

Depósito Final Convocatoria Ordinaria TFM Elisa Daza Lucena.pdf

by Elisa DAZA LUCENA

Submission date: 24-Jul-2025 06:57PM (UTC+0200)

Submission ID: 2719980218

File name: Dep_C3_B3sito_Final_Convocatoria_Ordinaria_TFM_Elisa_Daza_Lucena.pdf (596.96K)

Word count: 9122

Character count: 53936

“PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA”

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN
NUTRICIÓN CLÍNICA**

Autor/a: Dña. Elisa Daza Lucena

Tutor/a: Dra. Andrea Higuera Gómez

Curso académico: 2024-2025

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera expresar mi agradecimiento a mi tutora, la Dra. Andrea Higuera Gómez, por su dedicación, orientación y apoyo a lo largo de todo el desarrollo de este Trabajo Fin de Máster. Su implicación y sus valiosas sugerencias han sido fundamentales para la elaboración de este proyecto.

También quiero agradecer a la Universidad Europea por abrirme un camino tan enriquecedor hacia la investigación en nutrición clínica, despertando en mí un verdadero interés por esta área.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos por su apoyo constante, paciencia y ánimo durante todo este proceso académico y personal.

5

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) es una patología autoinmune desencadenada por el consumo de gluten en individuos genéticamente predispuestos, que provoca daño en la mucosa intestinal y alteraciones sistémicas. Aunque la dieta sin gluten (DLG) es el tratamiento estándar, no siempre logra restaurar completamente la microbiota intestinal, lo que puede perpetuar síntomas y afectar la calidad de vida. Este trabajo plantea un proyecto de investigación para evaluar el efecto de probióticos y prebióticos como tratamiento complementario en pacientes con EC que siguen una DLG.

Se propone un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y longitudinal, con un seguimiento de 3 meses en adultos diagnosticados con EC. Se espera que una muestra de 298 pacientes (149 por grupo) participe, comparando un grupo control (solo DLG) con un grupo de intervención (DLG más suplemento combinado de probióticos y prebióticos).

Los objetivos específicos incluyen evaluar la salud digestiva (síntomas autorreportados), la calidad de vida (cuestionario IBDQ-9), los niveles de inflamación intestinal (citocinas, calprotectina fecal) y los anticuerpos específicos de la EC. Los hallazgos esperados sugieren una relación beneficiosa entre la intervención y el estado clínico de los pacientes, basándose en la evidencia del papel de la microbiota en la EC y los efectos inmunomoduladores de cepas como *Bifidobacterium longum* o *Bifidobacterium breve*. También se destaca el potencial de los prebióticos como la inulina para aumentar *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Aunque la evidencia actual sobre probióticos y prebióticos en EC es heterogénea, este estudio busca aportar datos contextualizados que optimicen el manejo nutricional y la calidad de vida de los pacientes, promoviendo además un enfoque dietético sostenible.

Palabras clave: Enfermedad celíaca, dieta sin gluten, microbiota, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, probióticos, prebióticos, inulina

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune pathology triggered by the consumption of gluten in genetically predisposed individuals, which causes damage to the intestinal mucosa and systemic alterations. Although the gluten-free diet (GFD) is the standard treatment, it does not always manage to completely restore the intestinal microbiota, which can perpetuate symptoms and affect quality of life. This work proposes a research project to evaluate the effect of probiotics and prebiotics as an adjunctive treatment in CD patients following a GFD.

A randomized, prospective, longitudinal, prospective clinical trial is proposed, with a 3-month follow-up in adults diagnosed with CD. A sample of 298 patients (149 per group) is expected to participate, comparing a control group (GFD alone) with an intervention group (GFD plus combined probiotic and prebiotic supplementation).

Specific objectives include assessing digestive health (self-reported symptoms), quality of life (IBDQ-9 questionnaire), intestinal inflammation levels (cytokines, fecal calprotectin) and CD-specific antibodies. The expected findings suggest a beneficial relationship between the intervention and the clinical status of patients, based on the evidence of the role of the microbiota in CD and the immunomodulatory effects of strains such as *Bifidobacterium longum* or *Bifidobacterium breve*. The potential of prebiotics such as inulin to increase *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* is also highlighted.

Although the current evidence on probiotics and prebiotics in CD is heterogeneous, this study aims to provide contextualized data to optimize nutritional management and quality of life of patients, also promoting a sustainable dietary approach.

Key words: Celiac disease, gluten-free diet, microbiota, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, probiotics, prebiotics, inulin.

Índice de Abreviaturas

- **AGCC:** Ácidos Grasos de Cadena Corta
- **BIF:** *Bifidobacterium* (género bacteriano)
- **BSFS:** Bristol Stool Form Scale (escala de la forma de las heces)
- **C4** **CFCA:** Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
- **DE:** Desviación Estándar
- **DGP-IgG:** Anticuerpos contra péptidos de gliadina deamidada IgG
- **DLG:** Dieta Sin Gluten (también referida como DSGDLG en algunas secciones)
- **EC:** Enfermedad Celíaca
- **EMA-IgA:** Anticuerpos anti-endomisio IgA
- **2** **ESPGHAN:** Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- **FOS:** Fructooligosacáridos
- **GSRS:** Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales
- **HUVR:** Hospital Universitario Virgen del Rocío
- **IBDQ-9:** Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-9 (cuestionario de calidad de vida)
- **IBS-SSS:** Sistema de Puntuación de la Gravedad del Síndrome del Intestino Irritable
- **IFN- γ :** Interferón gamma (citocina proinflamatoria)
- **IL-6:** Interleucina 6 (citocina proinflamatoria)
- **IL-10:** Interleucina 10 (citocina antiinflamatoria)
- **ITF:** Fructanos tipo inulina
- **L/M:** Relación lactulosa/manitol (prueba de permeabilidad intestinal)
- **sIgA:** IgA secretora fecal

- **SII:** Síndrome del Intestino Irritable
- **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences (programa de análisis estadístico)
- **tTG-IgA:** Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA
- **TNF- α :** Factor de Necrosis Tumoral alfa (citocina proinflamatoria)

ÍNDICE

Resumen	3
Índice de abreviaturas	5
1. Introducción	8
1.1 Introducción a la enfermedad celíaca	8
1.2 Impacto de la dieta sin gluten en la microbiota intestinal	9
1.3 El papel de los probióticos y prebióticos en el tratamiento de la EC	10
2. Objetivos	11
3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados-	12
4. Metodología	12
4.1 Tipo de estudio	13
4.2 Población de estudio	12
4.3 Método de recogida de datos	15
4.4 Variables	15
4.5 Intervención	15
4.6 Análisis estadístico	16
4.7 Cronograma	17
4.8 Consideraciones éticas	17
4.9 Financiación	18
5. Resultados	19
5.1 Papel de la microbiota en la enfermedad celíaca	19
5.2 Efecto de los probióticos en la enfermedad celíaca	20
5.3 Efecto de los prebióticos en la enfermedad celíaca	22
6. Discusión	23
7. Conclusiones	26
8. Bibliografía	27
9. Anexos	30

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Introducción a la enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno autoinmune crónico desencadenado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente predispuestos (1). El gluten es la fracción proteica presente en cereales como el trigo, el centeno y la cebada (1). En individuos con predisposición genética, su consumo provoca una respuesta inmunológica mediada por células T, lo que lleva a daño en la mucosa intestinal y manifestaciones clínicas variables (1). Un metaanálisis publicado en 2018 señaló que la prevalencia global de esta enteropatía, basada en pruebas serológicas, es del 1,4%, mientras que la prevalencia confirmada por biopsia es del 0,7% (2). Esta discrepancia se debe a que las pruebas serológicas detectan un mayor número de casos potenciales, incluidos falsos positivos o individuos en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que la biopsia intestinal, al ser un método confirmatorio, solo detecta la patología en presencia de daño en las vellosidades intestinales, lo que puede disminuir la tasa de diagnóstico definitivo (2).

