



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO:**

**FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS AL  
DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD CELIACA EN LA  
ETAPA INFANTIL**

Autor: Claudia de la Peña del Carmen

Fecha: 21/12/2019

Tutor: José Luis Sierra Cinos

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVOS.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS .....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
CONCLUSIONES.....	12
BIBLIOGRAFÍA.....	13

## **RESUMEN**

La enfermedad celíaca es una enteropatía crónica mediada por el sistema inmunológico desencadenada por la exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos. La etiología de la enfermedad aún es desconocida, pero existen factores que contribuyen al desarrollo de la misma. En los últimos años, se han planteado hipótesis sobre el papel de los factores ambientales en la patogenia de la EC. El presente trabajo trata sobre el estudio de algunos de estos factores como la influencia de la lactancia materna, el momento de introducción del gluten, la alteración de la microbiota intestinal dada la elevada susceptibilidad de ésta en edades tempranas, así como la disbiosis intestinal generada por la exposición a antibióticos en los primeros años de vida. Por otro lado, también se está investigando sobre nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de la enfermedad a través de los estudios in vitro de probióticos.

**Palabras clave:** enfermedad celiaca, lactancia materna, gluten, microbiota intestinal, antibióticos, probióticos.

## **ABSTRACT**

Celiac disease is a chronic immune-mediated enteropathy triggered by gluten exposure in genetically predisposed individuals. The etiology of the disease is still unknown, but there are factors that contribute to its development. In recent years, hypotheses have been raised about the role of environmental factors in the pathogenesis of CD. The present work deals with the study of some of these factors, such as the influence of breastfeeding, the time of introduction of gluten, the alteration of intestinal microbiota given its high susceptibility at early ages, and intestinal dysbiosis generated by exposure to antibiotics in the first years of life. On the other hand, new strategies for the prevention and treatment of the disease are also being investigated through in vitro studies of probiotics.

**Keywords:** Celiac disease, breastfeeding, gluten, intestinal microbiota, antibiotics, probiotics.

## **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enfermedad multisistémica con base autoinmune provocada por el gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles, y se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía.<sup>1</sup>

La EC tiene una distribución a nivel mundial con una prevalencia de un 1% aproximadamente. Sin embargo, hay un gran número de casos sin diagnosticar debido a la variedad de manifestaciones clínicas que presenta incluyendo la ausencia de síntomas.

Su etiología es desconocida, aunque existen 3 factores que contribuyen a la patogenia de esta enfermedad: ambientales, inmunológicos y genéticos.

- El gluten es el factor ambiental principal. Se trata de una proteína compleja constituida por prolaminas y glutelinas presentes en cereales como el trigo, la cebada y el centeno. La gliadina es la prolamina del trigo, cuyas subfracciones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\omega$ , de toxicidad confirmada en los pacientes de EC, contienen secuencias repetitivas de péptidos ricos en prolina y glutamina que dificultan su digestión. En un individuo sano, el epitelio intestinal es impermeable a estos péptidos tóxicos, pero en personas con EC, éstos pasan de la luz intestinal al epitelio y de ahí a la lámina propia, provocando la activación del sistema inmunológico.
- Se trata de una respuesta inmunológica inflamatoria responsable del daño intestinal que consiste en la atrofia de las vellosidades intestinales y la elongación con hiperplasia de las criptas. Como consecuencia, se produce una reducción del área de absorción y una deficiencia celular de disacaridasas y peptidasas que conllevan a la malabsorción de los nutrientes. Además, se produce un incremento de linfocitos T, mayoritariamente CD3+/CD8+, de células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos en la mucosa de la lámina propia.
- Los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad. Se conoce que el 8-15% de los familiares de primer grado tienen un riesgo mayor de sufrir la enfermedad y que la tasa de concordancia entre los gemelos homocigóticos es del 70-100%. En concreto, la enfermedad celíaca se asocia con los genes HLA de clase II y se limita a los individuos que expresan los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de pacientes no portadores de estos genes lo que sugiere la existencia de otros genes que pueden ser determinantes en la susceptibilidad a la enfermedad.<sup>2</sup>

Con respecto a la clínica, la EC tiene diversas formas de presentación con una gran variedad de síntomas, tanto gastrointestinales como extra-intestinales, incluso puede cursar de modo asintomático. Los síntomas clásicos incluyen diarrea, dolor y distensión abdominal, pérdida de peso, vómitos e irritabilidad. Otras formas de presentación más atípicas son el estreñimiento, atrofia muscular, artritis, anemia ferropénica, dermatitis herpetiforme, osteoporosis, estomatitis aftosa, hipertransaminasemia o dolor abdominal crónico. En niños además es frecuente el retraso en el crecimiento y la estatura baja.<sup>3</sup>

Las pruebas para el diagnóstico de la EC son: el tipaje HLA que determina la presencia de los marcadores inmunológicos de riesgo HLA-DQ2/DQ8, test serológicos para detectar la presencia de anticuerpos específicos de la enfermedad: antigliadina, antiendomisio y antitransglutaminasa tisular, y el análisis histológico por biopsia intestinal necesario para establecer el diagnóstico de certeza.

