
Sensibilidad al gluten no celíaca: revisión bibliográfica

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor: José Manuel Sebastián Rausell
Directora: Esther Cristià Civit

Fecha: 25/01/2021

Primer semestre CURSO 2020/21



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Índice

Resumen	4
Abstract	4
1. Introducción	5
▪ Prevalencia	5
▪ Manifestación clínica	6
▪ Diagnóstico	6
▪ Tratamiento.....	6
▪ Justificación	7
2. Objetivos	7
▪ Preguntas investigables.....	7
3. Metodología	8
▪ Búsqueda bibliográfica.....	8
▪ Selección de estudios	8
▪ Lectura crítica	8
Identificación.....	9
Selección.....	9
Elección	9
Inclusión	9
4. Resultados	9
▪ Información general sobre SGNC	10
▪ SGNC en pediatría	14
▪ Fisiopatología de la SGNC.....	15
▪ Manifestaciones clínicas en la SGNC	16
▪ Criterio diagnóstico en la SGNC	19
▪ Relación de la SGNC con el SII y otros síndromes.	22
▪ Efecto de la dieta sin gluten.....	23
▪ Dieta FODMAP y otros componentes del trigo.....	27
▪ Tratamientos alternativos en la SGNC.....	29
5. Discusión	32
▪ Manifestaciones clínicas características en la SGNC	33
▪ Criterio diagnóstico en la SGNC	35
▪ Efectos de la dieta sin gluten.....	40
▪ Dieta FODMAP y otros componentes del trigo.....	44

▪ Fortalezas	46
▪ Limitaciones.....	46
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	47
7. Conclusiones.....	49
8. Bibliografía.....	50
9. Conflicto de interés.....	56
10. Listado de abreviaturas.....	56

Resumen

En los últimos años, un nuevo síndrome llamado sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) ha ganado interés y amplia visibilidad tanto entre la comunidad científica como en la población general.

La SGNC está incluida en los trastornos asociados al gluten y se caracteriza por síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con la ingestión de alimentos que contienen gluten, en sujetos sin enfermedad celíaca, ni alergia al trigo.

Hasta la fecha, continúan existiendo muchas cuestiones sin resolver en cuanto a manifestaciones clínicas, diagnóstico o tratamiento de este síndrome. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue recoger información relevante para esclarecer algunas controversias existentes sobre este tema.

La búsqueda bibliográfica consistió en consultar durante noviembre de 2020 las bases de datos PubMed y CINAHL Complete, utilizando el término: "Non-celiac gluten sensitivity". Finalmente se incluyeron 62 estudios (46 revisiones y 16 ensayos clínicos).

La SGNC continúa siendo un diagnóstico de exclusión frente a la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. No existen biomarcadores específicos fiables o anomalías histológicas que puedan confirmar el diagnóstico y la única forma de diagnosticar a estos pacientes es mediante la respuesta autoinformada a una dieta sin gluten o mediante la realización de una prueba de provocación gluten-placebo a doble ciego.

Una dieta sin gluten es el tratamiento más eficaz para los pacientes con SGNC. Se debe evitar el autodiagnóstico y se recomienda seguir esta dieta bajo supervisión profesional para disminuir el riesgo de sufrir deficiencias nutricionales.

Palabras clave

Revisión, sensibilidad al gluten no celíaca, sensibilidad al trigo no celíaca, intolerancia al gluten, dieta sin gluten.

Abstract

In recent years, a new syndrome called non-celiac gluten sensitivity (NCGS) has gained interest and wide visibility both in the scientific community and the general population.

NCGS is included in gluten-related disorders and is characterized by intestinal and extra-intestinal symptoms related to the intake of foods containing gluten, in subjects without celiac disease or wheat allergy.

To date, many unresolved questions remain regarding the clinical manifestations, diagnosis, or treatment of this syndrome. The aim of this bibliographic review was to collect relevant information to clarify controversies on this topic.

The bibliographic search consisted of consulting the PubMed and CINAHL Complete databases during November 2020, using the term: “Non-celiac gluten sensitivity”. Finally 62 studies (46 reviews and 16 clinical trials) were included.

NCGS remains an exclusion diagnosis for celiac disease and wheat allergy. There are no specific reliable biomarkers or histological abnormalities that can confirm the diagnosis, and the only way to diagnose these patients is by the self-reported response to a gluten-free diet or by performing a double-blind gluten-placebo provocation test.

A gluten-free diet is the most effective treatment for patients with NCGS. Self-diagnosis should be avoided and it is recommended to follow this diet under professional supervision to reduce the risk of nutritional deficiencies.

Key words

Review, non-celiac gluten sensitivity, non-celiac wheat sensitivity, gluten intolerance, gluten free diet.

1. Introducción

En los últimos años, incluido dentro de los trastornos relacionados con el gluten, un nuevo síndrome definido por un grupo de expertos como “Sensibilidad al Gluten No Celíaca” (SGNC) ha ganado interés y amplia visibilidad tanto entre la comunidad científica como en la población general.^{1,2}

La sensibilidad al gluten no celíaca es un síndrome caracterizado por síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con la ingestión de alimentos que contienen gluten, en sujetos que no padecen enfermedad celíaca, ni alergia al trigo.³⁻¹²

La sensibilidad al gluten no celíaca se describió por primera vez a principios de la década de 1980,^{3-5,13} pero durante los últimos años el número de pacientes diagnosticados de SGNC y las publicaciones sobre este tema han aumentado considerablemente.³ Sin embargo, todavía no está claro cómo diagnosticar y manejar este trastorno, y los mecanismos fisiopatológicos no han sido aun bien determinados.³

▪ Prevalencia

Hasta la fecha, la prevalencia de la sensibilidad al gluten no celíaca no ha podido ser claramente establecida.^{4,7,9,12-14} La evidencia existente sugiere que la SGNC es más común que la enfermedad celíaca, afectando esta última a alrededor del 1% de la población general.^{1,3,6,9,13,15} Algunos autores informan de que el síndrome de SGNC puede llegar a afectar del 6 al 10% de población.^{2,7,11-14}

Dado que todavía no existen biomarcadores validados para el diagnóstico de la sensibilidad al gluten no celíaca, el protocolo de diagnóstico sigue siendo problemático y no apto para grandes estudios epidemiológicos destinados a establecer la prevalencia de esta enfermedad.^{3,9,12,13}

▪ **Manifestación clínica**

La presentación clínica de la SGNC puede ser multisistémica y se han descrito una amplia variedad de signos y síntomas asociados a esta condición, muchos de ellos comunes a los síntomas relacionados con el síndrome de colon irritable o con la enfermedad celíaca, lo cual dificulta el poder establecer un diagnóstico diferencial entre estas patologías.^{2-7,9,10,13-15}

▪ **Diagnóstico**

El diagnóstico de SGNC debe considerarse en pacientes con molestias intestinales y/o extraintestinales persistentes, que habitualmente informan de un empeoramiento de los síntomas después de ingerir alimentos ricos en gluten y que muestran un resultado normal de los marcadores serológicos de enfermedad celíaca y alergia al trigo.^{3,5,7,9,13,14}

Debido a la ausencia de biomarcadores específicos o anormalidades histológicas que puedan confirmar la existencia de la SGNC,^{1,8,9,14} el diagnóstico de este síndrome se basa principalmente en un criterio de exclusión en relación a la enfermedad celíaca y a la alergia al trigo.^{5,9,13,14} Por este motivo, existe una necesidad creciente de estandarizar un procedimiento que conduzca a la confirmación de la sospecha de este síndrome que no consista únicamente en realizar un diagnóstico de exclusión.^{3,14}

Idealmente deberíamos tener un diagnóstico claro antes de iniciar el tratamiento, sin embargo, esa certeza no siempre es posible.^{3,14} De hecho en la actualidad existe una parte de la población que, por elección personal basada en un autodiagnóstico, decide seguir una dieta libre de gluten sin ninguna prueba clínica formal o recomendación médica de manejo.^{1,2,11,13,14}

Un método que se ha propuesto como la mejor alternativa para poder diagnosticar a estos pacientes no celíacos o sin alergia al trigo, es valorar la respuesta a una dieta sin gluten, así como realizar una prueba a doble ciego en un estudio cruzado de exposición al gluten y a placebo.^{1,8,9,14}

De todas formas, para tener una comprensión completa de la SGNC es fundamental disponer de mejores herramientas de diagnóstico. La identificación y validación de biomarcadores será fundamental para obtener información sobre la patogénesis, conocer el desencadenante o los desencadenantes y, en última instancia, establecer la magnitud de esta afección clínica.^{1,2,3,11,13,14}

En definitiva, es necesario establecer unos criterios de diagnóstico específicos para poder optimizar la atención clínica, evitar el autodiagnóstico y hacer avanzar el conocimiento científico sobre este síndrome.^{3,14}

▪ **Tratamiento**

Se considera que la ingesta de gluten es el desencadenante del trastorno, por lo que una dieta sin gluten es, hoy en día, el principal y único método de tratamiento eficaz.⁴⁻⁶ Incluso se ha observado que algunos individuos pueden beneficiarse de consumir una dieta sin gluten de forma transitoria.⁶

A pesar de conocer esta información, quedan muchas preguntas sin respuesta y es necesario verificar si la eliminación del gluten en la dieta, por sí sola, es suficiente para el control de los síntomas o si la superposición con otros componentes del trigo puede estar influyendo en este síndrome.^{2,5,7,13,14}

▪ **Justificación**

Considerando que hasta la fecha en la literatura científica continúan existiendo muchas lagunas en todo lo que concierne al síndrome de sensibilidad al gluten no celíaca, el objetivo de realizar esta revisión bibliográfica es recoger la información existente más relevante para poder esclarecer cuales son los signos y síntomas característicos de esta patología, si se han definido unos criterios diagnósticos específicos y el efecto terapéutico de aplicar ciertas restricciones de alimentos en la dieta.

2. Objetivos

- Concretar cuáles son los signos y síntomas característicos que se asocian con mayor frecuencia al síndrome de sensibilidad al gluten no celíaca.
- Conocer si se han establecido unos criterios diagnósticos claros que puedan ayudar a identificar a los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca y poder realizar un diagnóstico diferencial respecto a otros trastornos relacionados con intolerancias al gluten como la enfermedad celíaca o la alergia al trigo.
- Averiguar si el consumo de una dieta sin gluten mejora las manifestaciones clínicas que presentan los sujetos que padecen sensibilidad al gluten no celíaca.
- Investigar si otros componentes del trigo, además del gluten, pueden estar influyendo en este síndrome.

▪ **Preguntas investigables**

- ¿Los sujetos con sensibilidad al gluten no celíaca presentan unas manifestaciones clínicas características, en comparación con sujetos con otras patologías digestivas, y han sido establecidos unos criterios diagnósticos determinados que ayuden a identificar a estos pacientes?
- ¿En sujetos con sensibilidad al gluten no celíaca aplicar una dieta sin gluten durante un plazo de tiempo determinado, en comparación con el consumo de una dieta sin restricciones, mejora los síntomas asociados a este trastorno?
- ¿En sujetos con sensibilidad al gluten no celíaca aplicar una dieta sin gluten durante un plazo de tiempo determinado, en comparación con el consumo de una dieta con restricción en otros componentes del trigo, produce cambios en los síntomas asociados a este trastorno?

3. Metodología

Esta revisión bibliográfica se ha realizado siguiendo la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (www.prisma-statement.org).^{16,17}

▪ **Búsqueda bibliográfica**

La estrategia de búsqueda consistió en consultar durante el mes de noviembre de 2020 las bases de datos: PubMed y CINAHL Complete, utilizando los términos: “*Non-celiac gluten sensitivity*” en la estructura citada. Se aplicaron los filtros de selección de tipo de artículo “*Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review*”, fecha de publicación “*in the last 5 years*”, especie “*Humans*”, idioma “*English and Spanish*”, cuando el buscador de la base de datos lo permitió.

El resultado de dicha búsqueda dio un resultado de 72 artículos, 57 correspondieron a la base de datos Pubmed y 15 se encontraron en CINAHL Complete.

▪ **Selección de estudios**

Se eliminaron los artículos repetidos en las diferentes bases de datos, descartando un total de 4 registros, por lo que después del cribado se obtuvieron 68 publicaciones.

Por título y resumen se escogieron solo los trabajos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: estudios en lengua española o inglesa, publicados en los últimos 5 años, que contuvieran resumen y desarrollados en humanos. Por este motivo, se seleccionaron 66 trabajos y se eliminaron 2, uno por estar en ruso y otro por tratarse de un estudio hecho en animales.

Para extraer la información de los estudios seleccionados como relevantes, se emplearon los manuscritos completos, obteniéndolos directamente de la base de datos o solicitándolos al Servicio de Obtención de Documentos del Hospital Universitario Son Espases.

Una vez obtenidos los textos completos se realizó una lectura crítica de los mismos y se procedió a extraer la información destacada, con la cual se ha elaborado una tabla de extracción de datos.

Tras la lectura de los manuscritos a texto completo se han mantenido los artículos cuyo contenido estaba relacionado con las manifestaciones clínicas, con los criterios o el protocolo diagnóstico y/o con los efectos de una dieta libre de gluten en población que sufre de síndrome de sensibilidad al gluten no celíaca, y se han excluido todos aquellos artículos no relacionados con el tema concreto de la búsqueda o que contuvieran información poco relevante para el estudio planteado. En esta última fase se han elegido 62 artículos y se han excluido 4 artículos.