El diagnóstico de la EC se basa en una combinación de criterios clínicos, serológicos, genéticos e histológicos. El factor genético es necesario, pero no suficiente para desarrollar la EC. Las personas con EC presentan el haplotipo HLA-DQ2 y/o el haplotipo HLA-DQ8, que, junto con factores ambientales como el gluten, infecciones virales, estilo de vida y disbiosis intestinal, contribuyen al desarrollo de la enfermedad (3). Las pruebas serológicas permiten detectar la respuesta inmune al gluten y son el primer paso en la evaluación de la EC. Además, permiten seleccionar mejor a los pacientes que requieren biopsia intestinal y monitorear la adherencia a la dieta sin gluten. Los marcadores más utilizados incluyen anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG-IgA), anticuerpos anti-endomisio (EMA-IgA), anticuerpos contra péptidos de gliadina deamidada (DGP-IgG) (4).

Según las directrices de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), publicadas en 2020, los pacientes que presenten niveles de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTG-IgA) superiores en diez veces al límite establecido y anticuerpos anti-endomisio (EMA-IgA) positivos pueden ser diagnosticados con enfermedad celíaca y deben iniciar una dieta sin gluten (5). En este contexto, no es necesaria la realización de una biopsia intestinal, ya que el diagnóstico se

considera confirmado por los resultados serológicos obtenidos (5).

A nivel gastrointestinal, el deterioro de la mucosa intestinal en la EC provoca diarrea y dificulta la absorción adecuada de nutrientes, lo que puede derivar en una reducción del peso corporal (6). Con frecuencia, los pacientes refieren dolor abdominal, distensión abdominal y la aparición de intolerancias alimentarias (6). Asimismo, la inflamación crónica derivada de esta patología se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino delgado y el esófago (6). Por otro lado, esta condición no solo afecta al sistema digestivo, sino que también puede tener repercusiones sistémicas, tal y como se muestra en la Figura 1. Entre ellas se incluyen la anemia, osteoporosis, trastornos neurológicos como neuropatía periférica y ataxia, afectaciones en la salud reproductiva y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre otras (7).

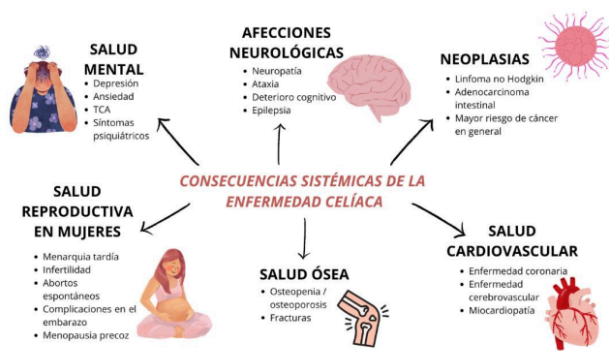


Figura 1: Posibles consecuencias sistémicas de la enfermedad celíaca. Adaptada de Laurikka *et al.*, 2022

1.2. Impacto de la dieta sin gluten en la microbiota intestinal

La microbiota intestinal cumple una función clave en el desarrollo del sistema inmunitario y en el mantenimiento de la homeostasis del individuo (8). Su equilibrio e interacción continua con el huésped son determinantes para conservar un estado saludable. Por el contrario, las alteraciones en su composición se han asociado con el desarrollo de diversas patologías, tanto del aparato digestivo como enfermedades metabólicas y sistémicas. En

el contexto de la EC, estudios recientes han demostrado que la disbiosis intestinal podría ser un cofactor importante en su patogénesis (8).

La exposición al gluten en individuos predispuestos genéticamente desencadena una respuesta inmune que daña la mucosa intestinal, pero la microbiota también podría influir en la intensidad y la gravedad de esta respuesta. Se ha observado que en individuos con afección celíaca y con desequilibrios en la microbiota intestinal, presentan una reducción de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium* (BIF), conocidas por sus efectos antiinflamatorios y reguladores del sistema inmune. A su vez, se ha observado que un sobrecrecimiento de ciertas bacterias se ha asociado con un aumento de la permeabilidad intestinal, característica de esta enfermedad (9).

La mayoría de los pacientes con EC siguen una dieta sin gluten de por vida, lo que lleva a la recuperación gradual de la mucosa intestinal y la resolución de los síntomas. Sin embargo, la restauración completa de la microbiota es un proceso lento, y hasta un 10% de los pacientes pueden experimentar una recuperación incompleta después de 5 años de adherencia a la dieta (10).

1.3. El papel de los probióticos y prebióticos en el tratamiento de la EC

La EC tiene una prevalencia estimada del 1% de la población mundial y afecta tanto niños como adultos, con un alto impacto en la calidad de vida y en el ámbito psicosocial de los pacientes y sus familias (1). A pesar de que la DLG es el tratamiento estándar, muchos pacientes continúan experimentando molestias digestivas o deficiencias nutricionales. Por ello, explorar alternativas terapéuticas complementarias, como los probióticos y prebióticos, podría mejorar la salud intestinal y modular la respuesta inmune.

Los probióticos y prebióticos han surgido como opciones terapéuticas complementarias en el manejo de la EC. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden ofrecer beneficios para la salud, incluida la restauración de un equilibrio adecuado de la microbiota intestinal (11). En el contexto de la EC, se ha demostrado que ciertos probióticos, como las cepas de *Lactobacillus*, tienen la capacidad de reducir la inmunotoxicidad del gluten. Estudios *in vitro* han revelado que estos microorganismos pueden descomponer los péptidos de gluten ricos en prolina y glutamina, disminuyendo su concentración y, por lo tanto, su capacidad de desencadenar respuestas inmunológicas dañinas (11).

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

Por otro lado, los prebióticos, que son componentes alimentarios no digeribles que promueven el crecimiento y la actividad de microorganismos beneficiosos, también pueden ser útiles en este contexto. En un ensayo aleatorizado, se observó un aumento en los recuentos de BIF en niños con EC tras una dieta sin gluten suplementada con un tipo de prebiótico, inulina enriquecida con oligofructosa (12). Esta intervención podría contribuir a restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal en pacientes con EC, compensando la reducción de BIF, lo que a su vez podría favorecer una mejor respuesta inmunológica y una disminución de citocinas proinflamatorias. No obstante, la eficacia de estos efectos depende en gran medida de la composición basal de la microbiota de cada individuo (12).