Para determinar el grado de la lesión intestinal se sigue el criterio de la clasificación de Marsh:

- Grado 1 o lesión infiltrativa donde hay incremento de linfocitos intraepiteliales.
- Grado 2 o lesión hiperplásica donde además se produce hiperplasia de las criptas.

- Grado 3 o lesión hipoplásica donde se observa atrofia vellositaria.

Con respecto al tratamiento, la única terapia eficaz para tratar la EC consiste en la exclusión total del gluten de la dieta de por vida, lo cual conlleva de forma progresiva a la remisión de los síntomas y a la regeneración de la mucosa intestinal.

La exposición a la gliadina y a las prolaminas relacionadas, así como al haplotipo HLA-DQ2/DQ8, son necesarios pero no suficientes para desarrollar la enfermedad celíaca. Otros factores ambientales diferentes del gluten podrían tener un papel importante en el proceso patológico de la EC. Algunos de estos factores son:

### **1. Lactancia materna e introducción del gluten**

El efecto beneficioso de la leche materna en la salud del bebé plantea una posible acción protectora frente al desarrollo de enfermedades, entre otras la EC. Estudios recientes, revelan que la lactancia materna retrasa la aparición de la EC.<sup>2</sup>

En la actualidad están apareciendo estudios que desmienten la importancia del momento de introducción del gluten en la prevención de la EC. Como consecuencia, se han revisado las recomendaciones del Comité de Nutrición de la ESPGHAN sobre la alimentación infantil con el objetivo de cubrir las necesidades nutricionales y prevenir el desarrollo de ciertas enfermedades.

- Promover la lactancia materna exclusiva al menos durante 4 meses y con predominancia hasta los 6 meses. Aunque no hay evidencias científicas que confirmen la disminución del riesgo de desarrollo de EC.
- Mantener la lactancia materna durante la introducción de alimentos complementarios, entre ellos el gluten.
- Introducir el gluten en la dieta del lactante de forma gradual entre los 4 y 12 meses de edad, sin evidencias científicas de que la edad de introducción del gluten afecte al riesgo de desarrollar EC.
- Evitar el consumo de grandes cantidades de gluten en cualquier etapa de la infancia.<sup>4</sup>

### **2. Disbiosis intestinal**

La microbiota intestinal es capaz de modular el entorno de las citoquinas, por lo que la alteración de ésta podría amplificar la respuesta inmune a la gliadina en individuos con EC. La mayor parte de las investigaciones actuales destacan la presencia de disbiosis intestinal en pacientes celíacos caracterizada por un aumento de las especies Gram- y bacteroides, y por una disminución de Bifidobacterias y Lactobacilos. La disbiosis podría representar un importante desencadenante en la patogénesis de la EC, junto con los factores genéticos (HLA-haplotipos) y factores ambientales (administración de antibióticos, el modo de parto y la lactancia materna).

### **3. Uso de antibióticos**

El uso indiscriminado de antibióticos en los últimos años en los países occidentales ha sido relacionado con un incremento en la aparición de enfermedades digestivas. Aunque la función de los antibióticos es actuar sobre bacterias patogénicas, con frecuencia las bacterias comensales de nuestra microbiota también se ven afectadas y

se produce un desequilibrio en la flora, que idealmente solo dura unos pocos días. Sin embargo, se ha descrito que ciertas bacterias intestinales no son completamente recuperadas, por lo que puede afectar a la salud del huésped. Varios trabajos han relacionado el uso de antibióticos con la aparición de EC. Por ejemplo, se ha especulado que el uso de antibióticos, como la penicilina y la cefalosporina, durante el primer año de vida puede estar asociado con una posterior aparición de EC.

#### **4. Probióticos**

Con la creciente prevalencia de personas que llevan un régimen libre de gluten, es obligatorio definir el vínculo íntimo entre la microbiota intestinal y los trastornos relacionados con el gluten con el fin de explorar nuevas posibles vías para ofrecer un asesoramiento dietético válido a esta población en expansión y, posiblemente, en el futuro para identificar nuevas estrategias de prevención y tratamiento.<sup>2</sup>

## **OBJETIVOS**

Objetivo principal:

1. Realizar una revisión bibliográfica de la posible influencia de determinados factores ambientales en la prevalencia de la EC.

