



FACULTADE DE CIENCIAS

GRAO EN NUTRICIÓN HUMANA E DIETÉTICA

D.^a Oriana Hernandez Aguilar

**ESTRATEGIAS NUTRICIONALES PARA MODULAR LA
MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD CELÍACA**

Traballo Fin de Grao

Julio 2024

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.2 INCIDENCIA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA	10
1.3 ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD: DIETA LIBRE DE GLUTEN	15
1.4 MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD CELÍACA	16
2. OBJETIVOS	19
3. METODOLOGÍA	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1 DIGESTIÓN DEL GLUTEN Y SUS EFECTOS EN LA MUCOSA INTESTINAL EN INDIVIDUOS GENÉTICAMENTE PREDISPUUESTOS	22
4.2 ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD CELÍACA	25
4.3 ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA	28
4.3.1 USO DE PROBIÓTICOS	29
4.3.2 USO DE PREBIÓTICOS	35
4.3.3 USO DE SIMBIÓTICOS	37
4.3.4 TRANSPLANTE FECAL EN PACIENTES CON EC	38
5. CONCLUSIONES	39
6. BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN

La celiaquía es una enfermedad gastrointestinal crónica inflamatoria desencadenada por la presencia de gluten en la dieta y múltiples interacciones inmunológicas y medioambientales, en individuos con predisposición genética. Actualmente, el único tratamiento para la enfermedad celíaca es seguir una dieta sin gluten, lo que ayuda a regenerar la mucosa intestinal. Gracias al avance en los últimos años se ha podido profundizar en el conocimiento de la microbiota intestinal, no solo acerca de su composición sino también de su actividad metabólica, confirmándose que desempeña un papel de gran relevancia en la fisiología humana y que su alteración se ha relacionado con diferentes patologías, estando entre ellas la enfermedad celíaca.

En este trabajo de fin de grado se ha querido hacer una revisión bibliográfica de la literatura científica más reciente acerca de la alteración de la microbiota en individuos celíacos y la posibilidad de plantear la modulación de esta microbiota como arma terapéutica para disminuir la sintomatología en estos pacientes.

Los resultados obtenidos revelan diferencias relevantes en la composición de la microbiota intestinal entre individuos con enfermedad celíaca y aquellos sin la enfermedad. Estas diferencias sugieren que la disbiosis, o desequilibrio microbiano, podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad celíaca y a la persistencia de los síntomas incluso en pacientes que siguen una dieta sin gluten.

Palabras clave: enfermedad celíaca, microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, dieta libre de gluten.

RESUMO

A enfermidade celíaca é unha enfermidade gastrointestinal inflamatoria crónica desencadeada pola presenza de glute na dieta e por múltiples interaccións inmunolóxicas e ambientais, en individuos con predisposición xenética. Actualmente, o único tratamento para a enfermidade celíaca é unha dieta sen glute, que axuda a restaurar a mucosa intestinal. Grazas ás últimas técnicas de análise, nos últimos anos hubo un avance crecente en canto á composición e actividade da microbiota intestinal, que ten un papel moi relevante na fisioloxía humana e a súa alteración relacionouse con diversas enfermidades inflamatorias do intestino. incluída a enfermidade celíaca.

Nesta revisión bibliográfica recóllese información dos últimos anos, onde os pacientes con enfermidade celíaca presentaron unha microbiota modificada, caracterizada por un aumento das bacterias totais e unha diminución das bacterias beneficiosas fronte ás daniñas. Así mesmo, destaca a relevancia de modular a microbiota intestinal como arma terapéutica para reducir os síntomas nestes pacientes.

Os resultados obtidos revelan diferenzas relevantes na composición da microbiota intestinal entre os individuos celíacos e os que non teñen a enfermidade. Estas diferenzas suxiren que a disbiose, ou desequilibrio microbiano, pode contribuír á patoxénese da enfermidade celíaca e á persistencia dos síntomas mesmo en pacientes que seguen unha dieta sen glute.

Palabras chave: enfermidade celíaca, microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, dieta sen glute.

ABSTRACT

Celiac disease is a chronic inflammatory gastrointestinal disease triggered by the presence of gluten in the diet and multiple immunological and environmental interactions, in individuals with a genetic predisposition. Currently, the sole treatment for celiac disease is adhering to a gluten-free diet, which aids in the healing of the intestinal mucosa. Thanks to the latest analysis techniques, in recent years there has been growing progress regarding the composition and activity of the intestinal microbiota, which plays a highly relevant role in human physiology and its alteration has been related to a variety of diseases. inflammatory bowel diseases, including celiac disease.

In this bibliographic review, information from recent years is collected, where patients with celiac disease have shown a modified microbiota, characterized by an increase in total bacteria and a decrease in beneficial bacteria compared to harmful ones. Likewise, the relevance of modulating the intestinal microbiota as a therapeutic weapon to reduce symptoms in these patients is highlighted.

The results obtained reveal significant differences in the composition of the intestinal microbiota between individuals with celiac disease and those without it. These differences suggest that dysbiosis, or microbial imbalance, could contribute to the pathogenesis of celiac disease and the persistence of symptoms even in patients following a gluten-free diet.

Keywords: celiac disease; gut microbiota; probiotics; prebiotics; gluten free diet.

ABREVIATURAS

EC: Enfermedad Celíaca.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgG: Inmunoglobulina G.

GFD: Dieta Libre de Gluten (del inglés Gluten Free Diet).

DMO: Densidad Mineral Ósea. (solo lo uso una vez y lo defino, es necesario)?

TGA: Anti-transglutaminasa tipo 2.

EMA: Anticuerpos antiendomiso (del inglés Anti-Endomysial Antibody).

Ratio V/C: número de vellosidades por cripta.

tTG: Transglutaminasa Tisular.

APC: Células Presentadoras de Antígenos (del inglés Antigen-presenting cells).

MHC II: Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.

(HLA)-DQ2: Antígeno leucocitario humano o genes HLA-DQ8.

Th1; Th2: Células T colaboradoras.

CTL: Linfocitos T citotóxicos.

NK: Células asesinas naturales (del inglés Natural Killer).

WA: Alergia al Trigo (del inglés Wheat Allergy).

TGI: Tracto Gastro Intestinal.

SIBO: Sobrecrecimiento Bacteriano Intestinal.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

IL-10: Interleucina-10.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa (del inglés. Tumor Necrosis Factor alpha).

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la enfermedad celíaca (EC) y los trastornos relacionados con el gluten han generado mucha polémica ya que es una patología cuya prevalencia a nivel mundial ha aumentado en los últimos 20 años, siendo en Europa del orden entre 1 de cada 100 individuos (Lohi et al., 2007) A menudo se utilizan términos de forma equívoca para referirse a estas patologías, dado que las condiciones son similares entre ellas y los síntomas muy heterogéneos (Jansson-Knodell y Rubio-Tapia, 2024). Por ello, para ofrecer el tratamiento adecuado, es crucial distinguir entre todas las patologías asociadas con el gluten y aprender a reconocer cada una de ellas (Jansson-Knodell y Rubio-Tapia, 2024)

1.1. ENFERMEDAD CELIACA Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN

La Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) define la EC como un trastorno crónico del sistema inmunológico que ocasiona una intolerancia permanente al gluten, proteína que se encuentra de forma habitual en la composición de algunos cereales como el trigo, centeno, cebada, avena y derivados. Esta enfermedad es muy frecuente, en Europa se estima que afecta a al menos 1 persona de cada 100 (Vecino López y Castro Millán, 2020) Al ser un trastorno crónico inmunológico los pacientes presentan anticuerpos específicos frente al gluten (anticuerpos IgA anti-transglutaminasa 2 y anti-endomisio) y evidencia de atrofia de las vellosidades en una biopsia del intestino delgado, siendo esto la principal diferencia con el resto de condiciones asociadas al gluten (Catassi et al., 2022) Puede manifestarse en niños y adultos de diversas maneras. La mayoría de los pacientes presenta signos de malnutrición, baja estatura y pérdida de peso, o síntomas como dolor abdominal, diarrea crónica y náuseas. Entre las manifestaciones extraintestinales se encuentran la dermatitis herpetiforme, déficit de vitaminas, anemia ferropénica, estomatitis aftosa, niveles elevados de aminotransferasas y manifestaciones neurológicas como ataxia o convulsiones (Cortés et al., 2022).

El consenso de expertos, definió el término “trastornos relacionados con el gluten” como todas las enfermedades precipitadas por la exposición al gluten en la dieta y rechaza el uso de intolerancia o sensibilidad al gluten como sinónimo de la enfermedad celíaca (Ludvigsson et al., 2013)

En su lugar, define la sensibilidad al gluten no celíaca como un conjunto de manifestaciones, ya sean inmunológicas, morfológicas o sintomáticas que surge de ingestión de gluten en pacientes en los que se ha descartado la enfermedad celíaca (Ludvigsson et al., 2013) A diferencia de la enfermedad celíaca, las personas con sensibilidad al gluten no celíaca pueden mostrar signos de una respuesta inmune innata, pero no presentan aumentos en los anticuerpos específicos de la celiaquía ni en la enteropatía. Además de ser una condición diferente de la alergia al trigo, mediada por inmunoglobulinas E (Ig-E) (Jansson-Knodell y Rubio-Tapia, 2024)

Algunas veces, se puede confundir la EC con sensibilidad al gluten no celíaca debido a que esta última puede dar lugar a síntomas gastrointestinales y extra gastrointestinales parecidos a la EC (Ludvigsson et al., 2013) Para distinguir entre ambas, el consenso formado por expertos en gastroenterología, histopatología, pediatría, neurología y dermatología procedentes de diferentes países recomienda una evaluación sistemática, análisis de estudios en el que se recopila toda la información generada por investigaciones clínicas de un tema determinado (Clínica Universidad de Navarra, 2023) para excluir la enfermedad celíaca y otras afecciones inflamatorias. Estableciendo como principal diferencia la falta de predisposición genética y anticuerpos en la sensibilidad al gluten no celíaca (Ludvigsson et al., 2013).