El presente estudio tiene como objetivo diseñar un proyecto de investigación que explore la evidencia actual sobre el impacto de los probióticos y prebióticos en la microbiota intestinal y la respuesta inmune en pacientes con EC. Dado el creciente interés en su potencial terapéutico y los vacíos existentes en relación con su efecto sobre la microbiota y la recuperación de la mucosa intestinal en quienes siguen una dieta sin gluten (DLG), se propone el diseño de una investigación orientada a explorar su posible eficacia como tratamiento complementario. Los resultados podrían contribuir a un mejor entendimiento de la interacción entre microbiota y EC, orientar futuras estrategias clínicas, y sentar las bases para tratamientos personalizados que optimicen el manejo de la enfermedad, especialmente en pacientes que no mejoran completamente solo con la DLG.

2. OBJETIVOS:

La administración de prebióticos y probióticos podría ser un método prometedor para restablecer la homeostasis intestinal en la EC, por lo que el objetivo principal de este trabajo es plantear un proyecto de investigación que permita evaluar el impacto de la suplementación con probióticos y prebióticos como tratamiento complementario a la dieta sin gluten en pacientes con EC.

Para la consecución de este objetivo, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar el impacto de la suplementación con probióticos y prebióticos durante 3 meses en la salud digestiva de pacientes con EC mediante síntomas gastrointestinales autorreportados.

- Evaluar el nivel de inflamación intestinal mediante la cuantificación de citocinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-6) y antiinflamatorias (IL-10), así como los niveles de calprotectina fecal, en pacientes con EC suplementados con probióticos y prebióticos frente a pacientes no suplementados.
- Evaluar los cambios en los niveles de anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca (como anti-transglutaminasa IgA o anti-endomisio IgA) en pacientes con EC suplementados con probióticos y/o prebióticos, en comparación con pacientes no suplementados.
- Analizar la calidad de vida de los pacientes con EC de ambos grupos, mediante el cuestionario validado IBDQ-9.
- Valorar como beneficio secundario el posible descenso en la necesidad de tratamientos farmacológicos asociados a síntomas persistentes, lo cual podría mejorar la eficiencia del sistema sanitario, contribuyendo a una mayor sostenibilidad en el ámbito de la nutrición clínica.

3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS:

Este estudio busca aportar evidencia sobre el uso de probióticos y prebióticos como terapia complementaria en EC, especialmente en pacientes con síntomas persistentes a pesar de seguir una dieta sin gluten. Entre sus posibles aplicaciones se encuentra la mejora de síntomas gastrointestinales, la optimización de la calidad de vida, la información a profesionales sanitarios sobre nuevas opciones de tratamiento adyuvante, el impulso para realizar nuevos estudios con más pacientes y el desarrollo de protocolos personalizados.

4. METODOLOGÍA:

4.1. Tipo de estudio:

Este diseño de proyecto de investigación se configura como un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y longitudinal, con un seguimiento de 3 meses. Se ha

seleccionado este tipo de estudio por su idoneidad para analizar los cambios a lo largo del tiempo en pacientes con enfermedad celíaca tras la administración de probióticos y prebióticos, lo que permite valorar su impacto sobre la salud digestiva, la inflamación intestinal y la respuesta inmune.

4.2. Población de estudio

La muestra estará compuesta por adultos diagnosticados con EC, procedentes de consultas de gastroenterología y nutrición clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) de Sevilla. El diagnóstico se realizará mediante serología positiva (anticuerpos anti-transglutaminasa IgA y/o anti-endomisio IgA) y confirmación histológica por biopsia intestinal. Los participantes deberán **mantener una adherencia estricta a la dieta sin gluten** (DLG) durante al menos 6 meses previos a su inclusión en el estudio.

Serán seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1), tras la firma del consentimiento informado.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca mediante serología (anti-tTG IgA, EMA- IgA) y biopsia intestinal	Enfermedades inflamatorias intestinales (Crohn, colitis ulcerosa)
Edad entre 18 y 60 años	Tratamiento con inmunosupresores, antibióticos o corticoides sistémicos en los últimos 2 meses
Tiempo desde el diagnóstico de entre 6 meses y 2 años	Diagnóstico de EC con una antigüedad inferior a 6 meses o superior a 2 años
Adherencia estricta a la dieta sin gluten durante al menos 6 meses previos a inclusión	Embarazo o lactancia
No haber consumido probióticos ni prebióticos en los últimos 2 meses	Patologías graves asociadas (neoplasias activas, enfermedad hepática o renal crónica)
Capacidad para responder cuestionarios y asistir a las visitas de seguimiento	Alergia o intolerancia conocida a los componentes del suplemento utilizado
Firma del consentimiento informado	Rechazo del consentimiento informado

Muestreo

El muestreo será no probabilístico por conveniencia, seleccionando a los participantes conforme acudan a las consultas de gastroenterología y nutrición clínica del HUVR de Sevilla, durante el periodo del estudio.

Aunque no se aplicará un muestreo aleatorizado, se procurará mantener una distribución equilibrada por edad y sexo entre los grupos.

La asignación a los grupos (control e intervención) se realizará mediante aleatorización simple, una vez confirmados los criterios de inclusión, para garantizar la imparcialidad en la distribución de los tratamientos.

Tamaño muestral y cálculo

Para calcular el tamaño muestral, se ha utilizado la herramienta en línea Statulator – Sample Size Calculator for Comparing Two Independent Proportions ([13](#)).

El objetivo será comparar dos grupos de pacientes celíacos: uno que seguirá únicamente una dieta sin gluten (grupo control) y otro que, además, recibirá suplementación con probióticos y/o prebióticos (grupo intervención).

Se asumirá que aproximadamente el 20% de los pacientes del grupo control presentarán una mejoría clínica relevante (definida por la mejora de síntomas gastrointestinales o la reducción de biomarcadores inflamatorios), a pesar de no recibir la intervención con probióticos y prebióticos. Esta mejoría puede atribuirse a los efectos beneficiosos de la DLG, que en muchos casos permite una recuperación parcial inicial de la mucosa intestinal, cierta modulación de la microbiota y una disminución progresiva de la inflamación. Además, el seguimiento clínico durante el estudio puede contribuir a una mejor adherencia a la DLG y, en consecuencia, a una mejoría sintomática. Estudios preliminares estiman que en el grupo intervención esta proporción podría alcanzar el 35%, debido al efecto adicional de la suplementación sobre la microbiota y la respuesta inmune ([18, 21](#)).

Con una potencia estadística del 80%, un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$) y considerando tamaños de grupo iguales, el tamaño muestral estimado será de 149 pacientes por grupo, es decir, 298 en total. El diseño se basará en grupos paralelos

independientes.