Objetivos secundarios:

2. Importancia de la lactancia natural y de una correcta introducción del gluten en la primera etapa de la vida.
3. Influencia de la microbiota intestinal en la EC.
4. Papel de los antibióticos en la patogénesis de la EC.
5. Uso de probióticos para el tratamiento de los síntomas y regeneración de la mucosa intestinal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se llevó a cabo una búsqueda sistemática en artículos, revisiones, ensayos clínicos, meta-análisis y tesis. Para ello se acudió a las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct y Google Scholar. Se completó la búsqueda con fuentes secundarias, fundamentalmente libros disponibles en las bibliotecas de Farmacia y Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

La búsqueda en las bases informatizadas se realizó con las siguientes palabras claves y términos Mesh: "*celiac disease*", "*breast feeding*", "*timing of gluten introduction*" "*intestinal microbiome*" "*anti-bacterial agents*", "*probiotics*".

Estas palabras clave se combinaron con los marcadores booleanos: "*AND*" y "*OR*".

Los filtros aplicados fueron: idioma; inglés y español, edad; niños desde los 0 hasta los 23 de meses de edad y fecha de publicación; en los últimos 10 años.

- Lactancia materna: tras la búsqueda a partir de las palabras clave se obtuvieron 89 resultados. Después de aplicar los filtros se redujeron a 34 artículos, tras la lectura del abstract se seleccionaron 2 artículos finalmente.
- Introducción del gluten: se obtuvieron 4130 artículos. Después de aplicar los filtros se redujeron 24 artículos. Finalmente se seleccionaron 3 artículos.
- Microbiota intestinal: se obtuvieron 53 artículos y al aplicar los filtros se redujeron a 11 artículos de los cuales se seleccionaron 2.
- Uso de antibióticos: se obtuvieron 279 resultados. Aplicando los filtros se redujo a 16 artículos. Tras la lectura de los abstracts se seleccionaron 3 estudios.
- Probióticos: se obtuvieron 29 resultados, aplicando los filtros quedaron 6 y finalmente se seleccionó 1.

Finalmente, los resultados del trabajo se han llevado a cabo a partir de un total de 11 artículos.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **1. LACTANCIA MATERNA**

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios que proponen la lactancia materna como un factor de protección frente al desarrollo de EC.

Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales realizados entre 1966 y 2004 fue llevado a cabo por A. K. Akobeng et al. y publicada en Manchester, en 2005. La revisión incluye un total de seis estudios de casos y controles sobre una muestra total de 4600 sujetos.

*Greco et al* compararon niños que recibieron lactancia materna durante al menos 90 días con aquellos que prolongaron el amamantamiento durante más tiempo. Comprobaron que la probabilidad de desarrollar EC era cinco veces superior cuanto menor era la duración de la lactancia. *Peters et al* estudiaron la duración de la lactancia materna durante un periodo igual o inferior a dos meses comparándolo con un periodo superior a dos meses, observando que los niños que desarrollaron EC fueron amamantados durante un período significativamente más corto. *Falth-Magnusson et al* estudiaron un grupo de casos cuyo tiempo medio de lactancia materna fue de 2,5 meses y un grupo de controles amamantados durante 6 meses. El riesgo fue mayor en el grupo de casos, con diferencias estadísticamente significativas. *Auricchio et al* comprobaron que los niños que tomaron leche materna durante menos de 30 días tuvieron un riesgo cuatro veces superior de desarrollar EC en comparación con los que fueron amamantados durante más de 30 días.

Los autores confirman que el aumento de la duración de la lactancia materna y su prolongación durante la introducción del gluten dietético están asociados con una reducción del riesgo del desarrollo de EC. Sin embargo, aún no hay evidencias científicas claras sobre si la lactancia materna retrasa la aparición de los síntomas o aporta una protección permanente contra la enfermedad. Se necesitan estudios a largo plazo para investigar más a fondo la relación entre la lactancia materna y la EC.<sup>5</sup>

Otra revisión sistemática publicada en 2015 por Silano M. et al. examinó todos los ensayos clínicos y estudios de cohorte relacionados publicados hasta la fecha, con el objetivo de evaluar si la práctica de la lactancia materna y la duración de la misma protegen del desarrollo de la EC. El número total de niños estudiados fue de 15.793.