▪ **Lectura crítica**

Para realizar la lectura crítica se ha utilizado el Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español - CASPE (*Critical Appraisal Skills Programme Español*).¹⁸

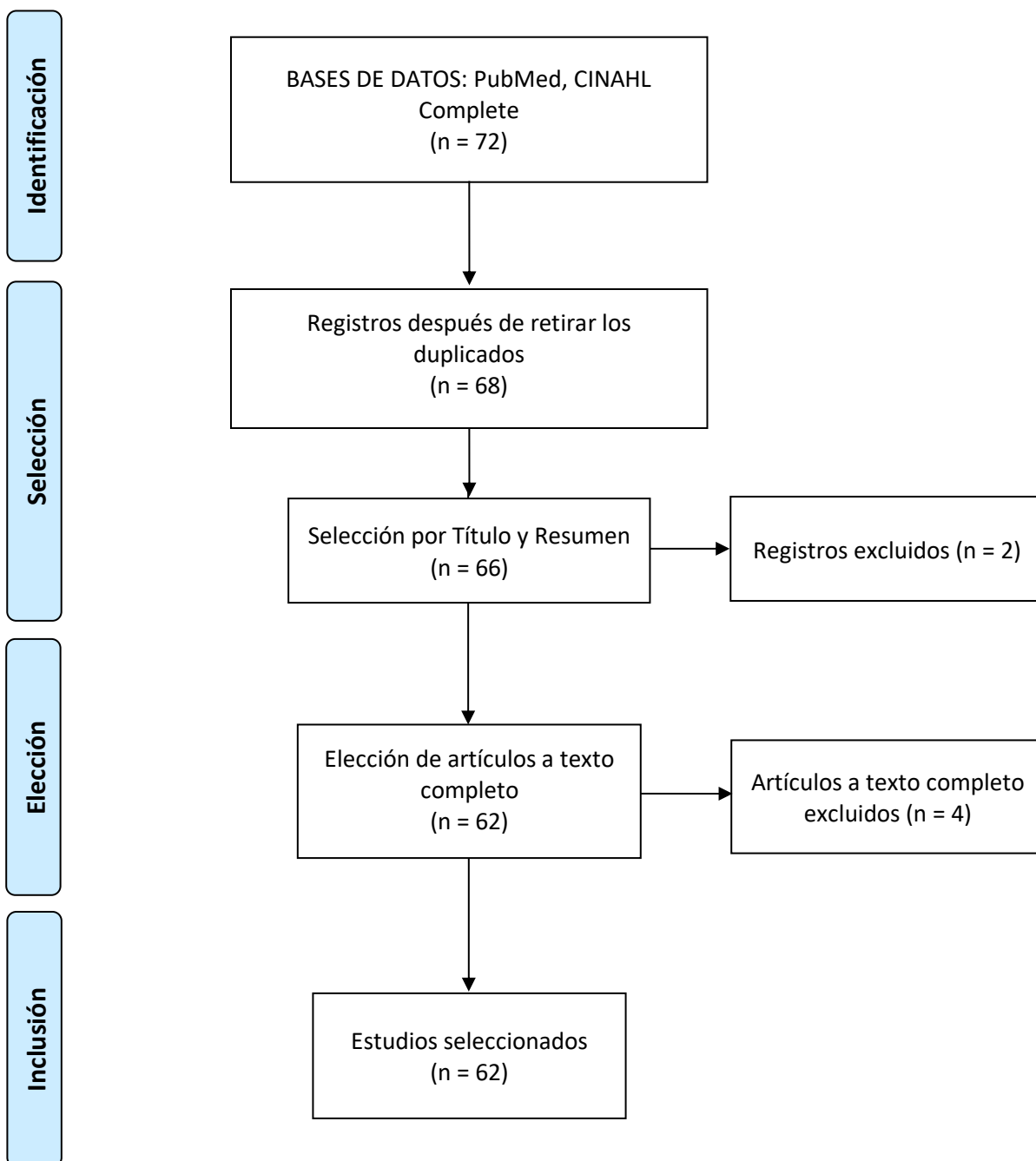


Diagrama de flujo para selección de los artículos, según la Declaración PRISMA.

4. Resultados

Finalmente, de la búsqueda bibliográfica, tras eliminar artículos repetidos y la lectura de los manuscritos a texto completo, se han seleccionado un total de 62 estudios. De estos trabajos hay 46 revisiones y 16 ensayos clínicos. A continuación, se presenta a modo de resumen la información más relevante extraída de la lectura de dichas publicaciones.

▪ Información general sobre SGNC

Jiménez et al. (2016) publicaron un artículo sobre enfermedad celiaca (EC) y las nuevas patologías relacionadas con el gluten. En su trabajo cuentan que la incidencia de la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) se desconoce. Se estima que afecta en torno a un 0,5-6% de la población adulta y no se dispone de datos fiables en niños. Citan que lo más relevante para establecer el diagnóstico es que los síntomas mejoren con una dieta sin gluten (DSG) y empeoren al reintroducirlo, y que existen otras sustancias que pueden ser las responsables de provocar los síntomas como son los FODMAP (*Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols*), la fructosa, la lactosa, la histamina, etc. Actualmente, el único tratamiento consiste en una dieta estricta sin gluten que, en ocasiones, en la SGNC, puede ser preciso mantenerla solo de forma transitoria. Los cambios en la alimentación de estos pacientes pueden asociarse con desequilibrios nutricionales.⁶

Caio et al. (2016) desarrollaron un estudio enfocado a la revisión del conocimiento sobre la fisiopatología. En su trabajo se considera que la SGNC representa una condición heterogénea con diferentes subgrupos potencialmente caracterizados por diferentes patogénesis, historia y manifestaciones clínicas. Todavía no se han aclarado muchas preguntas sobre los posibles mecanismos patogénicos y, además, una posible superposición con el síndrome del intestino irritable (SII) y otras enfermedades funcionales, sumado a la falta de biomarcadores, complica la comprensión de este trastorno. Por tanto, los autores remarcan que existe la necesidad de establecer unos criterios diagnósticos estrictos para la SGNC. En su publicación también se describe la epidemiología y se comenta que, hasta el momento, se desconoce la prevalencia de la SGNC en la población general, en gran parte porque los pacientes a menudo se auto-diagnostican y se someten a una dieta sin gluten sin consulta médica. En este artículo también se indica que la prevalencia varía entre el 0,5% y el 6%, pero este dato se basa en estudios heterogéneos y definiciones inconsistentes de la enfermedad.¹⁹ Como información interesante a añadir, en este trabajo se muestra una tabla con la nueva clasificación de los trastornos relacionados con el gluten (Figura 1).¹⁹

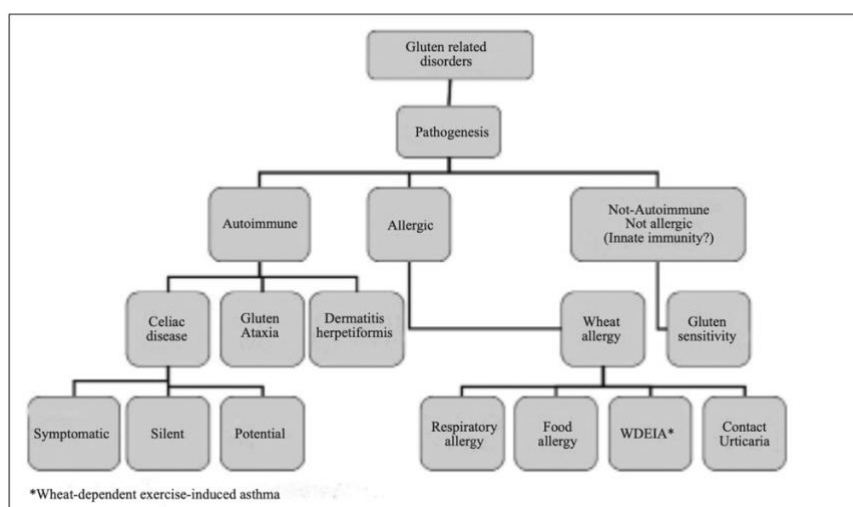


Figura 1. Clasificación trastornos relacionados con el gluten ¹⁹

En el artículo de Mitsinikos et al. (2016), se describen cuestiones como la sintomatología, los hallazgos físicos, los datos de laboratorio, las características diagnósticas y el tratamiento de la EC, la SGNC y la alergia al trigo (AT). Según este trabajo, la fisiopatología de la SGNC no está clara, pero engloba algún grado de alteración morfológica, inmunológica, o funcional que mejora con la eliminación del gluten. La SGNC no suele presentar hallazgos significativos en la exploración física salvo dolor abdominal difuso y dolor muscular o articular, aunque sí se puede encontrar anemia por falta de hierro. Algunos pacientes con SGNC muestran niveles anticuerpos de anti gliadina AGA IgG (50%) y HLA-DQ2 (30%) positivos, pero no existe un criterio que confirme el diagnóstico. De hecho, se trata de un diagnóstico de exclusión frente a la EC y la AT. Aunque los datos son limitados, la eliminación del gluten parece ser la principal terapia para mejorar los síntomas.²⁰

Ortiz et al. (2017) publicaron un artículo de revisión en castellano con el objetivo de comparar los principales aspectos de epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la EC, la SGNC y la AT. Las autoras ofrecen una síntesis en formato tabla sobre la comparación realizada entre estas 3 condiciones (Figura 2).⁷

	Enfermedad celíaca	Sensibilidad no celíaca al gluten	Alergia al trigo
Prevalencia	0,5-1% de la población Se ha duplicado en los últimos 20 años	Aun no hay datos de prevalencia poblacional 20-40% de pacientes con síndrome de intestino irritable	0,5-9% en niños
Patogenia	Autoinmune Inmunidad adquirida Estado inflamatorio intestinal y sistémico	Respuesta inmune innata	Hipersensibilidad (especialmente tipo 1)
Síntomas digestivos predominantes	Dolor abdominal Constipación o diarrea crónica/intermitente Distensión abdominal Vómitos	Dolor abdominal Diarrea crónica Distensión abdominal	Vómitos, diarrea inmediatamente luego de la ingesta
Síntomas extradigestivos	Anemia ferropriiva refractaria a la suplementación con hierro Fatiga Dermatitis herpetiforme Pérdida de peso Úlceras aftoides Talla baja Retraso puberal Infertilidad Abortos espontáneos a repetición Elevación de transaminasas Cefaleas Ataxia cereberal Epilepsia idiopática Neuropatía periférica	Fatiga Eczema Cefalea Visión borrosa Depresión Anemia Parestesias en extremidades Dolor articular	Anafilaxia del ejercicio dependiente del trigo Dermatitis atópica Urticaria Asma y rinitis
Marcadores serológicos	Depresión, ansiedad IgA anti-TTG IgA anti- Endomisio IgG anti- DGP	Anticuerpos anti-gliadina (AGA)	IgE específica paratrigo Prick test para trigo
Biopsia duodenal	Necesario para confirmación* Puede evidenciar atrofia vellositaria	Necesaria para excluir EC	No es necesario
*ESPGHAN sugiere que la biopsia para diagnóstico no es necesaria en caso de paciente sintomático, con títulos de anti-TG2 > 10 veces el límite superior normal, anticuerpos anti-EMA positivos y HLA DQ2/DQB positivos.			
	Enfermedad celíaca	Sensibilidad no celíaca al gluten	Alergia al trigo
Tratamiento	Dieta libre de gluten (trigo, centeno y cebada)	Dieta libre de gluten (trigo, centeno y cebada)	Evitar contacto con trigo
Nivel de adherencia necesario	Dieta estricta de exclusión	Se aceptan transgresiones según tolerancia del paciente	Evitar de forma absoluta la exposición por piel, respiratorio e ingesta
Tiempo de tratamiento	De por vida	Aún no totalmente establecido Se recomienda contraprueba anual	En niños se hace contraprueba cada 6-12 meses En adultos es de por vida
Complicaciones sin tratamiento	Autoinmunidad, déficit nutricionales, cáncer	No descritas	Reacción anafiláctica

Figura 2. Comparación enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten, alergia al trigo ⁷

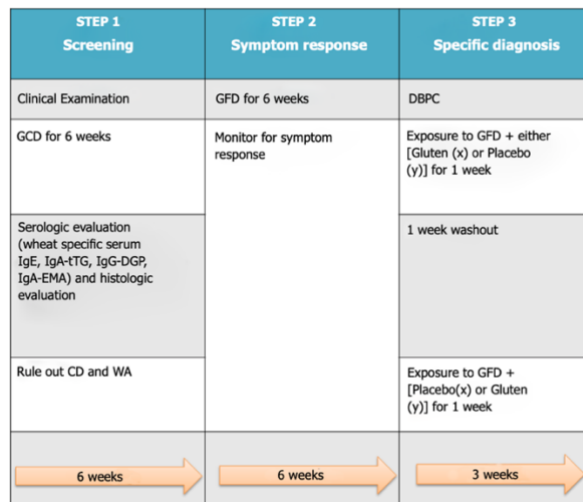
El grupo de Igbinedion, en 2017, realizó una revisión sobre algunos aspectos importantes, como son la epidemiología, la patogénesis, la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento, para una mejor comprensión del trastorno de SGNC. A destacar, en su trabajo los autores presentan una tabla

resumen mostrando una comparativa entre los trastornos relacionados con el gluten, además de una clara propuesta de protocolo diagnóstico de SGNC (Figuras 3 y 4). Por otro lado, también plantean diversas opciones terapéuticas aparte de la habitualmente recomendada DSG. Entre las diferentes posibilidades de manejo están el uso de probióticos, de la enzima *Aspergillus niger* prolyl endoproteasa, de especies antiguas de trigo diploide, de la estimulación del nervio vago y de antagonistas del factor de liberación de corticotropina.¹³

