



El microbioma intestinal: un universo en desarrollo

El conjunto de bacterias que alberga nuestro intestino, el microbioma, constituye una masa crítica vital que interactúa con nuestro organismo, para bien y para mal, desde el momento en que nacemos. Como demuestran los estudios recientes, el microbioma intestinal está ampliamente asociado con los trastornos inducidos por el gluten.

Los artículos publicados en este número de DSI Forum abordan desde diferentes perspectivas, la relación entre la imponente flora microbiana que coloniza nuestro intestino, llamada microbioma intestinal, y los trastornos inducidos por el gluten, sobre todo la enfermedad celíaca: dos mundos aparentemente lejanos que en realidad poseen características comunes insospechadas.

Al consultar PubMed, la base de datos médica y científica internacional más completa, observamos que en los primeros años del siglo XXI hubo un incremento exponencial del número de publicaciones sobre el microbioma intestinal: ¡aumentó de 35 obras en 2004 a 1656 en 2014! Solamente en 2014, se abordó el tema de la relación entre el «mundo bacteriano» del intestino y la enfermedad celíaca al menos en 21 publicaciones. Este aumento se debe en primer lugar al desarrollo de nuevas técnicas de genética molecular que permiten analizar la flora bacteriana intestinal de manera sencilla, rápida

y precisa. En cuanto a la enfermedad celíaca, uno de los interrogantes actuales es el impresionante aumento de la frecuencia de dicho trastorno en las últimas décadas, un fenómeno que no puede atribuirse a cambios genéticos, que requieren periodos largos de tiempo, sino a cambios ambientales. Entre estos últimos encontramos los cambios en la alimentación, en el estilo de vida, en la propagación de las infecciones y, precisamente, en la población bacteriana que reside de manera permanente en nuestro intestino.

Como pediatra, me parece particularmente interesante la posible relación entre algunos factores precoces, como el modo de nacimiento (natural o por cesárea), la alimentación infantil, las infecciones intestinales y el uso de antibióticos, el microbioma intestinal y el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca. El análisis de estos aspectos podría ayudarnos a comprender mejor la «receta del cóctel» genético y ambien-

tal que conduce al desarrollo de los trastornos dependientes del gluten, no solo la enfermedad celíaca, sino también la sensibilidad al gluten no celíaca. Desde el punto de vista terapéutico, la comprensión de las variaciones constantes del microbioma, llamada disbiosis, podría favorecer la implementación de nuevos productos destinados a mejorar la calidad de vida de las personas que sufren trastornos inducidos por el gluten.



PROFESOR CARLO CATASSI

Profesor de Pediatría en la Universidad Politécnica de Marche, Ancona, Italia. Presidente de la Sociedad Italiana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, años 2013-2016. Cordinador del Comité Científico de Dr. Schär



La microbiota intestinal en la salud y la enfermedad



BRIDGETTE WILSON (LICENCIATURA, MÁSTER, POSGRADO, DIETISTA CERTIFICADA)

Dietista investigadora del King's College de Londres. Bridgette es estudiante de doctorado del King's College de Londres y dietista certificada. Finalizó la licenciatura en Ciencias Biológicas y un máster en Biología Molecular antes de formarse como dietista. Después de trabajar en el sistema sanitario del Reino Unido, Bridgette volvió a la investigación para centrarse en el ámbito de la Gastroenterología. Actualmente, trabaja en el equipo del profesor Kevin Whelan y de la doctora Miranda Lomer en el King's College de Londres y está llevando a cabo una investigación sobre las intervenciones dietéticas para el síndrome del colon irritable.

A medida que aparecen nuevas pruebas y mejores técnicas de análisis, obtenemos más información sobre nuestras bacterias intestinales. Cada vez es más evidente que el tipo y la cantidad relativa de bacterias en el intestino tienen un papel importante tanto en la salud, como en la enfermedad.

Las empresas biotecnológicas están invirtiendo más en tecnologías para estudiar el papel de este «microbioma» como posible moderador de la salud intestinal y del sistema inmunitario innato. El aumento de la incidencia de enfermedades inmunológicas y de trastornos neurológicos no puede explicarse por las variaciones de la genética humana,¹ y al centrarnos en nuestros «otros genomas» para hallar pistas, con frecuencia la disbiosis y la desaparición de diversidad se atribuyen a dichas enfermedades.

Lo que ha quedado sobradamente demostrado a partir del trabajo llevado a cabo en metagenómica, es que una mayor diversidad bacteriana o «riqueza genética» está fuertemente asociada a un mejor estado de salud.

INFO

Definiciones clave

Microbioma: denominación que engloba los microorganismos intestinales.

Disbiosis: situación en que uno o más organismos microbianos potencialmente perjudiciales son predominantes en la población microbiana intestinal.³

Metagenómica: ámbito de estudio que compara genomas completos.

Phila: término taxonómico utilizado para clasificar organismos en grupos con otras propiedades similares.

Enterotipo: término utilizado para dividir a los humanos en grupos basándose en las bacterias intestinales que presentan.

Transcriptoma: genes que se han expresado como proteínas, es decir, la parte activa del genoma.

Especies bacterianas

Boca
(ca. 10^{11} bacterias)

Estreptococos
Veillonella
Actinomicetos
Porphyromas
Fusobacterias
Eubacterias
Prevotella

Estómago y duodeno
(10^1 – 10^3 bacterias)

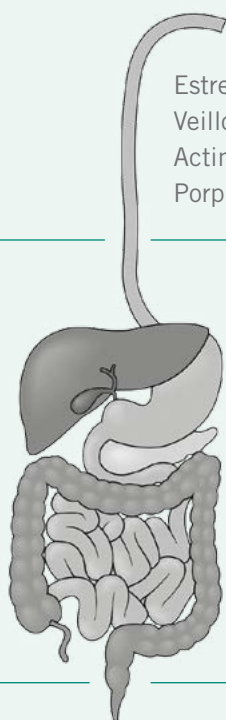
Lactobacilos
Estreptococos
Levaduras

Yeyuno e íleon
(10^3 – 10^4 bacterias)

Lactobacilos
Coliformes
Estreptococos
Bacteroides
Bifidobacterias
Fusobacterias

Colon
(10^{10} – 10^{12} bacterias)

Bacteroides	Coliformes	Estafilococos
Bifidobacterias	Clostridium	Pseudomas
Estreptococos	Veillonella	Levaduras/Protozoos
Eubacterias	Lactobacilos	
Fusobacterias	Proteus	



La mayoría de personas presentan unas 160 especies de las 1000 posibles.



