, LTAE, exitus	LNH, LTAE, exitus	LTAE, exitus	Mejora con tratamientos	Bien con DSG	Bien con DSG

ECR, enfermedad celíaca refractaria; DSG, dieta sin gluten; NP, nutrición parenteral; AZA, azatioprina; CHOP, quimioterapia; CS, corticosteroides; IFX, infliximab; TPH, trasplante precursor hematopoyético; CLA, claribidina; CRG, cromoglicato.



**Figura 2.** Valor del linfograma en el seguimiento evolutivo favorable de un paciente con ECR-II. Las imágenes de la fila superior muestran los porcentajes de LIEs respecto a células del epitelio. En la segunda fila se muestran los porcentajes de las poblaciones CD103+sCD3-iCD3ε+. Se observa la caída en el porcentaje de la población LIE aberrante CD103+sCD3-iCD3ε+ y la recuperación de los LIEs TCRγδ.

## Conclusiones

- El linfograma duodenal permite analizar de forma rápida y precisa las distintas subpopulaciones de LIEs y es la única herramienta válida para cuantificar a la población CD103+sCD3-iCD3ε+ y clasificar a los posibles pacientes de ECR como tipo I o II según el punto de corte establecido ( $< 20$  ECR-I y  $> 20$  ECR-II). Útil en el seguimiento evolutivo de los pacientes
- El análisis de la intensidad de fluorescencia en la población aberrante CD103+sCD3-iCD3ε+ y el cálculo de MFIR es un marcador pronóstico para determinar el riesgo de clonalidad y la progresión a linfoma.

## Bibliografía

- Camarero C, et al. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3+/CD7+ and T cell receptor gammadelta subsets studied by flow cytometry. *Acta Paediatr.* 2000;89:285-90.
- Camarero C, et al. Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12:e00426.
- Leon F, et al. Human small-intestinal epithelium contains functional natural killer lymphocytes. *Gastroenterology.* 2003;125:345-56.
- Ettersperger J, et al. Interleukin-15-Dependent T-Cell-like Innate Intraepithelial Lymphocytes Develop in the Intestine and Transform into Lymphomas in Celiac Disease. *Immunity.* 2016;45:610-25.
- García-Hoz C, et al. The intracellular intensity of CD3 on aberrant intraepithelial lymphocytes is a prognostic factor of the progression to overt lymphoma in Refractory Celiac Disease type II. *Dig Dis.* 2020;38: 490-9.

- Soderquist CR, Baghat G. Cellular and molecular bases of refractory celiac disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358:207-40.
- van Wanrooij RL, et al. Optimal strategies to identify aberrant intra-epithelial lymphocytes in refractory coeliac disease. *J Clin Immunol.* 2014;34:828-35.
- Verbeek WH, et al. Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease. *Clin Immunol.* 2008;126:48-56.
- Hussein S, et al. Clonal T cell receptor gene rearrangements in coeliac disease: implications for diagnosing refractory coeliac disease. *J Clin Pathol.* 2018;71:825-31.
- Ludvigsson JF, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63: 1210-28.

## DISCUSIÓN SOBRE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

Natalia López-Palacios<sup>a</sup>, Cristina Serrano<sup>b</sup> y Sergio Farrais<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>b</sup>Servicio de Inmunología Clínica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

<sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

## Introducción

El diagnóstico de la enfermedad celíaca (EC) en muchas ocasiones es complejo, ya que no existe una prueba patognomónica que nos dé un diagnóstico definitivo. Por ello, es necesario integrar los resultados de todas las pruebas disponibles e interpretarlos en conjunto de forma adecuada<sup>1,2</sup>.

### Caso 1. Atrofia vellositaria seronegativa (AVSN)

Varón de 86 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento crónico con olmesartán. Previamente hospitalizado por probable gastroenteritis aguda (sin diagnóstico claro), ingresa en el servicio de aparato digestivo para completar estudio de diarrea crónica (entre ocho y diez deposiciones diarias Bristol 6 sin productos patológicos) y pérdida de peso de 15 kg. En la analítica destacaba anemia ferropénica, hipoalbuminemia, hipopotasemia y acidosis metabólica. Se realizó estudio en heces con parásitos, toxina de *C. difficile* y coprocultivo que resultaron negativos. Se solicitó una tomografía computarizada que no presentó alteraciones destacables. El paciente tenía una ileocolonoscopia reciente normal con biopsias que descartaba colitis microscópica. Se completó el estudio mediante gastroscopía, en la que se observó un duodeno de aspecto atrófico, tomándose biopsias para anatomía patológica y para estudio del inmunofenotipo de linfocitos intraepiteliales por citometría de flujo (CMF). Durante el ingreso se retiró olmesartán (por hipotensión arterial mantenida secundaria a la diarrea) y se pautó empíricamente dieta sin gluten (DSG). Tras mejoría, estabilización del peso y control de la diarrea, fue dado alta con sospecha diagnóstica de EC en tratamiento con DSG, quedando pendiente los resultados de las biopsias duodenales, el inmunofenotipo, los anticuerpos antitransglutaminasa (ATG2) y el estudio genético de EC.