	NCGS	CD	IBS	WA
Colonic manifestations	Diarrhea Abdominal pain Bloating Constipation Nausea Vomiting	Diarrhea Abdominal pain Bloating Constipation Nausea Vomiting	Diarrhea Abdominal pain Bloating Constipation Mucous Discharge Dyspepsia Early satiety	Diarrhea Abdominal pain Bloating Constipation Nausea Vomiting
Extra-colonic manifestations	Headache Migraine Foggy mind Fatigue Eczema like rash Myositis Numbness Psychological changes	Anemia Osteoporosis Neurological disturbances Pubertal delay Dermatitis herpetiformis Foggy mind Lymphoma	Major depression Anxiety Somatoform disorder Fibromyalgia Temporomandibular disorder Dyspareunia	Hives Angioedema Asthma Cough Post Nasal Drip Eczema
Symptom Onset	Hours to Days	Hours to months	Unclear relation to gluten ingestion	Minutes to Hours
Cytomorphology	Small bowel intraepithelial lymphocytosis (Marsh 0-1)	Villous atrophy with crypt hyperplasia	Normal	Normal
Biomarkers	IgG-AGA Zonulin LBP sCD14	IL-17(A) TCR-γδ IELs IgA tTG IgA EMA CD3 + IELs Zonulin	TNF-α IL-6 IL-8	IgE antibodies to wheat protein
Immunophenotype	HLA-DQ2 and DQ8 genotypes in 50% patients	HLA-DQ2 and DQ8 genotypes in 80% patients	Increase in: B cells expressing IgG or co-stimulatory molecules CD80 or CD86 T cells expressing b7 + HLADR+ and CD69+	Transforming growth factor-β (TGFβ) mutations have been associated with higher rates of allergic disease
Diagnosis	See figure 2	Serologic testing followed by small bowel biopsy	Rome III diagnostic criteria	Skin prick test Presence of serum IGE antibodies to wheat protein
Management	GFD Probiotics AN-PEP	GFD	Symptomatic treatment and elimination of stressors	GFD Subcutaneous epinephrine for any acute episodes
ICD codes	K90.41	K90.0	K58	K52.29

⁴ out of 5 of the following: Typical symptoms of CD, Serum CD IgA class auto antibodies at high titer, HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 genotypes, Celiac enteropathy found on small bowel biopsy, Response to a GFD(14).

Figura 3. Comparativa entre los trastornos relacionados con el gluten ¹³



GCD: Gluten containing diet; GFD: Gluten free diet; CD: Celiac disease.

Figura 4. Propuesta de protocolo diagnóstico SGNC ¹³

Casella et al., en 2018, publicaron una revisión recopilando información relevante sobre diferentes aspectos relacionados con el síndrome de SGNC. A modo de resumen se exponen sus conclusiones. La mayoría de los estudios analizados coinciden en que la SGNC solo debería diagnosticarse tras excluir la EC y la alergia al trigo, y por el momento, no se dispone de un marcador serológico fiable. Aunque existen avances, los mecanismos que causan los síntomas después de la ingestión de gluten son en gran parte desconocidos. La prevalencia estimada de la SGNC, en la actualidad, varía entre 0,6 y 6%. Existe superposición entre el síndrome del SII y el SGNC por la similitud de los síntomas gastrointestinales. Las características histológicas de la SGNC van desde la histología normal hasta un ligero aumento en el número de linfocitos T en el epitelio superficial de las vellosidades, aunque todavía están bajo investigación. La respuesta positiva a la DSG durante un período limitado, seguida de la reaparición de los síntomas después de la provocación con gluten parece ser el mejor enfoque para confirmar el diagnóstico y los criterios de los expertos de Salerno pueden ayudar a diagnosticar SGNC con precisión, en particular con fines de investigación, pero tienen una aplicabilidad limitada en la práctica clínica.²¹

En 2019, Tanveer M. y Ahmed A. publicaron una revisión sistemática sobre la SGNC con el objetivo de recopilar la evidencia disponible hasta la fecha sobre el criterio diagnóstico de exclusión, las manifestaciones patológicas de la enfermedad, los obstáculos a los que se enfrentan los pacientes que siguen una DSG y las dificultades que afrontan los profesionales de la salud en el tratamiento de estos pacientes. En su artículo se exponen 3 tablas resumen sobre algunos aspectos relevantes relacionados con este trastorno (síntomas de la SGNC, características de los desórdenes asociados al gluten y criterio diagnóstico para los desórdenes asociados al trigo) (Figuras 5, 6 y 7). Los autores concluyen su trabajo afirmando que es necesario regular el procesamiento y la producción de productos sin gluten en el mercado, ya que dichos productos alivian los síntomas asociados a la intolerancia al gluten, pero muchos contienen valores nutricionales desequilibrados pudiendo ser una de las principales causas de obesidad.⁵

Intestinal	General	Behavioural	Hematological
Pain in abdominal region after ingestion of gluten associated products	Headache, joint pains	Lack of attention	Anemia because gluten causes damage to areas of intestine from where iron, folate and vitamin B12 is absorbed
Diarrhea and loss of body mass	Involuntary muscular contractions	Depression	
Fiatulence, bloating	Hands and feet going numb	Ataxia	
Nausea	Chronic fatigue	Hyperactivity	

Figura 5. Síntomas SGNC ⁵

Characteristics	NCGS	Celiac disease	Wheat allergy
Morbidity	Not know	1%	1%
Genetic background	HLA-DQ2 & HLA-DQ8 positive in 50% cases	HLA-DQ2 & HLA-DQ8 positive in 95% cases	Atopy in 100% of cases
Pathogenesis	Not known, possibly a disturbance in underlying primary immune response initiated to gluten ingestion	Acquired gluten dependent immune response disturbance in combination with HLA-DQ2 or HLA-DQ8	sigE mediated immune response, high Th2 response upon wheat ingestion
Serum antibodies	In 50% of cases; Anti gliadin antibodies of IgG class	Endomysium antibodies, tissue transglutaminase, deaminated gliadin peptide, and anti gliadin antibodies of IgA class with lesser frequency of IgG class	sigE antibodies against wheat and gliadin
Duodenal mucosa histological features	Marsh 0 and 1	Marsh I to IV with predominantly higher frequency of Marsh III i IV	Marsh 0, I and II
Duodenal villi atrophy	Absent	Present	Might or might not be present
Symptoms	Extra intestinal and intestinal	Extra intestinal and intestinal	Extra intestinal and intestinal
Mortality	Not known	Raised	Raised
Required gluten-free diet time period	Not known	Lifelong	A duration of 6 years on average with lifelong abstinence to avoid anaphylaxis

Figura 6. Características de los desórdenes asociados al gluten ⁵

Diagnostic criteria	Celiac disease	Wheat allergy	Gluten intolerance
Clinical presentation	Upon wheat ingestion, gastrointestinal symptoms are experienced which resolve upon exclusion of gluten from diet	Upon wheat ingestion, gastrointestinal symptoms are experienced which resolve upon exclusion of gluten from diet	Upon wheat ingestion, gastrointestinal symptoms are experienced which resolve upon exclusion of gluten from diet
Antibodies against Tissue transaminase	+	-	-
Antibodies against gliadins	+	-	In half of the cases it comes out +
Antibodies against endomysium	+	-	-
Antibodies against deaminated peptide from gliadins	+	-	-
Duodenal histological tests (Classification of Marsh Oberhuber)	+(1-3)	+	(0-1)
DQ2-DQ8 HLA Haplotypes	+	-	-/+
IgE antibodies	-	+	-

Figura 7. Criterio diagnóstico para los desórdenes asociados al gluten ⁵

Ashtari et al. (2019), realizaron una revisión sistemática sobre la prevalencia de los trastornos relacionados con el gluten en la región de Asia y el Pacífico. El resultado fue que se encontraron pocos estudios sobre SGNC en esas zonas. Según los autores, las dos principales razones por las que hay poca información sobre la prevalencia de SGNC en la región de Asia y Pacífico son porque no existe un biomarcador específico para este síndrome dificultando el diagnóstico, y porque muchas personas se autodiagnostican y comienzan una DSG sin consejo médico.²²

Gadelha de Mattos et al., en 2019, hicieron un estudio con el objetivo de estimar y describir la prevalencia de los síntomas intestinales y extraintestinales que afectan a la población brasileña con SGNC autoinformada. Para ello utilizaron una versión validada y traducida al portugués brasileño de un cuestionario para SGNC. La mayoría de los encuestados fueron mujeres (92,3%) y los principales síntomas intestinales fueron hinchazón y dolor abdominal. Los síntomas extraintestinales más frecuentes fueron falta de bienestar, cansancio y depresión. Estos resultados no difieren mucho de los encontrados en estudios similares realizados en otros países. Los autores concluyeron el estudio comentando que los pacientes que padecen SGNC son probablemente un grupo heterogéneo, compuesto por varios subgrupos, cada uno de los cuales se caracteriza por una patogenia, una historia y curso clínico diferentes. En lo único que coinciden estos pacientes es en la aparición de una amplia variedad de signos y síntomas adversos después de la ingestión de gluten.²³

▪ **SGNC en pediatría**

Francavilla et al. (2018) efectuaron el primer estudio pediátrico utilizando la prueba de gluten a doble ciego placebo-control (DCPC) con un diseño cruzado, con el objetivo de evaluar la prevalencia de SGNC en niños con síntomas gastrointestinales funcionales crónicos asociados con la ingestión de gluten. En su resultado se demostró la existencia de SGNC en la infancia, aunque es menos común en comparación con los adultos. Se refuerza la necesidad de utilizar esta prueba de DCPC para completar el diagnóstico de SGNC, ya que en más del 60% de los casos autoinformados se podría descartar la existencia de una verdadera SGNC.²⁴

En el artículo de revisión publicado por Llanos-Chea A. y Fasano A. en 2018, los autores afirmaron que la incidencia de la SGNC está aumentado, particularmente en niños. El consumo de ciertos alimentos, en particular el gluten, se asocia frecuentemente con el desarrollo y la persistencia de trastornos funcionales gastrointestinales y de dolor abdominal tanto en adultos, como en niños. Sin embargo, esta asociación no está bien definida. No se sabe si el gluten realmente causa los síntomas en los pacientes con SGNC. Tampoco se conocen unos biomarcadores validados para el diagnóstico de este síndrome y la evidencia no es concluyente en lo que respecta a las SGNC en pediatría. Lo que sí se sabe es que la SGNC y el SII son condiciones diferentes con características superpuestas y que hasta el momento la SGNC es un diagnóstico de exclusión. También se ha visto que los pacientes con SGNC tienen una microbiota alterada y un mayor riesgo de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Además, su inmunidad adaptativa es normal.²⁵

▪ Fisiopatología de la SGNC

Escudero-Hernández et al., en 2016, realizaron un artículo de revisión sobre la patogenia inmunogenética de la EC y la SGNC. Según los autores, se cree que la SGNC surge de una respuesta inmune innata al gluten de la dieta no acoplada a una respuesta inmune adaptativa secundaria. Una mejor comprensión de los mecanismos que influyen en el desarrollo de los trastornos relacionados con el gluten junto con el desarrollo de pruebas de cumplimiento de la DSG y nuevos tratamientos complementarios podría tener un impacto en el manejo de estos pacientes.²⁶

Schnedl et al. (2017), estudiaron los posibles factores etiológicos de la intolerancia y la malabsorción, en personas con SGNC y su relación con la intolerancia a la histamina. Concluyeron que una intervención dietética dirigida a este problema, tras un diagnóstico detallado, podría ser más efectiva que una dieta a corto plazo baja en FODMAP o el uso no dirigido de dieta sin gluten (DSG). Se deben evaluar todos los factores etiológicos, incluidos fructosa, gluten, histamina, lactosa e infección por *Helicobacter pylori*. Este trastorno puede tratarse reduciendo la ingestión de los nutrientes desencadenantes y/o tratando la infección por *Helicobacter pylori* basándose en un diagnóstico detallado y el nivel de tolerancia individual a la sintomatología.²⁷

El grupo de Rotondi Aufiero et al., en 2018, llevó a cabo una revisión de la evidencia disponible con el objetivo de conocer las características histológicas e inmunológicas de la mucosa intestinal en los pacientes con SGNC y, al mismo tiempo, esbozar nuevas oportunidades dietéticas para estos pacientes. Las observaciones descritas en varios estudios sugieren que la inmunidad innata, en lugar de la adaptativa, tiene un papel patogénico predominante en la SGNC. Es interesante mencionar que se observaron diferencias en la respuesta inmune entre los pacientes con SGNC que pueden justificar la división en subgrupos que reaccionan de manera diferente a los alimentos, cada uno caracterizado por una patogenia y un curso clínico diferentes. Respecto a las nuevas propuestas dietéticas para el manejo de estos pacientes se incluyen el consumo de trigos antiguos, tanto por su cantidad reducida de péptidos tóxicos inmunes al gluten como por las bajas concentraciones de inhibidores de la amilasa y la tripsina (ATI), así como el uso de la avena o de cereales modificados genéticamente.²⁸

García-Mazcorro et al. llevaron a cabo un estudio en 2018, en el que examinaron la microbiota intestinal en mejicanos afectados por algún trastorno relacionado con el gluten en comparación con gente sana. También valoraron la existencia de cambios en la microbiota intestinal tras cuatro semanas de seguir una DSG. A pesar de una alta variabilidad interindividual, se identificaron diferencias significativas en varias poblaciones microbianas. El género *Actinobacillus* y la familia *Ruminococcaceae* fueron respectivamente mayores en la microbiota duodenal y fecal de los pacientes con SGNC. Las muestras de los pacientes con SGNC mostraron un aumento significativo en *Pseudomonas* duodenales tras cuatro semanas con DSG, las cuales comprenden cepas con capacidad de degradación del gluten. En resumen, este estudio genera valiosos datos preliminares

sobre la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos relacionados con el gluten. Estos resultados contribuyen a crear nuevas alternativas para el tratamiento de este tipo de pacientes.²⁹