¿Qué especie conforma el microbioma?

Aunque a nivel de especies existe una gran variación entre individuos – la mayoría de personas presentan unas 160 especies de 1000 posibles-, los phyla representados en el microbioma son bastante limitados. Para el microbioma humano se han definido tres enterotipos principales.² Los géneros de marcadores a cuyo microbioma pertenece un sujeto son **Bacteroides**, **Prevotella** y **Ruminococcus** (este último se asocia más con la presencia de Methanobrevibacter).¹

Función

La función de la microbiota intestinal aún no se conoce totalmente, aunque algunos aspectos clave son: modulación y señalización del sistema inmunitario, producción de mensajeros del sistema nervioso, producción de vitaminas esenciales, regulación del metabolismo de las grasas, producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC); concretamente el butirato y ácidos grasos de cadena ramificada. En función del sustrato fermentado, el microbioma también produce hidrógeno, dióxido



de carbono y gas metano, amoníaco, aminos y compuestos fenólicos.³ La simbiosis entre el humano y la microbiota intestinal es cada vez más evidente. Se ha acuñado el término «superorganismo» cuando el cuerpo humano ha empezado a considerarse un organismo conglomerado de nuestro transcriptoma y el transcriptoma plástico, mucho mayor, de la microbiota intestinal. Los genes codificados por las bacterias intestinales superan los nuestros en más de 100 veces,⁴ por tanto, no sorprende que se preste mucha atención a este «otro genoma» para abordar las causas, la prevención y la cura de las enfermedades.

La simbiosis entre el hombre y el microbioma intestinal emerge cada vez más claramente.

A veces, en la bibliografía se hace referencia al sistema nervioso entérico (SNE) como «el segundo cerebro». Esto se debe a que está compuesto por más de 200 millones de neuronas.⁵ El SNE envía señales del intestino al cerebro mediante señalización aferente endocrina, neuronal e inmunitaria.⁵ Además, el tejido linfoide asociado al intestino (TLAI), que regularmente toma muestras y responde a señales emitidas desde el lumen intestinal, se considera el órgano defensivo más importante que tiene el cuerpo frente a las infecciones.⁵

La combinación de interacciones entre el SNE, el microbioma y el TLAJ tiene el gran potencial de efectuar cambios en el bienestar físico, inmunológico y emocional.

¿Cómo se forma el microbioma?

El microbioma se desarrolla desde el nacimiento. La vía de parto y la alimentación temprana afectan al desarrollo inicial del microbioma, y el destete y el entorno (rural o urbano) durante la infancia, probablemente afectan al desarrollo del microbioma maduro. Estudios realizados en poblaciones aisladas de África revelan una colonización bacteriana única y divergente respecto a la de una cohorte occidental, lo que indica que el entorno es una fuerza impulsora en la colonización.⁶ En estudios con gemelos también se ha demostrado que, al menos con algunas clasificaciones, hay una influencia genética evidente en la abundancia de la especie.⁷ Los cónyuges de gemelos idénticos también mostraron correlaciones positivas, lo que se suma al concepto de que tanto lo innato como lo adquirido puede afectar a la riqueza genética de la microbiota intestinal.⁸

En las personas mayores el microbioma vuelve a cambiar, por motivos que aún se desconocen. En la población anciana se observa una reducción de las bacterias productoras de butirato y de la riqueza genética del microbioma. Las personas mayores que viven en comunidad mantienen una mayor riqueza genética, debido supuestamente a una dieta más variada en comparación con los mayores con cuidados de larga duración.⁹

Tanto el entorno como la dieta afectan a nuestro microbioma.

¿Cómo nos afectan los cambios?

La disbiosis se asocia con diferentes enfermedades,³ de hecho, recientemente se ha publicado un estudio de las enfermedades concretas y las alteraciones asociadas en poblaciones bacterianas.⁴ Las nuevas tecnologías han permitido desarrollar un tipo de impronta bacteriana para algunas enfermedades que podría constituir un potente instrumento de diagnóstico no invasivo y un posible objetivo de tratamiento para abordar estas enfermedades.

En estudios sobre obesidad, los sujetos con una riqueza genética reducida presentaron una mayor adiposidad global, resistencia a la insulina y dislipidemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado.¹⁰ Además, con el tiempo, aumentaron de peso. Para más información, Goodrich et al. (2014) ofrecen información sobre la heredabilidad de un microbioma generador de obesidad y la posible influencia de los metanógenos y de la especie *Christensenella* en los trastornos metabólicos.

Estudios en niños con disposición genética a la enfermedad celiaca (EC) revelan una reducción de actinobacterias (lo que incluye bifidobacterias) y un aumento de las especies Firmicutes y Proteobacteria.¹¹ Sin embargo, aún no se ha demostrado la asociación entre las alteraciones microbianas y el desarrollo de enfermedad celiaca.¹²

Se ha identificado disbiosis en la secuenciación del microbioma en el síndrome del colon irritable (SCI),¹³ y nuevos estudios han identificado varias diferencias en las bacterias intestinales en varios subtipos de SCI tanto en poblaciones del lumen como de las mucosas.¹⁴⁻¹⁶ En un estudio piloto pediátrico reciente, se concluyó que el microbioma puede ser indicativo de la probabilidad de que la dieta baja en FODMAP sea eficaz para aliviar los síntomas.¹⁷

Qin et al. (2012), también identificaron un comportamiento antagónico entre las bacterias beneficiosas y perjudiciales en la diabetes de tipo 2. Una reducción de las bacterias productoras de butirato puede ser indicativa de un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades relacionadas con la obesidad.¹⁸

¿Cómo podemos mejorar el microbioma?