El paciente acudió a consulta 6 semanas después encontrándose asintomático (dos deposiciones diarias Bristol 2-3) habiendo recuperado 4 Kg de peso. En los resultados de las biopsias duodenales, se objetivó un aumento de linfocitosis intraepiteliales, una hiperplasia de criptas y una atrofia vellositaria moderada, (Marsh 3B (Figura 1)) con un inmunofenotipo de linfocitos intraepiteliales por CMF sugestivo de EC (36% linfocitos T TCRγδ+ y 1% de CD3- (fig. 2)). Los ATG2 tipo IgA fueron negativos debido a que el paciente presentaba un déficit total de IgA. Se determinó ATG2 de isotipo IgG cuyo resultado fue negativo. El estudio genético reveló alta susceptibilidad genética

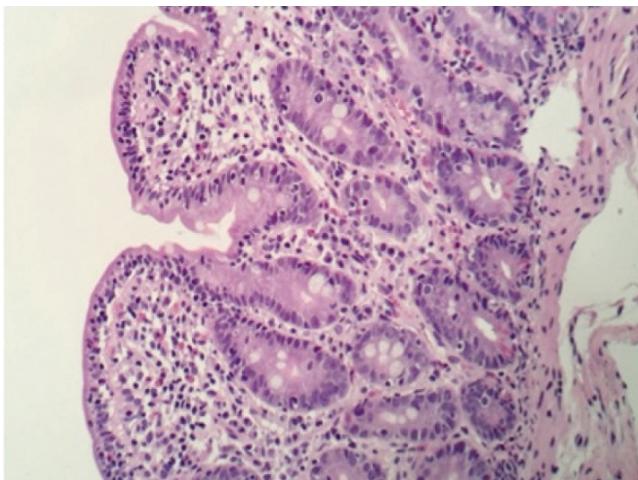


Figura 1. Biopsia al diagnóstico (H.E.): incremento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria moderada (Marsh 3b).

para EC (HLA DQ2.5). Desde el alta, el paciente no había reintroducido el olmesartán (cifras tensionales normales) y había estado siguiendo una dieta con gluten (por error), por lo que se decidió continuar con dieta sin restricciones y no reintroducir el antihipertensivo. Seis meses después se repitió la gastroscopia con biopsias donde no se objetivó daño intestinal (Marsh 0 (fig. 3)) y el inmunofenotipo por CMF presentaba una distribución de linfocitos intrapiteliales con normalización en la proporción de linfocitos TCR $\gamma\delta$ + (12%).

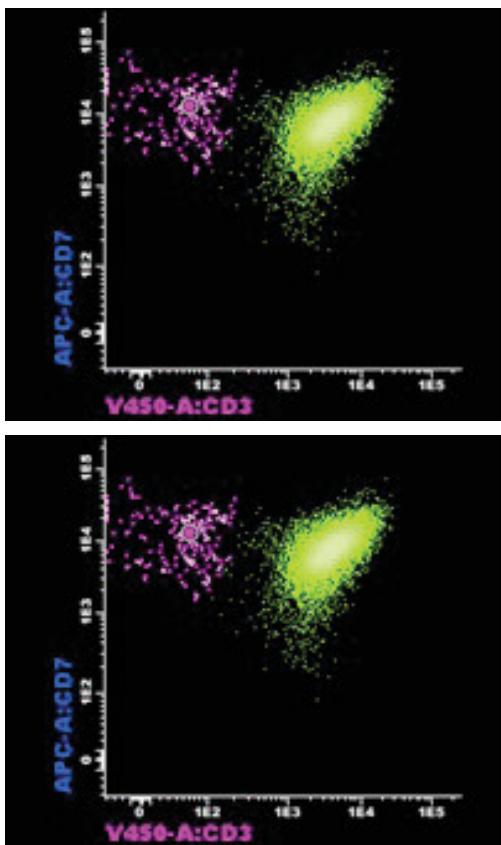


Figura 2. Inmunofenotipo por citometría de flujo. Linfocitos en verde: linfocitos T TCR $\gamma\delta$ ; linfocitos en azul: linfocitos T TCR $\gamma\delta$  $+$ ; linfocitos en rosa: linfocitos innatos CD3-CD3 $+$ . Se observa aumento de linfocitos T TCR $\gamma\delta$  $+$  y disminución de linfocitos innatos, distribución similar a la que se describe en enfermedad celíaca.

