



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## COMUNICACIONES ORALES

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

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

### Genética e inmunología

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

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

Hospital Universitari Mútua Terrassa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

H. Rojas-Márquez<sup>1</sup>, A. Olazagoitia-Garmendia<sup>1</sup>, I. Pascual-González<sup>1</sup>, T. Misiti<sup>1</sup>, J.R. Bilbao<sup>1</sup>, A. Huerta<sup>2</sup>, I. Santin<sup>1</sup> y A. Castellanos-Rubio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad del País Vasco (UPV/EHU). <sup>2</sup>Hospital de Galdakao.

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

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

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

A. Cilleros-Portet<sup>1,2</sup>, S. Marí, A<sup>1,2</sup>. Hernangómez-Laderas<sup>1,2</sup>, B.P. González-García<sup>1,2</sup>, I. García-Santisteban<sup>1,2</sup>, J.R. Bilbao<sup>1,2</sup> y N. Fernández-Jiménez<sup>1,2</sup>

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

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

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

S. Gómez-Aguililla<sup>1</sup>, S. Farraís<sup>2</sup>, N. López-Palacios<sup>3</sup>, C. Senosiain<sup>4</sup>, M. Corzo<sup>1</sup>, B. Arau<sup>5</sup>, Á. Ruiz-Carnicer<sup>6</sup>, R. Sánchez-Domínguez<sup>7</sup>, C. Sousa<sup>6</sup> y C. Núñez<sup>1</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). <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa. <sup>6</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. <sup>7</sup>División de Terapias Hematopoyéticas Innovadoras, CIEMAT.

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

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

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

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

## Alimentos sin gluten

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

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

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

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

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

M.H. Guzmán-López<sup>1</sup>, S. Sánchez-León<sup>1</sup>, M. Marín-Sanz<sup>1</sup>, V. Ruipérez<sup>2</sup>, I. Comino<sup>3</sup>, L. Vaquero<sup>4</sup>, S. Vivas<sup>4</sup>, C. Sousa<sup>3</sup>, E. Arranz<sup>5</sup> y F. Barro<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

**Agradecimientos:** Proyecto financiado por la Agencia Estatal de Investigación (TED2021-129733B-I00 y PID2022142139OB-I00, MCIN/AEI/10.13039/501100011033), la Unión Europea ("NextGenerationEU"/PRTR), la Junta de Andalucía (QUAL21\_023 IAS) y la "Conexión TRIGO" del CSIC.

#### Diagnóstico y seguimiento

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

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

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S. Martínez Velasco<sup>1</sup>, B.P. González-García<sup>2</sup>, C. Tutau<sup>3</sup>, M. Legarda-Tamara<sup>3</sup>, R. Cavallé-Pulla<sup>3</sup>, N. Fernández-Jiménez<sup>1,2</sup>, I. Irastorza-Terradillos<sup>1,2,3</sup> y J.R. Bilbao<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla. Resultados serológicos del estudio

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

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

## Enfermedad celíaca en la infancia y la adolescencia

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

P. Núñez<sup>1</sup>, M. Blanch-Ruiz<sup>1</sup>, S. León Cariñena<sup>2</sup>, M.Á. Calzado<sup>1</sup>, B. Polo<sup>1</sup>, C. Ribes-Koninckx<sup>1</sup> y E. Donat<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

M.L. Moreno<sup>1</sup>, M. González Rovira<sup>1</sup>, C. Martínez Pancorbo<sup>2</sup>, M. Martín-Cameán<sup>3</sup>, A.M. Nájara-Moyano<sup>1</sup>, M.M. Romero<sup>2</sup>, E. de la Hoz<sup>2</sup>, C. López-Beltrán<sup>2</sup>, E. Mellado<sup>1</sup>, J.I. Bartha Rasero<sup>3</sup>, P. Brodin<sup>4</sup>, A. Rodríguez Herrera<sup>5</sup>, J.A. Sainz Bueno<sup>6</sup> y C. Sousa<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Á. Ruiz-Carnicer<sup>1</sup>, V. Segura<sup>1</sup>, M.L. Moreno<sup>1</sup>, C. Coronel-Rodríguez<sup>2</sup>, C. Sousa<sup>1</sup> y I. Comino<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