Es crucial diferenciar entre ambas patologías, ya que esto determina el tratamiento a largo plazo y el manejo de los pacientes. Cabe destacar que la sensibilidad al gluten no celíaca se ha descrito como una condición transitoria. En pacientes con esta condición, los expertos recomiendan una dieta libre de gluten (GFD) de 12 a 24 meses antes de reevaluar

la intolerancia al gluten, mientras que en aquellos diagnosticados con EC llevarán de por vida una dieta exenta de gluten (Cortés et al., 2022)

Por último, la alergia al trigo se caracteriza por una respuesta mediada por IgE a las proteínas del trigo. Esta reacción puede desencadenarse tanto por la ingestión (alergia alimentaria) como por la inhalación (alergia respiratoria, “asma del panadero” o anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo) (Jansson-Knodell y Rubio-Tapia, 2024) Produciendo, en todos los casos, síntomas típicos de alergia en la piel o anafilaxia como por ejemplo urticaria, erupciones cutáneas, angioedema, problemas gastrointestinales (dolor abdominal y vómitos), síntomas respiratorios, rinitis alérgica, asma y, en ciertos casos, anafilaxia. La aparición de estos síntomas es generalmente inmediata y puede durar desde unos minutos hasta tres horas tras la exposición al trigo (Jansson-Knodell y Rubio-Tapia, 2024) (véase **Figura 1**).



Figura 1. Síntomas asociados a las diferentes patologías relacionadas con el gluten.

Adaptado de Jansson-Knodell y Rubio-Tapia (2024)

1.2 INCIDENCIA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

En la actualidad, la incidencia de la EC es del 1% en la población mundial. Existen datos que hacen referencia a una mayor incidencia en mujeres (Hrunka et al., 2023). Existen factores de riesgo como ser familiares de primera línea de personas con enfermedad celíaca, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aquellos con deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams y otras enfermedades asociadas (Cortés et al., 2022) (Véase Tabla 1) (Caio et al., 2019).

Tabla 1. Cribado serológico para enfermedad celíaca en adultos (confirmado con biopsia duodenal) en la población general. Adaptado de Caio et al. (2019).

	Prueba de anticuerpos de primer nivel	No. casos	Edad, años	País	Prevalencia de EC
Corazza et al., 1997	EmA	2237	20-87	Italia	0.18%
Ivarsson et al., 1999	EmA	1894	25-74	Suecia	0.53%
Riestra et al., 2000	EmA	1170	14-89	España	0.26%
Volta et al., 2001	EmA	3483	14-65	Italia	0.57%
Mustalahti et al., 2000	Anti-tTG, EmA	6403	30-93	Finlandia	2.5%
Rubio-Tapia et al., 2012	Anti-tTG, EmA	7798	23-66	USA	0.71%
Singh et al., 2016	Anti-tTG, EmA	43,955	No especificada	Asia	0.5%

Anti.tTG anticuerpos anti-transglutaminasa (del inglés anti-transglutaminase antibodies, EmA anticuerpos anti-endomisio (del inglés anti-endomysium antibodies)

En los países desarrollados, el número de casos está aumentando, como lo demuestra el hecho de que en los EE.UU. el número de casos se quintuplicó entre 1975 y 2000 (Belei et al., 2023)

La incidencia de la enfermedad celíaca ha aumentado rápidamente en las últimas dos décadas, y esto no se puede atribuir únicamente a factores genéticos ; solo algunos individuos genéticamente predispuestos desarrollan la enfermedad activa, lo que subraya el papel de los factores externos; además, el parto por cesárea, que afecta significativamente la composición microbiana intestinal de los recién nacidos , se ha asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad celíaca; finalmente, se ha encontrado una correlación positiva entre el uso temprano de antibióticos y el desarrollo de la enfermedad celíaca, aunque con resultados contradictorios hasta ahora. En resumen, la investigación sugiere que las

alteraciones en la composición y función del microbioma intestinal pueden contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad celíaca (Lohi et al., 2007)

Las herramientas de cribado y test serológicos permiten avanzar con el diagnóstico (Belei et al., 2023)

Un test serológico es una prueba de laboratorio diseñada para identificar y medir la presencia de anticuerpos o antígenos en el suero de un individuo. (Clínica Universidad de Navarra, 2023) Los marcadores serológicos de enfermedad celíaca constituyen la prueba de elección para llevar a cabo la detección sistemática de la enfermedad (An Pediatr Contin. 2006;4(3):176-9)

El cribado serológico para la EC debe realizarse directamente con la determinación de IgA total y de anticuerpos tipo IgA contra la transglutaminasa tisular (IgA-TG2), generalmente durante el seguimiento hospitalario de la enfermedad de base, con una periodicidad anual o bianual o antes si presenta síntomas compatibles. (Almazán Fernández, Moreno Ruiz, Espín Jaime, s.f.)

Según el cribado serológico, la proporción entre mujeres y hombres con EC es de 2:1. La enfermedad puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, desde la infancia hasta la vejez, con dos picos de incidencia: uno poco después de la introducción del gluten en la dieta, en los primeros dos años de vida, y otro durante la segunda o tercera décadas de vida (Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

En relación a la sintomatología, la EC se clasifica de la siguiente manera:

- **EC clásica:** este grupo de pacientes presentan síntomas de malabsorción tal como diarrea, esteatorrea, retraso del crecimiento y pérdida de peso (Ludvigsson et al., 2013).
- **EC no clásica:** al contrario que los pacientes con EC clásica, estos, no presentan malabsorción y normalmente se presenta como una enfermedad mono-sintomática,

siendo el estreñimiento y dolor abdominal el síntoma predominante, sin diarrea ni esteatorrea (Ludvigsson et al., 2013).

- **EC asintomática:** en este grupo, los pacientes suelen ser diagnosticados a través de programas de detección en personas de alto riesgo. Síntomas leves, como la fatiga, pueden ser identificados después de comenzar una dieta sin gluten (GFD) (Ludvigsson et al., 2013).
- **EC subclínica:** se define como el estado en el cual los signos y síntomas están por debajo del límite para ser detectados clínicamente. Estos pacientes pueden presentar resultados de laboratorio fuera de lo normal, tal como anemia ferropénica, aminotransferasas elevadas, osteoporosis o hallazgos incidentales en endoscopia superior. No obstante, pueden presentarse solo con síntomas extraintestinales.
- **EC sintomática:** se entiende como una afección clínicamente evidente que se manifiesta con síntomas gastrointestinales o extraintestinales relacionados con la ingesta de gluten (Cortés et al., 2022) (Véase Tabla 2 y Tabla 3.)

Tabla 2. Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad celíaca. Adaptado de: Taoufik y Brahini (2021).

Manifestaciones Gastrointestinales de la Enfermedad Celíaca	
Diarrea crónica	
Heces irregulares	Síndrome del intestino irritable
Malabsorción	Pobre aumento de peso
Distensión abdominal	Disminución del apetito
Estreñimiento crónico (más común en niños)	Anorexia
Dolor abdominal recurrente	Vómitos
	Reflujo gastroesofágico

Tabla 3. Manifestaciones extra-gastrointestinales de la enfermedad celíaca.

Adaptado de: Cortés et al., (2022)

Manifestaciones extra-Gastrointestinales de la Enfermedad Celíaca	
Constitucionales	Fatiga
Dermatológicas	Dermatitis Herpetiforme
Endocrinas	Aborto, pubertad retrasada
Hematológicas	Anemia ferropénica
Hepáticas	Aminotransferasas elevadas
Musculoesqueléticas	Artritis, osteopenia
Neurológicas	Ataxia, neuropatía periférica, convulsiones
Oncológicas	Linfoma de las células T
Orales	Úlceras aftosas, hiperplasia del esmalte dental

El diagnóstico de la enfermedad ya no depende sólo de un estado de malabsorción o de lesiones graves en la mucosa. Actualmente, el diagnóstico requiere la realización de una biopsia, considerada el estándar de oro, que se interpreta a través de las fases progresivas de la clasificación de Marsh (Department of Pathology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey et al., 2019) Incluye por tanto, un conjunto de síntomas clínicos antes mencionados, test serológicos positivos para anticuerpos anti-TTG, IgA totales y biopsia positiva del intestino delgado (Cortés et al., 2022) siendo esta necesaria para evitar diagnósticos incorrectos (Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018).

Para el cribado inicial, la combinación de IgA total y anti-transglutaminasa tisular tipo 2 (TGA) es recomendada. A partir de otra muestra de sangre se confirman los hallazgos y se realiza una prueba de anticuerpos IgA anti-endomisio (EMA). En casos concretos, es necesario realizar esofagogastroduodenoscopia con biopsia del intestino delgado y evaluación histológica. Existe una situación especial en pacientes con deficiencia de IgA, que es la inmunodeficiencia primaria más común. Estos pacientes tienen un riesgo de 10 a 20

más probabilidad de desarrollar la enfermedad. La biopsia del intestino delgado es obligatoria en estos pacientes, y es esencial también en todo paciente adulto (Hrunka et al., 2023) (Véase **Figura 2.**)



*El desafío del gluten consiste en 4 a 12 semanas de una dieta normal con 3 rebanadas de pan de trigo al día. ¹ Realice una prueba de HLA DQ2/DQ8 si TG-IgA es débilmente positivo, definido como 2-3 veces el límite superior de lo normal. Si es positivo, realice una biopsia del intestino delgado. Si es negativo, se excluye EC. ² Una biopsia positiva consta de hallazgos histopatológicos Marsh 3, es decir, la presencia de atrofia de las vellosidades. GFD: Dieta libre de gluten (del inglés Gluten Free Diet) ;TG-IgA: Transglutaminasa tisular IgA;IgA HLA: Antígeno leucocitario humano; EMA: Anticuerpo antiendomiso IgA;EC: Enfermedad celíaca

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico para individuos sintomáticos o en riesgo.
Adaptado de: Cortés et al., (2022).