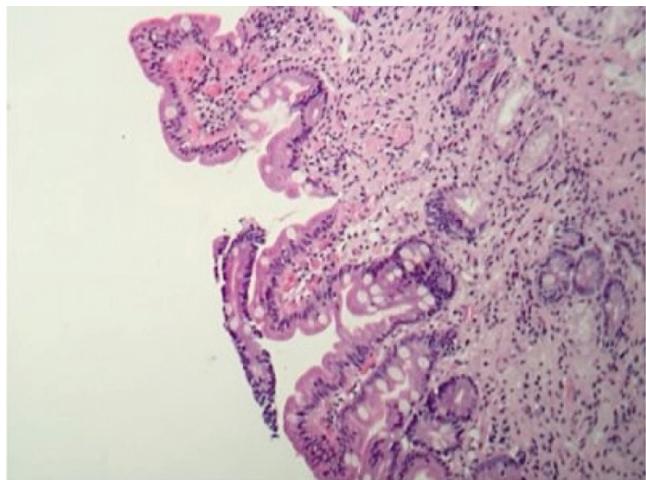


Figura 3. Biopsia tras 6 meses sin olmesartán y con gluten (H.E.). Recuperación de las vellosidades intestinales.

Nos encontramos ante un caso de *sprue-like* secundario a olmesartán: paciente con AVSN recuperada tras la suspensión de olmesartán, manteniendo dieta con gluten. Es característico de esta entidad la susceptibilidad genética a padecer EC (pacientes con HLA DQ2 y/o DQ8), los ATG2 negativos y la atrofia duodenal e inmunofenotipo por CMF indistinguible al de la EC<sup>3</sup>. La enteropatía por olmesartán es una entidad infadiagnosticada, con una fisiología no totalmente conocida, posiblemente inmunomediada y que comparte mecanismos fisiopatológicos comunes con la enfermedad celíaca, dificultando el diagnóstico diferencial entre ambas entidades<sup>4</sup>. Este paciente, además, presentaba un déficit de IgA aislado asociado. Aunque se han descrito casos de atrofia vellositaria en pacientes con inmunodeficiencia variable común (IDVC) que presentaban déficit de IgA, el estudio realizado en el Servicio de Inmunología descartó que tuviera otro déficit inmunológico asociado a la ausencia de IgA. Clínicamente, el paciente tampoco presentaba datos clínicos asociados a IDVC.

#### Caso 2. Serología positiva y dieta sin gluten

Varón 52 años con antecedentes personales de dislipemia, neuromía bilateral COVID. En tratamiento con estatina. Desde el punto de vista digestivo refiere desde hace años distensión abdominal y digestiones pesadas (especialmente le pasa con la pasta y con el pan). No náuseas ni vómitos. No dolor abdominal. Ritmo habitual una deposición al día, de consistencia normal con sangre muy ocasional. Se solicita analítica, anticuerpos de EC, gastroscopia y colonoscopia. En el intermedio de realizarse las pruebas, en una analítica rutinaria se evidencia la positividad de anticuerpos ATG2 tipo IgA 28 (límite 24), indicándose en ese momento al paciente la realización de una DSG, que no hace estricta. Cuando llega a consultas las pruebas están realizadas con DSG parcial con los resultados de anticuerpos ATG2 tipo IgA de 9,3 (negativos); gastroscopia con gastritis erosiva antral y los hallazgos anatomo-patológicos de mucosa duodenal sin alteraciones arquitecturales y gastritis crónica antral leve sin datos de actividad; en la colonoscopia solicitada por rectorragia se resecan pólipos de colon y se evidencian hemorroides. Ante esta situación con síntomas de dispepsia, serología positiva a títulos bajos, sin mejoría de los síntomas aunque el paciente no refiere hacer la DSG estricta, se decide solicitar la genética para EC resultando HLA DQ7,5 y realizar pruebas de provocación con gluten de ocho semanas y repetir analítica con nueva determinación de anticuerpos ATG2 y anticuerpos antiendomisio por mayor especificidad, junto con gastroscopia con toma de biopsia de duodeno y para el estudio de linfocitos intraepiteliales por CMF. Resultando que todas las pruebas solicitadas (serológicas, las biopsias duodenales junto con la CMF) resultaron negativas para EC.

Nos encontramos ante un caso de posible EC donde se le inicia al paciente la DSG sin tener todos los datos disponibles y donde al final se descarta la EC. Un aspecto importante del trabajo clínico en la consulta especializada sobre EC es verificar si estos pacientes están realmente afectados por EC. Como podemos comprobar, es imprescindible completar el estudio para poder llegar a un diagnóstico certero, se ha comprobado que entre un 30-40% de pacientes diagnosticados de EC remitidos a centros terciarios, están erróneamente diagnosticados<sup>5</sup>.

