



Universidad de Valladolid

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

2019-2020

Trabajo de Fin de Grado

EFECTO DE LA DIETA SIN GLUTEN

EN PACIENTES CELÍACOS

SOBRE EL EQUILIBRIO

DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Autor : MIRIAM LACARCEL CAÑIBANO

Tutor : JOSE ANTONIO GARROTE ADRADOS



**FACULTAD
DE MEDICINA**

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La composición de la microbiota intestinal y el equilibrio entre sus principales familias y géneros está condicionada por el tipo de alimentación, la vía de parto, la genética e incluso el uso de antibióticos. A pesar de que actualmente no se ha establecido una microbiota específica en pacientes celíacos, la DSG tiene un papel fundamental como único tratamiento en dicha patología ayudando a remitir los síntomas y mejorando la calidad de vida en esta población.

Objetivo principal: Analizar las diferencias entre la microbiota intestinal de personas sanas, de aquella población celíaca no diagnosticada y de pacientes celíacos que consumen una DSG, de manera que comprobemos si este tipo de pauta dietética puede ser el determinante de una microbiota diferente o es la propia enfermedad celíaca la causante.

Métodos básicos: El método empleado para obtener los resultados y conclusiones se ha basado en tres niveles de cribado de los artículos para que formen parte de la revisión sistemática además del uso del sistema PICO. El primer nivel es el uso del operante lógico booleano AND, el segundo nivel se basa en una serie de aspectos específicos, mientras el último nivel consiste en una revisión de las características intrínsecas de cada artículo en particular.

Conclusiones principales: La modificación de la microbiota intestinal en pacientes celíacos no es necesariamente la causa de la enfermedad, pero se produce como consecuencia de la inflamación de la mucosa impidiendo así recuperar su estado de equilibrio. Además el consumo a largo plazo de una DSG no es capaz de restablecer la microbiota intestinal al mismo nivel que en un paciente sano, es decir no tiene efectos en la diversidad bacteriana. El uso de probióticos ayudaría a mantener el equilibrio de la microbiota.

Palabras clave: Microbiota intestinal, DSG, enfermedad celíaca, y probióticos.

SUMMARY AND KEY WORDS

Introduction: The intestinal microbiota composition and the balance amongst its main Families and Genera is conditioned by the type of diet, the route of delivery, host genetics and the use of antibiotics. Even though a specific microbiota has not been currently established in celiac patients, GFD plays a fundamental role as the only treatment in this disease helping to remit symptoms and improving the quality of life of this population.

Main objective: To analyze the differences amongst the intestinal microbiota of healthy people, undiagnosed celiac population and celiac patients following a GFD, in order to asses whether this type of diet regimen may be the trigger for a different microbiota or it is due to celiac disease itself.

Basic methods: The method used to obtain the results and conclusions has been based on three levels of screening of the articles so that they would be part of the systematic review in addition to the use of the PICO system. The first level is the use of the Boolean logical operand AND, the second level is based on some series of specific aspects, while the last level consists of a review of the own characteristics of each particular article.

Main conclusions: The modification of the intestinal microbiota in celiac patients is not necessarily the cause of the disease, but it is occurs as a consequence of the mucosa inflammation, hampering to recover its state of balance. Furthermore, long-term consumption of a GFD is not capable of restoring the intestinal microbiota to the same level of a healthy patient ,which means that,GFD does not have any effect on bacterial diversity. The use of probiotics would help to maintain the balance of the microbiota.

Key words: Gut microbiota, DSG, celiac disease, and probiotics.

INDICE

VISTO BUENO	2
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
SUMMARY AND KEY WORDS	4
INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	7
1. Definiciones básicas	7
2. Composición de la microbiota intestinal humana en condiciones naturales.....	7
3. Funciones de la microbiota intestinal	9
4. Factores que influyen sobre la microbiota	9
5. Microbiota intestinal en personas con celiaquía	9
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS PRINCIPALES Y SECUNDARIOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	15
DESARROLLO	17
1.Microbiota intestinal en personas sanas y la influencia de la alimentación	17
1.1 Determinantes medioambientales en el tracto intestinal	17
1.2 Proceso de sucesión microbiana.....	19
1.3 La influencia de la dieta en la microbiota intestinal	19
1.4 Relación entre componentes alimenticios y microbiota intestinal	21
2.Microbiota intestinal en personas celiacas no diagnosticadas y celiacas que consumen DSG ...	22
2.1 Composición microbiana en recién nacidos y lactantes.....	22
2.2 Influencia de la lactancia materna y la leche de fórmula.	23
2.3 Influencia de la microbiota intestinal sobre la EC.....	24
2.4 Mecanismos de acción de la microbiota intestinal sobre la EC.....	26
3.DSG como tratamiento en la enfermedad celiaca	26
3.1 Asociación del gluten y EC.....	27
3.2 Posibles deficiencias o alteraciones nutricionales	28
4. Uso de probióticos y futuras alternativas en la EC	30
4.1 Probióticos	30
4.2 FODMAP.....	32
4.3 Estudios en desarrollo para mejorar la calidad de vida de pacientes celíacos	33
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	39

ABREVIATURAS

- **AGCC**: Ácidos grasos de cadena corta
- **DSG**: Dieta sin gluten
- **EC**: Enfermedad celíaca
- **FACE**: Federación de asociaciones de celíacos de España
- **ACECALE**: Asociación de celíacos de castilla y león
- **ESPGHAN**: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
- **HdC**: Hidratos de Carbono
- **BAL**: Bacterias ácido-lácticas
- **AGCR**: Ácidos grasos de cadena ramificada
- **AGS**: Ácidos grasos saturados
- **AGM**: Ácidos grasos monoinsaturados
- **AOVE**: Aceite de oliva virgen extra
- **AGPI**: Ácidos grasos poliinsaturados
- **OLH**: Oligosacáridos de leche humana
- **DCG** : Dieta con gluten
- **ROS** : Especies reactivas de oxígeno
- **NO**: Óxido nítrico
- **HLA** : Antígeno leucocitario humano
- **FODMAP**: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols
- **DM** : Diabetes Mellitus
- **GRAS**: Generally Recognised As Safe

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El intestino humano cuenta con una elevadísima cantidad de microorganismos que componen los diferentes reinos de la vida, los cuales contribuirán al desarrollo y la fisiología del huésped.

Surge de este modo el término “ microbiota” para hacer especial referencia al conjunto de microorganismos y las interacciones entre estos y el propio huésped. Aunque la relación que existe entre los seres humanos y su microbiota intestinal puede tratarse de una simbiosis mutualista en la que ambos organismos salen beneficiados, pueden producirse estados de eubiosis (equilibrio) o disbiosis en la que el equilibrio de los microorganismos puede cambiar, participando en la patogenia de diferentes enfermedades crónicas, las cuales han aumentado significativamente los últimos años.(1)

1. Definiciones básicas

Microbiota: Comunidad de microorganismos vivos que habitan en un nicho ecológico.

Microbioma : Conjunto de microorganismos, genes y metabolitos.

Disbiosis: Alteraciones a nivel de la microbiota intestinal y la respuesta producida por parte del huésped ante los cambios.

2. Composición de la microbiota intestinal humana en condiciones naturales

Las condiciones que se dan en el tracto gastrointestinal son diferentes en los distintos tramos, pudiendo ver la variación que se produce en la composición bacteriana, actividad metabólica y la densidad celular del intestino delgado y colon. (2)

Con un total de 155 especies bacterianas y 2 grupos arqueos, se establecen los diferentes filos (Phyla), familias, clases, órdenes, géneros y especies .

Actualmente los estudios más recientes sobre el microbioma fecal de personas sanas demuestran que los géneros Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria son los que se encuentran en mayor proporción en la microbiota intestinal de individuos sanos. (3)

En lo referente al intestino delgado, se observa una mayor densidad de células bacterianas a lo largo de este desde el duodeno hasta el íleon terminal, aunque es en el duodeno la porción en la que el crecimiento bacteriano se ve reducido como consecuencia del menor

tiempo de contacto por parte del contenido intestinal o en el íleon terminal debido a un menor contenido en oxígeno y potencial redox .

Por otro lado, en lo relativo al colon, los microorganismos tienen más tiempo para proliferar, lo que unido a un mayor tiempo de contacto con agua e iones facilitará ser por tanto el tramo del cuerpo más poblado por microorganismos. Entre estos encontramos los más conocidos como son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia y Cyanobacteria. (Tabla 1).