Estudios nutricionales han confirmado **el poder** de las acciones dietéticas en la alteración del microbioma¹⁹ y este es un ámbito con un gran potencial. El modo evidente en que **se puede manipular** la microbiota es alimentando al huésped y a la microbiota. La dieta alta en grasas y en proteínas se ha asociado con el enterotipo *Bacteroides*, y una dieta rica en hi-

dratos de carbono se asocia con el enterotipo *Prevotella*.²⁰ Los cambios de corta duración en las dietas (~10 días) demostraron que **se modificaba** la composición del microbioma, **sin afectar** de manera significativa a la identidad del enterotipo. **Con suplementos dietéticos altos en fibra se han conseguido niveles elevados de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* y el grupo XIVa de *Clostridium***; estos tres grupos se suelen asociar con un mejor estado de salud.^{1,21}

En otros estudios se ha demostrado claramente que los prebióticos y los probióticos en diferentes grados son útiles para el desarrollo de bifidobacterias y lactobacilos beneficiosos. En varios estudios se han observado mecanismos mediante los cuales diferentes especies de lactobacilos y bifidobacterias no solamente producen efectos beneficiosos en el huésped, sino





que inhiben la fijación y la actividad de enteropatógenos invasores.⁴ Tal vez en el futuro se incorporen como diana más cepas bacterianas (como *Akkermansia mucinophila* y *Christensenella minuta*) con suplementos prebióticos y probióticos.⁴

El trasplante de microbiota fecal es otra técnica para corregir rápidamente un microbioma alterado. Hasta la fecha, los estudios en pacientes infectados por *C. diff* han obtenido resultados prometedores. Por ejemplo, el trasplante de microbiota fecal de donantes sanos reveló una mejora en la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome metabólico²² – lo cual respalda el concepto cada vez más extendido de que la disbiosis tiene una función importante en el desarrollo de los trastornos relacionados con la obesidad. Las estrategias antimicrobianas para modular el microbioma tal vez tengan un

efecto terapéutico en el futuro, sin embargo, los conocimientos actuales de la eficacia en este ámbito se basan en modelos experimentales con ratones, y de momento no son estrategias recomendables.⁴ Las recomendaciones actuales pasan por llevar una dieta variada y equilibrada que incluya todos los grupos de alimentos para proporcionar sustratos variados y reducir las probabilidades de que especies desfavorables se hagan dominantes en el intestino. Es probable que los prebióticos y los probióticos ayuden en caso de alteraciones en el microbioma generadas por antibióticos o por un episodio de gastroenteritis, donde se considera que son seguros para un uso general. Un análisis de heces capaz de detectar una reducción en la diversidad del microbioma, puede ser un instrumento útil para la predicción temprana de enfermedades y para tomar medidas preventivas.

REFERENCIAS

- Blottiere, H.M., et al., Human intestinal metagenomics: state of the art and future. *Curr Opin Microbiol*, 2013. 16(3): p. 232-9.
- Qin, J., et al., A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010. 464(7285): p. 59-65.
- Roberfroid, M., et al., Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 2010. 104(S2): p. S1-S63.
- Walsh, C.J., et al., Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS letters*, 2014. 588(22): p. 4120-4130.
- Al Omran, Y. and Q. Aziz, The brain-gut axis in health and disease, in *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. 2014, Springer. p. 135-153.
- De Filippo, C., et al., Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(33): p. 14691-14696.
- Goodrich, J.K., et al., Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 2014. 159(4): p. 789-799.
- Nelson, K.E., et al., *Metagenomics of the human body*. 2011: Springer.
- Claesson, M.J., et al., Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011. 108(Supplement 1): p. 4586-4591.
- Le Chatelier, E., et al., Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013. 500(7464): p. 541-546.
- Olivares, M., et al., The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*, 2014: p. gutjnl-2014-306931.
- McLean, M.H., et al., Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*, 2014: p. gutjnl-2014-308514.
- Rajilic-Stojanovic, M., et al., Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011. 141(5): p. 1792-801.
- Saulnier, D.M., et al., The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*, 2013. 4(1): p. 17-27.
- Parkes, G.C., et al., Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 2012. 24(1): p. 31-39.
- Sundin, J., et al., Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. 41(4): p. 342-51.
- Chumpitazi, B.P., et al., Gut microbiota influences low fermentable substrate diet efficacy in children with irritable bowel syndrome. *Gut microbes*, 2014. 5(2): p. 165-175.
- Qin, J., et al., A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012. 490(7418): p. 55-60.
- Cotillard, A., et al., Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013. 500(7464): p. 585-8.
- Wu, G.D., et al., Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011. 334(6052): p. 105-108.
- Shen, Q., L. Zhao, and K.M. Tuohy, High-level dietary fibre up-regulates colonic fermentation and relative abundance of saccharolytic bacteria within the human faecal microbiota in vitro. *European journal of nutrition*, 2012. 51(6): p. 693-705.
- Vrieze, A., et al., Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012. 143(4): p. 913-6.e7.

Influencia del microbioma en las enfermedades relacionadas con el gluten

Este breve artículo ofrece una visión general de las alteraciones que surgen en la microbiota a causa de los trastornos relacionados con el gluten, centrándose especialmente en la enfermedad celíaca. También se resaltan en los resultados de un estudio prospectivo controlado previsto que examina los cambios en la microflora intestinal en pacientes con sensibilidad trigo.

La creciente prevalencia de las intolerancias alimentarias, especialmente a determinados carbohidratos, representa un problema de salud a nivel global.¹ Asimismo, se ha observado como en la intolerancia al gluten o a sustancias asociadas al gluten, los inhibidores de la amilasa-tripsina (ATI) son responsables² de molestias intestinales (meteorismo, dolores, estreñimiento, diarrea) y extraintestinales (cansancio, dolor de cabeza, dolores en las articulaciones, irritaciones cutáneas).³ La aparición de las intolerancias alimentarias se atribuye, entre otros aspectos, a las variaciones de la composición de la flora intestinal y su influencia en la tolerancia inmunológica de la membrana de la mucosa.⁴

La barrera intestinal es importante para mantener la homeostasis necesaria en el intestino. Si surge un desequilibrio intestinal puede debilitarse dicha barrera y dar lugar al síndrome del intestino poroso. Es importante evitar este tipo de desequilibrios, ya que está comprobado que existe una asociación entre una barrera intestinal permeable y la aparición de enfermedades gastrointestinales e intolerancias alimentarias.⁵

El microbioma del tracto digestivo humano también ejerce un papel importante en la influencia de enfermedades asociadas al trigo y el gluten.⁴