4.3. Método de recogida de datos

Los datos se recogerán en tres momentos: al inicio (basal), a las 6 semanas y al finalizar el estudio (12 semanas). También se contactará por teléfono entre las visitas para evaluar el seguimiento y resolver posibles dudas de los participantes. Se utilizarán cuestionarios validados como el IBDQ-9 para valorar la calidad de vida (Anexo 1), un formulario diseñado específicamente para recoger síntomas digestivos referidos por los pacientes (Anexo 2), y se realizarán análisis de biomarcadores en heces (calprotectina fecal) y en sangre (citocinas y anticuerpos específicos). También se recogerá un cuestionario de adherencia (Anexo 3). Además, se incluirá un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) diseñado específicamente para identificar la ingesta habitual de productos ricos en probióticos y prebióticos (Anexo 4). Los datos serán registrados en una base de datos codificada para garantizar la confidencialidad.

4.4. Variables

Variables Independientes:

- Edad
- Sexo
- Suplementación con probióticos y prebióticos

Variables Dependientes:

- Síntomas gastrointestinales autorreportados
- Puntuación del cuestionario IBDQ-9 (calidad de vida)
- Niveles de calprotectina fecal
- Niveles de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-6) y antiinflamatoria (IL-10) en sangre
- Niveles de anticuerpos (anti-transglutaminasa IgA y EMA-IgA)

4.5. Intervención

El grupo control mantendrá su DLG habitual. El grupo intervención recibirá un suplemento combinado de *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (probiótico) e inulina enriquecida con oligofructosa (prebiótico), administrado por vía oral una vez al día

durante 12 semanas.

Ambos grupos serán evaluados mediante un calendario estructurado de visitas presenciales y llamadas telefónicas para asegurar la adherencia al tratamiento y recoger datos. Las visitas se distribuirán de la siguiente forma:

- *Visita 1 (presencial, semana 1):* Confirmación de criterios de inclusión, firma del consentimiento informado, recogida de datos clínicos y sociodemográficos, registro de síntomas gastrointestinales, aplicación del cuestionario IBDQ-9, recolección de muestras de heces y sangre y entrega del suplemento. Aplicación del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA).
- *Contacto telefónico (semana 3):* Seguimiento de adherencia al suplemento, resolución de dudas y registro de adherencia (Anexo 3).
- *Visita 2 (presencial, semana 6 – intermedia):* Evaluación clínica intermedia, síntomas digestivos autorreportados, revisión de adherencia a la intervención, y refuerzo educativo. Aplicación del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA).
- *Contacto telefónico (semana 9):* Verificación de la adherencia, seguimiento clínico, detección de posibles barreras, y apoyo adicional si es necesario.
- *Visita 3 (presencial, semana 12 – final):* Evaluación clínica final en ambos grupos, repetición del cuestionario IBDQ-9, recogida de síntomas gastrointestinales, toma de muestras biológicas (sangre y heces). Aplicación del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA).

4.6. Análisis estadístico

Una vez finalizadas las visitas de nutrición, se realizará un análisis estadístico de todos los datos de interés mediante el programa SPSS. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y las cuantitativas como media \pm DE. Se evaluará la normalidad de las variables cuantitativas utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En función del resultado, se seleccionará el test estadístico más adecuado:

- Comparación entre grupos independientes (grupo intervención vs grupo control):
 - Si los datos presentan una distribución normal: t de Student para muestras independientes.

- Si no presentan una distribución normal: prueba de Mann-Whitney U.
- Comparación de proporciones entre grupos (por ejemplo, el porcentaje de pacientes con mejoría clínica):
 - Chi- cuadrado de Pearson
- Comparación dentro del mismo grupo antes y después de la intervención:
 - Si los datos son normales: t de Student.
 - Si no son normales: prueba de Wilcoxon.

En todos los análisis se considerará una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p sea menor de 0,05.

4.7. Cronograma

El cronograma propuesto que incluye fechas y actividades para este proyecto se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de actividades y fases del proyecto

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Preparación y aprobación ética								
Reclutamiento y selección								
Intervención y seguimiento				Semana 1 (visita 1), Semana 3 (llamada)	Semana 6 (visita 2)	Semana 9 (llamada), Semana 12 (visita 3)		
Análisis de datos								
Redacción del informe final								

4.8. Consideraciones éticas

Se solicitará aprobación del Comité de Ética del hospital. Todos los participantes firmarán un consentimiento informado. Se garantizará el anonimato y confidencialidad de los datos.

La realización de este estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

fundamentales de la investigación en seres humanos, como los establecidos en la Declaración de Helsinki, las directrices de Buenas Prácticas Clínicas y la legislación vigente en materia de investigación biomédica, garantizando en todo momento el respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.

4.9. Financiación

Para la ejecución del presente proyecto de investigación, se ha estimado un presupuesto que cubre los principales recursos necesarios: suplementos nutricionales, análisis de muestras biológicas, material para recogida de datos y personal especializado. A continuación, se detalla el desglose de costes:

- Suplementos (probióticos + prebióticos):
149 pacientes \times 30 €/paciente (3 meses) = 4.470 €
- Determinaciones de calprotectina fecal (inicio y final):
298 pacientes \times 2 determinaciones \times 20 € = 11.920 €
- Análisis en sangre (citocinas y anticuerpos):
298 pacientes \times 2 determinaciones \times 20 € = 11.920 €
- Cuestionarios en papel (fotocopias a 0,02 € x 2):
298 pacientes \times 0,04 € = 11,92 €
- Coste de personal investigador (dietista-nutricionista, jornada parcial):
1.000 €/mes \times 3 meses = 3.000 €
Encargado del seguimiento clínico-nutricional, recogida de datos y coordinación del estudio.
- Coste de técnico de laboratorio (jornada parcial):
1.000 €/mes \times 2 meses = 2.000 €
Encargado del procesamiento y análisis de las muestras biológicas (sangre y heces).
- Coste de enfermera para extracción y coordinación (2 días): 200 €

Total estimado del proyecto: 33.521,92 €

5. RESULTADOS:

Aunque la presente investigación aún no ha sido llevada a cabo, se estima que los resultados permitirán establecer una relación beneficiosa entre la intervención con probióticos y prebióticos y el estado clínico de pacientes celíacos bajo DLG. Esta hipótesis se basa en estudios previos que han demostrado el papel determinante de la microbiota intestinal en la aparición y progresión de la EC (14).

Se espera que el grupo intervención experimente una reducción significativa de síntomas gastrointestinales, menor inflamación (disminución de TNF- α , IL-6, calprotectina fecal), una mejora en la calidad de vida (IBDQ-9) y una reducción de los anticuerpos anti-transglutaminasa.

5.1. Papel de la microbiota intestinal en la enfermedad celíaca

Los pacientes con EC presentan alteraciones en su microbiota intestinal, que además de asociarse a la fase activa de la enfermedad, podrían también estar implicadas en su desarrollo. Por ello, investigaciones recientes respaldan la idea de que la microbiota intestinal desempeña un papel clave no solo en el curso clínico, sino también en la aparición de síntomas tanto intestinales como extraintestinales (14).