En los estudios prospectivos se seleccionaron niños con mayor riesgo de desarrollar EC, en función de la presencia de los haplotipos HLA DQ2/DQ8 y/o por lo menos un pariente de primer grado con EC o diabetes mellitus tipo 1. Para estudios retrospectivos, los participantes fueron niños o adultos con EC diagnosticada por biopsia del intestino delgado o la positividad serológica (anticuerpos antitransglutaminasa (tTG)). Se realizó el estudio sobre niños amamantados en comparación con los que no recibieron lactancia materna y en niños amamantados durante diferentes períodos de tiempo.

Algunos estudios informaron de un efecto protector de la lactancia materna sobre el riesgo de desarrollar EC, mientras que otros, por el contrario, no informaron de ningún efecto. Estos últimos son los más recientes, y por tanto, los de mayor calidad y menor riesgo de sesgo. Por tanto, todos los estudios prospectivos incluidos en el análisis, excepto uno, concluyeron que la duración de la lactancia materna (exclusiva y/o complementaria) no tenía ningún impacto en el riesgo de desarrollar EC. El efecto limitado de la lactancia materna encontrado en la minoría de los estudios, puede representar únicamente un retraso del desarrollo de los síntomas y signos clínicos de la EC, en lugar de ser una verdadera prevención de esta afección. Resalta la curiosidad de estos resultados, puesto que estudios y revisiones anteriores indicaron un potencial efecto protector en la EC.<sup>6</sup>

En vista de los resultados de estos dos grandes estudios, no existe consenso entre los autores. Mientras Akobeng A. et al. valoran una asociación entre el aumento de la duración de la lactancia materna y una reducción del riesgo de desarrollo de la EC, Silano M. et al. determinan que la lactancia materna no tiene ningún impacto sobre el desarrollo de la EC. Sin embargo, el segundo estudio es más reciente y reporta un mayor grado de evidencia.

## **2. EDAD DE INTRODUCCION DEL GLUTEN EN LA DIETA DEL LACTANTE**

A mediados de los años 80, tuvo lugar la llamada <<epidemia sueca>> donde se observó, gracias a un estudio realizado por Ivarsson et al., un aumento súbito en la incidencia de EC en niños menores de 2 años coincidiendo con la introducción del gluten en grandes cantidades después de los 6 meses de edad. A finales de los 90, tras modificar las recomendaciones sobre las pautas de alimentación en lactantes, se detectó una reducción significativa del número de casos de EC en este grupo de edad.<sup>7</sup>

Desde entonces, se han llevado a cabo numerosos estudios para determinar el momento óptimo de introducción del gluten en la dieta del lactante. Uno de ellos ha sido abordado por Norris et al. y publicado en 2005. Se trata de un estudio prospectivo realizado en Denver desde 1994 hasta 2004. Se seleccionaron 1.560 niños con riesgo de EC o diabetes tipo 1, bien por la presencia de los alelos HLA-DR3 o DR4, o bien por

tener un pariente de primer grado con diabetes tipo 1. El seguimiento medio fue de 4,8 años. Se llevó un seguimiento de aquellos pacientes que, a través de cribados, mostraron anticuerpos antitransglutaminasa (tTG) en dos o más ocasiones o que obtuvieron una serología positiva en una ocasión y posterior biopsia intestinal correspondiente a EC. En los resultados se observó la aparición de la enfermedad en 51 niños. Los niños genéticamente predispuestos expuestos a alimentos con gluten en los primeros 3 meses de vida tenían un riesgo cinco veces mayor de EC en comparación con los niños expuestos al gluten entre los 4 y 6 meses. Los niños que no estuvieron expuestos al gluten hasta el séptimo mes o más tarde tuvieron un riesgo superior de EC con respecto a los que estuvieron expuestos entre los 4 y 6 meses. Después de limitar el grupo de casos a 25 niños con EC confirmada por biopsia intestinal, la exposición inicial al gluten en los primeros 3 meses o del séptimo mes en adelante aumentó significativamente el riesgo de EC en comparación con la exposición entre los 4-6 meses.