Aunque la microflora del intestino depende de múltiples factores, la alimentación desempeña un papel importante. Por ejemplo, sabemos que la composición microbiana presente en el intestino delgado se determina principalmente a través de la competición de los microorganismos con el huésped para una captación y aprovechamiento rápidos de los carbohidratos, y el contrario, los microorga-

nismos del colón se ven afectados por el complejo aprovechamiento de los carbohidratos y la competencia entre ellos.⁶

En este sentido, estudios con ratones han demostrado que seguir una dieta especial puede modificar rápidamente la composición microbiana intestinal.⁷

Numerosas publicaciones documentan la presencia de **Streptococcus sp**, **E. coli**, **Clostridium sp**, organismos ricos en G+C, **Bacteroides uniformis**, **Blautia glucerasea** y bifidobacterias en el intestino delgado y el intestino grueso.⁸ Cada uno de estos microorganismos favorecen distintos sustratos, y en este sentido resulta interesante comentar que la **B. uniformis** aproveche principalmente la inulina, mientras que otras especies metabolizan principalmente los fructooligosacáridos o monosacáridos.⁹

Un indicio sobre la importancia de la composición microbiana en la enfermedad celíaca, viene por la presencia de una población bacteriana distinta en comparación con las personas



PROF. DR. MED. YURDAGÜL ZOPF

Jefe de Clínica y Departamento de Medicina Nutricional Experimental, Especialista en Medicina Interna, Clínica Médica 1, Erlangen



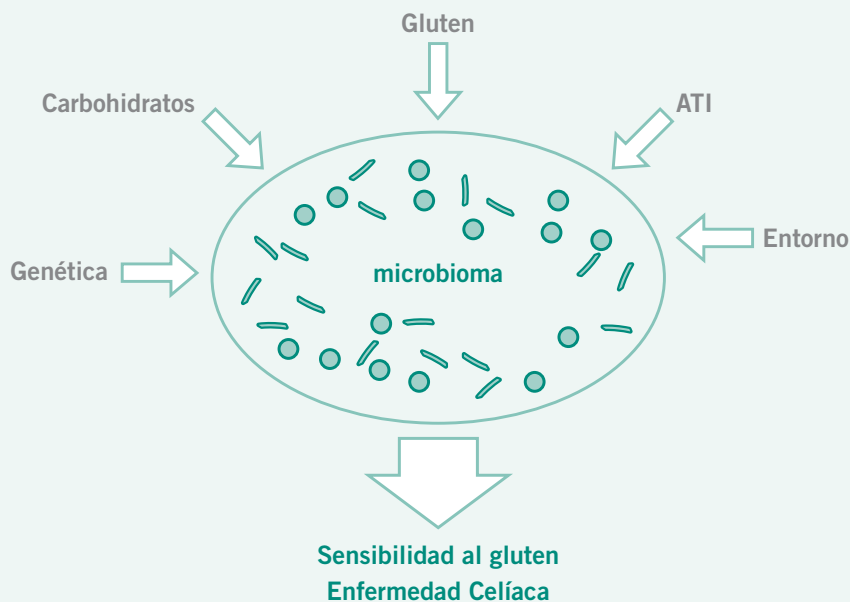
PRIV. DOZ. DR. RER. NAT. WALBURGA DIETERICH

Investigador Asociado del Departamento de Medicina Interna 1, Campus Kussmaul para la Investigación Médica, Erlangen

Las personas que padecen enfermedad celíaca, presentan una población bacteriana diferente a la de las personas sanas.



Influencias en el microbioma:



mas. Por ejemplo, los pacientes con síntomas tenían una cantidad considerablemente mayor de proteobacterias, mientras que el número de bacteroidetes y firmicutes era inferior. En conjunto, los pacientes celíacos con síntomas persistentes presentaban una riqueza microbiana reducida. En algunos subgrupos de pacientes con enfermedad celíaca existen indicios de una disbiosis como posible causa de los síntomas recurrentes, lo que permitiría el empleo de nuevas posibles estrategias de tratamiento, como por ejemplo, en forma de probióticos o prebióticos.¹⁴

Asimismo, Smecuol et al. estudiaron el efecto del probiótico Natren Life Start Strain Super Strain a base de **Bifidobacterium infantis** en la manifestación clínica de pacientes celíacos no tratados. 12 de los 22 pacientes siguieron un tratamiento a base de dos cápsulas de **B. infantis** y los otros 10 un tratamiento a base de dos cápsulas con un placebo que tomaban durante las comidas. El empleo de probióticos no mostró ningún efecto en la permeabilidad intestinal, pero en el grupo tratado con **B. infantis** se verificó una mejora considerable de los síntomas de dispepsia, estreñimiento y reflujo. Además, en el grupo tratado con probióticos se verificó un incremento significativo de la proteína inflamatoria de macrófagos 1 β o MIP-1 β , por lo que este estudio apunta a un posible efecto atenuante de los probióticos en algunos síntomas de la enfermedad celíaca. No obstante, estos resultados deberían confirmarse con estudios adicionales.¹⁵

Un estudio reciente de Olivares et al. en pacientes con un alto riesgo genético de padecer enfermedad celíaca ha revelado la existencia de una composición microbiana modificada en bebés y niños de corta edad, es decir, ha descubierto un indicio de que posiblemente la variación del microbioma tiene lugar en un estadio muy temprano. En comparación con los bebés sin un alto riesgo de padecer enfermedad celíaca, en los portadores con el marcador HLA DQ2 positivo se ha podido verificar una cantidad considerablemente superior de firmicutes y proteobacterias, así como una cantidad reducida de actinobacterias. Además, la cantidad de especies de

sanas. Concretamente, en los pacientes celíacos se encontró un porcentaje considerablemente superior de **Bifidobacterium bifidum** y **Lactobacillus sp.**, cuya diversidad disminuía considerablemente después de seguir una dieta sin gluten.¹⁰ Asimismo, también pudo probarse in vitro que determinadas cepas de bifidobacterias debilitan una respuesta inmunitaria proinflamatoria producida por los péptidos de la gliadina y, por tanto, ejercen un efecto protector^{11,12}

Por otro lado, Wacklin et al. demostraron en 2013 una posible conexión entre la manifestación de la enfermedad celíaca en forma de síntomas gastrointestinales o extraintestinales y el microbioma.¹³