El microbioma por su parte reflejara las funciones de las bacterias intestinales para así poder crecer y dividirse, teniendo en cuenta la participación de los genes y proteínas implicados en la generación de energía.(4)

Tipos	Intestino delgado	Intestino Grueso
Firmicutes	Streptococcus, Lactobacillus, Coprococcus, Megasohera, Brevabacillus, Veillonella y Gernella	Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Roseburia, Butyrivibrio, Coprococcus.... (50%)
Bacteroidetes	Porphyromonas y Prevotella	Bacteroides, Parabacteroides, Porphyromonas, Prevotella y Alistipes (40%)
Actinobacteria	Atopobium	Bifidobacterium, Atopobium, Collinsella.... (< 10%)
Fusobacteria	Leptotrichia	Fusobacterium (< 2%)
Proteobacteria	Neisseria y Haemophilus	Escherichia, Enterobacter, Citrobacter, Desulfovibrio, Bilophila (< 2%)
Verrucomicrobia	_____	Akkermansia (< 3%)

Tabla 1 (Elaboración propia): Microorganismos presentes en la Microbiota Intestinal de individuos sanos. Basada en: (3)

3. Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal humana es considerada como un “órgano metabólico” que engloba funciones relacionadas con la nutrición, la inmunidad, la inflamación sistémica, el mantenimiento de la integridad estructural de la barrera mucosa intestinal, y la protección contra los patógenos.(2),(5)

Por otro lado, destaca la presencia de enzimas con capacidad para convertir los polisacáridos complejos de la dieta en monosacáridos y AGCC como son el acético, propiónico y butírico (principal sustrato energético usado por colonocitos). Estos AGCC han demostrado aportar beneficios sobre las alteraciones inflamatorias del intestino, influyendo también la microbiota en el almacenamiento de energía en los adipocitos. (2)

4. Factores que influyen sobre la microbiota

La genética junto con el perfil dietético de la persona, van a influir en el desarrollo de una serie de microorganismos u otros.

De esta forma, aunque la microbiota intestinal del bebé (inexistente en el útero) no se parece a la de un adulto sano hasta los 3 años, deberemos tener en cuenta los diferentes cambios en la población bacteriana a lo largo del intestino del individuo.

Algunos de estos cambios van a venir marcados por:

- **El parto:** por vía vaginal o cesárea
- **Dieta durante la infancia:** alimentación con leche materna o de fórmula
- **Dieta durante la edad adulta:** Veganos o carnívoros
- **Uso de antibióticos y moléculas similares:** Dando lugar a resistencias

No debemos olvidar que la presencia de una serie de microorganismos u otra va a ser diferente tanto a nivel interindividual como individual. (5)

5. Microbiota intestinal en personas con celiaquía

Las alteraciones de la microbiota intestinal en personas celiacas se pueden observar viendo la diferencia entre la microbiota fecal y duodenal de estos pacientes respecto a la

de personas sanas. En condiciones normales, tras la ingestión de una DSG la microbiota intestinal debería restablecerse parcialmente.

Se puede observar una serie de modificaciones en la cantidad de Firmicutes, Proteobacterias, y *Lactobacillus* spp, sobre todo en niños y adultos con enfermedad celiaca, aunque se ha podido ver también una menor proporción de bacterias como *Bifidobacterium* y aumento de otros tipos de bacterias Gram negativo como *Bacteroides* y *E.coli*. En otros casos se produce un aumento de *Staphylococcus* y *Clostridium*.

Aunque la DSG juega un papel importante en el mantenimiento de la microbiota, también se han detectado casos en los que la cantidad de Proteobacterias en pacientes celiacos estaba aumentado a pesar de seguir este tipo de dieta.

Por ello la evidente disbiosis que se produce en los pacientes con enfermedad celiaca se vincula también a la influencia de otros factores como son los ambientales, los genes, los microorganismos y la acción de estos para facilitar el desarrollo de la enfermedad, aun sabiendo que actualmente no se ha logrado establecer una microbiota celiaca como referencia para esta patología.(6)

Finalmente, los diferentes patrones dietéticos, genéticos y ambientales van a ser determinantes en el desarrollo de un tipo u otro de microbiota, teniendo en cuenta que, en los casos de EC, la DSG va a ser crucial como único tratamiento para poder mantener el equilibrio de especies.

El objetivo por tanto de este trabajo es analizar las diferencias entre la microbiota intestinal de personas sanas, de aquella población celíaca no diagnosticada y de pacientes celíacos que consumen una DSG, de manera que comprobemos si este tipo de pauta dietética puede ser el detonante de una microbiota diferente o es la propia enfermedad celiaca la causante.

HIPÓTESIS

La composición de la microbiota intestinal y el equilibrio entre sus principales familias y géneros está condicionada por el tipo de alimentación, la proporción entre nutrientes y el aumento o disminución relativa de algún componente dietético. La dieta sin gluten que de una forma crítica han de seguir los pacientes celíacos, se caracteriza por un singular desequilibrio nutricional, al excluir un componente básico y frecuente en las dietas comunes en nuestra cultura como es el gluten. Esta variación en la dieta básica, constituiría unos cambios en la microbiota de estos pacientes, lo que podría ocasionar unos efectos ecológicos y metabólicos, condicionantes para la salud de estos individuos.

La hipótesis se centra en analizar la microbiota intestinal de población sana, celiaca sin diagnosticar y celiaca que sigue una DSG, para establecer las posibles diferencias microbianas derivadas del tipo de alimentación seguido.

OBJETIVOS PRINCIPALES Y SECUNDARIOS

Objetivo principal: Realizaremos una revisión sistemática en la que se analicen las diferencias entre la microbiota intestinal en personas sanas, en aquella población celíaca no diagnosticada y en pacientes celíacos que consumen una DSG, de manera que comprobemos si este tipo de pauta dietética puede ser el detonante de una microbiota diferente o es la propia enfermedad celiaca la causante.

Objetivos secundarios:

- Analizar por qué tras el consumo de DSG la microbiota intestinal no se restablece, volviendo a ser como la de pacientes sanos.
- Plantear el posible uso de probióticos u otras alternativas para que la microbiota intestinal fuera lo más parecida a la de pacientes sanos.
- Resolver la hipótesis planteada gracias a un conocimiento exhaustivo y actualizado sobre la misma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar una adecuada revisión sistemática con relación a los beneficios de la DGS en pacientes celíacos, los artículos científicos seleccionados se basan en tres niveles de selección.

El primer nivel de selección (selección primaria); consiste en la revisión de diferentes fuentes de información científica tanto primarias como secundarias.

Como buscador principal se usa Pubmed. En este se han utilizado principalmente los operantes lógicos booleanos AND y OR (sobre todo AND).

Como fuentes de información científica secundarias utilizamos otras bases de datos como Google académico, Science Direct, Embase, Medline Plus, Cochrane Library Plus, y páginas web de FACE, ACECALE, OMS Y ESPGHAN.

Para tener una certeza elevada de que la revisión sistemática se va a realizar de forma adecuada, se procede a realizar una combinación de palabras claves, previamente seleccionadas, con el operador lógico booleano AND, para realizar una búsqueda de artículos científicos con los que posteriormente trabajaremos.

	AND
MICROBIOTA INTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Digestive tract AND microbiota ▪ Role AND function AND gut microbiota ▪ Health AND gut microbiota ▪ Coeliac disease AND gut microbiota ▪ Microbial AND humans ▪ Microbial ecology AND diet ▪ Gut microbiota AND diet
CELIACOS Y CELIACOS NO DIAGNOSTICADOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Celiac disease AND gut microbiota ▪ Role AND bacteria AND celiac disease ▪ Role AND intestinal bacteria AND celiac disease ▪ Microbiota AND disease
DSG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gluten free diet AND gut microbiota ▪ Nutrition AND celiac disease ▪ Nutritional deficiencies AND gluten free diet
PROBIÓTICOS Y ALTERNATIVAS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Probiotics AND celiac disease ▪ FODMAPS AND celiac disease

Tabla 2. Combinación de palabras clave y operadores lógicos

La estrategia “PICO” ha guiado la búsqueda de la revisión y el avance del trabajo:

- ✧ **Definición del problema o paciente (P):** La enfermedad o pacientes celíacos.
- ✧ **Intervención que queremos analizar (I):** la dieta sin gluten .
- ✧ **Intervención de comparación (C):**
 - Dieta equivalente con gluten en personas celiacas no diagnosticadas
 - Dieta equivalente con gluten en personas sanas.
- ✧ **Outcomes o resultados (O):** los obtenidos del análisis de las intervenciones en pacientes sanos, en celíacos no diagnosticados y en sanos.

El segundo nivel de selección (selección secundaria) se realiza sobre los artículos que han superado la selección primaria y en este caso consiste en superar unos criterios de cribaje:

- Criterios de inclusión
 - Estudios publicados en los últimos 10 años (desde 2010 hasta 2020).
 - El idioma de la publicación debe ser en inglés o castellano.
 - Estudios con texto completo y accesible.
 - Estudios realizados en humanos para que sea posible extrapolar los resultados obtenidos a dicha población.
- Criterios de exclusión
 - Cualquier estudio que no cumpla los criterios de inclusión mencionados.
 - Se han descartado aquellos artículos que, aunque si respetaban el cribado anterior, no son relativos al objetivo de búsqueda planteado.

Se aplica un tercer nivel para cada uno de los artículos científicos seleccionados, comprobando que son creíbles y válidos para formar parte de la revisión sistemática.