## Enfermedad celíaca en el adulto

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

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

*Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.*

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

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

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



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

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

Tabla. Descripción de pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	Sexo	Fecha nacimiento	edad al diagnóstico	HLA DQ	Anti-tTG (U/ml) diagnóstico (dx)	IgA AVB error	Niveles de IgA (mg/dL)	de DSG cuando AVB error	Transgresiones DSG	Seguimiento en DSG (Meses)	IgA en último seguimiento (mg/dL)
1	M	17/05/2015	2	2,5/2,2	17678*	NO	-	7	NO	64	4
2	F	21/06/2014	2	2,5/8	>250	NO	52	6	NO	72	5
3	F	20/05/1999	47	DQ2	>250	NO	30	5	SI	84	5
4	F	23/12/2014	1	2,2/7,5	>250	NO	81	40	SI	77	20
5	F	15/05/2018	1	2,5/2,2	15249*	NO	110	7	NO	54	5

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

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

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

Hospital Universitari Mútua Terrassa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. Casas<sup>1</sup>, J. Cisneros<sup>2</sup>, E. Menjón<sup>1</sup>, M. Latre<sup>1</sup>, S. Santolaria<sup>1</sup>, J.A. García-Erce<sup>3</sup>, C.M. Bernal<sup>4</sup>, S. Izquierdo<sup>5</sup>, C. Núñez<sup>6</sup> y M.A. Montoro<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Hospital Universitario San Jorge de Huesca. <sup>2</sup>Departamento de Nutrición Humana y Dietética, Clínica Quirón-Huesca. <sup>3</sup>Banco de sangre y de tejidos de Navarra. <sup>4</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Jorge de Huesca. <sup>5</sup>Laboratorio de Genética, Hospital Universitario Miguel Servet. <sup>6</sup>Laboratorio de Investigación en Genética de Enfermedades Complejas, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). <sup>7</sup>Grupo de Investigación Gastro-celíaca (B48\_23D), Instituto de investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón).

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

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

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

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

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

Tabla 1

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

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

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

## ELEVACIÓN DE PROTEÍNAS SÉRICAS TRAS LA INGESTA DE GLUTEN

S. Gómez-Aguililla<sup>1</sup>, C. Senosiain<sup>2</sup>, S. Farras<sup>3</sup>, N. López-Palacios<sup>4</sup>, B. Arau<sup>5</sup>, Á. Ruiz-Carnicer<sup>6</sup>, J. Infante-Menéndez<sup>1</sup>, R. Barderas<sup>7</sup>, A. Montero-Calle<sup>7</sup>, C. Sousa<sup>6</sup> y C. Núñez<sup>1</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). <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa. <sup>6</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. <sup>7</sup>Unidad de Proteómica Funcional, Programa de Enfermedades Crónicas, Instituto de Salud Carlos III.

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

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

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

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

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

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

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





## PÓSTERES

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

Bilbao, 19-21 de noviembre de 2024

## Genética e inmunología

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

A. Fiz-López<sup>1</sup>, Á. de Prado<sup>1</sup>, A. González del Hierro<sup>1</sup>, S. Izquierdo<sup>2</sup>, E. Arranz<sup>1</sup>, J.A. Garrote<sup>1</sup>, L. Fernández-Salazar<sup>2</sup> y D. Bernardo<sup>1</sup><sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología de las Mucosas. Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM, Universidad de Valladolid-CSIC). <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

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

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

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

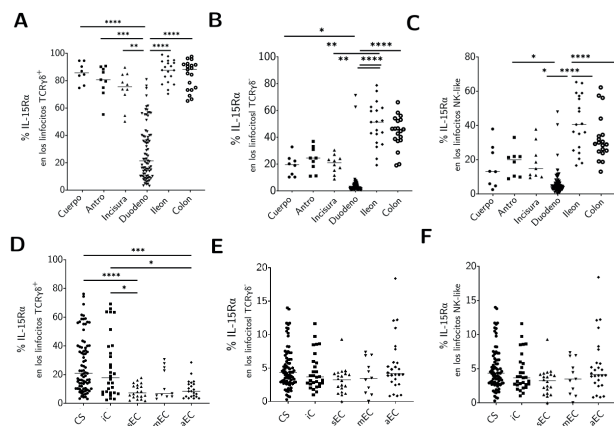
**Resultados:** Nuestros hallazgos confirman la heterogeneidad fenotípica de los LIE a lo largo del tracto gastrointestinal. Encontramos que la expresión del receptor de IL-15 en los LIE duodenales, principal sitio de lesión en la EC, es significativamente baja comparada con otros segmentos. Sorprendentemente,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