En otro estudio también realizado, se investigó el microbioma duodenal de pacientes celíacos con síntomas persistentes a pesar de haber seguido una dieta sin gluten (GFD) durante un largo periodo de tiempo, y se comparó con la de pacientes celíacos sin síntomas y con una mucosa del intestino delgado normalizada. Como resultado, se constataron diferencias en la colonización bacteriana del intestino delgado de los pacientes con síntomas persistentes en comparación con los pacientes sin sínto-

En portadores de HLA-DQ2 positivo, se observó un número de Firmicutes y Proteobacterias significativamente mayor.



bifidobacterias era muy reducida. Por tanto, una predisposición genética del marcador HLA DQ2 parece influir en el microbioma y también en la forma de la aparición de la enfermedad, una conclusión que podría ser de gran ayuda a la hora de determinar el riesgo de padecer enfermedad celíaca.¹⁶

En general, estos datos muestran que existe una conexión entre la aparición y la sintomatología de las enfermedades relacionadas con el gluten y el microbioma humano. No obstante, todavía no se ha determinado en qué medida determinadas especies de bacterias están implicadas en la patogénesis de la enfermedad celíaca o incluso en la sensibilidad al gluten (SGNC), o bien si a través de la mucosa dañada obtienen condiciones de vida privilegiadas. Estos son aspectos que deben estudiarse en mayor profundidad.

A partir de los primeros datos de Biesiekierski et al. (2013) se puede especular que los carbohidratos fermentables también provocan la sintomatología en los pacientes con sensibilidad al gluten, o que como mínimo tienen alguna influencia. Por consiguiente, consideramos muy interesante una determinación de la colonización microbiana para comprender las posibles diferencias entre estos pacientes y los grupos de control sanos.

Por ello, en el marco de un estudio prospectivo controlado estudiamos las variaciones de la microflora intestinal en pacientes con sensibilidad al gluten demostrada sometidos a una alimentación variada, una alimentación sin gluten y una alimentación pobre en FODMAP, para determinar la influencia de las cadenas de carbohidratos en el crecimiento bacteriano y su diferenciación. La comparación con un grupo de control sano y una población de control con enfermedad celíaca demostrada, contribuyen a una mejor diferenciación de las cepas bacterianas responsables de la aparición de la sensibilidad al gluten.

La demostración de una composición de la flora intestinal específica en pacientes con sensibilidad al gluten podría representar un enfoque innovador para una terapia probiótica específica y sin efectos secundarios.



REFERENCIAS

- 1 Zopf Y. et al., The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 May;106(21):359-69;
- 2 Junker Y. et al., Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012 Dec 17;209(13):2395-408.
- 3 Volta U. et al., Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol.* 2013 Sep;10(5):383-92.
- 4 Galipeau HJ, Verdu EF. Gut microbes and adverse food reactions: Focus on gluten related disorders. *Gut Microbes.* 2014;5(5):594-605.
- 5 Barbara G. et al., Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl:S52-5.
- 6 Zoetendal, E.G. and W.M. de Vos, Effect of diet on the intestinal microbiota and its activity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014.
- 7 Ooi, J.H., et al., Dominant effects of the diet on the microbiome and the local and systemic immune response in mice. *PLoS One.* 2014. 9(1): p. e86366.
- 8 Zoetendal, E.G., et al., The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J.* 2012. 6(7): p. 1415-26.
- 9 Tannock, G.W., et al., RNA-stable isotope probing (RNA-SIP) shows carbon utilization from inulin by specific bacterial populations in the large bowel of rats. *Appl Environ Microbiol.* 2014.
- 10 Nistal, E., et al., Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 2012. 94(8): p. 1724-9.
- 11 Medina, M., et al., Bifidobacterium strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of celiac patients. *J Inflamm (Lond)*, 2008. 5: p. 19.
- 12 Laparra, J.M. and Y. Sanz, Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *J Cell Biochem.* 2010. 109(4): p. 801-7.
- 13 Wacklin, P., et al., The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013. 19(5): p. 934-41.
- 14 Wacklin, P., et al., Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2014. 109(12): p. 1933-41.
- 15 Smecuol E, H.H., Sugai E, Corso L, Cherňavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H, Lozano G, Niveloni S, Mazure R, Meddings J, Mauriño E, Bai JC., Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013. 47: p. 139-147.
- 16 Olivares, M., et al., The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* 2015. 64(3): p. 406-17.

El papel de la microbiota en la aparición y la terapia de la enfermedad celíaca

La importancia de la microbiota intestinal y el papel de los probióticos está bien documentado en algunos esecnarios y condiciones clínicas, como en la diarrea asociada a antibióticos o en el síndrome del intestino irritable. Sin embargo, en la actualidad hay pocos estudios sobre la relación entre la enfermedad celíaca y la microbiota. Este artículo busca resumir el estado actual en función de los conocimientos en esta área específica.



DIPL. OEC. TROPH. UTE KÖRNER

Especialista en alergias alimentarias. Desde que finalizó sus estudios en nutrición, Ute Körner trabaja como terapeuta alimentaria, profesora universitaria y periodista especializada. Es ponente en conferencias especializadas, seminarios de perfeccionamiento y formaciones para médicos con especialización en alergias e intolerancias alimentarias. Además es escritora de libros especializados en el ámbito de la alergología y la gastroenterología.



DR. MAIKE GROENEVELD

está diplomada en nutrición y economía doméstica, y desde hace más de 20 años trabaja como nutricionista, profesora universitaria y escritora especializada. Ofrece asesoramiento tanto a pacientes como a empresas sobre cuestiones relacionadas con la nutrición, y como escritora especializada escribe textos para Internet, libros, folletos y publicaciones especializadas.

El hombre no es un ser vivo individual, sino que vive en comunidad con billones de bacterias y otros microorganismos. Las zonas más densamente pobladas del tracto gastrointestinal cuentan con aproximadamente 100 billones (10^{14}) de microorganismos, que en su totalidad se denominan microbiota intestinal (también conocida como flora intestinal). La cantidad de células microbianas del intestino es diez veces mayor que la cantidad de células del organismo humano y puesto que Está disponen de 150 veces más genes que el cuerpo humano, tienen una actividad metabólica enorme. Sus metabolitos y mensajeros químicos están muy estrechamente relacionados con las células del organismo, tanto dentro como fuera del tracto gastrointestinal. Respaldan funciones digestivas, ayudan en la defensa frente a microorganismos patógenos y contribuyen al desarrollo y la conservación del sistema inmunitario y la barrera intestinal. La barrera intestinal es un sistema complejo, que separa la luz intestinal del interior del cuerpo, y que está compuesta por los siguientes elementos:

Mecánicos: células epiteliales con uniones estrechas y mucosidad

Humorales: defensina, inmunoglobulina y citocina

Células inmunitarias: células inmunitarias específicas y no específicas

Células musculares

Células nerviosas

La microbiota intestinal está implicada en los procesos metabólicos y puede modular la función de barrera. Para que la barrera intestinal funcione correctamente, es importante que además de una microbiota equilibrada, también esté regulado el pasaje paracelular a través de las uniones estrechas.