Usai-Satta et al., en 2018, en su trabajo sobre los trastornos de motilidad intestinal en la EC o en la SGNC, concluyeron que no se dispone de estudios sistemáticos sobre SGNC, por lo que se necesita más investigación para evaluar definitivamente el papel de los trastornos de motilidad intestinal en la SGNC. También afirmaron que la SGNC con frecuencia se superpone al SII, con síntomas similares como diarrea, estreñimiento o dolor abdominal. Una inflamación crónica de bajo grado de la mucosa, asociado a perturbación de la regulación hormonal y neuro-inmunomodulatoria, podría explicar los casos de trastornos motores persistentes a pesar de una DSG.³⁰

Cardoso-Silva et al. (2019) describen lo que se conoce sobre la función de la barrera intestinal en los desórdenes relacionados con el gluten y, aunque existen datos contradictorios sobre la función de barrera en la SGNC, los autores exponen los resultados de varios estudios en los que se confirma el deterioro de la barrera epitelial intestinal, reduciendo su función de barrera y contribuyendo a la fisiopatología del síndrome de SGNC. Comentan los autores que, ante la evidencia creciente sobre la influencia de la barrera intestinal en la patogénesis de los trastornos relacionados con el gluten, actualmente se están realizando esfuerzos para identificar componentes de la barrera epitelial como posibles dianas terapéuticas.³¹

▪ **Manifestaciones clínicas en la SGNC**

Casella et al. (2015) estudiaron la relación entre los trastornos neurológicos, la EC y la SGNC. En el artículo se describe cómo algunos síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la ingestión de gluten pueden estar determinados por una absorción intestinal excesiva de péptidos con actividad opioide. Una mayor permeabilidad intestinal, conocida como “síndrome del intestino pinchado” permite que los péptidos atraviesen la membrana intestinal, ingresen al torrente sanguíneo y atraviesen la barrera hematoencefálica afectando el sistema opioide endógeno y a la neurotransmisión. Los péptidos del gluten pueden activar potencialmente una respuesta inmune innata en el cerebro similar a la descrita en la mucosa intestinal. Se debe tener en cuenta que los trastornos psicóticos en niños y jóvenes son una de las principales causas de discapacidad y evitar el gluten podría cambiar su calidad de vida.³²

En 2016, Casella et al. también estudiaron la relación entre los trastornos anímicos y la SGNC. La asociación entre los trastornos relacionados con el gluten y la depresión, la ansiedad o el trastorno bipolar, ha sido reconocida y descrita y se considera un hecho establecido. Una alteración en la permeabilidad intestinal o de la microbiota puede asociarse al desarrollo de esquizofrenia, autismo, ansiedad o depresión. Se piensa que una disfunción del circuito intestino-cerebro-vago podría ser un importante factor en el desarrollo de estos trastornos psiquiátricos en la SGNC. Por lo tanto, aunque se necesitan más estudios, se debería considerar una DSG como un enfoque terapéutico en estos trastornos.³³

Cruchet et al. (2016) investigaron sobre la relación existente entre los trastornos de déficit de atención e hiperactividad, el autismo, la SGNC y el vegetarianismo, centrándose en conocer cuales son los mitos, verdades y necesidades de mantener algunas dietas especiales en niños. Concluyeron que la evidencia científica del uso de una DSG y caseína en el tratamiento del autismo es débil y pobre. Según los autores, la DSG está indicada para el tratamiento de la EC, la AT y la SGNC, y se propone que esta dieta solo se administre si se diagnostica alergia o intolerancia al gluten, implementándose siempre bajo supervisión profesional para evitar una ingestión desequilibrada. La DSG sin la supervisión de un profesional de la salud tiene riesgos de deficiencias de vitaminas (principalmente vitaminas B y ácido fólico) y micronutrientes (especialmente hierro y zinc), así como una menor ingesta de fibra. Como dato de interés, también se menciona que no se ha descrito ninguna complicación a largo plazo en pacientes que no se adhieren estrictamente a esta dieta.³⁴

En 2016, Isasi et al. investigaron sobre la relación entre la SGNC y las enfermedades reumatológicas. La SGNC es un problema más frecuente que la EC, con síntomas similares, pero de difícil diagnóstico debido a la ausencia de pruebas diagnósticas específicas. Los autores estudiaron la posible asociación entre la sensibilidad al gluten y la fibromialgia, las espondiloartropatías, y las enfermedades autoinmunes. La evolución favorable tras el seguimiento de DSG, tanto de manifestaciones de fibromialgia, como de artritis y sacroilitis, hacen pensar que la SGNC puede tener un papel etiopatogénico desencadenante en algunos pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.⁹

Slim et al. (2018) proporcionaron una revisión completa sobre la posible asociación entre los trastornos relacionados con el gluten y las comorbilidades psiquiátricas, tanto en niños como en adultos. Se ha investigado una amplia gama de trastornos psiquiátricos en relación con la EC y la SGNC, incluidos trastornos del espectro autista, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención, depresión y trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria, trastornos del sueño, adictivos y neurocognitivos. Su revisión de la literatura reveló la existencia de una asociación entre la EC y otros trastornos relacionados con el gluten con respecto a algunos trastornos psiquiátricos en diferentes grupos de edad. En su opinión, existe suficiente evidencia que respalda una asociación de la EC con la depresión y, en menor medida, con otros trastornos alimentarios. Sólo dos estudios apoyaron la asociación entre la SGNC y la sintomatología depresiva y ninguno en la alergia al trigo.³⁵

En el artículo de Makhoul et al. (2018) sobre deterioro cognitivo en la EC y SGNC y el efecto de la DSG. Los trastornos relacionados con el gluten pueden ser responsables de complicaciones neurológicas, como la ataxia y las neuropatías periféricas, pero también de deterioro cognitivo, tal y como lo confirma la revisión de la literatura. Dicho deterioro cognitivo difiere en su modo de expresión, su duración de evolución y su reversibilidad frente a una DSG. En especial, la SGNC está asociada con un deterioro cognitivo, conocido como "niebla mental", que se trata de una forma transitoria y sutil de alteración de la memoria, atención, toma de decisiones y velocidad de procesamiento de la información. También podría provocar dificultad para concentrarse, falta de atención y dificultad para

encontrar palabras, confusión o desorientación. Este síntoma se informó en el 34-42% de los pacientes con SGNC y cabe destacar que también se encuentra con frecuencia en pacientes con EC. Varios mecanismos podrían explicar la influencia de las patologías vinculadas al gluten en las funciones cognitivas. Por ejemplo, deficiencias nutricionales, elevación de los niveles de citoquinas circulantes por inflamación sistémica, niveles bajos de serotonina cerebral, causas genéticas. Con respecto al manejo terapéutico, aunque su efecto es controvertido, los autores recomiendan que en estos casos la DSG debería ser introducida debido a su potencial efecto protector.³⁶

Losurdo et al (2018) publicaron una revisión con el objetivo de resumir las principales manifestaciones extra-intestinales que se asocian a la SGNC. Los datos de la literatura sugieren claramente que la SGNC podría tener una afectación sistémica, de manera similar a la EC, pudiendo afectar a muchas áreas y tener implicaciones neurológicas, psiquiátricas, dermatológicas, reumatológicas y nutricionales. Además, no debe subestimarse la posibilidad de asociación con otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, tal y como mencionan los autores, la novedad del tema ha generado una expansión de la literatura con la consecuencia inevitable de que algunos informes están basados en bajos niveles de evidencia. Se adjunta una tabla resumen de las manifestaciones extra-intestinales con una graduación de la evidencia según la clasificación de Oxford (Figura 8).¹⁰

Manifestations	Extra-intestinal manifestations	Level of evidence	Associated disorders	Level of evidence
General symptoms	Tiredness	4	Aphthous stomatitis	4
	Lack of wellbeing	4		
	Foggy mind	4		
	Joint or muscle pain	4		
	Arm/leg numbness	4		
Neurologic manifestations			Ataxia	3b
			Neuropathy	3b
			Encephalopathy	3b
			Epilepsy	4
			Miopathy	4
			Myelopathy	4
			Demyelinating disease	4
			Bipolar disorder	4
			Gluten psychosis	4
			Autism	2b
Psychiatric manifestations	Depression	1c	Schizophrenia	4
	Anxiety	1c	Psoriasis	2b
Other autoimmune diseases and rheumatologic diseases			Autoimmune thyroiditis	2b
			Rheumatoid arthritis	4
			Scleroderma	4
			Sjogren syndrome	4
			Raynaud phenomenon	4
			Dermatitis herpetiformis	2b
			Contact dermatitis	2b
Skin diseases			Rash and undetermined dermatitis	2b
			Fibromyalgia	1c
			Irritable bowel syndrome	1c
Functional disorders				
Nutritional imbalance	Anemia	4		
	Osteoporosis	2b		
Other			Interstitial cystitis	4
			Ingrown hairs	4
			Rhinitis, asthma	4
			Postural tachycardia syndrome	2b
			Oligo- or polymenorrhea	4

The level of evidence was expressed according to the Oxford consensus^[8]

Figura 8. Principales manifestaciones extra-intestinales de la SGNC y trastornos asociados ¹⁰

Roszkowska et al. (2019), indicaron que los síntomas intestinales más frecuentes en la SGNC son distensión abdominal, malestar y dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Los síntomas extra-intestinales más comunes fueron cansancio, dolor de cabeza y ansiedad. Concluyeron que los síntomas de la SGNC son similares a los de otras enfermedades relacionadas con el gluten, el SII y la enfermedad de Crohn.⁴

▪ Criterio diagnóstico en la SGNC

Vasagar et al. (2017) llevaron a cabo una revisión para explorar el conocimiento actualizado hasta ese momento sobre SGNC en el contexto de los trastornos relacionados con el gluten, así como las diversas hipótesis y debates existentes sobre esta patología. Abordaron diferentes puntos como la epidemiología, la sintomatología, el diagnóstico, o los componentes de los alimentos que pueden influir en la patogénesis de la SGNC. A destacar de su trabajo se extrae que la SGNC continúa siendo un diagnóstico de exclusión sin marcadores biológicos específicos y que además presenta un amplio y variable abanico de síntomas, los cuales a menudo, se solapan con otras patologías. Este aspecto supone un factor de confusión que dificulta todavía más el poder establecer el diagnóstico y la realización de estudios de epidemiología fiables. Otra cuestión interesante de este artículo es que se plantean otros posibles marcadores que en el futuro podrían facilitar el diagnóstico, como son los niveles de AGA IgG, la existencia de linfocitosis intraepitelial duodenal, el hallazgo de depósitos intestinales de anticuerpos IgA anti-TG2 o el incremento de la expresión de claudin 4.³⁷

Infantino et al. (2017) estudiaron la información existente sobre la validez de los anticuerpos de antigliadina (AGA) para el diagnóstico de SGNC. Los datos revisados indicaron que la prevalencia de la existencia de IgG AGA en el síndrome de SGNC oscila entre 10,2 y 56,4%. El hallazgo de IgG AGA positivo puede suponer una pista diagnóstica de SGNC, particularmente en sujetos con síntomas extraintestinales. De hecho, ante la presencia de síntomas, la positividad de IgG AGA, junto con negatividad de anti-tTG, EMA, y anticuerpos anti-deaminada-gliadina, ayuda al diagnóstico de SGNC. Por lo tanto, en definitiva, la IgG AGA no puede ser considerado un marcador de SGNC, aunque sí puede ser útil cuando exista la necesidad de confirmar el diagnóstico.³⁸

Valenti et al, en su revisión llevada a cabo en 2017, ofrecieron una visión general de los trastornos clínicos relacionados con la ingesta de gluten o de trigo, relatando la evidencia actual, las preguntas y posibles respuestas y varias dudas en el manejo de estas condiciones. Consideraron que discutir sobre las certezas y controversias en este tema podría ayudar a mejorar la precisión diagnóstica. Los autores concluyeron que, tanto el gluten como los componentes sin gluten del trigo, son responsables de desencadenar síntomas gastrointestinales y sistémicos. La pregunta que continúa sin resolver es saber qué marcadores biológicos de diagnóstico deben considerarse para el diagnóstico de la SGNC. En este trabajo se sugiere que realizar una prueba de gluten DCPC con un parche en la mucosa oral podría ser una herramienta valiosa en el diagnóstico de SGNC. A diferencia de la EC o la AT, la SGNC sigue siendo una entidad controvertida con más preguntas que respuestas sobre su patogenia, diagnóstico y tratamiento.¹¹ Estos investigadores expusieron características de los trastornos relacionados con el gluten y un diagrama de flujo de diagnóstico (Figuras 9 y 10).¹¹

	CELIAC DISEASE	WHEAT ALLERGY	NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY
DISEASE FREQUENCY	1,0% - 3,0%	0,4% - 1,0%	0,6% - 6,0%
TIME INTERVAL BETWEEN GLUTEN INGESTION AND SYMPTOMS ONSET	Days - Weeks	Minutes - Hours	Hours - Days
TRIGGER	Gluten peptides	Wheat antigens	Gluten, FODMAPs, ATI, others
GENETICS	HLA DQ2/8 (97% positivity)	HLA DQ2/8 (35%-40% positivity)	HLA DQ2/8 (50% positivity)
PATHOGENESIS	Autoimmune	IgE and Non-IgE mediated process	Unknown
BIOMARKERS	tTG, EMA, AGA IgG	Wheat specific IgE	AGA IgG positive in 50% of cases
SYMPTOMS	Both intestinal and extraintestinal	Both intestinal and extraintestinal	Both intestinal and extraintestinal
TREATMENT	Strict life-long gluten free diet	Wheat free diet	Gluten free diet (possible reintroduction of gluten)
CHALLENGE	_____	Double blind placebo controlled wheat challenge (risk of anaphylaxis)	Double blind gluten challenge (the gold standard for diagnosis)