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

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

A. Fiz-López<sup>1</sup>, Á. de Prado<sup>1</sup>, E. Arribas-Rodríguez<sup>1</sup>, S. Izquierdo<sup>2</sup>, E. Arranz<sup>1</sup>, J.A. Garrote<sup>1</sup>, L. Fernández-Salazar<sup>2</sup> y D. Bernardo<sup>1</sup><sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología de las Mucosas. Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM, Universidad de Valladolid-CSIC). <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

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



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

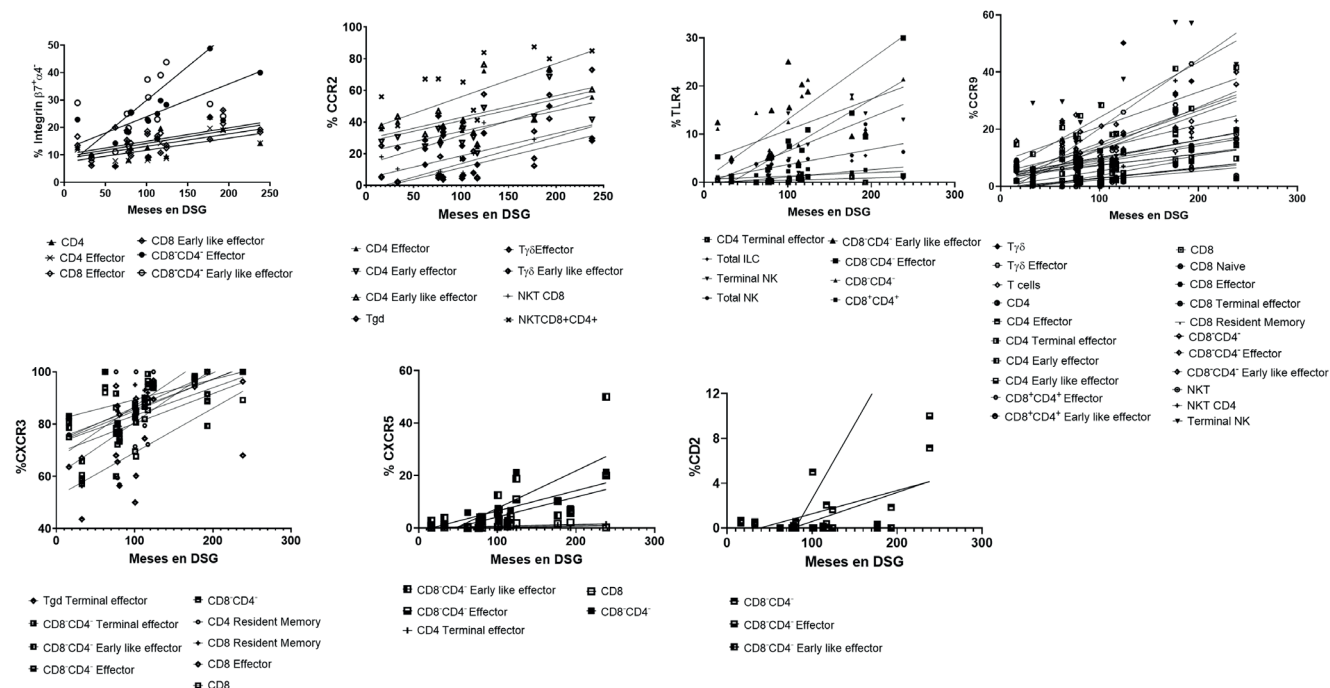


Fig.

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

**Resultados:** El 68% de los pacientes en DSG presentaron algún tipo de atrofia pese a ser seronegativos y haber seguido la dieta durante un periodo superior a un año. Sin embargo, su inmunoma no difería en gran medida de los controles no inflamados por oposición a los celíacos al diagnóstico. No obstante, a medida que aumenta el tiempo en DSG, se observa un incremento gradual en la expresión de marcadores asociados a la migración y retención de linfocitos tales como integrina  $\beta 7$ , CCR9, CCR2, CXCR5 y CXCR3. Además, los pacientes con mayor tiempo en DSG presentan niveles gradualmente elevados de los marcadores inflamatorios TLR4 y CD2, especialmente relevantes en los linfocitos T efectores.