Los autores afirmaron un mayor riesgo de desarrollar EC cuando se da una exposición temprana al gluten (< 4 meses) o tardía (> 7 meses). En base a estos resultados, concluyeron que para inducir tolerancia al gluten, sería conveniente introducirlo de forma gradual entre los 4-6 meses de edad y preferiblemente durante la lactancia materna.<sup>8</sup>

En 2014, Lionetti et al. publicaron un estudio multicéntrico en el que se seleccionaron de forma aleatoria 823 recién nacidos con al menos un pariente de primer grado con EC. Se organizaron en dos grupos: en el grupo A se introdujo el gluten por primera vez a los 6 meses y en el grupo B a los 12 meses. A los 15 meses de edad, se determinó el genotipo HLA limitando el estudio a 533 niños con HLA de riesgo. El cribado serológico de la enfermedad celíaca se evaluó a los 15, 24 y 36 meses y a los 5, 8 y 10 años. Los pacientes con resultados serológicos positivos se sometieron a biopsias intestinales. A los 2 años, la aparición de la EC en los niños del grupo A se produjo en un porcentaje significativamente más alto con respecto a los del grupo B. A los 5 años, las diferencias entre los 2 grupos no fueron estadísticamente significativas. A los 10 años, el 26% de los niños con HLA de alto riesgo habían desarrollado EC frente al 16% de los que poseían HLA de riesgo estándar.

Los autores concluyeron que la introducción tardía del gluten no modificaba el riesgo de enfermedad celíaca entre los lactantes de riesgo, aunque sí se asoció con una aparición más tardía de la enfermedad.<sup>9</sup>

En base a estos resultados, parece que no existe acuerdo en la comunidad científica sobre la implicación del momento de introducción del gluten en el desarrollo de la EC. Mientras que el estudio realizado por Norris et al. reporta un mayor riesgo de padecer la enfermedad cuando se da una exposición temprana al gluten (<4 meses) o tardía (>7 meses), otro estudio longitudinal reciente de mayor grado de evidencia realizado por Lionetti et al. ha demostrado que la edad de introducción del gluten no modifica el riesgo de desarrollar la enfermedad en niños con predisposición genética.

### 3. DISBIOSIS INTESTINAL

Un trabajo pionero de Forsberg et al. demostró la presencia de bacterias bacilares en el duodeno de niños con EC, ausentes en individuos sanos. Los autores concluyeron que la mucosa de los individuos susceptibles de padecer la EC podría promover la penetración bacteriana y la subsiguiente unión al epitelio. Este trabajo sugirió por primera vez el posible papel de las bacterias intestinales en la patogenia de la EC. Desde entonces muchos estudios han descrito un desequilibrio en la microbiota intestinal de los pacientes celíacos.<sup>10</sup>

La mayoría de los trabajos publicados se han centrado en la caracterización de la microbiota duodenal de niños celíacos y sanos.

Este estudio fue llevado a cabo por Nadal I. et al., en 2007. En él, se determinó la composición de la microbiota duodenal de niños celíacos tratados con una dieta sin gluten, pacientes con EC activa y niños control. Los análisis bacteriológicos de las muestras de biopsia duodenal se llevaron a cabo mediante hibridación fluorescente in situ junto con citometría de flujo. Las proporciones de bacterias totales y bacterias Gram negativas fueron significativamente mayores en los pacientes con EC con enfermedad activa en comparación con los pacientes con EC con DSG y controles. El género *Bacteroides* y *Escherichia coli* fueron significativamente más abundantes en los pacientes con EC activa que en los controles, mientras que estas desviaciones bacterianas se normalizaron en los pacientes con EC con DSG. La proporción de *Lactobacillus/Bifidobacterium* se redujo significativamente en los pacientes celíacos con enfermedad activa y también los tratados con dieta sin gluten, en comparación con los controles. En general, la mayor incidencia de bacterias Gram negativas y potencialmente pro-inflamatorias en la microbiota duodenal de los niños celíacos estaba vinculada a la presentación sintomática de la enfermedad y podía favorecer el proceso patológico del trastorno.<sup>11</sup>

Olivares et al. investigaron si las alteraciones en el desarrollo de la microbiota intestinal y en los marcadores inmunológicos preceden a la aparición de la EC o son consecuencia de la misma en lactantes con riesgo familiar.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles como parte de un estudio de cohorte prospectivo más amplio, que incluyó recién nacidos sanos (> 200) con al menos un familiar de primer grado con EC confirmada por biopsia intestinal. Este estudio incluye casos de EC (n=10) y controles (n=10) que no desarrollaron la enfermedad después de 5 años de seguimiento. La microbiota de los lactantes sanos mostró un aumento de la diversidad bacteriana, caracterizado por el aumento de la familia Firmicutes. Los lactantes que posteriormente desarrollaron EC mostraron una reducción significativa en los niveles de IgAs, mientras que los controles sanos mostraron aumentos en TNF- $\alpha$  correlacionados con *Bifidobacterium* spp. En lactantes sanos se observó mayor abundancia relativa de *Bifidobacterium longum* mientras que el aumento de las proporciones de *Bifidobacterium breve* y *Enterococcus* spp. se asociaron al desarrollo de EC.