Este nivel de selección se centra en aspectos intrínsecos como el tamaño de muestra (n), metodología empleada, análisis estadístico, resultados significativos estadística y clínicamente, certificado aprobado del comité de ética de investigación...; todos ellos se especifican a continuación:

✓ Tamaño de muestra: superior a 30 individuos, indicando su procedencia, características (como sexo, edad...) y los criterios de exclusión e inclusión establecidos.

✓ Metodología adecuada y coherente, donde se explique de forma clara y exhaustiva todos los pasos seguidos, así como las pruebas o cuestionarios realizados a los participantes.

✓ Análisis estadístico adecuado para cada tipo de variable a estudiar, y que se indiquen los valores de referencia de α (error alfa), β (error beta), nivel de confianza del intervalo de confianza, nivel de significación ($P < 0.05$)...

✓ Se valorará que el estudio tenga el certificado del comité ético y que indique que todos los participantes han firmado el consentimiento informado tras recibir la información necesaria.

Para facilitar la comprensión del uso una metodología adecuada y una correcta selección de los artículos científicos, los niveles de selección utilizados se resumen en la siguiente.

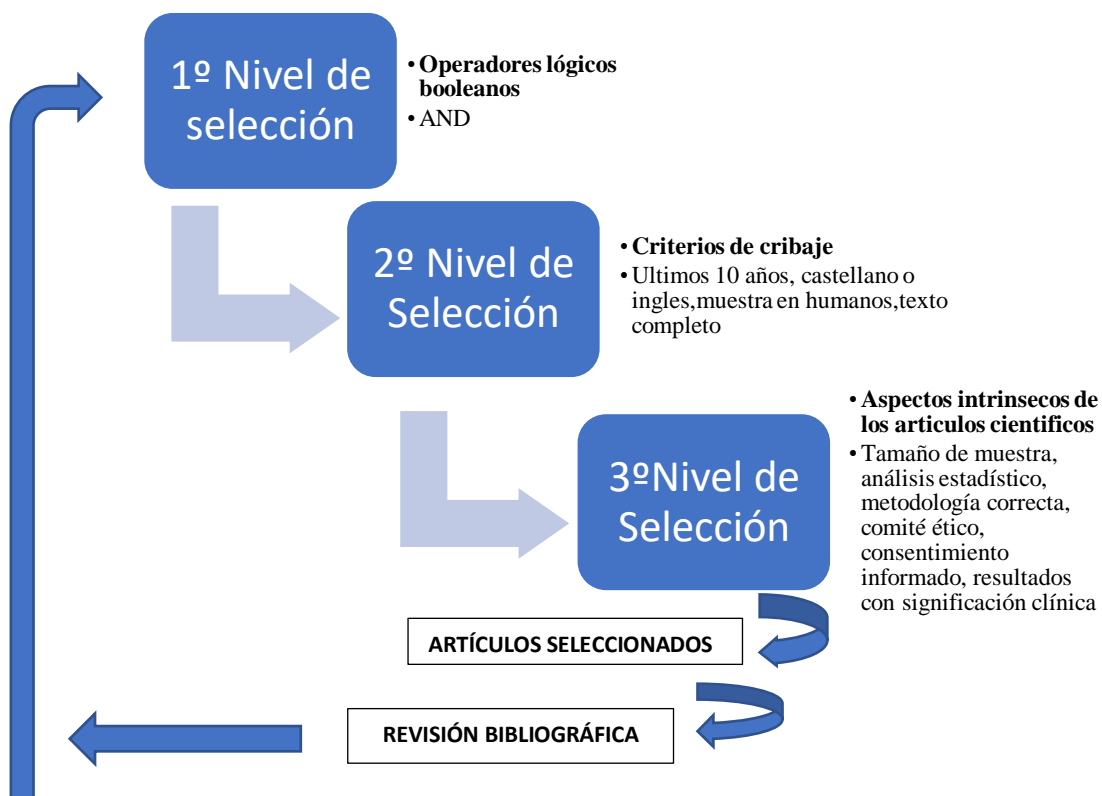


Figura 1: Pasos a seguir para la metodología aplicada

RESULTADOS

La búsqueda de información científica para la realización de este trabajo se ha estructurado siguiendo los criterios de selección para la elección de artículos:

- **Introducción**

- 1ª: 348
- 2ª: 156
- 3ª: 16

Se ha utilizado también el libro “The gut microbiome in health and disease”; Consta de 21 capítulos. Se utiliza el capítulo 4, páginas 5-30. (3)

- **Desarrollo**

- ◆ Comparación entre las distintas microbiotas

- 1ª:392
- 2ª:131
- 3ª:17

- ◆ DSG

- 1ª:129
- 2ª:46
- 3ª:19

- ◆ Probióticos

- 1ª:136
- 2ª:41
- 3ª:13

Tras haber aplicado el tercer nivel de selección, hemos trabajado con 49 (artículos y libros) de los cuales finalmente hemos aplicado información de 42 de ellos.

Libros:

- “Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease”.

Se utiliza el capítulo 7, páginas 261,263-267. (7)

- “Avances en el conocimiento de las patologías relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten”. Se utiliza el capítulo 5, páginas 173-175,180, 183 y 184. (8)
- “ Nutrición y enfermedad gastrointestinal”. Se utiliza el capítulo 6, página 124. (9)
- “ Nutritional and Analytical Approaches of Gluten-Free Diet in Celiac Disease”. Se utiliza el capítulo 6, página 82. (10)

DESARROLLO

1. Microbiota intestinal en personas sanas y la influencia de la alimentación

1.1 Determinantes medioambientales en el tracto intestinal

La repoblación de las distintas partes del tracto intestinal no solamente está condicionada por las secreciones del huésped y del metabolismo, ya que existen diferentes factores que favorecen la formación de una microbiota saludable, lo que se entiende como un proceso dinámico a lo largo de la vida del sujeto. (5)

Las regiones anatómicas que se corresponden con el duodeno, yeyuno e íleon proximal necesitan un mayor tiempo de tránsito (en torno a 3-5 h) a diferencia del íleon distal con un tránsito más lento.

Se producen así secreciones con mayores cantidades de líquido intestinal, dificultando la colonización bacteriana.

Otros componentes que van a tener influencia en la limitación de la colonización bacteriana son las elevadas concentraciones de sales biliares y enzimas proteolíticas, además de otras defensas antimicrobianas del huésped y el bajo pH de regiones superiores. La secreción de bicarbonato por parte de la mucosa intestinal contribuye al aumento de pH a lo largo de todo el intestino.

Destaca la presencia del quimo a su paso por el intestino como fuente de diversos nutrientes que servirán de alimento a multitud de microorganismos, contando además con la presencia de mucinas y células intestinales como fuentes adicionales de nutrientes, y las moléculas producidas por los propios microorganismos.

A nivel colónico hay que tener en cuenta que el tiempo de tránsito es muy largo, pudiendo variar entre (20-140 h). Los compuestos se van a degradar rápidamente gracias a las bacterias intestinales, aunque la actividad microbiana de estas se puede ver reducida a causa del contenido en nutrientes, estableciendo así que microorganismos podrán sobrevivir y colonizar cada zona, afectando a los metabolitos bacterianos finales y comprometiendo al ambiente local. (7)

La variación que se produce del pH a lo largo del colon, con una gran disminución de este en el tramo del íleon, se ha comprobado que es debida a la rápida fermentación bacteriana de HdC no de absorbidos dando así lugar a la formación

de AGCC. Estos van a ser aprovechados por las bacterias colónicas como fuente de nutrientes, incluyendo los derivados de la dieta del individuo, las secreciones del huésped y el desprendimiento de células de la mucosa intestinal . (1) (7)

Nutriente	Cantidad que llega al colon (g/día)
Origen dietético-	
-Polisacáridos sin almidón	8-18
-Almidón	8-40
-Oligosacáridos	2-8
-Azúcares no absorbidos	2-10
-Proteínas y péptidos	10-15
-Grasas (como ácidos grasos y glicerol)	6-8
Presentes naturalmente	
-Enzimas digestivas	5-8
-Ácidos biliares	0.5-1
-Mucinas	2-3
-Células epiteliales	20-30

Tabla 3 (elaboración propia) : Nutrientes presentes en el colon y sus orígenes. Basada en : (7)

En la (Tabla 3) se incluyen los diferentes cantidades y composición de nutrientes aproximados que llegan al colon tanto los presentes de forma natural como los incluidos en función del origen dietético.

Los monosacáridos que resulten de la degradación de mucinas junto con los microorganismos colónicos usan los aminoácidos como fuentes de carbono y de obtención de energía. Los AGCC procedentes de la fermentación bacteriana de HdC y Aminoácidos serán metabolizados por el huésped para generar en torno al 3% y 9 % de energía, siendo por otro lado las grasas no digeridas y productos de digestión de las grasas excretados por las heces.(7)

Además, cierta variedad de vitaminas como son la vitamina K, ácido nicotínico, ácido fólico, piridoxina, vitamina B12 y tiamina que se encuentran en el colon van a proceder tanto de la dieta del individuo como de la microbiota colónica

especialmente de *Bacteroides* spp , *Bifidobacteria* spp, *Clostridium* spp y enterobacterias. (5) (7)

1.2 Proceso de sucesión microbiana

Normalmente el tracto intestinal ha sido considerado como estéril hasta el momento en el que es colonizado por bacterias intestinales que habitan en el medio.