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

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

S. Gómez-Aguililla<sup>1</sup>, M. Corzo<sup>1</sup>, N. López-Palacios<sup>2</sup>, S. Farrais<sup>3</sup>,  
C. Senosiain<sup>4</sup>, G. Castillejo<sup>5</sup> y C. Núñez<sup>1</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). <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

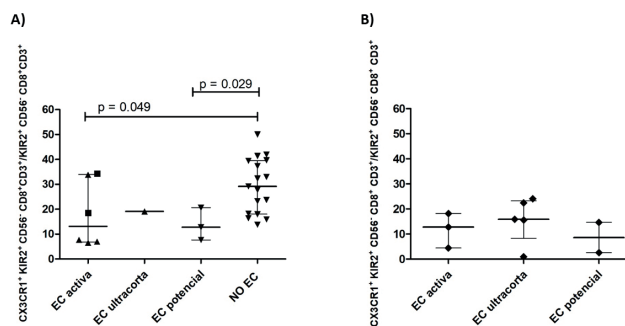
<sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal. <sup>5</sup>Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

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

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

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

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



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

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

## Alimentos sin gluten

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

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

*Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten.*

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

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

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

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

Tabla.

RESTAURANTE	MUESTRAS
Hamburgueserías	13
Pizzerías	3
Italianos	3
Otros	2

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

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

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

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

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

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

## Diagnóstico y seguimiento

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

J.M. Cabo del Riego<sup>1</sup>, M.J. Núñez-Iglesias<sup>2</sup>, C. García-Plata<sup>3</sup>, J.A. González Ramírez<sup>4</sup>, T. Álvarez Fernández<sup>1</sup>, I. Corchero Cabo<sup>5</sup>, S. Novio Mallón<sup>6</sup> y M. Freire-Garabal Núñez<sup>6</sup>

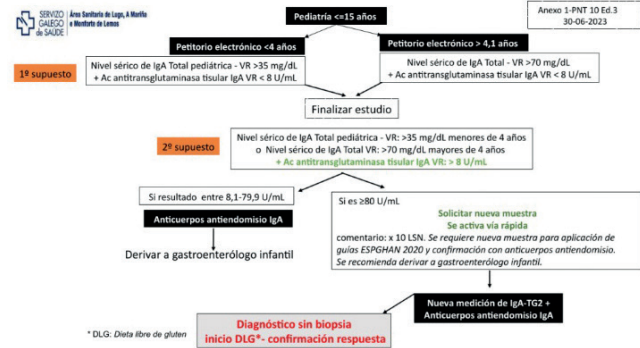
<sup>1</sup>Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Lucus Augusti. <sup>2</sup>Universidad de Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Servicio de pediatría, Hospital Universitario Lucus Augusti. <sup>4</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti. <sup>5</sup>IES Francisco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

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

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

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

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



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

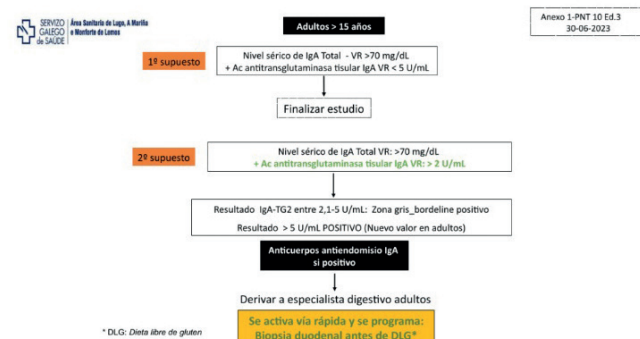


Fig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

## P9. VACUNAS Y ENFERMEDAD CELÍACA

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

*Hospital García Orcoyen de Estella.*

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

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

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

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

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

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

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

*Asociación de Celíacos de la Comunidad Valenciana, ACECOVA.*

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

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

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

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

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

## Enfermedad celíaca en la infancia y la adolescencia

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

R. Cavallé-Pulla<sup>1</sup>, V. Díez Bayona<sup>2</sup>, S. Martínez-Velasco<sup>1</sup>, C. Tutau<sup>1</sup>,  
I. Irastorza-Terradillos<sup>1</sup>, J.R. Bilbao<sup>3</sup>, F. Sánchez-Valverde<sup>4</sup>  
y M. Legarda-Tamara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Cruces. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Navarra.

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Navarra, NAVARRABIOMED.

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

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

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

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

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

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

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

*Universidad Complutense de Madrid.*

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

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



Fig.

## Enfermedad celíaca en el adulto

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

M.M. Morcillo Serrano<sup>1</sup>, R. de la Iglesia González<sup>1</sup>, P.A. Jiménez Gómez<sup>1</sup>, J. Arranz Herrero<sup>2</sup>, D. González Reguero<sup>1</sup>, M.P. Reche Sainz<sup>1</sup>, N. Úbeda<sup>1</sup> y E. Alonso-Aperte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CEU San Pablo. <sup>2</sup>Institute of Applied Molecular Medicine (IMMA).

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