Figura 9. Características trastornos relacionados con el gluten ¹¹

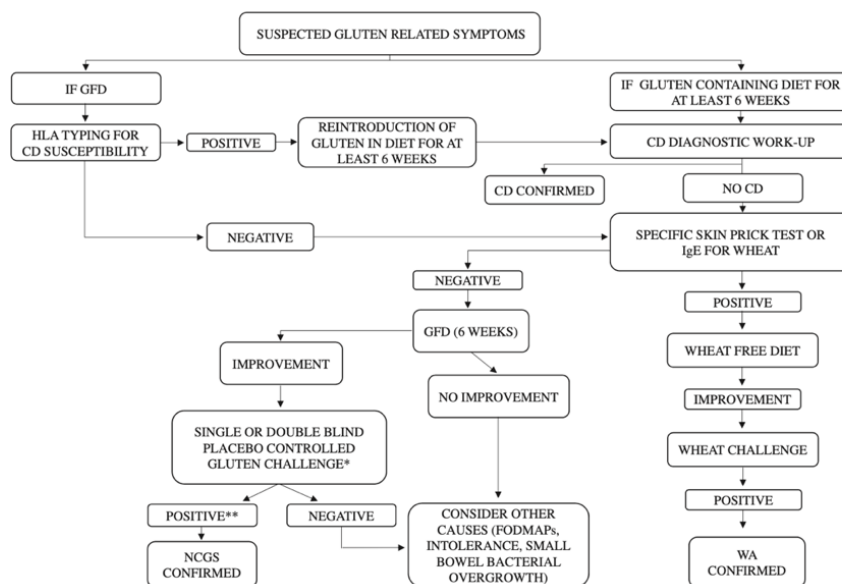


Figura 10. Diagrama de flujo de diagnóstico para pacientes con sospecha de trastornos relacionados con el gluten ¹¹

Losurdo et al., en 2018, investigaron si la presencia de marcadores autoinmunes en un grupo de pacientes con sospecha clínica de SGNC y un cuadro histológico de enteritis microscópica podría ser un factor predictivo de SGNC. Los resultados sugirieron que la positividad de antinucleos (ANA) y anticuerpos para antigliadina (AGA), el dolor de cabeza y, con una menor evidencia, la tiroiditis autoinmune, se asocian positivamente con un diagnóstico de SGNC en un entorno de pacientes con enteritis microscópica. Como conclusión, los sujetos con SGNC pueden tener una cohorte de marcadores autoinmunes que pueden preceder a su diagnóstico y pueden tener un valor predictivo. Esto podría ser útil, ya que hasta ahora no se ha descubierto un marcador biológico para SGNC, y las investigaciones de autoinmunidad podrían respaldar el diagnóstico en algunos casos.³⁹

Las investigadoras Pinto-Sanchez M. y Verdu E., en 2018, hicieron una mini-revisión intentando recoger información sobre diferentes cuestiones relacionadas con el diagnóstico de la SGNC y/o la sensibilidad al trigo no celíaca, así como de otras áreas de interés en las que existe cierta controversia en relación con este síndrome. En su trabajo abordaron diferentes temas como el debate existente en lo que concierne a su definición y diagnóstico; la prevalencia; la sintomatología asociada y su fisiopatología; otros componentes que podrían estar influyendo en la aparición de los síntomas, como los FODMAP y los ATI; el manejo de los pacientes; posibles deficiencias nutricionales de mantener una DSG; y las áreas en las que se necesita más investigación. Se ha demostrado que una DSG sin supervisión aumenta la probabilidad de sufrir deficiencias nutricionales, afectando la riqueza y composición de la microbiota fecal y del intestino delgado. Por lo tanto, se considera un punto clave investigar los biomarcadores o las características psicosociales que puedan predecir la respuesta a estas intervenciones dietéticas y así poder identificar las subpoblaciones que se pueden beneficiar.¹⁴

Roszkowska et al. en su revisión de 2019 afirmaron que con los Criterios de SGNC de los Expertos Salerno³, es posible diagnosticar adecuadamente a los pacientes y darles consejos sobre el tratamiento nutricional. En este artículo se expone una tabla comparativa de la prevalencia, la patogénesis y el diagnóstico de la EC, la AT y el SGNC que ayuda a esclarecer las diferencias existentes entre estas afectaciones (Figura 11).⁴

	Celiac Disease	NCGS	Wheat Allergy
Prevalence	0.5–1.7%	no population studies	0.5–9% in children
Pathogenesis	autoimmune	non-specific immune response	IgE mediated response
DQ2-DQ8 HLA haplotypes	positive in 95% cases	positive in 50% cases	negative
Serological markers	IgA anti-EMA, IgA anti-tTG, IgG anti-DGP, IgA anti-gliadin	IgA/IgG anti-gliadin in 50% cases	specific IgE antibodies against wheat and gliadin
Duodenal biopsy *	Marsh I to IV with domination of Marsh III and IV	Marsh 0-II, but according to some experts Marsh III might also be in NCGS	Marsh 0-II
Duodenal villi atrophy	present	absent	might be present or absent

Figura 11. Comparativa EC, SGNC y AT ⁴

Figuroa-Salcido et al. (2019), llevaron a cabo una revisión sobre el alimento utilizado como vehículo en las pruebas de provocación de gluten DCPC, para la evaluación de la SGNC en los ensayos clínicos. Los vehículos de gluten y placebo deben ser indistinguibles entre sí, lo que implica evaluaciones sensoriales y tecnológicas del producto. Sin embargo, existen algunos puntos no estandarizados en el diagnóstico propuesto por los expertos. En general, en los estudios hay una enorme heterogeneidad con respecto a los parámetros de tiempo de exposición al gluten, dosis de gluten y periodo de lavado para la evaluación de SGNC, ya sea en clínica o entornos de investigación. Los autores señalan que el vehículo de gluten debe contener gluten cocido y distribuido homogéneamente (8 g por dosis), factor proinflamatorio ATI (0,3 g / 8 g de gluten) y además, estar libre de FODMAP. En cuanto a sus características, las preparaciones de gluten y placebo deben ser indistinguibles en apariencia, textura y sabor, y estar equilibradas en fibra, carbohidratos, grasa y posible proteína.⁸

Ruemmele F. (2019) describió la necesidad de mejorar el arsenal diagnóstico para la SGNC y de desarrollar unos biomarcadores claros evitando las pruebas de provocación cruzadas de gluten y placebo, tan engorrosas y que requieren de tanto tiempo. En su artículo, menciona que el gluten probablemente no sea el único desencadenante de SGNC, ya que los últimos ensayos clínicos indican que otros componentes alimentarios, como los FODMAP, también pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de este trastorno. En relación con la moda y tendencia a la evitación del gluten como estilo de vida saludable, sin una clara necesidad médica, el autor indica que debe ser controlada, especialmente en los niños, ya que los productos sin gluten no son necesariamente de buena calidad nutricional, son bastante caros y una DLG estricta y prolongada puede conducir a deficiencias.⁴⁰

Teniendo en cuenta el resultado del ensayo aleatorizado y controlado a doble ciego del grupo de investigadores Shahbazkhani et al. (2020), en el que se observó una alta prevalencia de SGNC entre pacientes con dispepsia funcional refractaria, parece un enfoque razonable establecer un plan diagnóstico que evalúe el efecto de la DSG en estos pacientes. En su estudio, los síntomas extra-intestinales como la fatiga y la debilidad, el dolor musculoesquelético y el dolor de cabeza mejoraron en pacientes con SGNC con la DSG.⁴¹

▪ **Relación de la SGNC con el SII y otros síndromes.**

Makharia et al. (2015) elaboraron un trabajo de revisión para intentar aclarar el dilema que supone para los médicos la superposición de síntomas entre el SII y la SGNC. A modo de resumen de su estudio los autores exponen varias conclusiones. El SII y la SGNC son comunes en la población general y ambos pueden coexistir de forma independiente sin necesariamente compartir una base fisiopatológica común. El tratamiento de la SGNC es la eliminación del gluten de la dieta y algunos de los pacientes con SII también mejoran con la DSG. Además, en ambos trastornos se ha observado inflamación en el intestino. De ello, se puede extraer que la ingestión de trigo que contiene inhibidores de la amilasa y tripsina (ATI), en presencia de inflamación intestinal, potencia una respuesta inmune innata que influye en la generación de síntomas, que se resuelven cuando el paciente toma una dieta sin gluten y/o trigo. Además, se ha visto que el microbioma también puede desempeñar un papel en la patogenia de SGNC.⁴²

Casella et al., en 2015, efectuaron una revisión en la que se recoge información sobre prevalencia, sintomatología, posibles métodos de diagnóstico, etiopatogenia de la SGNC y la EC, y su asociación al SII. Un dato interesante por destacar que se cita en su trabajo es que un 27,6 % de pacientes con SII reportaron SGNC y un 6,2% seguía una DSG. En otro estudio se observó que un 8,2% de los pacientes con SII, mantenía una DSG. Los autores concluyen el estudio diciendo que la prevalencia de EC en pacientes con SII es muy baja. Para esclarecer la asociación entre SGNC y el SII se necesitan más estudios.⁴³

Catassi et al. en 2017 presentaron una actualización sobre la compleja relación entre la SGNC y el SII. En concreto esta revisión proporciona información sobre el manejo de pacientes con SII cuyos

síntomas son desencadenados por la ingestión de trigo. Se abordan temas relacionados con la SGNC como la prevalencia, la AT no mediada por IgE, los componentes del trigo potencialmente dañinos y la superposición entre los síntomas de estos síndromes. En su conclusión los autores exponen que se aprecian dos grupos de pacientes que pueden beneficiarse de una DSG. Los que presentan síntomas relacionados con el gluten autoinformados y pueden tener SGNC y los que presentan síntomas de tipo intestino irritable y podrían tener un SII sensible al gluten o al trigo. El grupo de pacientes con SII y sensibilidad al gluten reúne a la gran mayoría de pacientes, ya que sólo una minoría de los casos con SGNC no presenta un SII coexistente.⁴⁴

Soares et al. en 2018 hizo un estudio de revisión con el objetivo de proporcionar una descripción general sobre la interacción entre el SII, la intolerancia a los alimentos y la SGNC, buscando a su vez desentrañar si la sensibilidad al gluten, al trigo, o a los FODMAP influye en los síntomas del SII. La autora concluye su trabajo afirmando que el límite entre la EC, la alergia al trigo, el SII y la SGNC no siempre se distingue claramente, y la frecuencia y la identidad clínica de los SGNC aún no están claras. En el artículo se citan varios trabajos en los que se muestran los beneficios de aplicar una DSG o una dieta baja en FODMAP. En uno de los estudios ambas dietas aportaron cambios positivos en la microbiota. En otro estudio, una dieta baja en FODMAP fue incluso superior a una DSG en pacientes diagnosticados de SGNC. Sin embargo, se debe considerar que existe evidencia de que una restricción intensiva de FODMAP y productos de trigo podría tener consecuencias negativas a largo plazo, tanto desde el punto de vista nutricional como del impacto en la microbiota intestinal. Por lo tanto, sería necesario identificar los FODMAP más perjudiciales en pacientes específicos para poder limitar las restricciones alimentarias, previniendo así complicaciones clínicas.²

Barone et al. (2020) realizaron un estudio con el objetivo de lograr un diagnóstico definitivo de SGNC en pacientes con SII. Para ello, todos los sujetos recibieron una dieta baja en FODMAP combinada con una DSG, y los que presentaban una mejoría de los síntomas durante este tratamiento dietético fueron expuestos a un desafío DCPC. La conclusión que extraen los autores es que la intolerancia a los FODMAP podría ocultar la respuesta a una prueba de provocación con gluten para la identificación de SGNC en pacientes con SII. Una dieta baja en FODMAP combinada con una DSG, seguida de un desafío con gluten-placebo puede identificar mejor a los pacientes con SGNC.⁴⁵

▪ **Efecto de la dieta sin gluten**

Balakivera et al. (2016) hicieron un trabajo de revisión con el objetivo de conocer detalladamente las propiedades del gluten y comprender los mecanismos subyacentes a la intolerancia al gluten para así poder abrir la posibilidad de crear nuevos enfoques terapéuticos. En este artículo se resumieron los conocimientos sobre la clasificación, propiedades, estructura, evolución y papel de las proteínas del gluten en la patogenia de las manifestaciones de intolerancia al gluten. Se afirma que, aunque las proteínas del gluten (gliadinas, gluteninas, hordeínas, secalinas y aveninas) comparten características y orígenes evolutivos similares, poseen diferentes patogenicidades. Sobre el tratamiento, se confirma que la dieta sin gluten (DSG) es la única forma eficaz comprobada de tratar

la EC y la SGNC, aunque también se plantean otros enfoques terapéuticos para la intolerancia al gluten como son los programas de prevención, la terapia enzimática, los granos modificados genéticamente con inmunotoxicidad reducida y la corrección de vías de patogenicidad del gluten.¹⁵ A destacar, en este artículo se hace una descripción detallada de la estructura y composición del gluten, y se muestra una tabla de comparación de las manifestaciones más características en las diferentes intolerancias al gluten (Figuras 12 y 13).¹⁵