Por el otro lado durante la estancia en el útero se han observado microorganismos intestinales que componen esa microbiota intestinal formados por la familia Enterobacteriaceae y Firmicutes colonizando totalmente el tracto a causa del líquido amniótico que ingirió el feto.

Tras producirse el nacimiento del bebé, esta microbiota intestinal adquiere una variación en cuanto al tipo de bacterias que lo colonizan, siendo Enterobacteriaceae y *Staphylococcus* las principales. A medida que el bebé va creciendo la gran mayoría está formada por *Bifidobacterium* “flora Bifidus” hasta la introducción de alimentos sólidos y por BAL. Después del destete la flora Bifidus es sustituida por otros microorganismos del género *Bacteroides* , *Prevotella* , *Ruminococcus* , *Clostridium* y *Veillonella* , hasta los 3 años , cuando adquiere los microorganismos típicos de una microbiota intestinal adulta.

A partir del destete y para poder alcanzar la madurez intestinal, la ingestión de alimentos sólidos va a favorecer la proliferación de bacterias encargadas de permitir el uso de una mayor tipo de HdC, síntesis de vitaminas y degradación xenobiótica. (11)

1.3 La influencia de la dieta en la microbiota intestinal

Los diversos patrones dietéticos basados en el consumo de plantas o animales cobran importancia en el establecimiento de un tipo u otro de microbiota.

Comparamos por un lado aquellas dietas basadas en un consumo de alimentos silvestres a base de carne, miel, bayas y tubérculos, mientras que por otro lado analizamos la dieta mediterránea en la que prima el consumo de verduras, fruta, pan, aceite de oliva y cantidades moderadas de productos lácteos, aves de corral,

carnes rojas y pescados, además de HdC de fácil digestión y muy poca fibra tanto soluble como insoluble.

Los microorganismos que se encontraban en mayor proporción en las personas que consumen tanto una dieta silvestre como mediterránea está formado sobre todo por Firmicutes y Bacteroidetes.

La dieta silvestre por su parte se conforma por una mayor cantidad de especies Proteobacteria, Spirochaetes, mientras que en la dieta mediterránea a diferencia de esta otra se observó que el filo Actinobacteria era predominante.

Atendiendo al género de las especies, la dieta silvestre aportó mayores cantidades de Prevotella, Eubacterium, Oscillibacter, Butyricoccus, Sporobacter, Succinivibrio, Treponema y menores de Bifidobacterium, Bacteroides, Blautia, Dorea, Lachnospiraceae no clasificada, Roseburia, Faecalibacterium, Ruminococcus y Erysipelotrichaceae no clasificada. Además de muchos géneros no clasificados pertenecientes a Bacteroidetes, el orden Clostridiales y la familia Ruminococcaceae.

Por otro lado, el tipo y cantidad de macronutrientes presentes en este tipo de alimentación cobran importancia en la composición de la microbiota intestinal en el huésped.

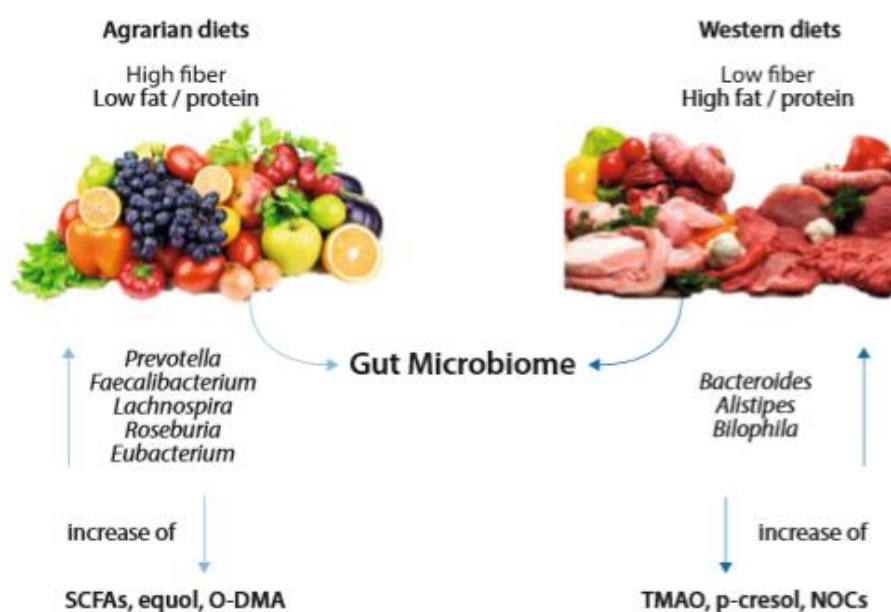


Figura 2 : Efectos de la alimentación en la microbiota intestinal. Tomada de: (3)

1.4 Relación entre componentes alimenticios y microbiota intestinal

Entre los componentes alimenticios, el elevado consumo de HdC complejos se encuentra fuertemente relacionado con el aumento de microorganismos Prevotella, mientras que el elevado consumo de grasa/ proteína muestra mayores cantidades de Bacteroides, Parabacteroides y Alistipes.

-Hidratos de Carbono

La alimentación con altos niveles de carbohidratos digeribles como glucosa, fructosa y sacarosa en forma de frutas, producen un aumento en las especies Bifidobacterium y una reducción de Bacteroides.

Por otro lado, el consumo de carbohidratos no digeribles como la fibra y el almidón resistente que no pueden ser degradados enzimáticamente en el intestino delgado, van a ser capaces de llegar hasta el colon donde la fermentación bacteriana producirá AGCC que será utilizadas por estos microorganismos para producir energía y una fuente de carbono.

Se ha visto como el consumo de algunos cereales integrales como es el caso del maíz, ocasionan un aumento de Bifidobacterium spp y Atobium spp, o como en el trigo aumentando la cantidad de Bifidobacterium spp, BAL y enterococos. El consumo de otros carbohidratos no digeribles como la cebada proporciona un aumento de los géneros pertenecientes a Roseburia, Bifidobacterium, Dialister, además de Ruminococcus bromii y Eubacterium recta. (12)

-Proteína

La fermentación colónica de aminoácidos produce menos AGCC que la fermentación de HdC, aunque también se generan productos como AGCR y productos tóxicos como el amoníaco, generado como consecuencia de la actividad microbiana de géneros aeróbicos como Escherichia, Pseudomonas, Proteus y Klebsiella.

El resultado del consumo de proteínas sobre la composición de la microbiota intestinal puede cambiar en función del tipo de proteína ingerida. El consumo de proteína animal aportado mediante el consumo principalmente de carnes rojas y

productos lácteos, origina un aumento del género Bacteroides, Alistipes y Bilophila y una disminución de Bifidobacterium.

Por su parte, el consumo de proteína vegetal y su fermentación produce sobre todo incrementos en los géneros Bifidobacterium y Lactobacillus además de un aumento en los AGCC.

-Grasa

La cantidad , calidad y tipo de grasa de la dieta van a determinar parte de la composición de la microbiota intestinal.

La grasa de la dieta procedente de productos animales en forma de AGS desencadena una disminución en el género Bacteroidetes y un aumento en Firmicutes y Proteobacterias, dando así lugar a una disbiosis intestinal.

Los AGM por su parte, presentes en el AOVE en forma de ácido oleico, han demostrado no tener influencia sobre la cantidad o variedad de Bacteroidetes y Firmicutes, sin embargo, si se han relacionado positivamente con Parabacteroidetes, Prevotella y la familia Enterobacteriaceae.

El grupo de AGPI , en especial el correspondiente al omega-3 ha demostrado jugar un papel importante en la composición saludable de la microbiota intestinal ya que además de compensar la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes está ligado a la producción de compuestos antiinflamatorios. (13)

2. Microbiota intestinal en personas celiacas no diagnosticadas y celiacas que consumen DSG

2.1 Composición microbiana en recién nacidos y lactantes

Los factores ambientales e intrínsecos pueden alterar la homeostasis de la microbiota intestinal, pasando así a un estado de disbiosis, atribuido a un mayor riesgo de aparición de enfermedades digestivas.