Gracias al uso de métodos de análisis de biología molecular, los científicos han realizado grandes avances en la investigación de la microbiota en los últimos años. Los 1000 tipos de bacterias existentes en el intestino pueden clasificarse en un total de seis subgrupos distintos. Casi el 90% de las bacterias del intestino pertenecen a los grupos de los firmicutes y los bacteroidetes, y el resto se reparte entre las actinobacterias, las proteobacterias, los verrucomicrobios y las fusobacterias. La parte de los microorganismos que existen en cualquier intestino humano, se conoce como microbioma núcleo. Asimismo, todos los hombres cuentan con una parte variable, constituida por su propia microbiota. En la composición y la





actividad de la microbiota influyen, entre otros aspectos, el tipo de nacimiento (vaginal o por cesárea), los genes, la edad y el estilo de vida. También hay que tener en cuenta la toma de medicamentos (como los antibióticos) y la alimentación, ya que la cantidad y el tipo de fibra vegetal y la cantidad de alimentos fermentados de la dieta, juegan un papel importante.

La composición de la microbiota juega un importante papel en el mantenimiento de una buena salud.

Estudios recientes confirman que la composición de la microbiota tiene un papel importante para el mantenimiento de la salud, pues que los distintos tipos de bacterias pueden tener efectos tanto protectores como dañinos. Por ejemplo, determinadas bacterias patógenas pueden provocar procesos inflamatorios locales, debilitar la barrera intestinal y aumentar la porosidad, también para el gluten.

Enfermedad celíaca y microbiota

Como sabemos, el gluten no se asimila por completo debido a la falta de peptidasas en el intestino humano y como consecuencia, los péptidos del gluten se absorben a través de la mucosa del intestino delgado. Cada vez son más los indicios que señalan que una **permeabilidad intestinal** modificada a través de una mayor porosidad de las uniones estrechas representa un factor importante en la aparición de la enfermedad

celíaca. Como consecuencia, los oligopéptidos restantes llegan con mayor facilidad a la lámina propia y pueden provocar los procesos inflamatorios típicos de la enfermedad celíaca.

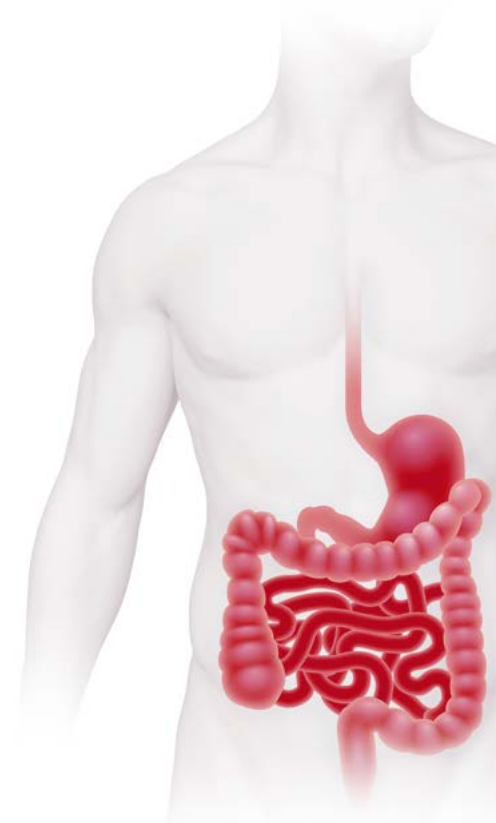
Aún no se ha determinado si la alteración de la barrera intestinal es la principal causa o la consecuencia de la enfermedad celíaca. Sin embargo, se ha podido demostrar en pacientes celíacos que la gliadina es un fuerte estímulo para la liberación de zonulina, y que esta proteína es la responsable de aumentar la permeabilidad del intestino, favoreciendo la absorción de macromoléculas a través de las uniones estrechas.

Por otro lado, hay indicios de que las **variaciones de la microbiota intestinal** pueden comportar una mayor permeabilidad del intestino, por lo que estos microorganismos podrían estar implicados en la aparición de la enfermedad celíaca y otras enfermedades alérgicas.

Los cambios en la microbiota intestinal conducen a un aumento de la permeabilidad intestinal.

No obstante, hasta la fecha existen muy pocos estudios sobre el papel de la microbiota en la patofisiología de la enfermedad celíaca. Se presume que las bacterias Gram negativas podrían estar implicadas en la pérdida de la tolerancia al gluten en los pacientes con predisposición genética. Estudios comparativos entre niños con enfermedad celíaca y grupos de control sanos han revelado que el primer grupo presentaba una cantidad reducida de lactobacilos y bifido-

bacterias. No obstante, no está claro si la microbiota modificada es causa o consecuencia de la enfermedad celíaca en los sujetos afectados. En las biopsias del duodeno se detectó que los niños sin tratamiento para la enfermedad celíaca, presentaban cepas bacterianas Gram negativas con más frecuencia que los niños tratados y los grupos de control sanos, lo que apunta a la variación de la microbiota como consecuencia de esta enfermedad en vez de como causa.