1.3 ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD: DIETA LIBRE DE GLUTEN

Si bien es cierto, la única manera de tratar la enfermedad celíaca es mantener de por vida una dieta exenta de gluten (Marasco et al., 2020) ya que su adherencia ayuda a restaurar la mucosa intestinal, aumenta la masa muscular, la densidad ósea y la salud reproductiva en dichos pacientes. Sin embargo, mantener una dieta completa y balanceada libre de gluten puede llegar a ser un verdadero reto. Generalmente, el enfoque por restringir el gluten es tan elevado, que se le resta atención a la calidad nutricional de la dieta, por lo que cada paciente debería contar con el correcto apoyo profesional para aumentar la adherencia a la dieta y evitar tanto deficiencias como exceso de macronutrientes, vitaminas y minerales, ya que los alimentos libres de gluten generalmente no están enriquecidos. (Mędza y Szlagatys-Sidorkiewicz, 2023)

Esto quiere decir, por ejemplo, los productos sin gluten tienen bajos niveles de vitamina D3, folato, vitaminas B1, B2, B3 y B12, hierro, zinc, magnesio y calcio. Además, los fitatos presentes en estos productos inhiben la biodisponibilidad del hierro, calcio, manganeso y zinc. Como resultado, los niveles de estos nutrientes en los pacientes que siguen una dieta sin gluten pueden ser más bajos, dependiendo de la calidad de su dieta. (Mędza y Szlagatys-Sidorkiewicz, 2023)

La adherencia a la dieta estricta libre de gluten puede reducir los síntomas intestinales, restaurar la histología del intestino delgado, mejorar el ratio V/C que se refiere al número de vellosidades por cripta en el intestino, y reducir la inflamación. (Mędza y Szlagatys-Sidorkiewicz, 2023) No obstante, el epitelio conserva algunos indicios del trastorno, como un número elevado de células CD3+ y TCR $\gamma\delta$ +, ambas receptores de linfocitos T, por tanto involucradas en la respuesta inmune (Mandile et al., 2022) Los efectos de la recuperación dependerá del tiempo que se tarda en eliminar el gluten desde el diagnóstico y de la edad de los pacientes, con la posible recuperación total en niños pero no en adultos (Cortés et al., 2022; Mędza y Szlagatys-Sidorkiewicz, 2023)

Según lo mencionado anteriormente, son múltiples los factores implicados en la EC, y los estudios muestran que, una dieta sin gluten mejora las lesiones de la mucosa en pacientes con enfermedad celíaca, sin embargo, no corrige la respuesta inmune intestinal (Mandile et al., 2022) Las observaciones mencionadas indican que otros factores patogénicos están implicados en la aparición de la enfermedad (Sacchetti y Nardelli, 2020). Algunos estudios han encontrado disbiosis intestinal en adultos y/o niños con enfermedad celíaca, pero no en los controles sanos, lo que sugiere que el microbioma intestinal es un factor adicional que contribuye a la patogénesis de la enfermedad celíaca (Sacchetti y Nardelli, 2020)

1.4 MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

El organismo humano está habitado por múltiples microorganismos que abarca bacterias, virus, arqueas, eucariotas, protozoos y su genoma colectivo “microbioma”, siendo mayoritariamente bacterias que superan en número a las propias células humanas en gran medida (Sacchetti y Nardelli, 2020)

Cada persona tiene una microbiota intestinal única que cumple funciones importantes como el metabolismo de nutrientes, el mantenimiento de la barrera mucosa intestinal, la regulación del sistema inmunitario y la protección contra patógenos. Esta microbiota está formada por distintas especies de bacterias, clasificadas por género, familia, orden y filo. La composición de la microbiota intestinal se establece en los primeros años de vida, influenciada por factores como la gestación, el tipo de parto, la alimentación con leche, el período de destete y el uso de antibióticos (Rinninella et al., 2019)

La microbiota intestinal es un factor clave para la salud general del individuo, y la dieta es fundamental en la modulación de su composición y función, afectando la homeostasis inmunológica y la regulación metabólica. La alteración de la microbiota da lugar a disbiosis, caracterizada por la modificación de las comunidades constituyentes, afectando su variabilidad y equilibrio (Bascuñán et al., 2020)

La barrera intestinal, siendo la superficie más extensa en contacto con el medio ambiente, está compuesta no solo por una barrera anatómica como los enterocitos, sino también por el mucus, las enzimas digestivas, el sistema inmunológico, el sistema nervioso entérico y la microbiota intestinal (Caio et al., 2020)

Dicha microbiota, se refiere a la comunidad de microorganismos que habitan a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (TGI) con un gradiente de concentración cráneo-caudal, encontrándose en el colon la mayor concentración de bacterias. El microbioma alberga aproximadamente 3 millones de genes que generan una gran variedad de metabolitos, en contraste con los aproximadamente 23 mil genes que constituyen el genoma. (Caio et al., 2020)

Si se habla de todo el TGI, ocupa una superficie entre 250-400 m² y recibe unas 60 toneladas de comida a lo largo de la vida, de allí que sea uno de los lugares más importantes de intercambio entre el individuo, la población de microorganismos y antígenos del cuerpo. Antiguamente, se estimaba el número de microorganismos que habitan el TGI alrededor de 10¹⁴, lo que representa 10 veces más células bacterianas que humanas y 100 veces más contenido genómico (microbioma) que el genoma humano. Como consecuencia, la interacción entre la microbiota y el huésped es de gran relevancia para mantener la integridad intestinal. (Caio et al., 2020)

Los hábitos dietéticos pueden modificar la microbiota del intestino y el equilibrio dentro del huésped, pudiendo acabar en disbiosis, una condición donde el equilibrio entre las cepas que colonizan el intestino se rompe, p.ej una depleción de Bacteroidetes y Firmicutes y por el contrario, un aumento de Proteobacterias y Actinobacterias. Estudios recientes han demostrado consistentemente que la microbiota alterada (es decir, disbiosis) se asocia con algunas enfermedades intestinales crónicas, todas las cuales están relacionadas con la alteración de la homeostasis inmunitaria y manifestaciones autoinmunes (Bascuñán et al., 2020)

Los avances en las técnicas de secuenciación masiva desarrollados en los últimos años ha promovido el avance en la comprensión del microbioma humano al posibilitar la detección y descripción de microorganismos que no se podían determinar con las técnicas clásicas de microbiologías (Bascuñán et al., 2020)

Gracias a este desarrollo, múltiples grupos de investigación han estudiado la composición de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad celíaca. En líneas generales, se han observado variaciones en la cantidad de especies bacterianas, su diversidad y proporciones en personas con enfermedad celíaca. Uno de los cambios más consistentes es la disminución en la diversidad y la cantidad relativa de Firmicutes/Bacteroidetes con propiedades antiinflamatorias y un aumento de aquellas con potencial inflamatorio en estos pacientes en comparación con personas sanas (Bascuñán et al., 2020) Lo antes mencionado, se traduce en una cantidad elevada de bacterias en general, pero con una proporción reducida de bacterias beneficiosas en comparación con las perjudiciales. Estos hallazgos apoyan la aparición de disbiosis intestinal en pacientes celíacos que mejora después de la abstinencia del gluten (Caio et al., 2020).

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo ha sido el de realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica más relevante sobre las alteraciones de la microbiota intestinal en los individuos con enfermedad celíaca para poder establecer la posibilidad de llevar a cabo nuevas estrategias nutricionales para modular dicha microbiota y de este modo mejorar la sintomatología y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Para lograr dicho objetivo se han planteado los siguientes objetivos parciales:

- Entender el proceso digestivo del gluten, y la alteración que supone en la mucosa intestinal de individuos predispuestos.
- Identificar las alteraciones de la microbiota intestinal durante el desarrollo de la enfermedad.
- Comprobar si el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos influyen positivamente en la clínica de la enfermedad.
- Definir, en base a los resultados, alternativas nutricionales para el tratamiento de la enfermedad celíaca.

3. METODOLOGÍA

Par la elaboración de este trabajo se efectuó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Web of Science (WOS). También se emplearon, en menor medida, otras bases de datos como SciELO y CrossRef. La búsqueda se llevó a cabo entre el 26 de enero 2024 y el 30 abril de 2024 empleando como palabras clave: enfermedad celíaca, microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, dieta libre de gluten, disbiosis, empleado “AND” como operador booleano.

La selección de los estudios realizó siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Cumplir con los objetivos planteados.
 - Población comprendida desde el nacimiento hasta los 50 años.
 - Fecha de publicación del artículo ser igual o menor a 10 años, exceptuando aquellos más antiguos incluidos en artículos originales de investigación necesarios para definiciones y unificación de criterios.
 - Idioma del artículo inglés o español.
 - Artículos del tipo metaanálisis, artículos revisión, ensayos y estudios de cohortes, casos y controles.
- Criterios de exclusión
 - Estudios basados en individuos de descendencia africana o japonesa, debido a la irrelevancia de su predisposición genética con respecto al tema estudiado.
 - Todos aquellos artículos que tuvieran una antigüedad mayor a 10 años, así como en los que el idioma de publicación fuera diferente al inglés o el español, a excepción de aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión pero tuvieran alguna imagen de relevancia.

Se obtuvieron un total de 463 resultados, y se realizó una lectura extensa de un total de 38 artículos, incluyendo metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte y

artículos de revisión. En la **Figura. 3** se encuentra esquematizado un diagrama de flujo de la selección de artículos empleada.