Estos estudios sugieren que las alteraciones de la microbiota intestinal en edades tempranas en los lactantes con riesgo de EC podrían influir en el proceso de maduración del sistema inmunológico y predisponer a la EC.<sup>12</sup>

Los autores de ambos estudios demuestran la implicación del desequilibrio de la microbiota en la etiología de la EC. Sin embargo, se desconocen los mecanismos mediante los cuales la flora del intestino puede participar en el desarrollo o la atenuación de la EC, por lo que son necesarios estudios de mayor alcance para poder contribuir a mejorar el estado de salud de los pacientes con EC.

#### **4. USO DE ANTIBIOTICOS EN EDADES TEMPRANAS**

Mårild K, et al. llevaron a cabo un estudio poblacional de casos y controles en Suecia con el objetivo de determinar la posible relación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de enfermedad celiaca.

Para ello se organizaron tres grupos: uno con enfermos celíacos (Marsh 3; n = 2933), otro con inflamación intestinal (Marsh 1–2; n = 2118) y otro grupo con mucosa intestinal normal (Marsh 0; n = 620) pero con serología celiaca positiva. Se realizó un estudio de la exposición a antibióticos en los tres grupos.

En los resultados se confirmó una asociación estadísticamente significativamente entre el uso de antibióticos y el desarrollo de enfermedad celiaca (OR = 1.40); aparición de inflamación intestinal (OR = 1.90) y de presentar serología positiva de EC pero sin alteración intestinal (OR = 1.58). Tanto la inflamación intestinal como la serología positiva sin alteración del intestino podrían indicar un desarrollo temprano de EC.

El riesgo fue mayor en aquellos pacientes con un mayor número de ciclos de antibiótico. Se determinó que el 40% de los diagnósticos se produjo en niños.

Los investigadores concluyeron que la asociación entre la exposición a antibióticos y la consecuente enfermedad celíaca sugiere una posible relación entre la disbiosis causada por el tratamiento antibiótico y la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, señalan que pueden existir otras posibles explicaciones no-causales para esta asociación positiva.<sup>13</sup>

Por otro lado, un estudio longitudinal llevado a cabo por Dydensborg et al. se realizó con el objetivo de determinar si el uso de antibióticos sistémicos en el primer año de vida está asociado al diagnóstico de la enfermedad celiaca. El estudio incluye dos poblaciones independientes; Dinamarca y Noruega.

El tamaño muestral del estudio en Dinamarca fue de 1.168.656 niños (nacidos entre 1995-2012) de los cuales 1427 fueron diagnosticados de EC. Los antibióticos en el primer año de vida fueron dispensados en 451.196 niños sin EC (38.7%) y en 622 niños con EC (43,6%).

En Noruega se hizo con una muestra de 537.457 niños (nacidos entre 2004-2012). La EC fue registrada en 1919 niños (0,36%). Los antibióticos en el primer año de vida fueron administrados en 98.538 niños sin EC (18.4%) y en 390 niños con EC (20,3%).

A partir de estos resultados, se confirma la asociación entre la exposición a antibióticos sistémicos en el primer año de vida con el diagnóstico de enfermedad celiaca en ambas

poblaciones (OR=1.26) con una relación dosis-dependiente entre el incremento del número de antibióticos administrados y el riesgo de la enfermedad. OR = 1.08 por cada antibiótico administrado adicional. Además, se estudiaron otras variables como la edad de exposición a antibióticos, el tipo de antibióticos, infecciones en el primer año de vida y el periodo de duración de la lactancia materna pero no se observaron diferencias apreciables.

Los autores observaron que la administración de antibióticos en edades tempranas puede considerarse un factor de riesgo para la EC, como consecuencia de la susceptibilidad de la microbiota intestinal durante los primeros años de vida y la disbiosis generada por la acción de estos antibióticos.<sup>14</sup>

Canova et al. realizaron un estudio longitudinal en el noreste de Italia sobre 203.000 recién nacidos, nacidos entre 1989-2012 para determinar variables perinatales, infecciones tempranas y uso de antibióticos en los primeros 12 meses de vida como posibles factores de riesgo de EC. Un total de 1227 niños desarrollaron EC de los cuales 866 fueron confirmados por análisis histopatológicos.

Por un lado, se observó cierta relación entre el sexo femenino, la avanzada edad durante la gestación, un alto nivel de educación de la madre y el incremento del riesgo de desarrollo de EC en el niño. Y por otro lado, se vio una importante asociación entre las infecciones gastrointestinales y el desarrollo de EC.