### Caso 3. Aumento de linfocitos intraepiteliales en las muestras de duodeno con serología específica negativa

Mujer de 59 años con el diagnóstico de fibromialgia y fatiga crónica, sin antecedentes familiares de interés. Es remitida a las consultas específicas de EC para seguimiento de la misma. La paciente refería síntomas de dispepsia con un ritmo intestinal alterante con los hallazgos en la biopsia duodenal de un aumento de linfocitos intraepiteliales (Marsh 1) con una genética compatible con EC (HLA DQ2), al que los anticuerpos ATG2 tipo IgA resultaron negativos, se inicia una DSG con mejoría de los síntomas. En las consultas se le solicitó una nueva gastroscopia con toma de biopsia y con estudio de inmunofenotipo por CMF, evidenciándose en este caso el resultado de no compatible con EC.

Nos encontramos en este caso con una paciente con síntomas inespecíficos de EC donde existe discrepancia entre la serología y la biopsia duodenal. Es importante para un diagnóstico certero de EC que las pruebas serológicas sean positivas junto con una biopsia duodenal compatible, en el caso de no disponer de resultados acordes debe mantenerse con una dieta que contenga gluten y repetir las pruebas en un tiempo y, si se dispone, de pruebas adicionales que ayuden al diagnóstico como la citometría de flujo en duodeno<sup>1</sup>.

### Conclusiones

La EC es la causa más común de atrofia vellositaria pero no siempre es el motivo<sup>6</sup>. Se deben descartar otras patologías que causen enteropatía, especialmente en aquellos pacientes con anticuerpos negativos (AVSN)<sup>7</sup>. Existe un amplio diagnóstico diferencial de la AVSN, que en muchas ocasiones es interpretada como EC de forma errónea. Además, el diagnóstico de EC sin completar el estudio o con mínimas lesiones intestinales y anticuerpos antiendomisio y/o ATG2 negativos es muy arriesgado. No se puede olvidar que el alivio de los síntomas con una DSG es totalmente inespecífico.

Estos casos indican que hay que tener precaución al prescribir empíricamente una dieta libre de gluten sin tener un diagnóstico de certeza de EC y que en casos complejos es necesario que se realicen e interpreten en centros especializados determinadas pruebas específicas.

### Bibliografía

1. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
2. 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 Eur Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613.
3. Esteve M, Temiño R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Blé M, et al. Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. Dig Liver Dis. 2016;48(2):154-61.
4. Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, et al. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. Gastroenterol Rep. 2019;7(3):162-7.
5. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, Zanellati G, Corazza GR. The impact of misdiagnosing celiac disease at a referral centre. Can J Gastroenterol. 2009;23(8):543-5.

6. Aziz I, Peerally MF, Barnes JH, Kandasamy V, Whiteley JC, Partridge D, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). Gut. 2017;66(9):1563-72.
7. Jansson-Knodell CL, Murray JA, Rubio-Tapia A. Management of Small Bowel Villous Atrophy in Patients Seronegative for Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2020;115(4):492-7.

## Sesión VI - Reservada a las asociaciones de pacientes

### IMPORTANCIA DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES EN NUESTRA SOCIEDAD

Teresa Bermejo

*Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), España.*

### Introducción

En los últimos años se ha producido un cambio en el papel del paciente dentro de la sanidad, ya que ha adoptado un rol más activo y cada vez es más autónomo. Esto se debe en gran parte a internet que les ha permitido tener un mayor acceso a la información y les ha facilitado que se pongan en contacto entre ellos favoreciendo el asociacionismo.

Las asociaciones de pacientes son agrupaciones de personas que se unen por tener en común una misma enfermedad. Estas organizaciones no tienen ánimo de lucro y se centran tanto en los propios pacientes como en sus familiares y cuidadores. Entre sus objetivos se encuentra dar apoyo a aquellas personas que sufren una misma patología y ofrecer conocimiento acerca de esta y de sus tratamientos. También, promueven la participación de los afectados en los procesos de toma de decisiones políticas que les afectan, de forma que las asociaciones ejercen de bisagra entre los sistemas de salud, las administraciones sanitarias y la sociedad.

### Las asociaciones como lugar de apoyo y encuentro

Las asociaciones son un lugar de encuentro entre las personas que padecen una misma enfermedad, sus familiares y/o sus cuidadores de forma que ponen en contacto a personas que están atravesando una situación similar y que comparten preocupaciones e inquietudes similares. Las actividades y eventos que organizan son un lugar donde compartir buenos momentos, experiencias y encontrar apoyo y consejos, para poder ganar confianza y enfrentarse a su patología con una mayor tranquilidad.

### Fomento de la investigación y divulgación científica

La investigación es fundamental para conocer mejor una patología y desarrollar nuevos tratamientos frente a ella. Las asociaciones de pacientes juegan un papel fundamental fomentando la investigación y apoyando a los grupos tanto de forma económica mediante la concesión de becas y premios como dando visibilidad a sus resultados y publicaciones. Además, resultan un nexo de unión entre los pacientes y los investigadores de modo que incluso pueden facilitar la participación de los pacientes en los ensayos clínicos que permitan conocer la eficacia, efectividad y eficiencia de un nuevo tratamiento.