Pocos estudios han analizado de forma longitudinal cómo cambia la microbiota intestinal antes y después de seguir una DLG a largo plazo. La evidencia disponible indica que, incluso tras dos años de tratamiento dietético, la composición microbiana, tanto en heces como en mucosa duodenal, no se restablece por completo. En particular, se observan niveles persistentemente bajos de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, así como una diversidad bacteriana disminuida (15). En este contexto, un estudio de intervención a corto plazo en individuos sanos mostró que la exclusión del gluten puede modular la composición de la microbiota intestinal, incluso en ausencia de patología subyacente. Se observó una reducción significativa de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, así como un aumento relativo de grupos como *Escherichia coli* y *Enterobacteriaceae*, en paralelo a una disminución en la ingesta de polisacáridos. Estos cambios se asociaron también con una menor capacidad inmunoestimuladora de la microbiota, evidenciada por una producción reducida de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-8 e IL-10) tras la intervención (16). De forma complementaria, se ha propuesto que los desequilibrios

inducidos por la dieta sin gluten podrían comprometer la homeostasis inmunometabólica del huésped, favoreciendo la persistencia de síntomas funcionales incluso en ausencia de lesión intestinal activa (14).

5.2. Efecto de los probióticos en la EC

La evidencia creciente de disbiosis en pacientes con EC (14,15) ha impulsado el desarrollo de estudios centrados en evaluar el impacto de estos microorganismos sobre la inflamación intestinal, la respuesta inmunológica y la persistencia de síntomas en pacientes que siguen una DLG.

El desequilibrio de la microbiota intestinal también se ha vinculado con diversas enfermedades digestivas, entre ellas el síndrome del intestino irritable (SII), una condición frecuente que comparte con la EC manifestaciones gastrointestinales similares. En este marco, diversas cepas como *Lactobacillus plantarum* PBS067, *Bifidobacterium lactis* BL050, *Lactobacillus acidophilus* PBS066, *Lactobacillus rhamnosus* LRH020 y *Lactobacillus reuteri* PBS072, han demostrado eficacia en la mejora de los trastornos gastrointestinales, al favorecer la restauración del equilibrio microbiano intestinal (17).

A continuación, en la Tabla 3, se presentan algunos estudios representativos sobre el uso de distintas cepas probióticas en pacientes con EC (18 - 21):

Tabla 3: Estudios representativos sobre el uso de cepas probióticas en enfermedad celiaca: características y hallazgos principales

Estudio (Autor, año)	Características y hallazgos principales
1) Francavilla R. et al.2019 (18)	Composición, cepas: Pentabioceel (mezcla multicepa: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> Duración del tratamiento: 6 semanas + 6 semanas seguimiento; Diseño del estudio y nº de participantes: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 105 pacientes (52 con probióticos, 53 con placebo) Hallazgos: En pacientes con EC y síntomas tipo SII, el tratamiento fue superior al placebo en la reducción de la gravedad de los síntomas, evaluada mediante IBS-SSS (Sistema de Puntuación de la Gravedad del Síndrome del Intestino Irritable) y GSRS (Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales), a pesar de que el grupo probiótico presentaba mayor sintomatología basal. El éxito terapéutico fue mayor con probióticos (15,3 %) frente a placebo

	(3,8 %; $p < 0,04$). No se observaron cambios clínicamente significativos en la forma de las heces (BSFS). El tratamiento se asoció a un aumento en <i>Bifidobacterium</i> , bacterias anaerobias y bacterias del ácido láctico en la microbiota fecal. No se reportaron eventos adversos.
2) Olivares M. <i>et al.</i> , 2014 (19)	<p>Composición, cepas: <i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347</p> <p>Duración del tratamiento: 3 meses</p> <p>Diseño del estudio y nº de participantes: Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo; 33 niños con EC de reciente diagnóstico</p> <p>Hallazgos: El grupo tratado con <i>B. longum</i> presentó un mayor incremento en el percentil de altura y una disminución significativa de linfocitos T CD3+ y HLA-DR+, junto con una reducción moderada en TNF-α. Además, se observó una reducción significativa en <i>Bacteroides fragilis</i> y en IgA secretora fecal (sIgA) frente a placebo. Estos resultados sugieren una modulación inmunológica e impacto positivo sobre la microbiota intestinal. No se reportaron eventos adversos relevantes.</p>
3) Klemenak <i>et al.</i> , 2015 (20)	<p>Composición, cepas: <i>Bifidobacterium breve</i> BR03 y <i>B. breve</i> B632.</p> <p>Duración del tratamiento: 3 meses</p> <p>Diseño del estudio y nº de participantes: Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. 49 niños con EC: 24 recibieron probióticos y 25 placebo + 18 controles sanos</p> <p>Hallazgos: El tratamiento con <i>B. breve</i> redujo significativamente los niveles de TNF-α en niños con EC. Sin embargo, los niveles volvieron a aumentar 3 meses después de suspender el tratamiento. No se detectaron diferencias en IL-10, cuyos niveles permanecieron por debajo del umbral de detección en todos los grupos (EC + probiótico, EC + placebo y controles sanos). La intervención muestra un posible efecto inmunomodulador beneficioso a corto plazo.</p>
4) Ali & Khan, 2022 (21)	<p>Composición, cepas: Gutcare™ de 500 mg (<i>Clostridium butyricum</i> y <i>Bifidobacterium</i>)</p> <p>Duración del tratamiento: 28 días</p> <p>Diseño del estudio y nº de participantes: Estudio transversal descriptivo con intervención y asignación aleatoria. 170 niños con EC (85 DLG / 85 DLG + probiótico)</p> <p>Hallazgos: El grupo con probióticos mostró mayor reducción de deposiciones diarias (1.81 ± 0.94) que el grupo control (3.8 ± 1.4). Eficacia definida como reducción >50% de las deposiciones: 90,6% vs. 63,5%. Diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000027$). Los autores concluyen con que los probióticos son eficaces para reducir la diarrea y mejorar la calidad de vida en EC.</p>

5.3. Efecto de los prebióticos en la EC

Actualmente, la DLG continúa siendo el único tratamiento efectivo aprobado para los pacientes con EC (1). Sin embargo, diversas investigaciones han evidenciado que esta dieta, en especial en su forma más estricta y procesada, puede producir alteraciones en la microbiota intestinal, tanto en pacientes celíacos como en individuos sanos (22). Estas alteraciones se asocian principalmente a una disminución en el consumo de fructanos naturales, como oligofructosa e inulina, que se encuentran abundantemente en cereales como el trigo y la cebada, alimentos excluidos en la DLG (22).