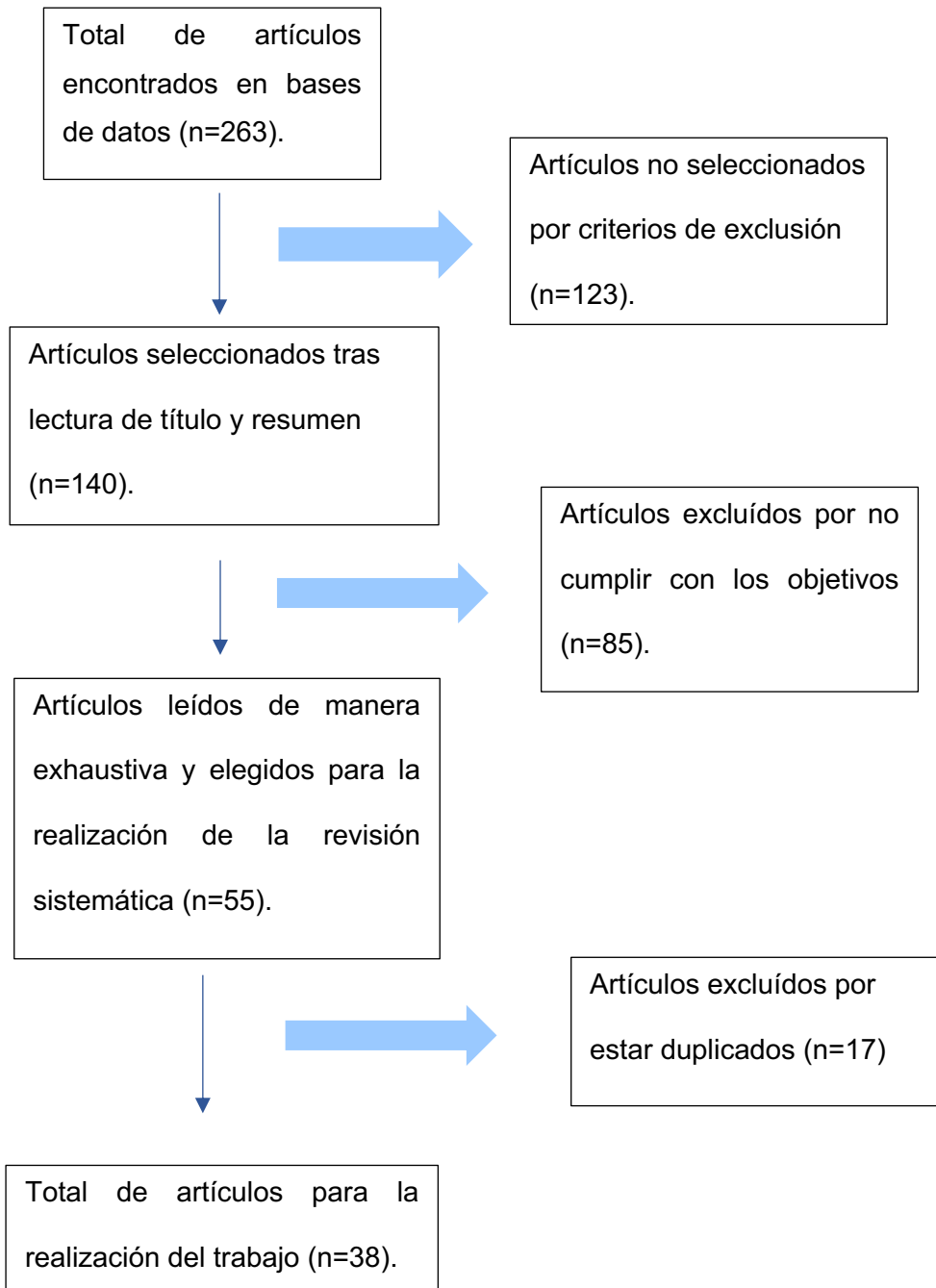


Figura. 3 Esquema de la selección de artículos empleada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 DIGESTIÓN DEL GLUTEN Y SUS EFECTOS EN LA MUCOSA INTESTINAL EN INDIVIDUOS GENÉTICAMENTE PREDISPUUESTOS

La digestión de las proteínas del gluten se inicia en la boca, sin embargo, la mayoría de la descomposición proteica se da en el estómago, donde la enzima pepsina descompone las proteínas en péptidos más grandes, dejando el gluten parcialmente digerido. Esta hidrólisis parcial hace que los polipéptidos de gluten de mayor tamaño lleguen al intestino delgado, específicamente al duodeno. Como resultado, péptidos grandes con secuencias inmunogénicas pasan mucho tiempo en la luz intestinal, lo que aumenta las posibilidades de contacto de los péptidos con el epitelio intestinal, (Bascañán et al., 2020)

El gluten contiene un número elevado de residuos de prolina, lo que lo hace resistente a la digestión enzimática de las proteasas intestinales (Alhassan et al., 2019) causando el efecto tóxico que contribuye al proceso inflamatorio en individuos susceptibles (Bascañán et al., 2020) Los polipéptidos del gluten, incluyendo gliadina, gluteína, secalina y hordeína atraviesan, sin digerir, la submucosa intestinal a través de mecanismos paracelulares y transcelulares. La enzima transglutaminasa tisular (tTG) modifica los polipéptidos del gluten, haciendo que sean reconocidos por células presentadoras de antígenos (APC). Estas células APC muestran los péptidos de gliadina modificados en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, junto con ciertos genes como el HLA-DQ2 o el HLA-DQ8, a las células T auxiliares (Th1 y Th2), iniciando así una respuesta inmunitaria adaptativa. Esto inicia una respuesta inmunitaria adaptativa. Como resultado, se activan los linfocitos T citotóxicos (CTL) y las células natural killer (NK), lo que causa la muerte de las células intestinales y daño en la capa submucosa del intestino (Cortés et al., 2022)

Las citoquinas liberadas por las células Th2 estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas, que producen anticuerpos contra la tTG y péptidos de gliadina. Esta

inflamación resultante causa la destrucción de las vellosidades intestinales, lo que lleva a su atrofia, dificultando la absorción de nutrientes (Cortés et al., 2022)

La enfermedad celíaca afecta específicamente la mucosa del intestino delgado, sin comprometer la submucosa, la capa muscular ni la serosa. La gravedad y extensión de las alteraciones histológicas determinan el grado de compromiso funcional del intestino, lo que explica la amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Humbert Yagüe y Yuste Yuste, 2000).

La relación V/C normal oscila aproximadamente entre 3:1 y 5:1. La atrofia de las vellosidades se define como un aplanamiento de la superficie secundario al acortamiento y embotamiento de las vellosidades intestinales. El grado de acortamiento puede ser variable: la atrofia vellosa total ocurre cuando la relación V/C varía de 0:1 a 1:1 y la atrofia vellosa parcial cuando varía de 1:1 a 4:1 (Serra y Jani, 2006)

Se investigaron los efectos del gluten en la dieta de macacos juveniles sensibles al gluten. Tras la introducción del gluten en su alimentación, los animales desarrollaron diarrea crónica y mostraron niveles elevados de IgA, IgG y antigliadina en la sangre. Además, se observaron cambios en la morfología del intestino delgado, como un embotamiento de las vellosidades y una hiperplasia de las criptas, junto con un aumento en la cantidad de linfocitos intraepiteliales en biopsias duodenales. Estos cambios clínicos, histológicos y serológicos se normalizaron cuando se alimentaron con una dieta libre de gluten, pero volvieron a aparecer cuando se reintrodujo el gluten en la dieta (Bascañán et al., 2020)

En otro estudio, de tres grupos de niños hasta los 18 años de edad, se mostró a través de biopsias duodenales, mejora significativa en la relación V/C en 33 individuos celíacos después de la introducción de la dieta libre de gluten y se normalizó completamente en todos los pacientes al cabo de dos años, llegando a ser incluso más alta que en el grupo control de 76 pacientes sanos (Mandile et al., 2022)

En la EC no tratada, las vellosidades del intestino delgado se atrofian en el borde en cepillo de los enterocitos apicales, donde se encuentra la lactasa. Esto causa una deficiencia parcial de la enzima lactasa, resultando en malabsorción de lactosa e intolerancia a la lactosa secundaria, que puede revertirse con la adherencia a la dieta sin gluten. (Alkalay, 2021) Debido al daño de las vellosidades del intestino delgado, necesarias para la absorción de micronutrientes y macronutrientes, la enfermedad celíaca conduce principalmente a la desnutrición secundaria por malabsorción (Alkalay, 2021).

La mala absorción de nutrientes, especialmente en la enfermedad celíaca activa, puede resultar en deficiencias de micronutrientes esenciales. Asimismo, una deficiencia de vitaminas liposolubles como consecuencia de una mala absorción de grasas (Abdi et al., 2023).

Dicha malabsorción está directamente relacionada con atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal. Esta es la causa de la malabsorción de aminoácidos y grasas, así como de las deficiencias de micronutrientes, que incluyen calcio, hierro, zinc, cobre, vitaminas A, D, E y K, folato y piridoxina (Mędza y Szlagatys-Sidorkiewicz, 2023)

En el estudio realizado por Wierdsma et al. (2013), se estudiaron 80 pacientes recién diagnosticados con EC y se comparó con el nivel de vitaminas y minerales de 24 individuos sanos, el 87% de los pacientes con EC, incluidos los obesos, tenían al menos un valor de vitamina o mineral por debajo del límite inferior de referencia. Específicamente, se encontró que el 7,5% de los pacientes presentaba niveles bajos de vitamina A, el 14,5% tenía una deficiencia de vitamina B6, el 20% mostraba carencia de ácido fólico y el 19% de vitamina B12. Además, el 67% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentaba deficiencia de zinc, el 46% tenía una reducción en las reservas de hierro y el 32% sufría de anemia.

Tabla 4. Prevalencia de déficit de nutrientes en el diagnóstico. Adaptado de: Mędza y Szlagatys-Sidorkiewicz (2023).