Los estudios realizados hasta el momento afirman que el riesgo de desarrollo de EC y la composición de la microbiota , están muy influenciados por los factores

ambientales perinatales y postnatales además de tener especial relevancia el genotipo HLA-DQ. (8)

Aunque el gluten es inofensivo para la mayor parte de la población, incluso para aquellas personas que presentan una mayor predisposición genética, se ha observado como otra serie de factores ambientales podrían tener especial relevancia en el proceso patológico de la EC. (14)

Se ha observado también como mediante una comparación entre aquellos recién nacidos control y recién nacidos con riesgo genético de desarrollar EC, estos últimos presentaban una menor cantidad de Bacteroidetes y una mayor proporción de Firmicutes. Se compararon también conjuntos microbianos en lactantes DQ2⁺ y DQ2⁻ en los que se sugirieron variaciones de esta microbiota, aunque aún no se ha determinado si la composición de la microbiota intestinal y los perfiles metabólicos influyen de alguna forma en la pérdida de tolerancia al gluten y en el posterior desarrollo de EC en personas genéticamente predisuestas. (15)

Un estudio realizado en el que la mayoría de los pacientes eran bebés inscritos en el proyecto PROFICEL, demostró como la lactancia materna favorece la colonización por *Clostridium Leptum* y especies *Bifidobacterium*. (16)

También se ha demostrado como en otros estudios con lactantes hay alta probabilidad de desarrollar EC, debido una mayor colonización por Firmicutes y Proteobacterias y una menor cantidad de Actinobacterias en comparación con aquellos lactantes de bajo riesgo, manteniendo esta proporción hasta los dos años.(17)

2.2 Influencia de la lactancia materna y la leche de fórmula.

La alimentación a base de leche de fórmula promovió el aumento de especies patógenas pertenecientes en genero *Clostridium*. La mayor cantidad se correspondía concretamente con el *C.perfringens*, relacionada con el desarrollo de trastornos intestinales crónicos. (16)

Es por tanto que el mantenimiento y la prolongación del consumo de leche materna en bebés lactantes cuando se introduce el gluten, parece reducir el riesgo de padecer EC o al menos retrasar su aparición.

Sin embargo, cabe destacar como en otros estudios prospectivos o de intervención no se demuestra que esta asociación sea del todo correcta. Esto tiene que ver con las variables no controladas como pueden ser el tipo de parto, las infecciones que haya padecido o incluso la cantidad de gluten que se ingiera con la dieta. De este modo estas variables de confusión podrían explicar cómo cabe la posibilidad de que la lactancia materna sea un factor protector contra el desarrollo de esta enfermedad. (8)

La dieta que siga el lactante va a ser detonante para el desarrollo de los microbiomas y del mantenimiento de la homeostasis intestinal. Tienen especial importancia los OLH, promoviendo el aumento de Bifidobacterias y evitando el crecimiento de patógenos como el *Clostridium difficile*. Otra de las ventajas de los OLH es la capacidad para mantener la integridad de barrera intestinal, de forma que los enterocitos serán más resistentes a la presencia de bacterias. (18)

2.3 Influencia de la microbiota intestinal sobre la EC

Analizando cultivos de heces y biopsias realizadas a pacientes con enfermedad celiaca, se confirmó una abundancia de bacterias gram negativas correspondientes a *Bacteroides*, *Clostridium* y *E.coli* en comparación con adultos sanos.

La mayor parte de estos análisis han sido realizados por medio de estudios descriptivos en los que participan tanto pacientes con DSG y DCG además de pacientes sintomáticos con DSG. A partir de los datos obtenidos mediante estos estudios, es muy difícil determinar con total certeza si la variación a nivel de microbiota intestinal es una causa o consecuencia de la enfermedad celiaca. La DSG y la DCG actuaban regulando esta microbiota.

En rasgos generales, las biopsias duodenales llevadas a cabo sobre pacientes que presentaban la enfermedad celiaca a diferencia de las realizadas sobre pacientes sanos, exponían la presencia de disbiosis, en la cual se podía observar una mayor cantidad de bacterias Gram negativas. Los principales géneros que se vieron pertenecían a *Bacteroides*, *Firmicutes*, *E.coli*, *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus*. Por el contrario *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella* y *Lactobacillus spp* se vieron disminuidos.(14)

En otros estudios realizados sobre heces de pacientes se analizó la disbiosis de pacientes con enfermedad celiaca sin tratamiento y aquellos que seguían una

DSG. Se confirmaba, así como los que padecían EC sin tratamiento presentaban una mayor cantidad de Bacteroides y un menor número de Bifidobacterium.

Sin embargo, en estos estudios había un punto en común, todos aquellos pacientes con EC, tanto los que seguían como los que no seguían una DSG, mostraban una menor variedad de especies de Bacteroides en comparación a las muestras obtenidas de sujetos sanos.

Para Streptococcus y Prevotella, la cantidad de estos fue menor tanto en niños como en adultos con EC no tratada, respecto a los sujetos sanos, mientras que en niños, se observó un aumento de Escherichia Coli y Staphylococcus.(17)

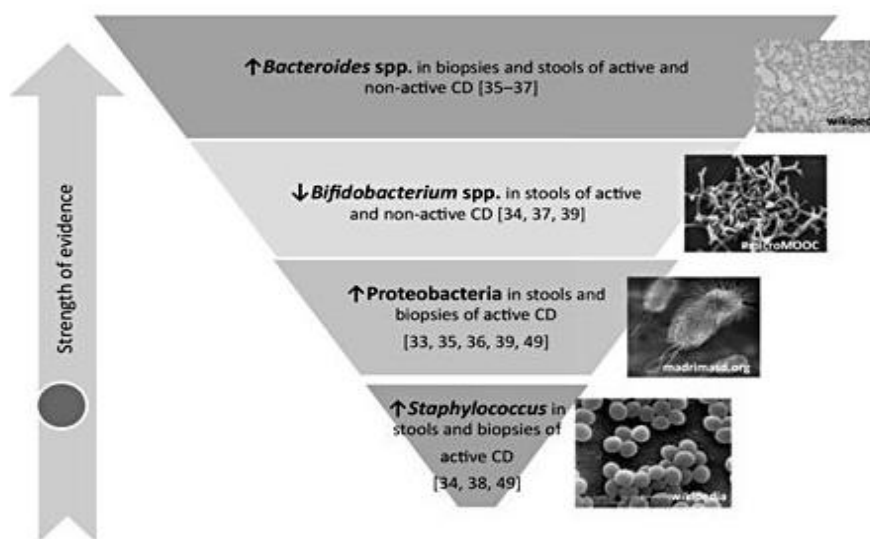


Figura 3 : Biomarcadores de EC basados en microbiomas. Tomada de:(19)

Como consecuencia a esta inflamación de la mucosa, la luz intestinal es menor. En este ambiente las bacterias tolerantes al oxígeno y algunos anaerobios facultativos tienen más espacio para poder crecer. Esto es debido a la producción de ROS y NO durante la inflamación intestinal.

Este resultado argumenta la pérdida de resistencia a la colonización bacteriana después del tratamiento con antibióticos.

La modificación de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad celiaca, se produce como consecuencia de una inflamación crónica de la mucosa intestinal,

no siendo necesariamente la causa de esta enfermedad. Esta causa puede ser pura coincidencia, infección viral o bacteriana, pérdida de la integridad...

La inflamación podría estar seguida de una posterior disbiosis de la microbiota intestinal la cual no puede recuperar el estado de equilibrio, perdiendo la capacidad de producir AGCC y sustancias antiinflamatorias para regenerar el epitelio intestinal. (20)

2.4 Mecanismos de acción de la microbiota intestinal sobre la EC

La microbiota intestinal y sus alteraciones pueden contribuir a las causas y al desarrollo de la EC.

Este proceso es llevado a cabo mediante tres mecanismos:

-La actividad proteolítica: mediante la producción de péptidos derivados del gluten con función toxigénica e inmunogénica.

-La alteración de la barrera intestinal

-La modulación de la función inmune: favoreciendo el proceso de inflamación.(8)

3. DSG como tratamiento en la enfermedad celiaca

La EC es una enteropatía que cursa con la alteración del sistema inmune, desencadenada debido a la ingestión de gluten en población genéticamente predispuesta que portan un HLA de tipo DQ2 o DQ8. (14)

Además, es el único trastorno que engloba la intolerancia alimentaria y la enfermedad autoinmune, que actualmente afecta tanto a niños como adultos y cuyo tratamiento se corresponde solamente con una buena pauta dietética. (9)

Se ha visto como también algunas proteínas metabólicas como la α -amilasa, tripsina o los FODMAPS están implicados en el desarrollo de esta patología. Aunque eliminar por completo el gluten de la alimentación del paciente parece ser la mejor opción como tratamiento de la EC, también hay resultados contradictorios sobre la inflamación de la mucosa a causa de la ingestión de gluten. Es por tanto que la

mayoría de los pacientes con esta enfermedad no expresan marcadores inflamatorios y sus basófilos no se activan ante la presencia de gliadina. (21)

En la actualidad la DSG estricta es el único tratamiento que se conoce para abordar la EC con efectividad. Este tipo de alimentación conduce a la mejoría de los síntomas intestinales y extraintestinales, la negatividad de los anticuerpos y la regeneración de la vellosidades intestinales.(15)

3.1 Asociación del gluten y EC

La incidencia sobre la EC es un punto difícil de establecer, ya que no se había determinado si la ingesta de gluten cobraba un papel primordial.