Desde FACE, por ejemplo, se entregan periódicamente los premios "Premios FACE de fomento a la investigación" con el objetivo de incentivar el trabajo de los investigadores que trabajan en proyectos relevantes para los pacientes con enfermedad celíaca. El ganador recibe una dotación económica procedente directamente de la cuota de los socios.

## Defensa y representación de los pacientes ante diferentes entes

La unión hace la fuerza y las asociaciones de pacientes ponen en contacto a personas que tienen las mismas inquietudes. Las asociaciones tratan de defender los derechos de los pacientes ante la administración sanitaria y la sociedad en general. Además, representan y luchan por los intereses y preocupaciones de sus socios ante las autoridades gubernamentales y sociedades médicas. Formación y divulgación sobre la enfermedad

La función de formación dentro de las asociaciones es imprescindible. Un paciente informado es un paciente empoderado. El conocimiento es poder y aquellas personas que conocen más sobre su patología tienen una comunicación más fluida con su médico y son capaces de tomar las riendas de su tratamiento.

También es importante la participación de las asociaciones en la divulgación sobre la enfermedad y su forma de prevención.

En el caso de las personas con enfermedad celíaca tras el diagnóstico es necesario que conozcan en qué consiste la enfermedad y aprendan a realizar de forma correcta la dieta sin gluten. Es en este punto en el que las asociaciones tienen un gran valor por su función de acompañamiento y formación. Además, muchos pacientes solicitan constante asesoramiento sobre los productos sin gluten y los restaurantes seguros.

## Las asociaciones durante la pandemia por COVID-19

Es indiscutible que la pandemia por COVID-19 ha tenido importantes efectos en el sistema sanitario. Este se ha visto desgastado y ha tenido que enfrentarse a diferentes problemas. En esta situación las asociaciones de pacientes han tenido un importante papel ofreciendo a los socios información fidedigna y les ha acompañado en sus necesidades psicológicas y sociales. Asimismo han defendido los intereses de sus miembros ante las autoridades sanitarias en estos tiempos de crisis.

## Bibliografía

1. Navarro Rubio M, Baquero Úbeda J, Bosque García A, Alfonso Zamora S, Lorenzo Garmendia A. Impacto de la pandemia por COVID-19: El punto de vista de las asociaciones de pacientes. *J Healthc Qual Res.* 2021;36(6):355-62.
2. Navarro Rubio M. Pacientes implicados: participación del paciente en la toma de decisiones. *Papeles de Economía Española.* 2014;142.
3. Jovell A, Navarro-Rubio M. Asociaciones de Pacientes en España. HUMANITAS Humanidades Médicas. 2009;42.

## HOY ME HAN COMUNICADO QUE SOY CELIACO Y MI VIDA VA A CAMBIAR: CÓMO Y CUÁNTO

Juan Ignacio Serrano

Asociación de Celiacos y Sensibles al Gluten de Madrid, Madrid, España.

La enfermedad celíaca (EC) es una patología inflamatoria y autoinmune de carácter sistémico y permanente que se inicia en el intestino delgado como consecuencia de una respuesta inmunitaria anómala frente a ciertos fragmentos proteicos resultantes de la digestión parcial del gluten de trigo y de las proteínas de reserva equivalentes en la cebada y el centeno, así como en las variedades híbridas o ancestrales de estos cereales. Sólo se manifiesta en un pequeño porcentaje de las personas que muestran predisposición genética y a día de hoy no es posible predecir qué sujetos de riesgo van a desarrollar la enfermedad, en qué momento lo van a hacer o en respuesta a qué factor ambiental, más allá del gluten<sup>1,2</sup>. Con todo, la EC afecta en promedio al 1% de la población mundial y en torno a un 70% de casos permanecen sin diagnosticar<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico de la EC se basa en la evidencia de la respuesta inmunitaria adversa desencadenada por el gluten. Por un lado, se generan anticuerpos frente a péptidos de gluten en su forma nativa

(antigliadina) o modificados químicamente (antigliadina desamidada) por la enzima transglutaminasa 2 o tisular (TG2) en el intestino, y anticuerpos frente a la propia TG2 (antitransglutaminasa y anti-endomiso). Estos anticuerpos aparecen depositados en el epitelio intestinal y en la mayoría de los casos circulan también por el torrente sanguíneo, lo que permite su determinación en sangre. Por otro lado, tiene lugar una reacción inflamatoria citotóxica que se traduce en elevación de linfocitos intraepiteliales y destrucción de enterocitos que conduce, en la mayoría de los casos, a la atrofia de las vellosidades intestinales. Estas alteraciones histológicas son identificadas al evaluar al microscopio biopsias duodenales obtenidas mediante endoscopia<sup>5-8</sup>.