Índices de Desnutrición	Prevalencia de déficits en EC al diagnóstico		Comentarios
	Adultos %	Niños%	
Déficit de Vitamina A	7.5 H: 11.8 M: 5.6	Rango de 0 a 20 Hasta 32.7	Las manifestaciones clínicas de déficits en retinol sérico incluyen ceguera nocturna, sequedad conjuntival y queratomalacia.
Déficit de Vitamina D3	4.8 - 59	24 - 61.5	El nivel de 25(OH)D3 en pacientes tratados vuelve a la normalidad independientemente de la suplementación. La vitamina D3 afecta la salud ósea; sin embargo, la literatura es inconclusa sobre el impacto de los déficits de vitamina D3 en la densidad ósea en la EC.
Déficit de Vitamina E	Rango de 0 a 2.4. Hasta 88 Tanto en niños como en adultos: 100		
Déficit de Vitamina K	Los déficits se detectan principalmente usando el tiempo de protrombina prolongado.		La malabsorción de vitamina K conduce a una síntesis hepática deficiente de los factores de coagulación II, VII, IX y X, lo que resulta en la prolongación de los ensayos de coagulación. Las manifestaciones clínicas como la hemorragia son raras
Déficit de Vitamina B6	14.5 H: 25 M: 9.5	12.5	
Déficit de Vitamina B12	19 H: 22.2 M: 17.3		Los déficits están presentes a pesar de que la absorción de la vitamina B12 ocurre en el íleon terminal, que está libre de lesiones mucosas típicas. La razón de este déficit es desconocida.
Déficit de Folato	20 H: 28.5 M: 15.4		Los pacientes con bajo peso tienen una concentración de ácido fólico sérico ligeramente más alta que los pacientes con peso normal o sobrepeso
Déficit de Calcio	Rara vez detectada. El análisis del metabolismo del calcio, no los niveles de calcio, debería ser obligatorio.		A pesar de la malabsorción de calcio, la hipocalcemia es raramente detectada, debido al hiperparatiroidismo secundario [27] y el aumento del metabolito activo de la vitamina D3, 1,25-dihidroxitamina D, que regula el equilibrio del calcio
Ferritina baja	12-85	10-15	La anemia por deficiencia de hierro es una de las manifestaciones extraintestinales más comunes al diagnóstico en pacientes adultos con EC [16,31]. El hierro se absorbe predominantemente en el duodeno, que es la principal porción del intestino afectada por la EC.
Hemoglobina baja	46.2 H: 30 M: 51.7	79	Los valores de ferritina sérica eran más bajos cuando el grado de atrofia vellosa de Marsh era más alto
Deficiencia de Zinc	66.7 H: 62.5 M: 70.8	33	

4.2. ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD CELIACA

La composición de la microbiota intestinal varía mucho y se considera normal en una microbiota sana, dependiendo de la edad, etnia, estilo de vida y hábitos alimentarios. Sin embargo, estas variaciones pueden tener grandes implicaciones en los trastornos intestinales y extraintestinales. La disbiosis, definida como una alteración en la microbiota, puede ser causa o consecuencia de estos trastornos. Determinar si el cambio es beneficioso o perjudicial es a menudo difícil. En términos de salud, estos cambios pueden representar un

desafío para adaptarse mejor a nuevos contextos y pueden aumentar la resiliencia (Sánchez et al., 2013)

En un estudio por Sánchez et al., se incluyeron biopsias de tres grupos de niños: 32 pacientes con enfermedad celíaca activa que seguían una dieta con gluten, 17 pacientes con enfermedad celíaca inactiva tras seguir una dieta sin gluten durante al menos 2 años, y 8 niños de control sin intolerancia al gluten conocida. La enfermedad celíaca se diagnosticó según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas. En general, la mayoría de las biopsias duodenales de pacientes con enfermedad celíaca comparadas con sujetos sanos mostraron disbiosis, con un mayor número de bacterias gramnegativas, Bacteroides, Firmicutes, E. Coli, Enterobacteriaceae y Staphylococcus, y una disminución de Bifidobacterium, Streptococcus, Prevotella y Lactobacillus spp. Los estudios de muestras fecales y biopsias duodenales en pacientes con enfermedad celíaca que seguían una dieta sin gluten frente a aquellos con dieta normal y población sana también mostraron alteraciones en la microbiota intestinal. Los pacientes con enfermedad celíaca que seguían una dieta sin gluten mostraron un aumento de Bacteroides-Prevotella, Clostridium leptum, Histolitycum, Eubacterium y Atopobium, y una disminución de Bifidobacterium spp., B. longum, Lactobacillus spp., Leuconostoc, E. Coli y Staphylococcus en comparación con la población sana (Sánchez et al., 2013)

En otro estudio por De Palma et al., se incluyeron un total de 62 niños: 24 pacientes con enfermedad celíaca no tratados que seguían una dieta normal con gluten, presentaban síntomas clínicos de la enfermedad, marcadores serológicos positivos (anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa) y signos de enteropatía grave; 18 pacientes con enfermedad celíaca tratados con una dieta sin gluten durante al menos 2 años, sin síntomas, con marcadores serológicos negativos y mucosa normal; y 20 niños sanos sin intolerancia al gluten conocida. Los niveles de bacterias fecales recubiertas con IgA fueron significativamente más bajos en pacientes con enfermedad celíaca, tanto tratados como no tratados, en comparación con los controles sanos. Los niveles de bacterias recubiertas con IgG e IgM

también fueron notablemente más bajos en pacientes tratados que en aquellos no tratados y en los controles (De Palma et al., 2010). La proporción de bacterias grampositivas a gramnegativas se redujo considerablemente en ambos grupos de pacientes con enfermedad celíaca en comparación con los controles. Las proporciones de los grupos *Bifidobacterium*, *Clostridium histolyticum*, *C. lituseburense* y *Faecalibacterium prausnitzii* fueron menos abundantes en pacientes no tratados que en los controles sanos. En contraste, el grupo *Bacteroides-Prevotella* fue más abundante en los pacientes no tratados. Además, los niveles de IgA recubriendo el grupo *Bacteroides-Prevotella* fueron significativamente más bajos en ambos grupos de pacientes en comparación con los controles sanos (De Palma et al., 2010)

El hecho de que exista una disbiosis de la microbiota intestinal en los individuos con celiaquía indica que la restauración de la microbiota intestinal por medio de la dieta o mediante el uso de ingredientes funcionales, podría ayudar en el manejo de la misma y ayudar a disminuir la sintomatología.

En el contexto de celiaquía, el equilibrio entre la microbiota intestinal y el organismo humano puede romperse gracias a la gliadina. Desde la boca y el estómago, una cantidad considerable de gliadina sin descomponer se desplaza hacia el intestino delgado y grueso, suministrando una gran cantidad de materia prima para diversas bacterias en el tracto intestinal, fomentando la proliferación de bacterias que descomponen la gliadina, con abundancia de Proteobacterias y disminución de Firmicutes y Actinobacteria, perturbando el equilibrio de la flora intestinal (Wu et al., 2021) En un estudio por (Sánchez et al., 2013) se incluyeron muestras de biopsia de tres grupos de niños: 32 pacientes con enfermedad celíaca activa que seguían una dieta normal con gluten, 17 pacientes con enfermedad celíaca no activa tras haber seguido una dieta sin gluten durante al menos 2 años, y 8 niños para el control sin intolerancia al gluten conocida. En comparación con aquellos que seguían la dieta sin gluten, las bacterias de la mucosa duodenal de los niños con EC tienen una mayor abundancia de Proteobacterias y una disminución de la abundancia de Firmicutes a nivel del

filo; la abundancia de Enterobacteriaceae y Staphylococcaceae aumentó, y Streptococcaceae disminuyó (Sánchez et al., 2013) .

El Departamento de Gastroenterología en el Hospital de León recolectó biopsias duodenales de 42 adultos por el donde Herrán et al., (2017) identificaron y describieron los microorganismos potencialmente responsables de la descomposición del gluten en el intestino delgado de voluntarios sanos y pacientes con enfermedad celíaca, analizándolos en la microbiota que se encuentra en la mucosa del duodeno. Se identificaron 114 cepas bacterianas pertenecientes a 32 especies, de las cuales 85 mostraron crecimiento en un medio que contenía gluten como única fuente de nitrógeno. De estas, 31 exhibieron actividad proteolítica extracelular al descomponer las proteínas del gluten, mientras que 27 mostraron actividad peptidolítica contra un péptido de 33 unidades. Este estudio sobre estas bacterias y sus enzimas es crucial, ya que podría arrojar luz sobre su papel en la enfermedad celíaca (Herrán et al., 2017) Ayudaría a determinar si la disbiosis intestinal ocurre antes del inicio de la enfermedad o si la exposición al gluten promueve una colonización anormal que contribuye al desarrollo de la enfermedad en individuos susceptibles. Además, podría establecer el potencial de estas bacterias y enzimas como apoyo en el tratamiento mediante la adopción de una dieta libre de gluten (GFD), ayudando en la digestión del gluten cuando se consume involuntariamente (Herrán et al., 2017).