	Celiac Disease	Allergy	NCGS
Underlying cause	Genetic: HLA-DQ2 or/and -DQ8 haplotype	Atopy (100%)	Probably, genetic: DQ2 and/or DQ8 (up to 50% of patients)
Laboratory markers	IgA (IgG) anti-tTG, IgA(IgG) anti-endomysium (anti-EMA), anti-deamidated gliadin peptides antibodies	Specific IgE for wheat, specific IgE for ω -5 gliadin, specific IgE for non-specific lipid transfer proteins	IgG antigliadin antibodies (in only a part of the patients)
Histopathological intestine symptoms	Atrophy of villi, crypt hyperplasia, increased infiltration by intraepithelial lymphocytes	Any mucosal damage or increased infiltration by intraepithelial lymphocytes or atrophy of villi and crypt hyperplasia	Any mucosal damage or increased infiltration by intraepithelial lymphocytes

Figura 12. Comparativa características de las manifestaciones de las intolerancias al gluten ¹⁵

Grain Species	Gluten Protein	Number of DQ2-Restricted Peptides Identified (Confirmed in Vitro on TCLs/TCCs or/and on PBMCs after in Vivo Challenge)	Number of DQ8-Restricted Peptides Identified (Confirmed in Vitro on TCLs/TCCs or/and on PBMCs after in Vivo Challenge)
Wheat	α -gliadins	3	3
	γ -gliadins	11	4
	ω -gliadins	3	4
	Glutenins	3	1
Barley	Hordeins	8	-
Rye	Secalins	11	-
Oat	Avenins	6	-

Figura 13. Peptidos inmunogenicos identificados en distintas proteínas del gluten ¹⁵

Los investigadores Elli et al. (2016) desarrollaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y cruzado con el objetivo de identificar a sujetos con SGNC entre sujetos con síntomas gastrointestinales funcionales. Alrededor del 14% de los pacientes que respondieron a la abstinencia de gluten mostraron una recaída sintomática durante la prueba de provocación con gluten, por lo que se sospecha que este grupo si presentaba SGNC. Los datos presentados resaltaron una disminución en el bienestar general y la calidad de vida de los pacientes con síntomas gastrointestinales funcionales durante una ingesta cegada de gluten, confirmando la inducción de síntomas intestinales y extraintestinales. La DSG puede tener un efecto beneficioso, incluso en ausencia de EC o AT.⁴⁶

Newberry et al. (2017) realizaron un trabajo sobre la historia e implicaciones nutricionales de la DSG, abordando las complicaciones nutricionales que pueden surgir con este tipo de restricción. Según los informes, alrededor de una cuarta parte de la población mantiene una DSG a pesar de que los trastornos relacionados con el gluten afectan a menos de la mitad de estos individuos. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que la DSG altera el consumo de macronutrientes, micronutrientes y fibra dietética, lo que puede conducir a resultados nutricionales adversos. De hecho, se ha reportado una ingesta reducida de calcio, vitaminas B y fibra, así como un mayor consumo de grasas y carbohidratos simples. Los autores aconsejan que esta dieta necesita una supervisión médica para evitar déficits nutricionales.⁴⁷

El Khoury et al. en 2018 hicieron una revisión sobre los desafíos tecnológicos y nutricionales de la DSG, así como de las motivaciones actuales de la población para seguir esta dieta. Los estudios reportan que entre las posibles motivaciones de los consumidores están la consideración general de que los productos sin gluten son más saludables, la creencia de que favorece la pérdida de peso y aquellos que siguen una DSG autoimpuesta por presentar síntomas inexplicables y sin diagnóstico clínico. A pesar de las estrategias actuales para mejorar los productos sin gluten, su calidad a menudo sigue siendo inferior a la de los productos que sí contienen gluten. Además, aunque la DSG ha demostrado beneficios en el manejo de algunos trastornos relacionados con el gluten, se han informado ciertos desequilibrios nutricionales. Dado que la evidencia existente que respalda el uso de la DSG más allá de su función en el manejo de estos trastornos es limitada, se insta a los consumidores a ser conscientes de las limitaciones sensoriales y las deficiencias nutricionales de esta dieta.⁴⁸

Bathrellou et al. (2018) revisaron el posible impacto en la salud que la EC o la SGNC pueden tener de manera prospectiva a largo plazo y cuál es el papel de la DSG en este sentido. La información existente reveló un aumento del riesgo de mortalidad entre los pacientes con EC, principalmente atribuido a enfermedades cardiovasculares y malignidad. Otras morbilidades a largo plazo de la EC incluyen trastornos autoinmunitarios, deficiencias nutricionales, deterioro de la salud ósea, anomalías reproductivas y trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, que mejoran sustancialmente o por completo, después de una estricta adherencia a una DSG. Para la SGNC, la literatura es demasiado limitada y se desconocen sus complicaciones a largo plazo.⁴⁹

Skodje et al. (2018) llevaron a cabo el primer estudio cruzado, aleatorizado DCPC con el objetivo de investigar el efecto del gluten y el fructano por separado sobre los síntomas gastrointestinales en individuos con SGNC autoinformada. En conclusión, no se encontró ningún efecto del gluten a nivel de grupo, siendo más probable que los fructanos induzcan síntomas en estos pacientes. El hallazgo debilita el uso del término "SGNC" y suscita dudas sobre la necesidad de una DSG en estos pacientes. Además, en este estudio se obtuvo una alta respuesta al placebo en la prueba con gluten DCPC, por lo que de este trabajo también se puede extraer que el papel de esta prueba para fines de diagnóstico es cuestionable.⁵⁰

Pieczynska (2018) realizó una revisión de la literatura sobre problemas de fertilidad en ambos sexos y las deficiencias de nutrientes asociadas con EC y SGNC. Las mismas deficiencias de nutrientes seleccionadas en la EC y en la SGNC (ácido fólico, hierro, vitamina B12 y vitamina D) podrían ser una causa de problemas de fertilidad, aunque en el caso de la SGNC se necesita más investigación. Los autores sugieren que los pacientes en edad fértil que tienen problemas pueden tener SGNC subclínica y deben ser informados de que el tratamiento mediante DSG podría mejorar su trastorno reproductivo.⁵⁰ Incluye tabla de signos de malabsorción y manifestaciones extraintestinales en pacientes con EC y SGNC (Figura 14).⁵¹

	Extraintestinal manifestations	Malabsorption signs/symptoms
CD	Dermatitis herpetiformis	Anemia
	Reduced bone density	Folate deficiency
	Irritable bowel syndrome	Iron deficiency
	Dyspepsia	Copper deficiency
	Esophageal reflux	Zinc deficiency
	Neurologic symptoms	Selenium deficiency
	Autoimmune diseases	Low ferritin
	Amenorrhea	Vitamin B12 deficiency
	Dental enamel defects	Vitamin B6 deficiency
	Depression and anxiety	Vitamin D deficiency
	Chronic asthenia	Vitamin E deficiency
	Infertility	Vitamin A deficiency
		Vitamin K deficiency
NCGS	"Foggy mind"	Anemia
	Tiredness	Folate deficiency
	Eczema/skin rash	Iron deficiency
	Headache	Low ferritin
	Joint/muscle pain	Vitamin B12 deficiency
	Limb numbness	Vitamin D deficiency
	Depression	Hypoalbuminemia
	Erythema	
	Confusion	
	Leg numbness	
	Migraine	
	Arthritis	
	Osteoporosis	
	Hypothyroidism	
	Oral aphthous ulcers	
	Glossitis	
	Lack of well-being	
	Anxiety	
	Dermatitis	
	Rhinitis	
Infertility?		

CD, celiac disease; Ig, immunoglobulin; NCGS, nonceliac gluten sensitivity.

Figura 14. Signos de malabsorción y manifestaciones extraintestinales en pacientes con EC y SGNC ⁵¹

Lerner et al. (2019) estudiaron los efectos de una DSG en pacientes sin EC, que autoinformaban padecer síntomas intestinales y/o extraintestinales, así como la influencia de esta dieta en la mejora del rendimiento deportivo, el tratamiento de la artritis reumatoide y de ciertas condiciones neuropsiquiátricas como la ataxia y la neuropatía periférica, la disfunción cognitiva, el desorden de espectro autista y en enfermedad psiquiátrica. En su conclusión los autores sugirieron que no se debe alentar el inicio de una DSG a las personas que no tengan EC o que busquen una mejora física o atlética.⁵²

Roncoroni et al. (2019), en un ensayo clínico, evaluaron los efectos de reintroducir el gluten en personas diagnosticadas con SGNC. Sus resultados mostraron que los pacientes pueden presentar un nivel de tolerancia al consumir gluten, sin mostrar signos adversos o síntomas gastrointestinales. Además, se obtuvo una respuesta diferente entre pacientes cuando se expusieron a diferentes cantidades de gluten en la dieta. Para un grupo de sujetos la reintroducción de gluten en dosis bajas afectó su calidad de vida y bienestar general, mientras que otros pudieron tolerar incluso dosis más altas.⁵³

Palmieri et al. (2019) llevaron a cabo una revisión sobre la idoneidad de la DSG, describiendo qué categoría de pacientes no celíacos podría beneficiarse, revelando mitos, realidades y características saludables y nutricionales de esta dieta. La conclusión es que es poco probable que el consumo de productos sin gluten confiera beneficios para la salud, a menos que exista una clara evidencia de la enfermedad. Aunque esta dieta es segura y eficaz, actualmente solo está indicada para afecciones médicas específicas como la EC, la SGNC y el SII. Siempre se deben considerar los riesgos

potenciales asociados con restricciones alimentarias innecesarias, implicaciones psicosociales y costes adicionales.⁵⁴

Erlichman et al. en 2016, revisaron varias dietas seleccionadas para algunos trastornos comunes en pediatría que incluyen eccema, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dolor de cabeza y migraña, SGNC y SII. En el artículo se menciona que, si bien los beneficios de la DSG en pacientes con EC supera claramente los riesgos, la evidencia es menos clara en cuanto al beneficio en pacientes sin EC. Aunque una DSG puede mejorar los síntomas gastrointestinales en pacientes que informan de SGNC, se necesita investigación adicional para determinar su efecto en los niños. Se recomienda trabajar en estrecha colaboración con un gastroenterólogo y un dietista pediátricos cuando se trata a un niño con problemas relacionados con la SGNC.⁵⁵

▪ Dieta FODMAP y otros componentes del trigo

Molina-Infante et al. (2016) en su estudio describieron detalladamente algunas cuestiones sobre los FODMAP, como cuales son los alimentos incluidos en este concepto, la fisiopatología de esta dieta o su eficacia en el SII y en la SGNC. Los estudios en relación con la eficacia de la dieta baja en FODMAP en la SGNC en comparación con la DSG presentan resultados contradictorios. En algunos estudios se observa mayor influencia del gluten en el aumento de los síntomas y en otros los FODMAP provocan mayores beneficios. Hasta la fecha se desconoce si el gluten, los FODMAP u otros componentes del trigo son los desencadenantes de los síntomas por lo que se necesita más investigación en este campo.⁵⁶ Este estudio incluye un listado de las fuentes altas y bajas en FODMAP (Figura 15).⁵⁶

Table 1 Food sources where FODMAP content is problematic on standard serving size and alternative low FODMAP food sources.

	Fructose	Lactose	Fructans and/or GOS	Polyols
High FODMAP food source	VEGETABLES Asparagus, artichokes	MILK AND YOGHURT Cow, goat and sheep (regular and low-fat)	VEGETABLES Garlic, onion, spring onion (white part), artichokes, <i>beetroot, Brussels sprout, broccoli</i> , BREAD AND CEREALS Barley, rye, wheat when eaten in large amounts (e.g., bread, pasta, couscous, crackers, biscuits) LEGUMES	VEGETABLES Cauliflower, mushrooms, peas
	FRUITS Apples, pears, watermelon, figs, mango, tin fruit in natural juice HONEY SWEETENERS Fructose, high-fructose corn syrup DRINKS Concentrated fruit sources, tropical juices, rum	CHEESE Soft and fresh cheese (e.g., ricotta, cottage, cream cheese) DAIRY PRODUCTS Ice-cream Custard	Chickpeas, lentils, beans, FRUITS Watermelon, peaches, nectarines NUTS AND SEEDS Pistachio, cashewnuts	FRUITS Apples, pears, apricots, nectarines, peaches, plums, <i>avocado, cherries</i> , prunes, watermelon, SWEETENERS Sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol, isomal and others ending in "-ol"
Low FODMAP alternative food source	FRUITS Orange, mandarin, kiwifruit, pineapple, strawberry, blueberry, raspberry, lemon, lime, grapes SWEETENERS Sugar (sucrose), glucose, any sweetener not ending in "-ol" DRINKS <i>Orange juice, beer, red and white wine, gin, whiskey, vodka</i>	MILK AND YOGHURT Lactose-free and soy-protein milk CHEESE Hard cheese (e.g., brie, camembert, feta) DAIRY PRODUCTS Gelati, sorbet, butter	VEGETABLES Spring onion (green part), carrot, spinach, potato, tomato, cucumber, eggplant, zucchini, pumpkin, turnip, lettuce BREAD AND CEREALS Gluten-free, spelt, cornflour, quinoa, <i>oat</i> , rice LEGUMES Green beans FRUITS Orange, mandarin, kiwifruit, pineapple, strawberry, blueberry, raspberry NUTS AND SEEDS <i>Peanuts, sesame seeds, sunflower seeds, walnuts.</i>	VEGETABLES Spring onion (green part), carrot, spinach, potato, tomato, cucumber, eggplant, zucchini, pumpkin, turnip, lettuce FRUITS Orange, mandarin, kiwifruit, pineapple, strawberry, blueberry, raspberry, lemon, lime, grapes SWEETENERS Sugar (sucrose), glucose, any sweetener not ending in "-ol"

Underlined foods in italics should not be restricted, but specific limited intake daily is recommended.