La EC no tiene cura, pero es posible interrumpir la reacción inmunitaria adversa evitando el contacto entre el gluten y el sistema inmunitario intestinal, al tratarse de una respuesta dependiente de gluten. Por este motivo, el único tratamiento viable y efectivo para la EC es la dieta sin gluten estricta y de por vida<sup>1,2</sup>. Con ella se logra la normalización clínica, serológica e histológica a los 6-12 meses tras su inicio. Por tanto, el diagnóstico de la EC no es una meta, sino un punto de partida que marca el inicio de una nueva vida en la que el bienestar físico y emocional de las personas afectadas va a estar ligado a su alimentación, afectando por ello a su ámbito doméstico, familiar, escolar o laboral<sup>3,4</sup>.

Esta dieta, además de ser sin gluten, ha de ser variada y equilibrada, con el fin de prevenir desequilibrios y deficiencias nutricionales. Eliminar los cereales con gluten y sus derivados de la dieta implica reducir el aporte de fibra y de ciertas vitaminas y minerales que deben ser compensadas adecuadamente. Y la incorporación de productos específicos sin gluten, que se basan en harinas y otras materias primas sin gluten, supone un mayor aporte de grasas saturadas y azúcares sencillos debido a sus complejas formulaciones<sup>3,4</sup>. Es por ello que los pacientes necesitan recibir formación y orientación específica sobre alimentación sin gluten. Deben conocer, por un lado, la normativa que regula el etiquetado sin gluten y la declaración de alérgenos para escoger adecuadamente los productos que son aptos para celíacos y, por otro, tienen que aprender a alimentarse de manera saludable<sup>6</sup>.

Pese a todo, llevar una dieta sin gluten sin cometer errores es muy difícil y se estima que más del 30% de las personas con EC cometen transgresiones ocasionales<sup>9</sup> y por ello es fundamental que sigan un control médico periódico con revisiones anuales en las que se evalúa su estado clínico general y se analizan de forma específica los marcadores de EC en sangre, ciertas vitaminas (D, B9, B12...) y minerales (Fe, Ca, Zn, Mg...), enzimas hepáticas y función tiroidea, recomendándose igualmente hacer un seguimiento de la densidad mineral ósea<sup>6</sup>. La persistencia o reaparición de síntomas compatibles con la EC, de marcadores serológicos de EC o de déficits nutricionales más allá del tiempo estimado de recuperación obliga a investigar si se está consumiendo gluten de manera habitual aunque sea en pequeñas cantidades y si la dieta es nutricionalmente equilibrada. También debe plantearse la posibilidad de otros trastornos digestivos que o bien estaban presentes desde el inicio o bien han surgido con posterioridad. Intolerancias a azúcares como la fructosa o la lactosa, la intolerancia a otros carbohidratos fermentables (FODMAP) o el sobrecrecimiento bacteriano, son situaciones que pueden explicar la persistencia de síntomas y ciertas alteraciones analíticas<sup>3,4</sup>.

En España no existe un registro sanitario oficial de pacientes con EC que permita conocer de forma fiable si los datos de incidencia y prevalencia, así como su evolución en el tiempo, son equiparables a los descritos en entornos étnicos y geográficos equiparables al nuestro. En ellos destaca el aumento general de la prevalencia en las últimas décadas hasta el 1-2% reconocido actualmente en la mayoría de las poblaciones con una constitución genética similar y con el trigo como base de la alimentación, el predominio de la EC en el sexo femenino (2:1) y el elevado porcentaje de casos sin diagnosticar (> 70%)<sup>3,4</sup>. Por edades, más del 70% de los nuevos diag-

nósticos corresponden a personas mayores de 20 años<sup>6</sup>.

Un estudio de prevalencia llevado a cabo en Cataluña entre 2004 y 2007 con 4.230 personas celíacas de todas las edades detectó una prevalencia de 1/71 en edad pediátrica, 5 veces más que en la edad adulta, 1/357, y una relación mujer/hombre de 2,5:1<sup>10</sup>. Por su parte, el Registro Español de Pacientes Celiacos menores de 15 años (REPAC) que lidera el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid) y en el que participan más de 70 centros de nuestro país registró 974 nuevos casos de EC entre 2006 y 2007, lo que supone una incidencia de 7,9 nuevos casos de EC por cada 1.000 nacidos vivos, muy superior a la de otros países europeos<sup>11</sup>. Datos posteriores del estudio REPAC, tras registrar 4.838 nuevos casos pediátricos de EC entre 2011 y 2017, muestran la predominancia de la EC en el sexo femenino (61%) y concluyen que el panorama en España es similar al del resto de Europa, aunque en nuestro país se sigue diagnosticando la EC a edades más tempranas y siguen predominando las formas clásicas de presentación<sup>12</sup>.