Una nueva corriente que coincidió con la introducción del gluten en la alimentación infantil, denominada epidemia sueca de la EC sintomática , recomendó no alimentar con gluten a los bebés hasta los 6 meses de edad. La incidencia disminuyó notablemente cuando la introducción del gluten fue superior a los 4 meses.

Por el contrario, varios estudios actuales afirman que, en los bebés con alto riesgo de desarrollo de la EC, el momento de introducción de gluten no fue determinante para el desarrollo de la enfermedad. Se demostró también la asociación entre una introducción posterior del gluten con un inicio a más largo plazo de esta. (22)

Los datos extraídos de estudios a estos pacientes muestran las diferencias entre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, donde disminuyen algunas de las principales bacterias beneficiosas como (Bifidobacterium y Lactobacillus). A pesar de los cambios producidos por la DSG a largo plazo, la disbiosis de la microbiota continua presente. (23)

Las personas que sigan estrictamente una DSG, en las que se conseguiría disminuir los síntomas de la enfermedad, es frecuente que puedan presentar deficiencias nutricionales y problemas de salud. Además, se ha comprobado como la microbiota de estos pacientes no se restablece por completo en comparación a la de pacientes sanos. (24)

Por lo tanto, la DSG tiene un efecto significativo entre la variedad bacteriana que coloniza el tracto intestinal, aunque el efecto interindividual en la variación del microbioma es mayor que el efecto producido por la dieta. (25)

3.2 Posibles deficiencias o alteraciones nutricionales

Los pacientes que practican una DSG, deben eliminar de su alimentación aquellos alimentos cuyo componente principal sean los hidratos de carbono que contengan gluten. Esta restricción conlleva a que los pacientes puedan realizar una elección de alimentos poco saludable. Normalmente la tendencia que se ha observado es de una mayor preferencia por alimentos con alto contenido en grasa y proteínas. (26)

En un estudio realizado sobre pacientes celíacos durante la etapa infantil se vio como todo esto no ocurría. Encontraron explicación a ello debido a la existencia de productos sin gluten para celíacos, lo que fue determinante para los pacientes para no cambiar de hábitos y siguiesen tomando cereales. (27)

○ **Macronutrientes**

- Lípidos: Se observa como el patrón de consumo de grasas es superior en niños con EC que en sujetos sanos. En uno de los estudios entre niños italianos se observó como los que tenían EC consumieron una cantidad menor de grasa de que en el caso de los sanos. No se tuvieron muy en cuenta los resultados ya que por un lado los resultados medidos eran insignificantes, los pacientes con EC tenían una ingesta calórica mayor respecto a los sujetos sanos o el pequeño tamaño de la muestra.

En general tanto los niños con EC como los sanos, superan las cantidades recomendadas de grasa. Mientras que el consumo de AGS es mayor tanto en niños con EC y sin ella, la ingesta de AGPI es menor, aunque la diferencia tampoco es muy significativa.

- Fibra: Debido a la utilización en muchos de los casos de almidones o harinas refinadas para la elaboración de productos sin gluten, la

tendencia que se vio fue un menor consumo de fibra en una DSG respecto a una dieta normal.

Estudios realizados sobre población infantil demuestran como la ingesta de fibra no depende solamente del consumo de un tipo de dieta u otro, sino de los hábitos alimentarios que tienen estos pacientes.

Actualmente la población occidental suele consumir una mayor cantidad de alimentos refinados y procesados en detrimento de granos integrales u otros alimentos ricos en fibra.

- HdC: Excluir el gluten de la dieta puede aumentar la respuesta glucémica a los HdC debido a que este es capaz de inhibir la hidrólisis del almidón.

Se ha observado como los niños celíacos que practicaban una DSG presentaban un índice glucémico mayor que el de los controles, aspecto muy importante para el posterior desarrollo de patologías como DM. (28)

○ **Micronutrientes**

Los estudios realizados sobre pacientes celíacos, nos muestran como las deficiencias nutricionales se observan sobre todo en los bajos niveles plasmáticos de vitaminas y minerales.

Como consecuencia de esta baja absorción debida a la atrofia intestinal vellositaria, muchos de los pacientes sufren desnutrición al comienzo de su diagnóstico. (10)

El estado nutricional de estos pacientes va a depender fundamentalmente del tiempo desde que la enfermedad esta activa, el nivel de inflamación intestinal, el grado de malabsorción y sobre todo de la ingesta dietética de la persona.

Las deficiencias nutricionales más comunes en estos pacientes suelen ser referentes al hierro, calcio, zinc, vitamina B₁₂, vitamina-D y ácido fólico. (29)

ESTADO NUTRICIONAL AL DIAGNOSTICO	ESTADO NUTRICIONAL DURANTE LA ADHERENCIA A LA DSG
<ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de hierro -Deficiencia de calcio -Deficiencia de cinc -Deficiencia de vitamina B12 y B9 -Exceso en la ingesta de grasa -Intolerancia secundaria a la lactosa 	<ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de hierro -Deficiencia de calcio -Deficiencia de selenio, cinc y magnesio - Baja ingesta de vitamina B12,B9 y C -Deficiencia de vitamina D -Exceso en la ingesta de grasa -Exceso en la ingesta de azúcares -Controversia en la ingesta proteica -Baja ingesta de fibra dietética.

Tabla 4 (Elaboración propia): Insuficiencias nutricionales en pacientes con EC en el momento del diagnóstico y durante el cumplimiento de una DSG. Basada en: (29)

En torno al 70% de casos de EC demuestran la reducción de la densidad mineral ósea como consecuencia también de la atrofia vellositaria y del consumo de medicamentos. Los pacientes que los consumen para aliviar la dispepsia o reflujo presentan disminución en la absorción de calcio y mayor predisposición a tener fracturas óseas. (30)

El consumo de una DSG, demostró como a largo plazo mejoró algunas deficiencias nutricionales, la salud ósea y algunas anomalías reproductivas. (31)

4. Uso de probióticos y futuras alternativas en la EC.

4.1 Probióticos

El término probiótico significa “ para toda la vida”. En la actualidad es usado como denominar a aquellos microorganismos que aportan efectos beneficiosos en humanos y animales. (32)

Los probióticos son conocidos como organismos vivos que aportan un beneficio en la salud del huésped que los adquiere, siempre y cuando estos son aportados en las cantidades adecuadas. (33)

Los mecanismos de acción de los probióticos no han sido establecidos con total certeza, aunque sí que se ha visto su papel fundamental en la acción antimicrobiana, competición por recursos nutricionales limitados en la microbiota intestinal, bloqueando la acción de patógenos sobre la mucosa intestinal y como antitóxicos de los patógenos. También se ha observado la capacidad de estos microorganismos para reducir el pH intestinal por medio de la producción de AGCC (acetato y lactato), inhibiendo así el crecimiento de patógenos. (34)

Las cepas probióticas que se utilicen forman parte de especies cuyos componentes aparecen en nuestra microbiota intestinal en condiciones normales. Estas especies deben pertenecer al grupo de microorganismos GRAS. (35)

Es destacable el papel que tienen diversas de estas cepas para el mantenimiento de la barrera intestinal y la regulación de la respuesta inmune en algunas enfermedades inflamatorias crónicas. (8)

Los estudios que se han realizado para conocer la microbiota intestinal se han llevado a cabo a través de (biopsias fecales y duodenales). Los datos que se obtuvieron, demostraron la capacidad de los lactobacilos y las bifidobacterias para disminuir los síntomas en aquellos pacientes celíacos que practicaban una DSG por exposición accidental o contaminante del gluten.

Los estudios recientes usan Bifidobacterium, mientras que algunos optan por mezclas de Lactobacilli spp. y Bifidobacterium spp. e incluso uno de los estudios decidió hacer una prueba a base de ácido láctico y bifidobacterias. La mayoría de los estudios demostraban una mejora en la modulación de la microbiota intestinal y una menor cantidad de citocinas inflamatorias, causantes de la reducción de los síntomas en este tipo de pacientes. (14)

En otro estudio realizado a niños de entre 1 y 19 años con EC, se observó cómo tras la suplementación con probióticos durante tres meses se producía un aumento en los filo Actinobacterias y Bifidobacterias. El resultado de este estudio no muy relevante

debido a la corta duración del tratamiento o a la resistencia de la microbiota frente a cambios tras el destete.