En la Tabla 4, se muestra la evidencia disponible sobre el uso de prebióticos como intervención complementaria a la DLG en pacientes con EC (23 - 26):

Tabla 4: Estudios representativos sobre el uso de prebióticos en enfermedad celíaca: características y hallazgos principales

Estudio (Autor, año)	Características y hallazgos principales
1) Drabińska et al., 2020 (23)	<p>Composición del prebiótico: Orafiti®Synergy1; Inulina enriquecida con oligofructosa (10 g/día).</p> <p>Duración del tratamiento: 12 semanas</p> <p>Diseño del estudio y n° de participantes: Ensayo clínico piloto, aleatorizado, controlado con placebo. 24 niños (13 del grupo Orafiti®Synergy1 y 11 del grupo placebo)</p> <p>Hallazgos: La suplementación con prebióticos aumentó el número de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>. La mayoría de los niños participantes ya presentaban valores normales en las pruebas de permeabilidad intestinal, lo que indica los cambios positivos resultantes de la adherencia a la DLG. En individuos con valores iniciales elevados en las pruebas de permeabilidad, se observó una mejora en la calprotectina y en la relación lactulosa/manitol (L/M) tras la ingesta del prebiótico.</p>
2) Capriles & Arêas 2012 (24)	<p>Composición del prebiótico: Fructanos tipo inulina (ITF), hasta 12%.</p> <p>Duración del tratamiento: Análisis puntual post-horneado y pruebas un día después</p> <p>Diseño del estudio y n° de participantes: Estudio experimental con participación humana (evaluación sensorial y glucémica)</p> <p>Hallazgos: La adición de un 12% de ITF al pan sin gluten mejoró su volumen específico, textura, color y aceptabilidad sensorial. Se observó una reducción del índice glucémico (de 71 a 48) y de la carga glucémica (de 12 a 8), así como un aumento del contenido de fibra dietética (11%). Se requiere un 12% de ITF para conservar al menos 4</p>

	g de fructanos por porción tras el horneado, lo que respalda su viabilidad como ingrediente prebiótico funcional y nutricionalmente beneficioso para personas con EC.
3) Mafaldo <i>et al.</i> , 2024 (25)	<p>Composición del prebiótico: Cultivares de yuca con fibra, almidón resistente, fructooligosacáridos (FOS) y compuestos fenólicos.</p> <p>Duración del tratamiento: 48 h (fermentación fecal in vitro)</p> <p>Diseño del estudio y n° de participantes: Estudio in vitro + análisis microbiota fecal humana.</p> <p>Hallazgos: Los cultivares de yuca OUR y UPI estimularon más el crecimiento de probióticos que un FOS estándar y mostraron efectos prebióticos positivos. Además, aumentó bacterias beneficiosas en microbiota de celíacos (<i>Bifidobacteriaceae</i>, <i>Enterococcaceae</i>, <i>Lactobacillaceae</i>) y redujo poblaciones potencialmente negativas (<i>Lachnospirales</i>, <i>Bacteroidales</i> y <i>Oscillospirales</i>). Estos cultivares tienen potencial como ingredientes prebióticos para alimentos funcionales en EC.</p>

6. DISCUSIÓN:

Diversas investigaciones han evidenciado alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes con EC, destacando un aumento de enterobacterias y estafilococos en comparación con controles sanos, aunque estas diferencias tienden a estabilizarse tras un seguimiento prolongado de la DLG (14). Además, se ha observado una mayor prevalencia de especies potencialmente patógenas como *Bacteroides vulgatus* y *Escherichia coli*, incluso después de la DLG, así como una menor abundancia de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (14).

En este contexto, el uso de probióticos como estrategia complementaria a la DLG para restaurar la homeostasis intestinal ha cobrado interés en los últimos años, especialmente en pacientes recién diagnosticados, en quienes la alteración microbiana suele ser más marcada. Algunas cepas de *Bifidobacterium* han mostrado resultados prometedores; *Bifidobacterium longum* CECT 7347 ha mostrado beneficios inmunomoduladores en niños con EC, incluyendo la reducción de TNF- α y linfocitos T CD3+ y HLA-DR+ (19). Asimismo, *Bifidobacterium breve* se ha asociado con una disminución de TNF- α en fases iniciales tras el diagnóstico (20), lo cual podría traducirse en una mejora clínica más rápida.

En línea con ello, un estudio de Martinello *et al.* (2017) aporta evidencia de que una intervención de 30 días con 100 g diarios de yogur con probióticos, aumentó significativamente la concentración de bifidobacterias fecales en pacientes celíacos. A

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

pesar del incremento en bifidobacterias, no se observaron cambios significativos en el pH fecal, lo que sugiere que los efectos beneficiosos de los probióticos no dependen exclusivamente de modificar la acidez intestinal (26).

De forma paralela, investigaciones con prebióticos como inulina, oligofructosa o alimentos como la yuca, han evidenciado un aumento significativo de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en la microbiota fecal de pacientes con EC (12, 23, 25).

En particular, el estudio de Drabińska *et al.*, 2018, demostró que la suplementación con inulina con oligofructosa en la DLG, incrementó la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente el butirato, mejorando así la microbiota fecal.

Una estrategia eficaz para potenciar el efecto de los probióticos en el intestino grueso consiste en acompañarlos de prebióticos específicos que estimulen su crecimiento y actividad metabólica. Por ejemplo, un estudio de Furrie *et al.* (2005) se realizó en pacientes con colitis ulcerosa, su enfoque en la combinación de un probiótico (*Bifidobacterium longum*) con el prebiótico “Orafti®-Synergy1” evidencia el potencial de esta estrategia para modular la microbiota intestinal y mejorar los síntomas en enfermedades inflamatorias del intestino (27). Esta línea terapéutica podría tener también aplicaciones prometedoras en la EC; sin embargo, en el contexto específico de esta patología, aún no existen estudios que evalúen el efecto combinado de probióticos y prebióticos (15).

Aunque diversos estudios han señalado beneficios potenciales de probióticos y prebióticos en la EC, tal y como señala la Guía práctica nutricional basada en la evidencia de la Academia de Nutrición y Dietética (28) la heterogeneidad en las formulaciones, dosis, duración de los tratamientos y la diversidad de variables analizadas dificultan la comparación entre estudios y limitan la posibilidad de generar recomendaciones sólidas. Asimismo, la variabilidad clínica de la EC demanda ensayos clínicos de mayor calidad metodológica, con seguimiento prolongado y criterios homogéneos (28). Según Rueda & Pinto-Sánchez (2021), el nivel de certeza respecto a la eficacia de los probióticos en distintos indicadores clínicos y biológicos sigue siendo bajo, lo que dificulta la identificación de cepas específicas con beneficios claramente definidos para esta población (29).

Aunque los alimentos fermentados y las fuentes naturales de fibra tienen beneficios potenciales, este trabajo se ha centrado en evaluar el efecto de una suplementación específica y controlada con probióticos y prebióticos en pacientes con EC. Esta estrategia permite una mejor estandarización de la intervención y evita posibles factores de confusión dietéticos, garantizando una interpretación más fiable de los resultados clínicos e inmunológicos. Además, en futuras investigaciones, este enfoque podría complementarse con intervenciones alimentarias sostenibles, pero partiendo siempre de una base experimental sólida y controlada.

En este punto, resulta clave incorporar la educación nutricional para personas celiacas, dado que una parte de las deficiencias nutricionales, como la ingesta insuficiente de fibra y folato, puede estar relacionada con elecciones alimentarias inadecuadas más que con la enfermedad en sí (15). Las principales guías clínicas, como las del Colegio Americano de Gastroenterología, recomiendan firmemente derivar a los pacientes a dietistas-nutricionistas especializados para mejorar la adherencia a la DLG, optimizar el aporte de nutrientes y prevenir complicaciones derivadas de una alimentación deficiente o desequilibrada (28).