Desconocemos qué porcentaje de personas diagnosticadas de EC acuden a las asociaciones de pacientes y si sus perfiles son un reflejo de los perfiles del total de casos diagnosticados, de forma que la dinámica que se observa en las asociaciones en cuanto a número de inscritos, edad y sexo a lo largo del tiempo no tiene por qué ser representativa de la realidad sanitaria de este colectivo. La Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, registrada en la Comunidad de Madrid en 1990 como Asociación de Celíacos de Madrid, ha recibido en estos casi 33 años de andadura (enero 1990-septiembre 2022) a 18.735 pacientes, el 63,1% diagnosticados en edad pediátrica (< 15 años) y el 67,1% de sexo femenino, siendo el 87% de las personas asociadas residentes en la región madrileña. La evolución en las últimas tres décadas ha cambiado en cuanto al número de nuevos casos que ingresan cada año y su grupo de edad.

Desde 1990, el número de nuevos socios fue aumentando anualmente hasta estabilizarse en los 800-900 nuevos casos al año entre 2006 y 2014, experimentando un descenso paulatino a partir de 2016 hasta los 400 nuevos socios anuales registrados en los últimos 3 años (fig. 1). En paralelo, el número total de socios activos (inscritos que no han causado baja) fue aumentando progresivamente cada año hasta acercarse hasta los aproximadamente 9.000 socios que se mantienen activos desde 2013 hasta hoy (fig. 2). El ratio de sexos se ha mantenido más estable y similar al que muestran los diferentes estudios epidemiológicos, con un predominio femenino que oscila entre el 60% en la década de 1990 y el 70% en la década de 2010. En cuanto a los grupos de edad, si entre 1990 y 2010 más del 70% de los socios habían sido diagnosticados con menos de 15 años, a partir de 2015 rozan el 45%. Entre 2015 y 2022, la mitad de los nuevos casos inscritos en la Asociación fueron diagnosticados con más de 20 años.

No es fácil explicar a qué responde el descenso de nuevos casos inscritos en la Asociación a partir de 2016. Los estudios epidemiológicos no sugieren un descenso en el número de diagnósticos, por lo que los motivos reales pueden estar más vinculados a las circunstancias sociológicas y económicas de nuestra sociedad en los últimos años. El mayor acceso a la información con los medios digitales disponibles en la actualidad y accesibles para la mayoría de la población puede estar detrás de la percepción errónea de que ya no es necesario acudir a una asociación de pacientes para estar informado. En el caso particular de la EC, la entrada en vigor del Reglamento EU 41/2009, que establece el límite máximo de gluten admitido en los productos aptos para celíacos y regula las condiciones del etiquetado ‘sin gluten’, dio pie a que el conocimiento de la EC y su tratamiento, la dieta sin gluten, permeara más fácilmente en la población general a medida que marcas y supermercados reconocibles comenzaban a etiquetar ‘sin gluten’ los productos aptos de acuerdo con la nueva normativa. A ello se sumaron las nuevas tendencias de alimentación, en las que cobraba protagonismo la dieta sin gluten como una dieta saludable o de adelgazamiento.

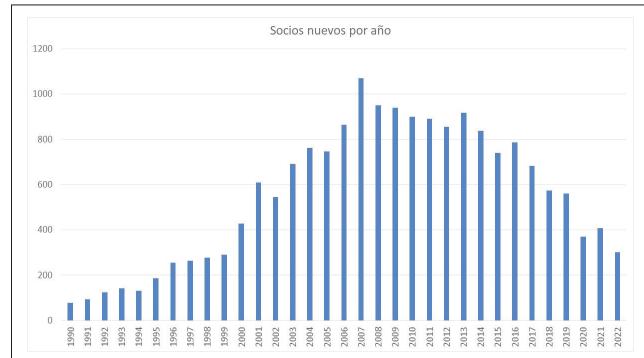


Figura 1. Socios nuevos por año. Número de pacientes que se inscriben en la Asociación cada año, desde 1990 hasta 2022 (a fecha 30 de septiembre en 2022).

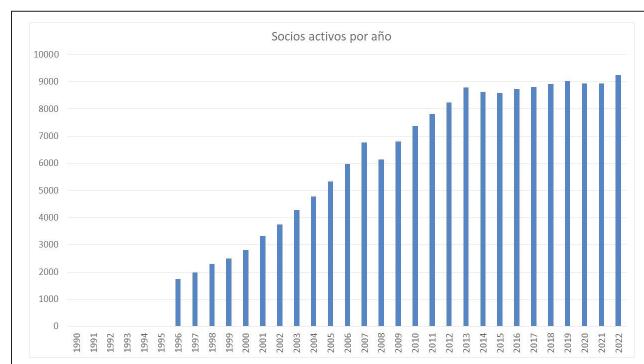


Figura 2. Socios activos por año. Número total de pacientes que se mantienen inscritos al finalizar cada año, desde 1996 hasta 2022 (a fecha 30 de septiembre en 2022).