Aunque no se alcanzaron los cambios esperados a nivel de filo, la suplementación con *Bifidobacterium Breve* dio lugar a un aumento de Firmicutes y restableció la relación Firmicutes / Bacteroidetes. (36)

Otro estudio realizado con *Bifidobacterium infantis* durante 3 semanas mejoró considerablemente la digestión de los pacientes y disminuyó el estreñimiento. Aunque a pesar de esta mejora no se observó diferencia en los marcadores inflamatorios, sí que se considera relevante como posible terapia en la EC. (37)

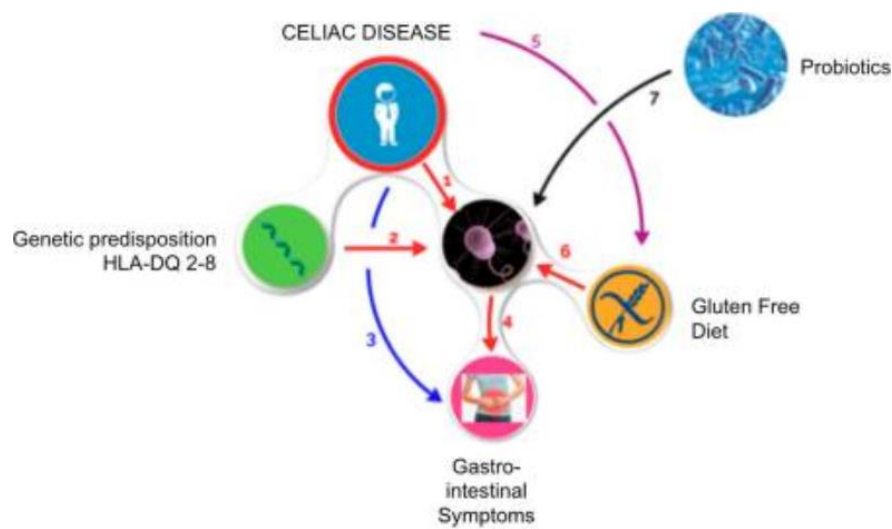


Figura 4 : Mecanismo de acción de los probióticos en el control de los síntomas gastrointestinales en pacientes celíacos. Tomada de :(38)

4.2 FODMAP

Dentro de este grupo de sustancias incluimos los carbohidratos fermentables de cadena corta (lactosa, fructosa, fructanos, galactanos) y polialcoholes (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol e isomaltosa). (39)

A pesar de que los pacientes celíacos cumplan una estricta DSG se ha observado como algunos de ellos aun así siguen teniendo molestias gastrointestinales. Mediante un estudio muy reciente se ha podido demostrar que tras la reducción de la ingesta de FODMAP a lo largo de un mes, se favorezca un notable mejoría tanto en la calidad de vida como en los síntomas clínicos de estos pacientes.

Con estos resultados se puede justificar la posibilidad de probar una dieta baja en FODMAP en pacientes celíacos que a pesar de realizar DSG presenten dolores gastrointestinales. Se ha visto también el efecto positivo de la inulina prebiótica (oligo-fructosa) la cual pertenece a los FODMAP y favorece positivamente los niveles de vitamina D y E en la etapa infantil de este tipo de pacientes. (40)

4.3 Estudios en desarrollo para mejorar la calidad de vida de pacientes celíacos

Actualmente se están formulando hipótesis alternativas para tratar la EC, debido a la dificultad que puede suponer en diferentes ocasiones para los pacientes practicar esta dieta estrictamente. La mayoría se centran en reducir la exposición al gluten al unir o degradar este en la luz intestinal o prevenir su absorción en la mucosa. (41)

Los últimos estudios en desarrollo contemplan:

- Modificación del gluten: Se centran en el estudio de variantes de cereales cuyos péptidos tienen una menor capacidad antigénica. Se contemplan harinas tratadas con probióticos que poseerían una menor cantidad de esa proteína.
- Terapias intraluminales: Su acción se llevaría a cabo a partir de que el gluten entra en el organismo. Una de las opciones se basa en polímeros que captan al gluten y otra en anticuerpos que neutralizan la proteína. Ya existen algunas pastillas comercializadas por algún laboratorio, aunque no se puede asegurar con total certeza que el gluten ingerido se degrade por completo.
- Inmunomodulación y tolerancia al gluten: Mediante el estudio de posibles vacunas frente al gluten.
- Modulación de la permeabilidad intestinal: Estudios con zonulina (modulador fisiológico que controla las uniones implicadas en la permeabilidad celular).
- Regulación de la respuesta inmune adaptativa: Estudian posibles vías de inhibición de la enzima transglutaminasa tisular o el HLA-DQ2.
- Tratamientos dirigidos a células inmunes. (42)

CONCLUSIONES

- Los patrones dietéticos, genéticos y ambientales son determinantes en el desarrollo de una determinada microbiota intestinal.
- Aunque en la EC la proporción de Firmicutes y Bacteroidetes es similar al individuo sano, aparecen otras especies como Bacteroides, Clostridium, E.coli, Enterobacteriaceae, Staphylococcus y Bifidobacterium que varían el equilibrio normal de la microbiota.
- La modificación de la microbiota intestinal en estos pacientes no es necesariamente la causa de la enfermedad, aunque la inflamación contribuye a dificultar la recuperación de la mucosa impidiendo así recuperar su estado de equilibrio.
- La DSG puede ser inadecuada desde el punto de vista nutricional, ya que en la mayoría de los casos, el paciente suele consumir mayor cantidad de grasas saturadas y azúcares refinados, en detrimento del consumo de fibra, vitaminas y minerales.
- El consumo a largo plazo de una DSG no es capaz de restablecer la microbiota intestinal al mismo nivel que en un paciente sano, es decir, no tiene efecto reparador en la diversidad bacteriana.
- La suplementación a base de mezclas con Lactobacilli spp y Bifidobacterium spp mejoran la modulación intestinal y reducen los síntomas en pacientes celíacos que practican una DSG.
- Se están estudiando otras terapias alternativas como la dieta FODMAP , actuando como coadyuvante en pacientes celíacos que practican una DSG, además de otros métodos, tanto para reducir la exposición al gluten o su absorción a nivel de la mucosa intestinal mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*. junio de 2018;23(6):705-15.
2. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 1 de octubre de 2013;78(4):240-8.
3. Haller D. *The Gut Microbiome in Health and Disease*. 1st ed. 2018. Cham: Springer International Publishing; 2018. viii+356.
4. Aaron L, Patricia W, Ajay R, Francois L, Torsten M. The Gut Feeling of the Joints: Celiac Disease and Rheumatoid Arthritis Are Related. *International Journal of Celiac Disease*. 15 de abril de 2019;7(1):21-5.
5. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 7 de agosto de 2015;21(29):8787-803.
6. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2015;12(9):497-506.
7. Wilson M. *Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease*. Cambridge: University Press; 2005.
8. Eduardo Arranz, Fernando Fernandez-Bañares, Cristina M. Rosell, Luis Rodrigo, Amado Salvador Peña. Avances en el conocimiento de las patologías relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten. *Sociedad Española de Enfermedad Celiaca*. 2018.
9. Crowe SE. Celiac Disease. En: DeLegge MH, editor. *Nutrition and Gastrointestinal Disease* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2008 [citado 14 de abril de 2020]. p. 123-47. (Clinical Gastroenterology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-320-2_6
10. Churruga I, Larretxi I, Lasa A. Gluten-Free Diet: Nutritional Status and Dietary Habits of Celiac Patients. En: Simón E, Larretxi I, Churruga I, Lasa A, Bustamante MÁ, Navarro V, et al., editores. *Nutritional and Analytical Approaches of Gluten-Free Diet in Celiac Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 19 de abril de 2020]. p. 79-94. (SpringerBriefs in Food, Health, and Nutrition). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-53342-1_6
11. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*. 1 de octubre de 2017;66(4):515-22.
12. Pereira CAP. Microbiota intestinal humana y dieta. *Revista Ciencia y Tecnología*. 2019;12(1 (Enero-Junio 2019)):31-42.

13. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 7 de octubre de 2019;11(10).
14. The Gut Microbiota in Celiac Disease and Probiotics [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836185/>
15. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. 23 de julio de 2019 [citado 8 de abril de 2020];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647104/>
16. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes*. 9 de mayo de 2018;9(6):551-8.
17. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease [Internet]. [citado 8 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698244/>
18. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients* [Internet]. 8 de octubre de 2019 [citado 8 de abril de 2020];11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835875/>
19. Sanz Y. Microbiome and Gluten. *ANM*. 2015;67(Suppl. 2):27-42.
20. Harmsen HJM, de Goffau Marcus C. The Human Gut Microbiota. En: Schwartz A, editor. *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 11 de abril de 2020]. p. 95-108. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_7
21. García-Molina MD, Giménez MJ, Sánchez-León S, Barro F. Gluten Free Wheat: Are We There? *Nutrients* [Internet]. 26 de febrero de 2019 [citado 14 de abril de 2020];11(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470674/>
22. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343710>
23. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*. 2010;1(3):135-7.
24. 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 [Internet]. [citado 16 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852777/>

25. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 21 de abril de 2016;8(1):45.
26. Fernández CB, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Apperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 17 de abril de 2020];11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835854/>
27. [Nutritional assessment of gluten-free diet. Is gluten-free diet deficient in some nutrient?]. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304452>
28. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683263/>
29. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet [Internet]. [citado 19 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357014/>
30. Abenavoli L, Delibasic M, Peta V, Turkulov V, De Lorenzo A, Medić-Stojanoska M. Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* noviembre de 2015;19(22):4285-92.
31. The Effect of Gluten-Free Diet on Health and the Gut Microbiota Cannot Be Extrapolated from One Population to Others. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 19 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287726>
32. Therapeutic Microbiology: The Role of *Bifidobacterium breve* as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265827/>
33. Early Probiotic Supplementation and the Risk of Celiac Disease in Children at Genetic Risk [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722940/>
34. EFFECTS OF PROBIOTIC INTAKE ON INTESTINAL BIFIDOBACTERIA OF CELIAC PATIENTS. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273274>
35. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem [Internet]. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121872/>
36. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, Luiselli D, D'Auria G, Martinez-Priego L, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients.* 22 de octubre de 2016;8(10).

37. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio M do C. Intestinal Microbiota and Probiotics in Celiac Disease. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2014;27(3):482-9.
38. Probiotics in Celiac Disease [Internet]. [citado 25 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316269/>
39. The Impact of Low-FODMAPs, Gluten-Free, and Ketogenic Diets on Gut Microbiota Modulation in Pathological Conditions [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413021/>
40. Dieterich W, Zopf Y. Gluten and FODMAPS—Sense of a Restriction/When Is Restriction Necessary? *Nutrients* [Internet]. 20 de agosto de 2019 [citado 27 de abril de 2020];11(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723650/>
41. Lactobacillus GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3911798/>
42. Manual de la enfermedad celíaca – Acecale [Internet]. [citado 28 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.acecale.org/2018/10/24/manual-de-la-enfermedad-celiaca/>

ANEXOS

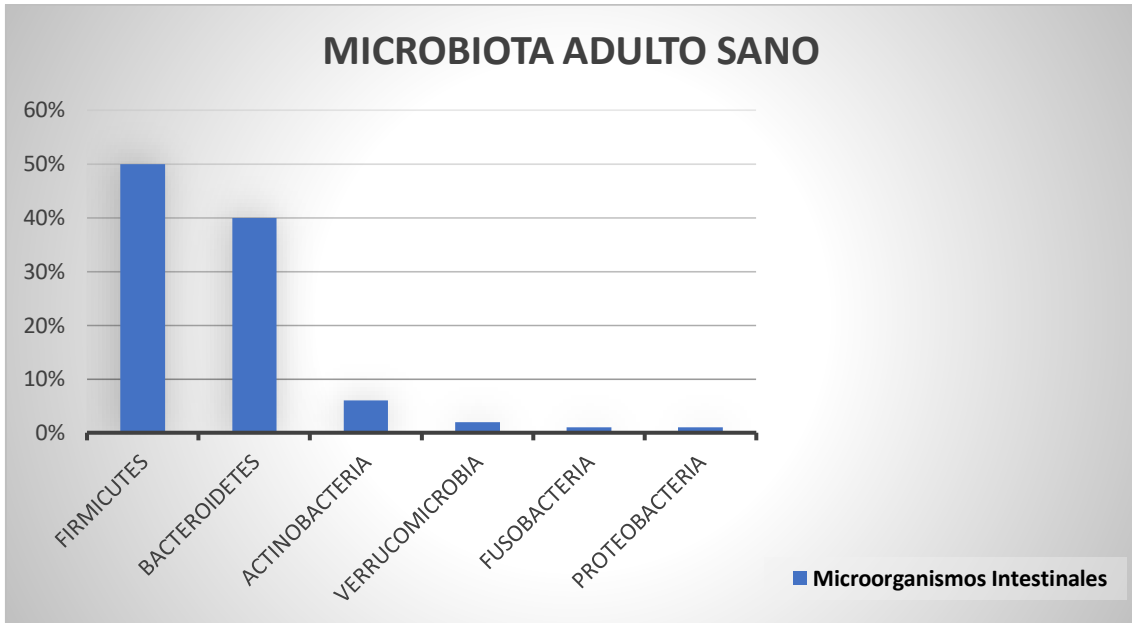


Gráfico 1. (Elaboración propia) : Proporción de los diferentes tipos de microorganismos que colonizan el tracto intestinal en pacientes adultos sanos. Basado en :Tabla 1.

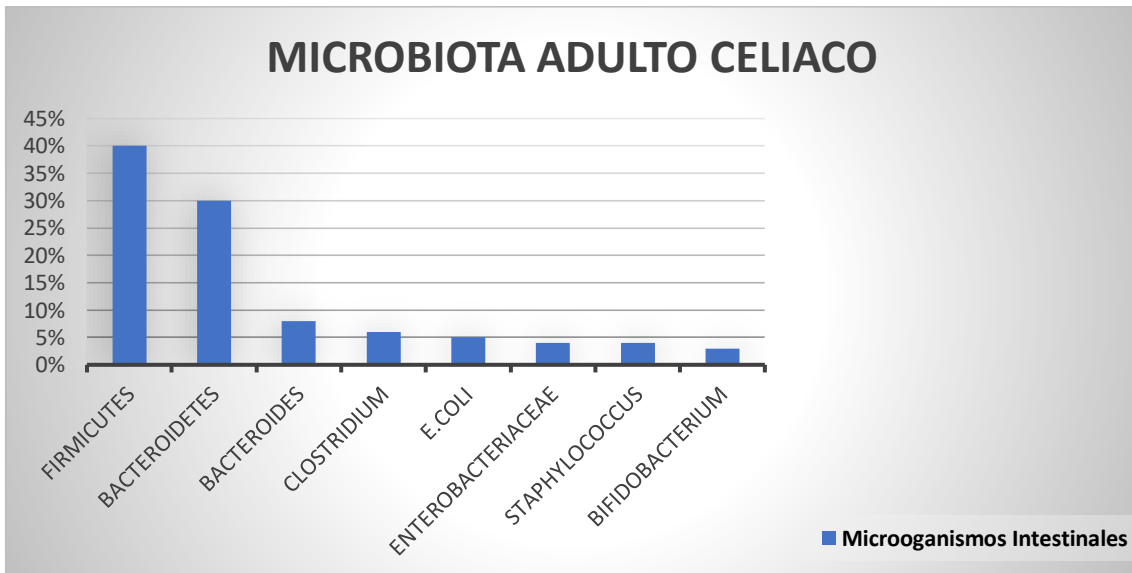


Gráfico 2. (Elaboración propia) : Proporción de los diferentes tipos de microorganismos que colonizan el tracto intestinal en pacientes adultos celíacos. Basado en : Figura 3,(14) (17).

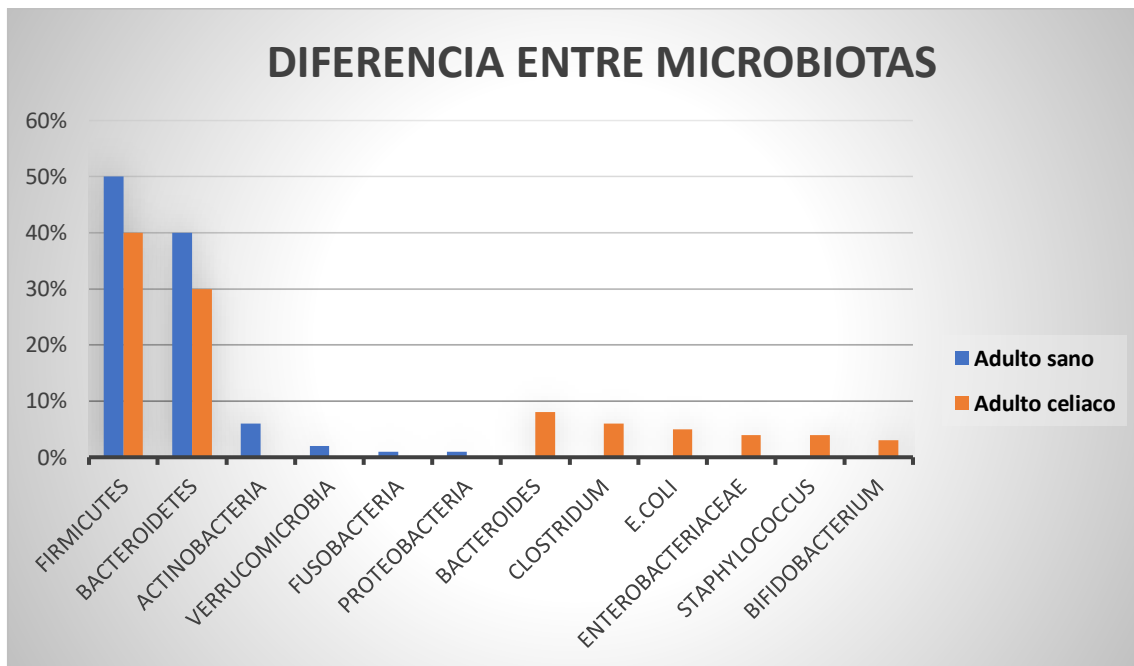


Gráfico 3. (Elaboración propia) : Diferencia de proporciones entre los diferentes tipos de microorganismos que colonizan el tracto intestinal en pacientes adultos sanos y celiacos. Basado en : Gráficos 1 y 2.