Limitaciones del estudio

Entre las principales limitaciones del presente estudio se encuentra la naturaleza subjetiva de la evaluación de los síntomas gastrointestinales, basada en el autorreporte de los pacientes, lo cual puede introducir sesgos de percepción y limitar la objetividad de los resultados. Asimismo, la duración relativamente breve de la intervención dificulta la evaluación del impacto sostenido a largo plazo sobre la composición de la microbiota intestinal y los marcadores inmunológicos relacionados con la enfermedad celiaca. Otra limitación importante es la escasez de estudios longitudinales previos que permitan comparar y contrastar los hallazgos en escenarios similares, lo que restringe el alcance de las conclusiones.

Fortalezas del estudio

Entre las fortalezas destacadas del estudio se encuentra su alta aplicabilidad en entornos clínicos reales, al haberse desarrollado en un contexto hospitalario con pacientes diagnosticados, lo cual favorece la extrapolación de los resultados a la práctica clínica

habitual. Además, se adoptó un enfoque multidimensional, evaluando no solo la sintomatología gastrointestinal, sino también la calidad de vida, marcadores inmunológicos y niveles de marcadores inflamatorios lo que permite una comprensión más integral del efecto de la intervención propuesta. Por último, cabe señalar el potencial de esta estrategia para reducir el uso de medicamentos en el tratamiento sintomático, lo cual podría traducirse en una mayor eficiencia del sistema sanitario y en beneficios económicos y terapéuticos para los pacientes, así como mayor sostenibilidad en el ámbito de la nutrición clínica.

Futuras investigaciones podrían enfocarse en determinar combinaciones específicas de cepas y dosis óptimas para pacientes con enfermedad celíaca, evaluar los efectos a largo plazo de la modulación de la microbiota iniciada desde el diagnóstico, y comparar la eficacia de intervenciones aisladas frente a estrategias sinérgicas (probióticos + prebióticos) en distintos subgrupos (niños, adultos, sintomáticos vs. asintomáticos).

7. CONCLUSIONES:

El presente trabajo propone un ensayo clínico que evalúa el impacto de una suplementación controlada con probióticos y prebióticos como tratamiento complementario a la DLG en pacientes con EC. Dado que la disbiosis intestinal puede persistir a pesar del seguimiento estricto de la dieta, esta intervención busca modular favorablemente la microbiota y reducir la inflamación intestinal mediante cepas y fibras específicas.

A través de un enfoque metodológico riguroso, el estudio pretende medir cambios en síntomas gastrointestinales, marcadores inflamatorios y calidad de vida, con la hipótesis de que la suplementación producirá una mejora significativa respecto al grupo control. Al excluir otras fuentes dietéticas de probióticos o prebióticos, se garantiza la estandarización de la intervención y se minimizan los factores de confusión.

Esta propuesta podría contribuir al desarrollo de protocolos personalizados y sostenibles en el manejo nutricional de la EC, especialmente en pacientes que no logran una recuperación completa con la DLG. Asimismo, se destaca la necesidad de realizar ensayos clínicos longitudinales y controlados que definan combinaciones óptimas de cepas, dosis

y duración del tratamiento en diferentes subgrupos de pacientes celíacos.

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Catassi, C., Verdu, E. F., Bai, J. C., & Lionetti, E. (2022). Coeliac disease. *The Lancet*, 399(10344), 2413-2426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
2. Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 16(6), 823-836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
3. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019b). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
4. Houmich, T. B., & Admou, B. (2021). Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International Journal Of Immunopathology And Pharmacology*, 35, 205873842110087. <https://doi.org/10.1177/20587384211008709>
5. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Stordal, K., . . . Wessels, M. (2019). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, 70(1), 141-156. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497>
6. National Library of Medicine. (n.d.). Celiac disease. MedlinePlus Genetics. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/celiac-disease/>
7. Laurikka, P., Kivelä, L., Kurppa, K., & Kaukinen, K. (2022). Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56(S1). <https://doi.org/10.1111/apt.16912>
8. Marasco, G., Di Biase, A. R., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Iughetti, L., Ravaioli, F., Scaioli, E., Colecchia, A., & Festi, D. (2016b). Gut Microbiota and Celiac Disease. *Digestive Diseases And Sciences*, 61(6), 1461-1472.

<https://doi.org/10.1007/s10620-015-4020-2>

9. Rossi, R. E., Dispinzieri, G., Elvevi, A., & Massironi, S. (2023). Interaction between Gut Microbiota and Celiac Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Cells*, 12(6), 823. <https://doi.org/10.3390/cells12060823>
10. Raju, S. A., Rej, A., & Sanders, D. S. (2023). The truth about gluten! *British Journal Of Nutrition*, 129(2), 255-261. <https://doi.org/10.1017/s0007114522001933>
11. Chibbar, R., & Dieleman, L. A. (2019). The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*, 11(10), 2375. <https://doi.org/10.3390/nu11102375>
12. Drabińska, N., Jarocka-Cyrta, E., Markiewicz, L., & Krupa-Kozak, U. (2018). The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 10(2), 201. <https://doi.org/10.3390/nu10020201>
13. Dhand NK, Khatkar MS Statulator: una calculadora estadística en línea. Calculadora de tamaño de muestra para comparar dos proporciones independientes, 2014, <http://statulator.com/SampleSize/ss2P.html>
14. Capítulo 5: Microbiota intestinal y enfermedad celiaca. (2018). En *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el Gluten y Evolución de los Alimentos sin Gluten* (1.a ed., p. 158). E. Arranz, F. Fernández-Bañares, C. M. Rosell, L. Rodrigo y A.S. Peña. <http://dx.doi.org/10.3926/oms.274>
15. Marasco, G., Cirotta, G. G., Rossini, B., Lungaro, L., Di Biase, A. R., Colecchia, A., Volta, U., De Giorgio, R., Festi, D., & Caio, G. (2020). Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 12(9), 2674. <https://doi.org/10.3390/nu12092674>
16. De Palma, G., Nadal, I., Collado, M. C., & Sanz, Y. (2009). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *British Journal Of Nutrition*, 102(8), 1154-1160. <https://doi.org/10.1017/s0007114509371767>
17. Mezzasalma, V., Manfrini, E., Ferri, E., Sandionigi, A., La Ferla, B., Schiano, I., Michelotti, A., Nobile, V., Labra, M., & Di Gennaro, P. (2016). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