Enfermedad celíaca y probióticos

Actualmente, la única terapia existente para los pacientes celíacos es una dieta sin gluten (GFD) estricta durante toda la vida, en la cual también deben evitarse las trazas de esta proteína. Para muchos de los afectados es especialmente difícil seguir esta dieta a largo plazo, sobre todo si no va acompañada de un asesoramiento nutricional por un experto. A pesar

El uso de probióticos puede ser un enfoque prometedor para la terapia adyuvante en la enfermedad celíaca.

de las molestias y el riesgo de complicaciones y efectos secundarios (como tumores malignos o celiaquía refractaria), entre el 30 % y el 50 % de los afectados no siguen la dieta sin gluten adecuadamente. Los siguientes estudios demuestran que el **empleo de probióticos** puede representar un complemento muy prometedor cuando se sospecha que no se está llevando bien la dieta sin gluten:

De Angelis y colaboradores, estudiaron en 2006 el **preparado combinado VSL#3**, que contiene ocho cepas probióticas distintas (principalmente bifidobacterias y lactobacilos). Pudieron probar que la combinación de estas cepas probióticas y los péptidos de la gliadina, podían dividirse mucho mejor que cepas aisladas y otros productos estudiados disponibles comercialmente. Es decir, que los péptidos de la gliadina se digieren más fácilmente con la ayuda de este preparado combinado a base de probióticos.

El grupo de trabajo de De Palma (2010) consiguió reducir la secreción de interleucina 12 e interferón gamma (citocina inflamatoria) in vitro en células mononucleares de sangre periférica (PBMC*) bajo la influencia del gluten con determinadas **bifidobacterias**. Esta observación indicó que existía un efecto antiinflamatorio de las bifidobacterias estudiadas.

Lindfors y colaboradores, (2008) demostraron que la **cepa bacteriana B. lactis** puede evitar el efecto tóxico de la gliadina del trigo en cultivos de células epiteliales en una dosis de 10^6 y 10^7 UFC**/ml, pero no de 10^5 UFC/ml.

En el modelo con ratones de D'Arienzo y colaboradores (2011), un producto lácteo con la cepa **L. casei ATCC 9595** (Actimel) mejoró la función de la barrera intestinal y evitaba el paso de gliadina en la lámina propia.

* PBMC: del inglés, Peripheral Blood Mononuclear Cell
** UFC: unidades formadoras de colonias





Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC) y probióticos

Todavía no existen estudios prácticos relevantes específicos sobre la influencia de la microbiota en la patogénesis de esta nueva enfermedad. A diferencia de la enfermedad celíaca, en la SGNC se presume una reacción inmunitaria congénita, desencadenada por los componentes del gluten, pero no se modifica la mucosa intestinal ni su permeabilidad. No obstante, existen indicios de una permeabilidad intestinal mayor en pacientes con síntomas neurológicos, como esquizofrenia o autismo y sospecha de SGNC.

INFO

Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)

Con sensibilidad al gluten (Sensibilidad al Gluten No Celíaca o SGNC) o Non Celiac Gluten Sensitivity en inglés se hace referencia a una reacción al gluten, excluyendo la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. [Felber et al. 2014 (Leitlinie Zöliakie), Sapone et al. 2012, Catassi et al. 2013]

Los estudios comentados anteriormente, indicaban que determinadas cepas bacterianas ayudan a la digestión de los péptidos de la gliadina. Por consiguiente, a priori los pacientes con SGNC posiblemente también podrían beneficiarse, como en el caso de la enfermedad celíaca, del consumo de probióticos como complemento a la terapia. Para proporcionar recomendaciones concretas, se necesitarán realizar aún más estudios. Para algunas enfermedades (por ejemplo, diarrea asociada con antibióticos, Síndrome del Colón Irritable, colitis ulcerosa, pouchitis) existen estudios que prueban una eficacia clínica relevante del uso de probióticos, pero los mecanismos implicados aún son en gran parte confusos. Por el momento existen pocos estudios sobre la conexión entre la enfermedad celíaca, la microbiota y el uso de probióticos en la terapia de esta. Dado que muchos de los efectos de los microorganismos probióticos son específicos de la cepa en cuestión, no se pueden aplicar automáticamente a otras cepas los conocimientos obtenidos con una cepa bacteriana determinada. Hay que seguir investigando los mecanismos de acción implicados. Como conclusión, se recomienda el uso probatorio de los alimentos probióticos por las numerosas experiencias positivas conocidas hasta el momento y la ausencia de efectos secundarios.

INFO

Una empresa Española, también ha lanzado recientemente al mercado una leche en polvo que contiene un nuevo probiótico, denominado *Bifidobacterium longum* ES1 que aporta un mayor grado de protección a la mucosa intestinal del celíaco.

No es un tratamiento para erradicar la intolerancia del celíaco y en ningún caso debe considerarse como un sustituto de la dieta libre de gluten, pero sí va a proporcionar una mayor protección en el intestino de la persona celíaca ya que modifica favorablemente la composición de la flora intestinal reduciendo la concentración de bacterias negativas con mayor poder patogénico e inflamatorio detectadas en individuos celíacos.

INFO

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que aportan un beneficio para la salud, si se ingieren en cantidad adecuada (FAO/WHO 2002). Se trata de tipos especiales de bacterias no patógenas, sobre todo lactobacilos y bifidobacterias, que son especialmente resistentes a los ácidos y que, por lo tanto, sobreviven en gran medida al pasar por el estómago y el intestino delgado. Los probióticos se administran en forma de medicamentos, complementos alimenticios y alimentos. Como ejemplo de este último grupo, se comercializan yogures, yogures líquidos y productos mezclados con leche, además de liofilizados, muelles y alimentos para lactantes entre otros. Sin embargo, estos alimentos no pueden promocionarse con la denominación «probiótico» ni con la capacidad de tener un efecto sobre la salud siguiendo con la disposición de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables actual (Health Claims, Reglamento de la UE N.º 432/2012 de la Comisión del 16 de mayo de 2012). No obstante, esto no excluye su eficacia.

Los beneficios de las bacterias probióticas se originan en que se asientan de forma transitoria en el intestino y producen ácidos orgánicos (por ejemplo, butirato), que disminuyen el valor del pH y se mantienen a distancia las bacterias patógenas. Además, algunas bacterias probióticas también refuerzan la barrera intestinal, por ejemplo, induciendo la generación de defensas de células mucosas. Una barrera intestinal intacta garantiza que las sustancias nutritivas puedan atravesar la pared intestinal, pero las bacterias patógenas y las toxinas se mantengan a distancia.



INFO

Direcciones de Internet interesantes:

Investigación sobre la microbiota y la salud: www.gutmicrobiotaforhealth.com

Human Microbiome Project: www.hmpdacc.org

Recomendaciones para la elección y el uso de probióticos:

¡Elija correctamente!