Los niños que recibieron tratamiento de al menos 1 antibiótico durante el primer año de vida tenían mayor riesgo de desarrollar EC. Además, el riesgo de desarrollar EC se incrementaba significativamente con el aumento en el tratamiento del número de antibióticos.

En este estudio se examinó la influencia del tipo de antibiótico, viéndose una clara asociación entre el uso de cefalosporinas y penicilinas y no tan clara en el caso de macrólidos.<sup>15</sup>

Los autores de los tres estudios están de acuerdo en la relación del uso de antibióticos con el desarrollo de la EC, lo que sugiere una posible asociación entre la disbiosis generada por el tratamiento antibiótico y la patogénesis de la enfermedad. El proceso de desarrollo y maduración de la microbiota intestinal se lleva a cabo de forma paulatina durante los primeros años de vida, lo que la hace más susceptible de sufrir alteraciones dando lugar a un estado de disbiosis que podría estar involucrado en el desarrollo de la EC.

## **5. POSIBLE EFECTO BENEFICIOSO DE LOS PROBIOTICOS EN LA EC**

Este estudio ha recopilado una serie de investigaciones de varios autores que explican la capacidad de los probióticos para modular la inmunidad innata y adaptativa y reducir la inflamación inducida por la gliadina.

Lindfors K et al. estudiaron la capacidad de *Lactobacillus fermentum* o *Bifidobacterium lactis* de reducir los efectos tóxicos de los péptidos derivados del gluten in vitro, en cultivo celular intestinal. Demostraron que *Bifidobacterium lactis* era capaz de modular la alteración de la permeabilidad epitelial causada por la gliadina,

observándose un potencial efecto beneficioso contra los daños generados a nivel intestinal.

Papista C et al. investigaron la influencia de los probióticos en un modelo de sensibilidad al gluten (BALB/c ratones); los autores pudieron demostrar que la cepa *KK1 de Saccharomyces boulardii* hidrolizó los péptidos tóxicos de gliadina, y tras su administración se observó una mejora de la enteropatía y una disminución del daño histológico y producción de citoquinas pro-inflamatorias.

Laparra J.M. et al. estudiaron el uso de *Bifidobacterium longum* CECT 7347 en un modelo animal de enteropatía inducida por gliadina. Los autores demostraron que la administración de esta cepa en particular reduce la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

D'Arienzo et al. analizaron el efecto de las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium lactis* en ratones transgénicos que expresan DQ8 humano, y encontraron un aumento del factor de necrosis tumoral que muestra que los probióticos pueden tener efectos pro-inflamatorios en lugar de suprimirlos.

Smecuol et al. examinaron los efectos de la cepa *Bifidobacterium infantis* Natren life start (NLS-SS). El estudio se llevó a cabo en una muestra de 22 pacientes con EC que recibieron de forma aleatoria probiótico o placebo mientras seguían una dieta normal. Los resultados mostraron una mejora significativa de los síntomas gastrointestinales de aquellos que habían recibido el probiótico. Sin embargo, no encontraron ningún efecto sobre citoquinas y factores de crecimiento, ni en la permeabilidad intestinal, ni en los anticuerpos específicos de la enfermedad.

Olivares et al. demostraron que la administración de *Bifidobacterium longum* CECT 7347 durante tres meses en niños con un diagnóstico reciente de EC que siguen una DSG era capaz de determinar un aumento del percentil de altura en comparación con un placebo, así como reducir la concentración de TNF y linfocitos T CD3+ periféricos. Además, el tratamiento con *Bifidobacterium longum* CECT 7347 se asoció con una disminución significativa de *Bacteroides fragilis* y *Enterobacteriaceae*. Sin embargo, los autores no encontraron ninguna mejoría de los síntomas gastrointestinales.

Quagliarello et al. realizaron un RCT en 49 niños con EC para evaluar la eficacia durante tres meses de administración de dos cepas de *Bifidobacterium breve* (B632 y BR03) para el restablecimiento de la eubiosis en niños con EC que tienen una GFD, demostrando que la suplementación induce un aumento de Actinobacterias así como una restauración de la relación Firmicutes/Bacteroidetes.

Por el contrario, Harnett et al. asignaron al azar a 45 pacientes con EC con DSG, con síntomas persistentes, para recibir VSL#3 (5 g) o placebo, y no encontró diferencias en los recuentos de microbiota fecal, y síntomas gravedad después de dos semanas de suplementación.

Klemenak et al. investigaron el efecto de dos cepas de *Bifidobacterium breve* (BR03 y B632) sobre los niveles de IL-10 y TNF- $\alpha$  en suero en 49 niños con EC con DSG, demostrando niveles más bajos de TNF- $\alpha$  después de tres meses de uso diario; no se encontraron diferencias en los niveles de IL-10.