La elevada ingesta actual de gluten en las sociedades occidentales permite la presencia de abundantes péptidos de gluten en el intestino delgado, y esos péptidos se convierten en sustrato para diferentes bacterias duodenales que contribuyen a la disbiosis en pacientes con enfermedad celíaca (Bascañán et al., 2020)

4.3. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA

Según lo mencionado anteriormente, recientes investigaciones han señalado la microbiota intestinal como un factor clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad

celíaca. La disbiosis intestinal, o el desequilibrio de las comunidades bacterianas en el intestino, se ha asociado con la alteración de la homeostasis inmunitaria y con manifestaciones autoinmunes en pacientes celíacos (Trakman et al., 2022)

La implicación de la microbiota intestinal en la EC es relevante, ya que abre oportunidades para explorar nuevas terapias. Mejorar la disbiosis y regular la composición de la microbiota intestinal en los pacientes podría ser una terapia prometedora. Entre los diferentes ingredientes que son capaces de modular la microbiota intestinal se encuentran....Esto podría tener un impacto significativo en el tratamiento de la enfermedad celíaca y en la calidad de vida de los pacientes (Bascañán et al., 2020)

4.3.1 USO DE PROBIÓTICOS

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos define los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped (Hill et al., 2014)

El uso de probióticos en la enfermedad celíaca podría modificar la composición y las funciones de la microbiota, lo que podría retrasar o prevenir la aparición de la enfermedad. Además, los probióticos pueden regular la respuesta inmunitaria, degradar los receptores de toxinas, competir por nutrientes, bloquear los sitios de adhesión y producir sustancias inhibitoras contra patógenos (Marasco et al., 2020)

Estudios evaluando el efecto del uso de probióticos en pacientes celíacos se resumen en la **Tabla 5**. Adaptado de Marasco et al., (2020)

Autor, año	Composición, cepas	Duración de la administración y No. Participantes	Tipo de estudio	Hallazgos
Olivares et al., 2014	Bifidobacterium longum CECT 7347	3 meses 33 (n= 17 B. longum CECT 7347, n= 16 placebo)	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Los pacientes bajo tratamiento probiótico mostraron un mayor percentil de altura, disminución de linfocitos T CD3+ periféricos y una ligera reducción en la concentración de TNF- α . Además, se observó una reducción de B. fragilis e IgA secretora en las heces.
Klemenak et al., 2015	Bifidobacterium breve BRO3 y B. breve B632	3 meses 49 (n= 24 B. breve BRO3 y B. breve B632, n= 25 placebo)	Ensayo doble ciego, controlado con placebo	Nivel de producción sérica de IL-10; TNF- α . Los niveles de TNF- α disminuyeron después de 3 meses de tratamiento probiótico, sin embargo, en el seguimiento después de 3 meses, los niveles aumentaron. Los niveles de IL-10 estaban por debajo del límite de detección.
Francavilla et al., 2019	5 cepas: L. casei, L. plantarum, B. animalis subsp. Lacti, B. breve Bbr8 LMG P-17501 y B. breve B110 LMG P-17500.	6 semanas, precedido por un periodo de inicio de 2 semanas, seguido por una fase de seguimiento de 6 semanas para un total de 14 semanas. 109 participantes (n = 54 probióticos, n = 55 placebo)	Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con grupos paralelos.	Los probióticos disminuyeron significativamente los puntajes de IBS-SSS y GRS5 en comparación con el placebo, reduciendo los síntomas tipo SII

Estudios *in vitro* realizados en 2019 por Chibbar et al., han demostrado que ciertas cepas de Lactobacilli, cuando se añaden a la fermentación de masa madre, descomponen los péptidos de gluten ricos en prolina y glutamina, reduciendo la concentración de gluten a menos de 10 ppm (considerado sin gluten) y disminuyendo su inmunotoxicidad. Las cepas de Lactobacilli de un cultivo probiótico agrupado, hidrolizaron péptidos sintéticos ricos en prolina durante la digestión gastrointestinal simulada, los cuales están implicados en la enfermedad celíaca. Las biopsias duodenales de pacientes con enfermedad celíaca que consumieron pan de trigo producido con Lactobacilli no mostraron aumento en los niveles de IL2, IL-10 o IFN- en comparación con los niveles iniciales (Chibbar y Dieleman, 2019) Se identificaron cuatro cepas de Lactobacilli (L. ruminis, L. johnsonii, L. amylovorus, L. salivarius) con alta capacidad para degradar péptidos de gliadina, reduciendo la inmunotoxicidad de estos péptidos implicados en la enfermedad celíaca, a partir del tracto gastrointestinal superior de cerdos (Chibbar y Dieleman, 2019).

En lo que se refiere a la EC el uso de bacterias probióticas que produzcan inhibidores de proteasa específicos, los cuales podrían interferir con las actividades de las enzimas bacterianas que descomponen el gluten sería de gran interés en el tratamiento de estos

pacientes. Diferentes estudios científicos han indicado que los probióticos pueden regular la respuesta inmunitaria, reducir las reacciones inflamatorias, restaurar bacterias beneficiosas en el intestino, producir bacteriocinas contra patógenos y disminuir los síntomas de diarrea en estos pacientes. Los efectos de los probióticos se han estudiado principalmente en relación con los síntomas celíacos “típicos” (los efectos sobre los síntomas “atípicos” aún no se conocen) (Saviano et al., 2023) Investigaciones en ratones HLA DQ8+ (inmunizados con gliadina) muestran que cepas como *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum* y *Bifidobacterium lactis* pueden inducir la producción de TNF-alfa, con un efecto “inductivo” sobre la inmunidad innata y adaptativa (Rossi et al., 2023). Además indican que las diversas funciones biológicas de la microbiota intestinal en las respuestas inmunomoduladoras han convertido la terapia basada en microbiomas en una alternativa terapéutica prometedora para mejorar tanto los síntomas de la enfermedad celíaca como la calidad de vida de los pacientes (Rossi et al., 2023) (Véase **Figura 4.**)

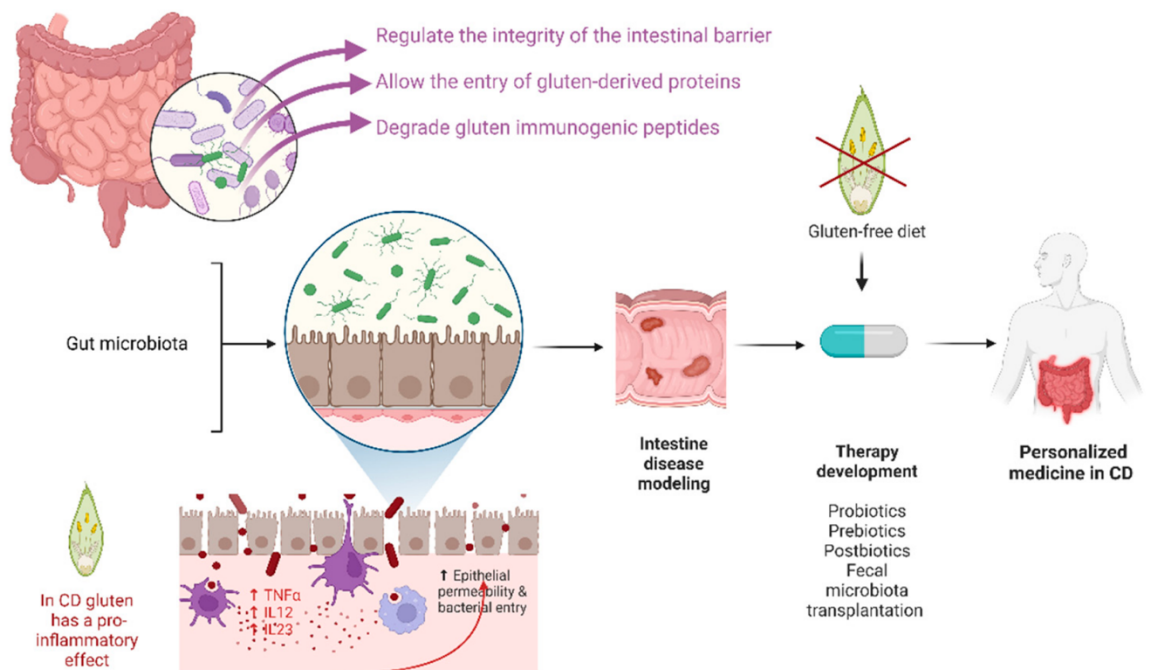


Figura 4. Funciones biológicas de la microbiota intestinal con posibles nuevas terapias basadas en el microbioma en desarrollo como estrategias complementarias en la EC. Adaptado de: Rossi et al., (2023)

Se ha descubierto que *Lactobacillus casei* es eficaz para restaurar la arquitectura normal de la mucosa intestinal; y estudios sobre *Lactobacillus rhamnosus* GG sugieren que este probiótico podría proteger la mucosa intestinal del daño inducido por la respuesta inmunitaria a la gliadina (Chibbar y Dieleman, 2019)

En cuanto a la microbiota duodenal y colónica, se han identificado patrones distintos de descomposición de la gliadina en muestras de tejido del intestino delgado de pacientes con enfermedad celíaca, lo que indica que ciertos microorganismos podrían contribuir a esta actividad proteolítica. Aunque la diversidad microbiana en el intestino delgado pueda ser menor, la presencia de una alta cantidad de proteínas de gluten en el lumen intestinal favorece el crecimiento de bacterias proteolíticas (Bascuñán et al., 2020)

La diversidad de bacterias que tienen la capacidad de descomponer proteínas y péptidos del gluten en el intestino humano plantea la posibilidad de investigar nuevos enfoques terapéuticos para tratar la enfermedad celíaca (Bascuñán et al., 2020)

Los probióticos en la EC podrían modular la composición y función de la microbiota, lo que podría retrasar el desarrollo de la enfermedad. Además, son capaces de regular la respuesta inmune, degradar receptores de toxinas, competir por nutrientes y producir sustancias inhibitoras de patógenos (Marasco et al., 2020)

En una revisión realizada por Tremblay et al. en 2021, los investigadores evaluaron la eficacia de un probiótico compuesto de múltiples cepas en niños con EC que presentaban síntomas persistentes a pesar de seguir una dieta sin gluten. El estudio incluyó a un grupo de niños, asignándolos aleatoriamente para recibir un probiótico o un placebo durante un período específico. Los resultados mostraron una mejora significativa en los síntomas gastrointestinales, como la reducción del dolor abdominal y la hinchazón, así como mejoras

en la consistencia de las heces, en el grupo que recibió el probiótico en comparación con el grupo que recibió el placebo. Estos hallazgos sugieren que el probiótico multicepa puede ayudar a aliviar el malestar asociado con los síntomas gastrointestinales en niños con enfermedad celíaca, incluso cuando siguen una dieta sin gluten (Tremblay et al., 2021)