Figura 15. Fuentes con alto y bajo contenido en FODMAP ⁵⁶

Bardella et al. (2016), en su artículo declararon que a menudo no está probada la implicación directa del gluten en la aparición de los síntomas, y que una dieta de oligo, di y monosacáridos fermentables y polioles (FODMAP) u otros componentes de los cereales como los inhibidores de la amilasa-tripsina (ATI) del trigo podrían estar involucrados de manera similar. Hasta la fecha, no existen biomarcadores específicos o anomalías histológicas que confirmen el diagnóstico, y solo la respuesta autoinformada a una DSG, así como una prueba positiva de provocación con gluten y placebo a doble ciego caracteriza a estos pacientes no celíacos y alérgicos al trigo. Sin una fuerte evidencia de la utilidad de la DSG e implicación del gluten en los pacientes con SGNC y en ausencia de herramientas diagnósticas adecuadas, se recomienda que los sujetos eviten el autodiagnóstico y autotratamiento. Incluye algoritmo diagnóstico. (Figura 16).¹

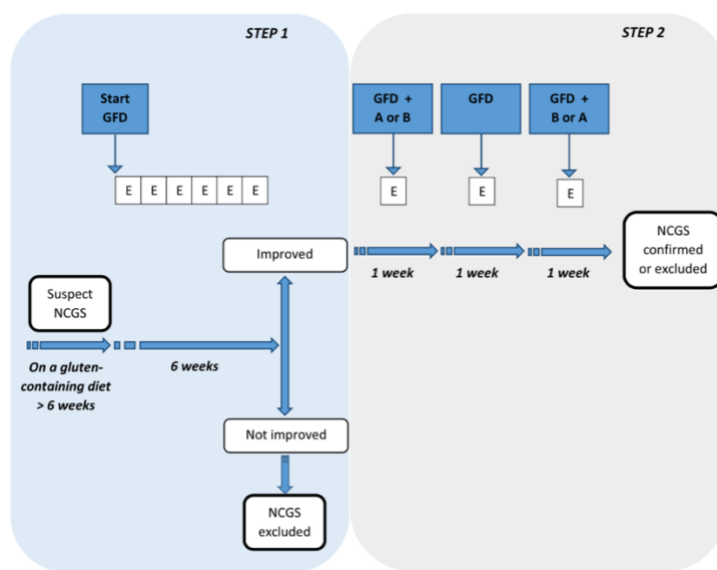


Figura 16. Algoritmo diagnóstico. GFD gluten free diet¹

Catassi et al. (2017) publicaron un artículo con el objetivo de resumir los aspectos fisiológicos, clínicos y nutricionales de una dieta baja en FODMAP (*Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols*). Los FODMAP son un grupo heterogéneo de carbohidratos y polioles de cadena corta altamente fermentables, difícilmente absorbidos. Estos componentes dietéticos pueden exacerbar los síntomas intestinales al aumentar el volumen de agua del intestino delgado, la producción de gas colónico y la motilidad intestinal. Una dieta baja en FODMAP impone una restricción importante de las opciones dietéticas debido a la eliminación de algunos alimentos básicos, como los derivados del trigo, productos lácteos que contienen lactosa, muchas verduras y legumbres, y varios tipos de frutas. Por esta razón, los pacientes pueden correr el riesgo de sufrir carencias de fibra, calcio, hierro, zinc, ácido fólico, vitaminas B y D y antioxidantes naturales. Además, la reducción en la ingesta de FODMAP puede ocasionar consecuencias fisiológicas sobre el metabolismo de los colonocitos, la microbiota intestinal y el estado nutricional. Los autores sugieren que podría ser útil considerar el uso de suplementos nutricionales para evitar posibles deficiencias inducidas por una dieta estricta baja en FODMAP a largo plazo.⁵⁷

DeGeeter y Guandalini (2018) en su artículo sobre sensibilidades alimentarias, con relación a la SGNC, manifestaron que el gluten puede ser responsable de los problemas en una pequeña fracción de pacientes, pudiendo influir otros componentes del trigo como los FODMAP o los ATI. Por lo tanto, sugieren que el término “SGNC” es un nombre inapropiado y debería ser reemplazado por el de “intolerancia al trigo no celíaca”. En su manuscrito también concluyen que se debe enfatizar en la importancia de descartar primero la existencia de EC o AT antes de considerar intolerancia al trigo no celíaca y que, hasta la fecha, no existe documentación convincente de la existencia de este trastorno en niños.⁵⁸

Dieterich et al. (2019), participaron en un ensayo clínico con el objetivo de analizar el efecto de una dieta baja en FODMAP versus una DSG sobre los síntomas clínicos, el bienestar psicológico, la inflamación e integridad intestinal y la microbiota fecal en pacientes con SGNC en comparación con controles sanos. La dieta baja en FODMAP y especialmente la DSG condujeron a una mejora significativa de los síntomas clínicos y psicológicos en SGNC. Se encontró una clara reducción de los linfocitos intraepiteliales duodenales y de las células caliciformes productoras de mucina tras la DSG en pacientes. Se observaron diferencias microbianas significativas entre los pacientes con SGNC y los controles en las muestras de heces en cada momento. El resultado fue que ambas dietas provocaron cambios microbianos en todos los participantes, con una mayor variabilidad a nivel de género y grupos de metabolismos en los pacientes con SGNC. Los hallazgos sugieren una etiología multifactorial de la SGNC, debido a un efecto funcional causado por los FODMAP, combinado con una reacción inmune leve desencadenada por el gluten y un desequilibrio de la microbiota.⁵⁹

▪ **Tratamientos alternativos en la SGNC**

Los investigadores Savvateeva L. y Zamyatnin A. (2016) llevaron a cabo una revisión en la que se resume el conocimiento sobre los trastornos relacionados con el gluten, los posibles mecanismos de activación de la intolerancia al gluten y las ventajas del tratamiento medicinal utilizando nuevos fármacos. El número de casos diagnosticados de intolerancia al gluten está aumentando y por esa razón, varios grupos de investigación y compañías farmacéuticas están intentando desarrollar nuevos enfoques medicinales. Las alternativas a la DSG representan principalmente tratamientos inmunomoduladores, preparaciones enzimáticas para la estimulación de la degradación gastrointestinal de los péptidos del gluten, agentes para la inhibición de TG2 o mejora de la barrera intestinal para prevenir la entrada de péptidos del gluten, y desarrollo de vacunas destinadas a restaurar la tolerancia al gluten. Algunas de las preparaciones candidatas descritas están pasando ensayos clínicos y mostrando resultados prometedores. Sin embargo, los datos son todavía insuficientes para permitir su uso clínico. A continuación, se muestra tabla de comparativa entre los trastornos de intolerancia al gluten y posibles tratamientos con agentes no enzimáticos (Figuras 17 y 18).⁶⁰

	Gluten Intolerance		
	Celiac Disease (CD)	Wheat Allergy (WA)	Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) or Gluten Sensitivity (GS)
Immune response	gluten peptides activate both the innate and the adaptive branches of the immune system, including CD4+ and CD8+ T-cell responses	response to wheat-containing food	presumably not to be an immune mediated response (does not express markers of inflammation, basophils are not activated by gliadin)
Genetic markers	DQ2 and/or DQ8 (in 95% patients)	atopy (100%)	DQ2 and/or DQ8 (up to 50% of patients)
Hereditary basis	strong	non-strong	non-strong
Common symptoms	bloating and gas; changes in bowel movements; weight loss; fatigue; weakness	rash or hives; nausea or vomiting; stomach pain; diarrhea; itchy skin; difficulty breathing; chest pain; swelling of the airways to the lungs; anaphylaxis	nausea; vomiting; stomach pain; bloating, gas or cramps; diarrhea; heartburn; headaches; irritability or nervousness
Symptom appearance	within several hours or days after gluten consumption	within 2 h from the food intake	within several hours or days after gluten consumption
Histological manifestation (Histopathology)	partial or subtotal villous atrophy with crypt hyperplasia (increased numbers of CD3+ IEL>25/100 enterocytes)	gastrointestinal tracts and their intestinal permeability are normal and the lesions in the histological picture of their duodenal mucosa are minor (a number of CD3+ IELs intermediate between CD patients and controls)	
Gut permeability	changes in gut permeability caused by a loss of integrity of the paracellular tight junctions	no any mucosal gut damage	
Specific laboratory markers	IgA (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies; IgG deamidated gliadin peptides (anti-deamidated gliadin antibodies); intestinal biopsy	specific antibodies to the wheat allergens	IgG antigliadin antibodies (in only a part of the patients)

Figura 17. Comparativa de datos entre diferentes trastornos de intolerancia al gluten ⁶⁰

Therapeutic agent	Proposed Mechanism of Action	Refs.
Inhibitors of the zonulin (e.g., Larazotide acetate)	Inhibition of Zonulin (modulator of intestinal tight junctions)	[81]
Inhibitors of tissue transglutaminases (e.g., dihydroisoxazoles)	Inhibition of Transglutaminase 2	[82, 83]
Peptides that block the binding of immunogenic gliadin fragments to HLA-DQ2	Blocking of HLA-DQ2-mediated antigen presentation	[84]
Recombinant IL-10	Suppression of gliadin-dependent T-cell activation	[85]
Antibodies neutralizing IL-15 or IFN- γ	Neutralization of cytokine production	[86, 87]
Peptide vaccination (NexVax [®])	Immune tolerance induction	[88, 89]
Polymeric binders (e.g., P(HEMA-co-SS))	Reduction of gluten exposure	[90, 91]

Figura 18. Desarrollo de agentes no enzimáticos para el tratamiento medicinal de la intolerancia al gluten ⁶⁰

En el artículo de Escudero-Hernández (2016) se proponen otras alternativas de tratamiento como Bifidobacterium o anquilostomiasis; administración oral de anticuerpos de yema de huevo, polímeros secuestrantes y prolil endopeptidasas antes de la ingesta de gluten; tratamiento con mitógenos epiteliales e inhibidores de la permeabilidad intestinal; administración de anticuerpos contra marcadores de localización intestinal o tolerización; y vacunación con péptidos inmunogénicos. Se espera que con la aplicación de estos avances en la práctica clínica se prevengan complicaciones importantes como la osteoporosis, la EC refractaria y la malignidad de la patología.²⁶

Dinu et al. (2017) efectuaron un ensayo cruzado aleatorio en el que sometieron a pacientes con SGNC a dos fases de intervención. En un orden aleatorio, en periodos de 6 semanas, los participantes consumieron productos elaborados a partir de trigo sarraceno o mantuvieron su dieta normal sin gluten. Durante el período de intervención con productos de trigo sarraceno, los pacientes experimentaron una disminución significativa en la severidad del dolor y distensión abdominal. Por

el contrario, el grupo de control mostró una tendencia al empeoramiento significativo en la mayoría de los síntomas como náuseas, dolor de cabeza, dolor articular y/o muscular y trastornos de atención. La dieta con productos de trigo sarraceno también resultó en un aumento significativo del magnesio sérico y una reducción significativa en los niveles circulantes de algunas citocinas proinflamatorias. Como conclusión el estudio respalda los efectos positivos del trigo sarraceno en pacientes con SGNC, demostrando que este cereal alternativo puede mejorar el perfil inflamatorio y contribuir a la reducción de los síntomas gastrointestinales, así como de las deficiencias nutricionales.⁶¹

Alvisi et al. (2017) sometieron a una población pediátrica con SGNC a un experimento con el objetivo de evaluar su respuesta inmune a las proteínas del trigo. Un segundo propósito del estudio fue observar la tolerancia a los granos antiguos y las variedades modernas de trigo durante la reintroducción gradual del trigo después de una DSG. Los resultados demostraron que las proteínas de trigo inducen una sobreactivación de la quimiocina proinflamatoria CXCL10 en células mononucleadas de sangre periférica de pacientes pediátricos con SGNC. Esta sobreexpresión también depende del cultivo de trigo del que se extraían las proteínas. Las proteínas del cultivo de trigo moderno activaron el CXCL10 en mayor medida que las extraídas de genotipos de trigo antiguos.⁶²

McAllister et al., en 2018, realizaron una revisión completa sobre la EC y las enteropatías sensibles al gluten. Según indican en su trabajo la SGNC puede ser una entidad transitoria que permite una tolerancia eventual al gluten. Es en gran parte una condición autoinformada en la que los pacientes informan reacciones variables a la ingestión de gluten con una respuesta clínica a una DSG en ausencia de evidencia serológica o histológica de EC. A destacar en su trabajo se han propuesto otras opciones de tratamiento no dietético que están evolucionando. Describen dos terapias farmacológicas y posibles complementos a la DSG. Por un lado, está el latiglutenase, que es una mezcla administrada por vía oral de dos proteasas dirigidas a disminuir la inmunogenicidad del gluten. Otro agente oral novedoso, el acetato de larazotida, actúa regulando las uniones estrechas intestinales, evitando así que el gluten llegue a la submucosa del intestino delgado y desencadene una respuesta inmune. Además, se están investigando otras terapias adicionales no dietéticas que incluyen desensibilización, gluten modificado genéticamente, probióticos, parásitos, inhibición de transglutaminasa, conectores poliméricos e inhibidores del TNF-alfa y otras estrategias antiinflamatorias.⁶³

Ido et al. en 2018 llevaron a cabo una investigación mediante un ensayo clínico aleatorizado simple ciego y cruzado placebo-controlado demostrando la eficacia de una mezcla de enzimas, compuesta por peptidasas y proteasas derivadas de microorganismos y papaya en la mejoría de los síntomas en sujetos con SGNC. Según los autores se puede esperar que esta mezcla de enzimas, diseñada para digerir el péptido de 33-mer generado a partir de la gliadina, llegue a ser un suplemento dietético útil para disminuir los síntomas en pacientes con SGNC.⁶⁴