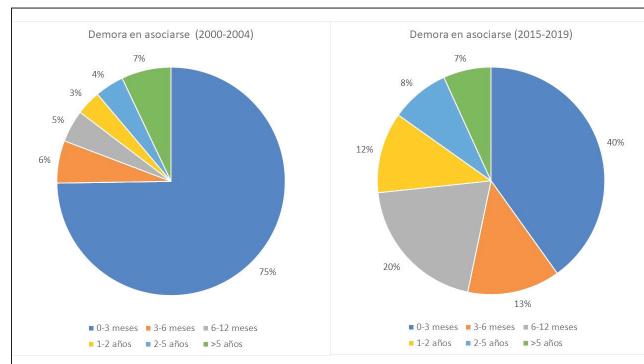


Figura 3. Demora en asociarse. Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de ingreso en la Asociación, en los períodos 2000-2004 (izquierda, 2.955 casos) y 2015-2019 (derecha, 3.011 casos).

Todo ello puede haber contribuido a pensar que comer y vivir sin gluten ahora es muy fácil y no entraña riesgos.

Sin duda, ha mejorado el acceso a las opciones sin gluten y la seguridad alimentaria, tanto en la industria como en la hostelería y la restauración, ámbitos en los que es obligatoria la declaración de alérgenos y la elaboración de protocolos específicos cuando se ofrecen opciones sin gluten (Reglamento UE 1169/2014). Sin embargo, los riesgos siguen estando presentes y no evitan que las personas poco o mal informadas cometan errores. El cambio de tendencia observado en la Asociación a partir de 2016 en cuanto al descenso en el número de nuevos casos inscritos lleva aparejado un cambio importante en el perfil de las personas asociadas. Si entre

2000 y 2014 más del 85% de los nuevos inscritos lo hacían en el primer año tras el diagnóstico (el 75% en los primeros 3 meses durante la década de 2000), de 2015 a 2019 se amplía la brecha entre la fecha de diagnóstico y la fecha de entrada en la Asociación, con un 27% de asociados más de 1 año después del diagnóstico (fig. 3). Esta tendencia se ha acentuado a partir de 2020, pero puede haber sido condicionada por la pandemia.

La mayoría de estos casos que se acuden a la Asociación después de llevar más de un año diagnosticados lo hace en busca de orientación ante la persistencia de síntomas, alteraciones analíticas, elevación de anticuerpos en sangre o lesiones histológicas que no se resuelven. Este hecho nos lleva a insistir una vez más en la necesidad de los controles médicos periódicos tras el diagnóstico y en la importancia de acudir a las asociaciones de pacientes para recibir la información, la formación, el apoyo y el asesoramiento necesarios para garantizar la correcta recuperación y para llevar una vida sin gluten normalizada. Por tanto, a la pregunta que da título a esta ponencia, Hoy me han comunicado que soy celiaco y mi vida va a cambiar: cómo y cuánto, cabe responder que va a cambiar en cuestión de hábitos y emociones en el ámbito personal, doméstico, familiar, escolar, profesional y social, pero su impacto será menor si se acompaña de los profesionales médicos y de los grupos de apoyo que aún hoy siguen representando las asociaciones de pacientes.

#### Bibliografía

- Solid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):647-55.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-43.
- Makharia GK, Singh P, Catassi C, Sanders DS, Leffler D, Ali RAR, et al. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(5):313-27.
- Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet.* 2022;399(10344):2413-26.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76; quiz 677.
- Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS); 2018.
- 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(5):583-613.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninkx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
- Coto L, Mendiola 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(37):6306-21.
- 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(4):477-86.
- Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(4):522-6.
- Pérez Solís D, Cilleruelo Pascual ML, Ochoa Sangrador C, García Burriel JI, Sánchez-Valverde Visus F, Eizaguirre Arocena FJ, et al. Coeliac Disease Working Group of the Spanish Gastroenterology, Hepatology, Paediatric Nutrition Society (SEGHNP). Spanish National Registry of Paediatric Coeliac Disease: Changes in the Clinical Presentation in the 21<sup>st</sup> Century. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(6):805-11.

#### FACTORES QUE CONDICIONAN LA ADHERENCIA A LA DIETA SIN GLUTEN. IMPLICACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

Elisa Mora

*Associació Celíacs de Catalunya, Barcelona, España.*

La adherencia a la dieta sin gluten es la principal preocupación de las organizaciones de pacientes, las personas celíacas, quiénes les cuidan y del conjunto de profesionales de la salud que les atienden. A día de hoy se estudia y se conoce, cada vez más, la dificultad para mantener una estricta dieta sin gluten. Diferentes factores deben ser tenidos en cuenta, más allá de la información sobre el contenido de gluten en alimentos, como son la exclusión al socializar, el nivel socioeconómico y cultural, el estrés y la disminución de la calidad de vida percibida a causa de mantener dieta sin gluten. Estos son, entre otros, los factores a considerar según los últimos estudios científicos. Conocer cuáles son estos factores, considerarlos y ofrecer el soporte que sea necesario es vital para poder acompañar a las personas celíacas, labor que se realiza activamente desde las organizaciones de pacientes.