Un estudio por Lindfors et al. (año) concluyó que probióticos específicos tal como *Lactobacillus fermentum* o *Bifidobacterium lactis*, tienen un rol protector contra los efectos tóxicos de la gliadina en las células intestinales, resultando en la inhibición dosis-dependiente del aumento de la permeabilidad epitelial inducida por gliadina y la estimulación de la producción de IL-10 por parte de las células reguladoras T. De hecho, la activación de la inflamación mediante la inducción de la cascada de citoquinas por la vía NFκB es una de las principales causas de los síntomas. En el mismo estudio, se demostró como otras cepas de bifidobacterias son capaces de mejorar la composición bacteriana intestinal alterada en la EC, reduciendo la inflamación (Marasco et al., 2020)

Olivares et al.(2014) descubrió que *B. longum* CECT 7347 podría ayudar a mejorar el estado de salud de los pacientes pediátricos con EC que tienden a mostrar alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y una respuesta inmune sesgada incluso con una dieta sin gluten. La calidad de vida de estos pacientes puede mejorar al conseguir mejora en el percentil de peso y talla, normalización de los niveles de anticuerpos tTG-IgA, descenso en los niveles de linfocitos T, avance en síntomas como diarrea y vómitos, entre otros (Olivares et al., 2014) Aunque la dieta exenta de gluten a largo plazo puede mejorar los síntomas de los pacientes con EC, todavía padecen disbiosis de la flora intestinal. Efectivamente, hasta el momento, adoptar una dieta libre de gluten de forma estricta es el único tratamiento efectivo para la enfermedad (Wu et al., 2021) Sin embargo, investigaciones recientes indican que los probióticos, combinados con una dieta sin gluten, pueden ayudar a restaurar la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad celíaca. Estudios han demostrado que la proporción de Firmicutes a Bacteroides, así como la presencia de Actinobacteria, disminuyen en niños con enfermedad celíaca en comparación con individuos sanos. En un estudio, niños con dieta

sin gluten recibieron probióticos orales que contenían dos cepas de *Bifidobacterium* (B632 y BR03) durante un período de 3 meses, en comparación con los niños con dieta sin gluten que no recibieron suplementos de probióticos, la proporción de Firmicutes a Bacteroides y la abundancia de Actinobacteria aumentaron más aún, que cuando sólo se adherían a la dieta; además, parece ser básicamente similar a la composición de la flora fecal de niños sanos. La administración de probióticos ha evidenciado una relación inversa entre la presencia de Firmicutes y la actividad proinflamatoria del TNF- α (Wu et al., 2021) Asimismo, el tratamiento con probióticos ha revelado la presencia de ciertos filos microbianos, en particular Synergistetes, los cuales muestran una correlación negativa con los niveles de ácido acético y ácidos grasos de cadena corta totales, sugiriendo un posible papel en la restauración del equilibrio microbiótico. Un régimen de tratamiento probiótico de seis semanas ha demostrado ser eficaz para reducir la gravedad de los síntomas similares al síndrome del intestino irritable en pacientes con enfermedad celíaca que siguen una dieta libre de gluten estricta. Además, este tratamiento se asocia con cambios en la composición de la microbiota intestinal, caracterizada por un aumento en la presencia de bifidobacterias, observados en la **Tabla 6**. (Wu et al., 2021) .

Tabla 6. Efecto de los probióticos en la EC con GFD. Adaptado de Wu et al., (2021)

	Resultado positivo	Resultado negativo
GFD combinada con <i>B. longum</i> CECT 7347	Mejora el estado de salud de los pacientes con EC.	—
GFD combinada con probióticos (conteniendo 2 cepas de Bifidobacterias)	Restaura básicamente la flora intestinal.	—
GFD combinada con probióticos	Incremento de Bifidobacterias; mejora la gravedad de los síntomas tipo Síndrome del Intestino Irritable de los pacientes con EC	—

4.3.2 USO DE PREBIÓTICOS

La definición de prebiótico según en consenso de la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos por sus siglas en inglés ISAPP se entiende como un sustrato fermentado de manera selectiva por los microorganismos del huésped, confiriéndole a este un efecto beneficioso (Marasco et al., 2020) (Danielle, 2022)

Se han evaluado varios compuestos para determinar su función como prebióticos. Los ejemplos más comunes incluyen los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y los transgalactooligosacáridos (TOS) (Wagh et al., 2022)

Los prebióticos son resistentes a la hidrólisis por enzimas digestivas y no se absorben en la parte superior del TGI, llegando al intestino grueso, donde son fermentados, promoviendo el crecimiento de ciertos microorganismos beneficiosos (Wagh et al., 2022) Los ácidos grasos de cadena corta se producen durante la fermentación de carbohidratos por la microbiota intestinal, y los principales productos son acetato, propionato y butirato, que pueden ser útiles como fuentes de energía, si el aporte de carbohidratos es insuficiente (Krupa-Kozak et al., 2017)

Entre las terapias propuestas más recientemente, los prebióticos han emergido como una opción prometedora y segura en conjunto con la dieta libre de gluten (Marasco et al., 2020) Los prebióticos tienen la capacidad de favorecer el crecimiento y la actividad de cepas bacterianas potencialmente beneficiosas para la salud en el intestino, especialmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Por este motivo, su capacidad para regular la actividad de la microbiota intestinal podría ser aprovechada para tratar los síntomas asociados con la enfermedad (Marasco et al., 2020)

Los prebióticos se han utilizado con éxito para restaurar el equilibrio de la microbiota en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales. Un estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la inulina enriquecida con oligofructosa sobre las características y la

actividad de la microbiota intestinal en niños con enfermedad celíaca tras seguir una GFD. Treinta y cuatro niños con diagnóstico de EC que seguían una GFD durante al menos 6 meses fueron asignados aleatoriamente a un grupo placebo (n = 16) o a un grupo Synergy 1 (n = 18), de acuerdo con el protocolo del estudio descrito en detalle por Krupa-Kozak et al. Durante la intervención de 3 meses, los niños del grupo placebo consumieron 7g de maltodextrina por vía oral, mientras que los niños del grupo Synergy 1 consumieron 10g por vía oral de inulina enriquecida con oligofruktosa como suplemento de la GFD. La maltodextrina fue seleccionada como placebo porque se digiere en el intestino delgado, a diferencia de los prebióticos, que llegan intactos al colon (Krupa-Kozak et al., 2017) Los hallazgos principales se relacionaron con el cambio en las concentraciones fecales de metabolitos bacterianos provocado por la administración de prebióticos. En este estudio, la adición de Synergy 1 a la dieta sin gluten de niños con enfermedad celíaca modificó el perfil de ácidos grasos de cadena corta en las heces, aumentando especialmente la concentración de acetato. Por tanto, cabe esperar que la acidificación del entorno intestinal, debido a la producción excesiva de ácidos grasos de cadena corta, podría estar relacionada con cambios en la composición bacteriana. Esto potencialmente favorecería el crecimiento de microbiota beneficiosa mientras reduce el número de especies patógenas (Krupa-Kozak et al., 2017)

Este es el primer estudio que evalúa el efecto de los prebióticos en la microbiota intestinal de niños con enfermedad celíaca. Los resultados anteriormente mencionados, sugieren que la suplementación con Synergy 1 durante una dieta sin gluten podría ser un enfoque terapéutico prometedor para modular la microbiota intestinal y su actividad (Krupa-Kozak et al., 2017)

La restauración de especies beneficiosas, como estas productoras de ácidos grasos de cadena corta, podría tener un impacto positivo en la función de la barrera intestinal y el sistema inmunológico del huésped (Rossi et al., 2023)

4.3.3 USO DE SIMBIÓTICOS

El crecimiento de los probióticos en el intestino grueso podría mejorarse mediante la combinación sinérgica con prebióticos; para ello se ha creado el término “simbiótico”, que define un producto en el que se añade un prebiótico específicamente para favorecer el crecimiento del probiótico deseado (Marasco et al., 2020)

Un estudio piloto realizado por Demiroren et al. en 2020 exploró los efectos de un simbiótico, que combina probióticos y prebióticos, sobre la función de la barrera intestinal en niños con enfermedad celíaca. El objetivo era determinar si la intervención simbiótica podría mejorar la integridad de la barrera intestinal influyendo en la expresión de proteínas de unión estrecha, cruciales para mantener dicha integridad (Demiroren, 2020) Se incluyeron en este estudio ochenta y dos pacientes con niveles elevados de anti-tTG. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos. El grupo simbiótico fue tratado con una dosis diaria de un simbiótico que incluía probióticos de múltiples cepas como *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, 625 mg de fructooligosacáridos y vitaminas A, B1, B2 y B6 El grupo de control no recibió ningún medicamento. Se compararon los valores de anti-tTG al inicio y en las mediciones repetidas y el cambio porcentual en los niveles de anti-tTG entre los grupos, reduciéndose a la mitad. Los resultados del estudio fueron prometedores, mostrando una mejora en la integridad de la barrera intestinal, evidenciada por un aumento en la expresión de estas proteínas en el grupo que recibió el simbiótico. La respuesta inmunitaria al gluten es fundamental en la patogenia de la enfermedad celíaca, por lo que la modulación de esta respuesta es de gran interés para las intervenciones terapéuticas (Demiroren, 2020)

4.4 TRANSPLANTE FECAL EN PACIENTES CON EC

Estudios recientes han comenzado a explorar el uso de trasplantes fecales en el tratamiento de la enfermedad celíaca. Investigaciones lideradas por Collado et al. (2009) mostraron diferencias en la microbiota fecal entre niños y adultos con EC y personas sanas, encontrando una mayor abundancia de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Staphylococcus*, así como recuentos más altos de *Clostridium histolyticum* y *Eubacterium rectale* (Collado et al., 2009) Sin embargo, la selección de donantes y el procedimiento en sí son complejos, y no hay suficientes estudios que demuestren la seguridad y eficacia de los trasplantes fecales en pacientes con EC. Hasta la fecha, se han publicado pocos informes de casos (Van Beurden et al., 2016) En un caso de un hombre de 68 años con enfermedad celíaca refractaria de más de 10 años, condición en la que persiste la malabsorción y atrofia de las vellosidades a pesar del seguimiento de una correcta GFD, el paciente presentaba infección recurrente por *Clostridium difficile* con recaídas durante meses. Como última alternativa, se recurrió al trasplante fecal, curando la infección y aliviando los síntomas de la enfermedad celíaca. Seis meses después, no se observó atrofia de las vellosidades en las biopsias duodenales (Van Beurden et al., 2016)

Sin embargo, cabe mencionar que otros estudios indican que los trasplantes fecales conllevan ciertos riesgos; una selección inadecuada del donante podría exponer al receptor a un estado de disbiosis de la microbiota intestinal, empeorando los síntomas abdominales, y esto podría aplicarse también en el caso de la enfermedad celíaca. Por lo tanto, es necesaria mucha más investigación en este campo (Saviano et al., 2023) .