Los efectos son específicos de cada cepa

Número de gérmenes debe ser suficientemente alto, entre 10^8 y 10^9 UFC/día

Preferiblemente productos que contengan bifidobacterias

Al inicio de la terapia: tómelos durante las comidas y evite otros productos que contengan prebióticos, como la inulina y la oligofructosa. En caso de que al mismo tiempo se presente una mala asimilación de los hidratos de carbono, también hay que evitar el consumo de lactosa y fructosa

Dosis inicial: empezar con $\frac{1}{2}$ porción

Duración del consumo:

Suministro continuo durante al menos 4-8 semanas

Cambie de preparado o producto si no nota ningún efecto considerable tras 8 semanas de administración.



REFERENCIAS

Binns N: Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Concise Monograph Series 2013.

Bischoff, SC (Hrsg.): Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009.

Bischoff SC, Köchling C: Pro- und Präbiotika. Akt Ernährungsmed 37, 287-306, 2012.

Bischoff SC, Barbara G et al.: Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterology 14: 189, 2014. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.

Blaut M: Interaktion von Ballaststoffen und Mikrobiota. Aktual Ernährungsmed 40, 43-49, 2015.

Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al.: Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013, 5, 3839-3853; doi:10.3390/nu5103839.

Catassi C, Elli L : How the diagnosis of non celiac gluten sensitivity In Vorbereitung 2015.

Charisius H, Friebe R: Bund fürs Leben. Warum Bakterien unsere Freunde sind. Carl Hanser Verlag München, 2014.

De Angelis, M, Rizzello C. G., Fassano A et al: VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue. Biochim. Biophys. Acta. 2006; 1762: 80-93.

Drago S, El Asmar R, Di Pierro M et al.: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. Scan J Gastroenterol. 2006; 41: 408-419.

Fassano A: Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. Am J Pathol. 2008; 137: 1243-1252.

FAO/WHO: Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and nutrition paper 85, 2002.

Felber J, Aust D, Baas S et al.: S2k-Leitlinie Zöliakie. 2014. URL: www.awmf.org/leitlinien.

Körner U, Schareina A: Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten in Diagnostik, Therapie und Beratung. 2. überarb. u. erw. Auflage. 2015 (in Vorbereitung).

Meddings J: The significance of the gut barrier disease. Gut. 2008; 57: 438-440.

Moraes L. F. de Sousa, Grzeskowiak L.M. et al: Intestinal Microbiota and Probiotics in Celiac Disease. Clinical Microbiology Reviews 2014; 27: 482-489.

Sapone A, Lammers KM, Casolaro V et al.: Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. BMC Medicine. 2011, 9:23 (9 March 2011).

Sapone A, Bai J, Ciacci C: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine. 2012, 10:13 (7 February 2012).

Schuppan D, Zimmer KP: Diagnostik und Therapie der Zöliakie. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110: 835-846.



Manténgase en la vanguardia de los conocimientos y avances con nuestro exclusivo portal informativo

- Para especialistas en medicina y nutrición
- Toda la información reunida en un único sitio Web
- Un completo resumen de las directrices del diagnóstico y los conocimientos fundamentales
- Herramientas para ofrecer un asesoramiento eficaz
- Información sobre estudios actuales en la Clinical Library
- Información sobre fechas de congresos y seminarios especializados
- Información detallada sobre productos

Dr. Schär: somos sus personas de contacto para hablar de celiaquía y Gluten Sensitivity

- Centro de competencias internacional
- Conocimientos y experiencia profesional en investigación y desarrollo
- 30 años de experiencia como pioneros del sector
- Asesoramiento y oferta de servicios
- Un surtido de 350 productos sin gluten



www.drschaer-institute.com

Dr. Schär España S.L.U.

Polígono Industrial La Ciruela Avda. de Repol, parcela nº2 E - 50630 Alagón – Zaragoza, professional@drschaer.com

¡Novedades!



Reservar, disfrutar y relajarse.

Schär Glutenfree Holidays es el nuevo **portal de viajes de Schär**, en el que sus pacientes celíacos pueden reservar sus próximas vacaciones en un santiamén – **¡seguro y sin gluten!** El portal de viajes presenta una **atractiva selección de destinos vacacionales en Italia**, donde se puede escoger el destino preferido. Poco a poco iremos ampliando nuestra oferta para ofrecer más sitios populares. Colaborando con importantes expertos en materia de alimentación sin gluten y años de experiencia en la

planificación de vacaciones de ensueño: **Schär hace causa común con un operador turístico acreditado** y en Schär Glutenfree Holidays ofrece atractivos alojamientos vacacionales, en los que sus pacientes podrán disfrutar de unas **vacaciones sin gluten en absoluta seguridad**. Playa y sol, vacaciones de esquí o escapada urbana: **¡Sus pacientes seguramente le agradecerán su sugerencia de visitar nuestro nuevo portal de viajes!** ¡El equipo de Schär Glutenfree Holidays ya desea buen viaje!

Congreso SED 2015



Los días 13, 14 y 15 de junio tuvo lugar la Semana de Enfermedades Digestivas en Sevilla, donde acudieron numerosos gastroenterólogos y demás profesionales de la salud. Dr Schär participó en el evento con un stand informativo en la zona de exposición y patrocinando el simposio satélite sobre los trastornos relacionados con el gluten bajo el título «Enfermedad Celíaca y otras intolerancias ali-

mentarias: ¿lo tenemos todo claro?» Tuvimos el honor de contar con el Dr Federico Argüelles Arias en el papel de moderador y la charla constó de tres partes. En la primera, el Dr Luis Rodrigo Saez, habló sobre las Manifestaciones atípicas de la Enfermedad celíaca; en la segunda, la Dra Mariángeles Pérez Aisa comunicó sobre «Restricciones dietéticas en los trastornos digestivos, ¿son útiles?» y por último el Dr Angel Alvarez aclaró «¿Cómo diagnosticamos las intolerancias alimentarias? ¿Sirven los tests de intolerancia?» Así pues, fueron una jornadas muy completas, llenas de información muy interesante y actual.



Dr Schär

EDITOR

Dr. Schär Professionals

Dr. Schär AG/SPA, Winkelau 9, I - 39014 Burgstall / Postal

Teléfono +39 0473 293 300, Fax +39 0473 293 338, professional@drschaer.com

www.drschaer-institute.com

Textos: zweiblick, Dr. Schär Professionals

Traducción: NTL Traduzioni