- Associated with Constipation. *BioMed Research International*, 2016, 1-10.
<https://doi.org/10.1155/2016/4740907>
18. Francavilla, R., Piccolo, M., Francavilla, A., Polimeno, L., Semeraro, F., Cristofori, F., Castellana, S., Barone, M., Indrio, F., Gobetti, M., & De Angelis, M. (2019). Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms. *Journal Of Clinical Gastroenterology*, 53(3), e117-e125.
<https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001023>
 19. Olivares, M., Castillejo, G., Varea, V., & Sanz, Y. (2014). Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *British Journal Of Nutrition*, 112(1), 30-40.
<https://doi.org/10.1017/s0007114514000609>
 20. Klemenak, M., Dolinšek, J., Langerholc, T., Di Gioia, D., & Mičetić-Turk, D. (2015). Administration of *Bifidobacterium breve* Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Digestive Diseases And Sciences*, 60(11), 3386-3392. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3769-7>
 21. Ali, B., & Khan, A. R. (2022). Efficacy of Probiotics in Management of Celiac Disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.22031>
 22. Jackson, F. W. (2010). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects – comment by Jackson. *British Journal Of Nutrition*, 104(5), 773. <https://doi.org/10.1017/s0007114510001960>
 23. Drabińska, N., Krupa-Kozak, U., & Jarocka-Cyrta, E. (2020). Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet—Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients*, 12(6), 1736.
<https://doi.org/10.3390/nu12061736>
 24. Capriles, V. D., & Arêas, J. A. G. (2012). Effects of prebiotic inulin-type fructans on structure, quality, sensory acceptance and glycemic response of gluten-free breads. *Food & Function*, 4(1), 104-110. <https://doi.org/10.1039/c2fo10283h>
 25. Mafaldo, Í. M., Araújo, L. M., Cabral, L., Barão, C. E., Noronha, M. F., Fink, J. R., De Albuquerque, T. M. R., Lima, M. D. S., Vidal, H., Pimentel, T. C., & Magnani, M. (2024). Cassava (*Manihot esculenta*) Brazilian cultivars have

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

- different chemical compositions, present prebiotic potential, and beneficial effects on the colonic microbiota of celiac individuals. *Food Research International*, 195, 114909. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114909>
26. Martinello, F., Roman, C. F., & De Souza, P. A. (2017). EFFECTS OF PROBIOTIC INTAKE ON INTESTINAL BIFIDOBACTERIA OF CELIAC PATIENTS. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(2), 85-90. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-07>
27. Furrie, E., Macfarlane, S., Kennedy, U., Cummings, J. H., Walsh, S. V., O'Neil, D. A., & Macfarlane, G. T. (2005). Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial. *Gut*, 54(2), 242–249. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.046906>
28. McDermid, J. M., Almond, M. A., Roberts, K. M., Germer, E. M., Geller, M. G., Taylor, T. A., Sinley, R. C., & Handu, D. (2023). Celiac disease: An Academy of Nutrition and Dietetics evidence-based nutrition practice guideline. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 123(12), 1793–1807.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2023.08.003>
29. Rueda, G. H., & Pinto-Sánchez, M. I. (2021). Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica? *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 51(4), 394–402. <https://doi.org/10.52787/GQME9827>

8. ANEXOS:

Anexo 1. Cuestionario IBDQ-9 (visita presencial semana 1,6,12)

1. ¿Qué tan frecuentemente tiene una sensación de fatiga o de estar cansado y maltratado ha sido un problema para usted en las dos últimas semanas?
2. ¿Qué tan frecuentemente en las dos últimas semanas ha tenido usted que retrasar o cancelar un compromiso social debido a sus problemas intestinales?
3. ¿Qué tanta dificultad ha tenido usted debido a sus problemas intestinales para realizar actividades deportivas o recreativas que hubiera querido hacer en las dos últimas semanas?
4. ¿Qué tan frecuente en las dos últimas semanas se ha sentido afectado(a) por dolor abdominal?

5. ¿Qué tan frecuente en las dos últimas semanas se ha sentido deprimido(a) o descorazonado?
6. Globalmente, en las dos últimas semanas ¿qué tanto problema ha tenido pasando grandes cantidades de gas?
7. Globalmente, en las dos últimas semanas ¿qué tanto problema ha tenido conservando o logrando llegar al peso en el cual usted quisiera estar?
8. ¿Qué tan frecuente en las dos últimas semanas se ha sentido relajado o libre de tensión?
9. ¿Qué tanta cantidad de tiempo en las últimas dos semanas ha tenido problemas con la sensación de tener que ir al sanitario aun sabiendo que su intestino estaba vacío?
10. ¿Qué tanta cantidad de tiempo en las últimas dos semanas se ha sentido bravo como resultado de su problema intestinal?

Anexo 2. Formulario de síntomas digestivos

Instrucciones: Por favor, marque la opción que mejor describa sus síntomas durante las últimas dos semanas.

Síntoma	Nunca	Rara vez (menos de 1 vez/sema na)	A veces (1- 3 veces/ semana)	Frecuente (4-6 veces/semana)	Casi siempre (todos los días)
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Distensión o hinchazón abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estreñimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flatulencia (gases)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 3. Cuestionario para valorar adherencia (Contacto telefónico, semana 3,9)

Instrucciones: Durante la llamada, el entrevistador hará estas preguntas.

Pregunta	Opciones / Respuesta
----------	----------------------

1. Adherencia al suplemento	Sólo grupo intervención
a) ¿Ha tomado el suplemento todos los días desde el inicio?	- Sí, sin excepción, - Sí, pero me he saltado días - No, varias veces lo dejé- No lo he comenzado
b) Si ha faltado, ¿cuántos días aproximadamente?	- 1-2 - 3-5 - >5
c) ¿Ha tenido efectos secundarios?	- No - Sí (describir) _____
2. Adherencia a la dieta sin gluten	Ambos grupos
a) ¿Ha seguido la dieta estrictamente?	- Sí, sin excepciones- En general sí, pero con alguna ingesta accidental- No adecuadamente
b) Si ha tenido ingestas accidentales, ¿con qué frecuencia?	- Solo una vez- Varias (2-4)- Frecuentemente (>4)
c) ¿Ha tenido dificultades para seguir la dieta?	- No - Sí (describir) _____
3. Comentarios adicionales	¿Alguna dificultad o situación respecto al suplemento o dieta? _____

Anexo 4. Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos ricos en Prebióticos y Probióticos (CFCA). (Visita presencial semana 1, 6, 12)

Indica la frecuencia con la que consumes los siguientes alimentos: (Opciones: Nunca / <1 vez por semana / 1–2 veces por semana / 3–4 veces por semana / Diario)

- Alimentos probióticos:**

Yogur natural sin gluten / Kéfir / Chucrut (repollo fermentado) / Kimchi / Miso / Tempeh / Otros fermentados (especificar): _____

- Alimentos prebióticos:**

Legumbres (lentejas, garbanzos, alubias) / Plátano maduro / Ajo / Cebolla /

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. Elisa Daza Lucena

Espárragos / Alcachofa / Puerro / Otros ricos en fibra prebiótica (especificar): __

Depósito Final Convocatoria Ordinaria TFM Elisa Daza Lucena.pdf

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

3%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

Submitted to Universidad Europea de Madrid

Student Paper

4%

2

www.celiacscatalunya.org

Internet Source

1%

3

"Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca", Omnia Publisher SL, 2013

Publication

1%

4

moam.info

Internet Source

1%

5

Submitted to Unviersidad de Granada

Student Paper

1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On