5. CONCLUSIONES

El estudio detallado sobre la digestión del gluten ha revelado que este proceso es complejo y específico. La ingestión de gluten en personas con predisposición genética a la enfermedad celíaca activa una respuesta inmunitaria inapropiada. Los péptidos derivados del gluten, al interactuar con las células del sistema inmunitario en el intestino, provocan una inflamación crónica. La transglutaminasa tisular (tTG) modifica estos péptidos, lo que aumenta su inmunogenicidad. Las células T del sistema inmune reconocen estos péptidos modificados, desencadenando una cascada de respuestas inflamatorias que dañan la mucosa intestinal.

La implicación de la microbiota intestinal en la enfermedad celíaca es importante, ya que abre nuevas posibilidades terapéuticas. Mejorar la disbiosis y ajustar la composición de la flora intestinal, mediante dieta, terapia basada en bacterias que producen inhibidores de proteasas específicas que interfieren con las actividades glutenásicas bacterianas y trasplante parece prometedor. Para ello, es necesario investigar opciones terapéuticas basadas en enzimas de origen microbiano capaces de digerir completamente el gluten en el tracto gastrointestinal, ya que estas podrían mejorar notablemente el tratamiento de la enfermedad celíaca y la calidad de vida de los pacientes.

La administración de Bifidobacterias y Lactobacilos muestra potencial en el restablecimiento de la composición de la microbiota intestinal y en pre-digerir el gluten en el intestino, lo que podría reducir la inflamación relacionada con la ingesta de gluten, la permeabilidad intestinal y la producción de citoquinas y anticuerpos. Sin embargo, requiere un enfoque personalizado, ya que su efectividad puede variar entre individuos. Además, la variabilidad en la composición de productos disponibles comercialmente puede afectar su efectividad. Es fundamental realizar más estudios clínicos bien diseñados para establecer las cepas y dosis óptimas que sean seguras y efectivas para los pacientes celíacos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abdi, F., Zuberi, S., Blom, J.-J., Armstrong, D., y Pinto-Sanchez, M. I. (2023). Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*, 15(6), 1475. <https://doi.org/10.3390/nu15061475>
- Alhassan, E., Yadav, A., Kelly, C. P., y Mukherjee, R. (2019). Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 8(3), 335-345. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.04.017>
- Alkalay, M. J. (2021). Nutrition in Patients with Lactose Malabsorption, Celiac Disease, and Related Disorders. *Nutrients*, 14(1), 2. <https://doi.org/10.3390/nu14010002>
- Bascuñán, K. A., Araya, M., Roncoroni, L., Doneda, L., y Elli, L. (2020). Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Advances in Nutrition*, 11(1), 160-174. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz080>
- Belei, O., Jugănar, I., Basaca, D.-G., Munteanu, A. I., y Mărginean, O. (2023). The Role of Intestinal Microbiota in Celiac Disease and Further Therapeutic Perspectives. *Life*, 13(10), 2039. <https://doi.org/10.3390/life13102039>
- Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G., Volta, U., y De Giorgio, R. (2020). Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*, 12(6), 1832. <https://doi.org/10.3390/nu12061832>
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., y Fasano, A. (2019). Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
- Catassi, C., Verdu, E. F., Bai, J. C., y 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)
- Chibbar, R., y Dieleman, L. A. (2019). The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*, 11(10), 2375. <https://doi.org/10.3390/nu11102375>

- Cortés, P., Harris, D. M., y Bi, Y. (2022). Systematic approach to celiac disease: A comprehensive review for primary providers. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 60(2), 93-102. <https://doi.org/10.2478/rjim-2022-0002>
- De Palma, G., Nadal, I., Medina, M., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M., y Sanz, Y. (2010). Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiology*, 10(1), 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-63>
- Demiroren, K. (2020). Can a Synbiotic Supplementation Contribute to Decreasing Anti-Tissue Transglutaminase Levels in Children with Potential Celiac Disease? *Pediatric Gastroenterology, Hepatology y Nutrition*, 23(4), 397. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.4.397>
- Department of Pathology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey, Ensari, A., Marsh, M. N., y Wolfson College, University of Oxford, Oxford, UK. (2019). Diagnosing celiac disease: A critical overview. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(5), 389-397. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18635>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., y Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology y Hepatology*, 11(8), 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Hrunka, M., Janda, L., Šťastná, M., Pinkasová, T., Pecl, J., Kunovský, L., Dítě, P., y Jabandžiev, P. (2023). Celiac Disease: Promising Biomarkers for Follow-Up. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 32(4), 536-544. <https://doi.org/10.15403/jgld-4926>
- Humbert Yagüe, P., y Yuste Yuste, R. (2000). Nuevos conceptos sobre la enfermedad celíaca. *Gastroenterología y Hepatología*, 23(6), 290-299.

- Jansson-Knodell, C. L., y Rubio-Tapia, A. (2024). Gluten-related Disorders From Bench to Bedside. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(4), 693-704.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.09.042>
- Krupa-Kozak, U., Drabińska, N., y Jarocka-Cyrta, E. (2017). The effect of oligofructose-enriched inulin supplementation on gut microbiota, nutritional status and gastrointestinal symptoms in paediatric coeliac disease patients on a gluten-free diet: Study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 16(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0268-z>
- Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Laurila, K., Collin, P., Rissanen, H., Lohi, O., Bravi, E., Gasparin, M., Reunanen, A., y Mäki, M. (2007). Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Alimentary Pharmacology y Therapeutics*, 26(9), 1217-1225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x>
- Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, C. P., Leonard, J. N., Lundin, K. E. A., Murray, J. A., Sanders, D. S., Walker, M. M., Zingone, F., y Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1), 43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
- Mandile, R., Maglio, M., Mosca, C., Marano, A., Discepolo, V., Troncone, R., y Auricchio, R. (2022). Mucosal Healing in Celiac Disease: Villous Architecture and Immunohistochemical Features in Children on a Long-Term Gluten Free Diet. *Nutrients*, 14(18), 3696. <https://doi.org/10.3390/nu14183696>
- Marasco, G., Cirotta, G. G., Rossini, B., Lungaro, L., Di Biase, A. R., Colecchia, A., Volta, U., De Giorgio, R., Festi, D., y 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>

- Mędza, A., y Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2023). Nutritional Status and Metabolism in Celiac Disease: Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5107. <https://doi.org/10.3390/jcm12155107>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggianno, G. A. D., Gasbarrini, A., y Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Rossi, R. E., Dispinzieri, G., Elvevi, A., y Massironi, S. (2023). Interaction between Gut Microbiota and Celiac Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Cells*, 12(6), 823. <https://doi.org/10.3390/cells12060823>
- Sacchetti, L., y Nardelli, C. (2020). Gut microbiome investigation in celiac disease: From methods to its pathogenetic role. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(3), 340-349. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0657>
- Sánchez, E., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Fernández-Murga, M. L., y Sanz, Y. (2013). Duodenal-Mucosal Bacteria Associated with Celiac Disease in Children. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(18), 5472-5479. <https://doi.org/10.1128/AEM.00869-13>
- Serra, S., y Jani, P. A. (2006). An approach to duodenal biopsies. *Journal of Clinical Pathology*, 59(11), 1133-1150. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031260>
- Trakman, G. L., Fehily, S., Basnayake, C., Hamilton, A. L., Russell, E., Wilson-O'Brien, A., y Kamm, M. A. (2022). Diet and gut microbiome in gastrointestinal disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 37(2), 237-245. <https://doi.org/10.1111/jgh.15728>
- Tremblay, A., Xu, X., Colee, J., y Tompkins, T. A. (2021). Efficacy of a Multi-Strain Probiotic Formulation in Pediatric Populations: A Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients*, 13(6), 1908. <https://doi.org/10.3390/nu13061908>
- Van Beurden, Y. H., Van Gils, T., Van Gils, N. A., Kassam, Z., Mulder, C. J. J., y Aparicio-Pagés, N. (2016). Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal

- Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 25(3), 385-388. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.253.cel>
- Wagh, S. K., Lammers, K. M., Padul, M. V., Rodriguez-Herrera, A., y Doderó, V. I. (2022). Celiac Disease and Possible Dietary Interventions: From Enzymes and Probiotics to Postbiotics and Viruses. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11748. <https://doi.org/10.3390/ijms231911748>
- Wu, X., Qian, L., Liu, K., Wu, J., y Shan, Z. (2021). Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of Medicine*, 53(1), 1797-1805. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1990392>