En 2018, Primec M. et al. realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo en el que se inscribieron 40 niños con EC y 16 niños sanos. Los niños con EC se asignaron al azar para recibir placebo o una mezcla de dos cepas *Bifidobacterium breve* (DSM 16604 y DSM 24706) durante tres meses. Los autores demostraron que este

probiótico fue capaz de modular la producción de ácido acético y ácidos grasos totales de cadena corta, promoviendo una acción potencial en la restauración de la microbiota.

A pesar de estos datos esperanzadores derivados de estudios in vitro, se dispone de pocos datos in vivo sobre suplementación con probióticos en pacientes con EC.

La microbiota intestinal es un mediador esencial de la salud, y su desequilibrio puede ir seguido de una alteración de las funciones de la microbiota con un impacto negativo en la salud.

La investigación en los últimos 10 años ha arrojado nueva luz sobre el papel de la microbiota intestinal en la EC y la compleja relación entre su composición, antecedentes genéticos, DSG, y la persistencia de los síntomas clínicos. Participación de la microbiota intestinal y mediación en la inflamación relacionada con el gluten.

Algunas alteraciones del intestino la composición microbiana vuelve a la normalidad, mientras que otras son sostenidas por una DSG, y pueden ser en parte responsable de la persistencia de los síntomas en esta población.

Los probióticos seleccionados con fines clínicos y eficacia probada podrían servir de ayuda en el control de la inflamación mediada por gluten y la mejora de los síntomas clínicos.<sup>16</sup>

## **CONCLUSIONES**

Tras la realización del presente trabajo se constata que hay determinados factores ambientales que tienen un papel importante en la aparición de la EC.

No existe consenso en la comunidad científica sobre la importancia de la lactancia natural en la prevención del desarrollo de la EC. Además, tampoco hay un acuerdo sobre la implicación del momento de introducción del gluten en la dieta del lactante en el desarrollo de la EC.

Existe evidencia científica de la implicación del desequilibrio de la microbiota intestinal en la etiología de la EC.

Todos los estudios analizados muestran una disbiosis intestinal inducida por el uso de antibióticos que contribuye en la patogénesis de la EC.

Se ha demostrado que la administración de probióticos podría ser útil para mejorar los síntomas y reducir la inflamación de la mucosa intestinal mediante la disminución de las citoquinas implicadas en la patogénesis de la EC.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Celiacos.org [Internet]. Disponible en <https://celiacos.org/enfermedad-celiaca/que-es-la-enfermedad-celiaca/>
2. José Mataix Verdú. Nutrición y alimentación humana. Vol 2. Situaciones fisiológicas y patológicas. 2ª Edición. Capítulo IV: Enfermedad celiaca y Esprue tropical p. 1315-1325.
3. L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump Janice L.Raymond. Krause; Nutrición clínica y dietoterapia. 13ª Edición. Capítulo VIII: Enfermedades del intestino delgado p. 618-623.
4. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. [Internet] 2017 Jan;64(1):119-132 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027215>
5. A K Akobeng, A V Ramanan, I Buchan, R F Heller. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. [Internet] 2005 nov; 91(1): 39–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083075/>
6. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, et al. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. BMJ Open 2016; 6:e009163. doi:10.1136/bmjopen-2015-009163. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/157952>
7. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. Acta Paediatr. [Internet] 2000 Feb;89(2):165-71 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709885>
8. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA. [Internet] 2005 May 18;293(19):2343-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900004>
9. Elena Lionetti, M.D., Stefania Castellaneta, M.D., Ruggiero Francavilla, M.D., Ph.D., Alfredo Pulvirenti, Ph.D., Elio Tonutti, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. [Internet] October 2, 2014 N Engl J Med 2014; 371:1295-1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1400697>
10. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in

- childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. [Internet] 2004 May; 99(5):894-904. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128357>
11. Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y.; J Med Microbiol. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol*. [Internet] 2007 Dec;56(Pt 12):1669-74 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18033837>
  12. Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benítez-Páez A, Palau F, Parkhill J et al., Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome*. [Internet] 2018 Feb; 6:36. Doi 10.1186/s40168-018-0415-6 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819212/>
  13. Mårild et al.: Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterology* 2013 13:109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834758>
  14. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad Ø, Steffen Husby and Ketil Størdal. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet] 2019;156:2217-2229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30836095>
  15. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, Simonato L. Association of maternal education, early infections and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol*. [Internet] 2014 Jul 1;180(1):76-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24853109>
  16. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*. [Internet] 2018 Nov 23;10(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30477107>