Haro et al. (2018) realizaron un experimento comparando los síntomas, la aceptación y la digestibilidad de consumir pan de trigo transgénico con bajo contenido en gliadina frente al consumo de pan sin gluten en pacientes con SGNC. Los resultados de su estudio sugieren que el consumo del pan E82, con bajo contenido en gliadina, podría ser un componente positivo de la DSG para pacientes con SGNC, ya que no produce síntomas clínicos adversos, tiene parámetros sensoriales aceptables e induce cambios positivos en la composición de la microbiota intestinal (aumenta la bacteria productora de butirato y favorece un perfil bacteriano con un papel clave en el mantenimiento o mejora de la permeabilidad intestinal).⁶⁵

Ianiro et al. (2019) demostraron que un producto a base de una variedad de trigo duro es eficaz para reducir los síntomas en pacientes con SGNC. Realizaron un ensayo cruzado aleatorizado a doble ciego comparando los efectos de una antigua variedad de trigo duro orgánico con los del trigo comercial estándar. En su estudio, los pacientes con SGNC experimentaron puntuaciones significativamente más bajas en síntomas gastrointestinales y extra-intestinales después de comer la variedad de trigo duro Senatore Cappelli en comparación con la ingesta de trigo comercial estándar. Sus resultados sugieren que los pacientes con SGNC pueden consumir esta variedad específica de trigo, incluso con gluten. Esto conlleva varios beneficios potenciales, incluyendo el poder evitar posibles deficiencias nutricionales y/o metabólicas, desequilibrios en la microbiota intestinal y el elevado coste de los productos sin gluten.⁶⁶

En un reciente estudio publicado en agosto de 2020 por Nylund et al., se evaluó la influencia del consumo diario de avena pura en el bienestar intestinal percibido y medido en sujetos adultos con EC y con SGNC en comparación con voluntarios sanos. En sus resultados no se detectó disbiosis de la microbiota en los pacientes con un consumo frecuente de avena pura sin gluten y se sugiere que este alimento tiene un gran potencial como base de una DSG, alcanzando la ingesta recomendada de fibra. Es necesario realizar más estudios que se centren en las interacciones de la dieta y la microbiota, para identificar las causas de los síntomas intestinales percibidos en la SGNC.⁶⁷

5. Discusión

La sensibilidad al gluten no celíaca es un síndrome caracterizado por síntomas gastrointestinales y extra-intestinales relacionados con la ingestión de productos que contienen gluten, en pacientes sin enfermedad celíaca, ni alergia al trigo.³⁻¹²

Según estudios recientes, la prevalencia de la SGNC en las poblaciones occidentales es de 0,6-10,6%, principalmente en adultos, con mayor frecuencia en mujeres dentro del grupo de edad de 30 a 50 años (proporción mujer/hombre que varía de 3:1 a 5,4:1) y sobre todo en población de áreas urbanas.^{4,11,41} Sin embargo, también se han reportado series de casos pediátricos.¹¹

▪ Manifestaciones clínicas características en la SGNC

La presentación clínica de la SGNC es variable con múltiples síntomas intestinales y extraintestinales que pueden aparecer horas o incluso días después de la exposición al gluten y de la misma forma desaparecer al retirar el gluten de la dieta.^{10,13,37,40,41,53,54,58}

Según las publicaciones más recientes los síntomas gastrointestinales que aparecen con mayor frecuencia son distensión o hinchazón abdominal, malestar y dolor abdominal, diarrea, estreñimiento o hábitos intestinales alternos, meteorismo, dolor epigástrico y pirosis.^{4,10,13,21,23,34,37,40,42,54} Los pacientes también pueden manifestar náuseas, reflujo gastroesofágico, aerofagia y ulceración aftosa recurrente, aunque quizás estos síntomas son menos frecuentes.^{21,23,40,54}

Entre los síntomas extraintestinales habituales, el cansancio y la falta de bienestar son los más comunes, seguidos de confusión mental (conocida también como mente nublada o niebla mental), visión borrosa, cefalea, dolores musculares o articulares, parestesias o entumecimiento de extremidades, trastornos del estado de ánimo, trastornos por déficit de atención o hiperactividad, ansiedad o depresión, trastornos neurológicos, pérdida de peso, dermatitis o erupción cutánea y anemia.^{4,10,13,21,23,34,37,40,42,54,60} Savvateeva et al. (2016) informaron que estas manifestaciones extraintestinales son más características de la SGNC, que de la EC.⁶⁰

Hay autores que han contemplado la SGNC como una probable causa de infertilidad debido a las mismas carencias nutricionales encontradas en la EC (déficit de ácido fólico, hierro, vitamina B12 y vitamina D) (Ver figura 14).^{37,51}

Los datos existentes sobre manifestaciones extra-intestinales en la SGNC sugieren que esta condición podría provocar una afectación sistémica, similar a la EC, pudiendo afectar a muchas áreas y tener implicaciones neurológicas, psiquiátricas, dermatológicas, reumatológicas y nutricionales. Además, no debe subestimarse la posibilidad de asociación con otras enfermedades autoinmunes (Ver figuras 5, 8 y 14).¹⁰

Varios estudios sugieren que la SGNC es una enfermedad inmunomediada en la que se produce una activación selectiva de la inmunidad innata que desencadena una respuesta inflamatoria.^{10,28} Las observaciones parecen involucrar a la inmunidad innata, más que la adaptativa.^{10,28} Los trastornos autoinmunitarios más comúnmente asociados con SGNC son tiroiditis de Hashimoto, dermatitis herpetiforme, psoriasis y enfermedades reumatológicas.¹⁰

También se ha informado de una amplia gama de complicaciones neurológicas asociadas a la SGNC que afectan al sistema nervioso central y periférico. Se ha descrito su asociación con el deterioro cognitivo transitorio y sutil, denominado niebla mental. Algunos científicos sugieren que la SGNC exacerba los síntomas en el contexto de la depresión, pero todavía se debe investigar más para determinar la relación con los trastornos depresivos. La DSG puede ser un tratamiento aplicable para los trastornos del estado de ánimo en pacientes que padecen enfermedades relacionadas con el gluten.⁴

A diferencia de la EC y la AT, la SGNC es una entidad relativamente poco conocida entre los especialistas en pediatría.⁴⁰ En los niños, los síntomas principales son dolor abdominal y diarrea, mientras que, a diferencia de los pacientes adultos, los síntomas extraintestinales son marcadamente menos frecuentes.^{11,37,40} Al igual que sucede en los adultos, los síntomas aparecen después de la ingestión de gluten tras un intervalo variable de algunas horas hasta, en ocasiones, varios días.⁴⁰

Todos estos síntomas asociados a la SGNC, a menudo, son muy similares a los que se observan en el SII o en la propia EC.^{1,10,14,21,23,30,34,37,40,44,54,58,62} Las principales similitudes y diferencias respecto a la EC se presentan en las tablas comparativas de la Figura 3 y Figura 14.^{13,51}

Síntomas como fatiga, dolor abdominal, hinchazón, dispepsia y alteración de los hábitos intestinales son frecuentes tanto en la SGNC, como en la EC y el SII.^{10,23} En el estudio de Gadelha de Mattos et al. (2019), el 46,4% de los pacientes con SGNC, informó de sufrir SII asociado.²³ Una revisión de Usai-Satta et al. (2018) mostró que el SII y la SGNC comparten síntomas como diarrea, estreñimiento o dolor abdominal.³⁰ Por lo tanto, el SII a menudo es considerado parte del cuadro de SGNC.³⁰ Sin embargo, el estudio enfatiza que para los sujetos diagnosticados con SGNC, la ingestión de gluten ejerce un efecto directo sobre la aparición de síntomas digestivos, y tan solo una parte de los pacientes con intestino irritable relacionan sus síntomas con una dieta que contiene gluten.³⁰ Por tanto, la presencia de SII en pacientes con SGNC parece ser algo común, pero la sensibilidad al gluten no es tan común entre los pacientes con SII.²³

Según Casella et al. (2018), la SGNC se diagnostica en un alto porcentaje de casos de pacientes con características clínicas compatibles con los criterios de Roma III para SII, particularmente en aquellos con diarrea. En un ensayo clínico, Shahbazkhani et al., encontraron que un 83% de los pacientes con SII eran sensibles al gluten.²¹

La revisión de Roszkowska et al. (2019) recopila información interesante sobre este aspecto. Van Gils et al. señalaron que el 37% de las personas con sensibilidad al gluten autoinformada cumplían los criterios de Roma III para el SII, en contraste con la prevalencia del 9% en el grupo de control. Carroccio et al. notificaron síntomas de SII en el 44% de los pacientes con SGNC autoinformados.⁴

Makharia et al. (2015), observaron que algunos pacientes con SII también mejoran con una DSG y concluyen su trabajo aclarando que tanto el SII como la SGNC son comunes en la población general y ambos pueden coexistir entre sí de forma independiente sin necesariamente compartir una base fisiopatológica común.⁴²

A continuación, se muestra tabla representativa de los síntomas que se asocian a la SGNC de forma más frecuente según la bibliografía (Figura 19).

Síntomas		Frecuencia (%)		
		Adultos		Niños
		Según Volta et al. 2014 ⁶⁷	Según Gadelha de Mattos et al. 2019 ²³	Según Francavilla et al. 2014 ⁶⁸
Intestinales	Distensión o hinchazón abdominal	87%	93%	
	Malestar y dolor abdominal	83%	74,3%	80%
	Hábitos intestinales alternos y meteorismo	27%	65%	
	Diarrea	> 50%	45,1%	73%
	Estreñimiento	24%	63%	
	Dolor epigástrico	52%		
	Pirosis	Menos frecuentes	71,6%).	
	Náuseas			
	Reflujo gastroesofágico			
	Aerofagia			
Úlceras aftosas				
Extraintestinales	cansancio	64%	Más frecuente	Los síntomas extraintestinales son marcadamente menos frecuentes que en los adultos.
	falta de bienestar	68%	Más frecuente	
	Mente nublada (confusión mental), dificultad para concentrarse	38%	42%	
	Cefalea	54%	63,9%	
	Dolores musculares o articulares	31%		
	Entumecimiento de brazos o piernas	32%		
	Ansiedad	39%	52,1%	
	Depresión	18%	Más frecuente	
	Pérdida de peso	25%		
	Dermatitis	18%		
	Erupción cutánea	29%		
	Anemia	22%		

Figura 19. Tabla de manifestaciones clínicas y sus frecuencias en la SGNC. Elaboración propia.

▪ Criterio diagnóstico en la SGNC

Hasta la fecha, la SGNC continúa siendo un diagnóstico de exclusión en relación con la enfermedad celíaca y la alergia al trigo.^{5,13,21,23,26,28,37,40,49,58,60} No existen biomarcadores específicos fiables o anomalías histológicas que puedan confirmar el diagnóstico de SGNC,^{1,5,21,23,25,28,40,45,51,52,62} y la única forma de poder diagnosticar a estos pacientes es mediante la respuesta clínica autoinformada a una DSG, así como la realización de una prueba de provocación con gluten y placebo a doble ciego.^{1,5,21,23,25,26,40,45}

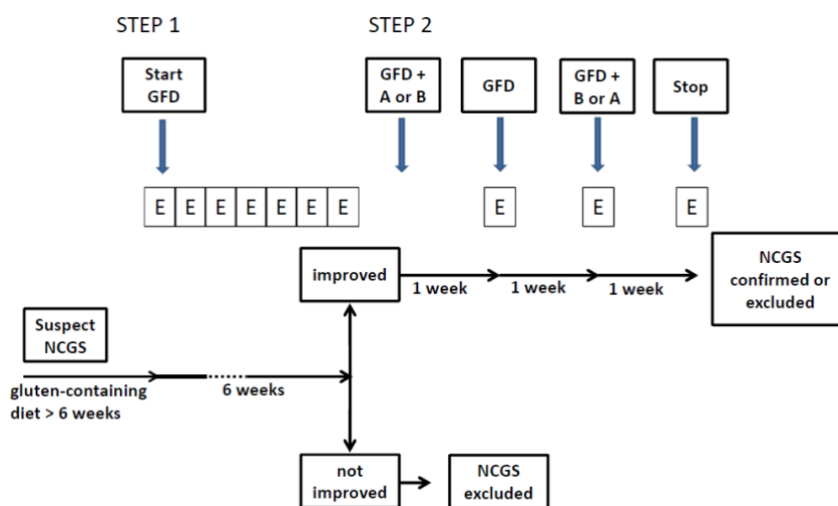
Es decir, que el diagnóstico de SGNC se basa en la respuesta clínica a la ingestión y abstinencia de gluten, seguida de la provocación con gluten tras haber descartado la EC y la AT.^{13,21,23,28,49,54,58,60}

Además, la SGNC presenta un amplio y variable abanico de síntomas, los cuales a menudo, se solapan con otras patologías como el SII o la propia EC.^{1,37,40,44,62} Este aspecto supone un factor de confusión que dificulta el poder establecer el diagnóstico, la diferenciación entre estos síndromes y la realización de estudios de epidemiología fiables.^{1,4,13,37,40,42,44} Esta dificultad diagnóstica conlleva

que un número cada vez mayor de sujetos opten por seguir una DSG, para mejorar sus síntomas gastrointestinales y/o extra-intestinales, basándose en un autodiagnóstico o en un diagnóstico realizado por profesionales de la salud alternativos.^{1,2,13,52}

El diagnóstico de SGNC debería considerarse en pacientes con molestias intestinales y/o extraintestinales persistentes, que habitualmente informan de un empeoramiento de los síntomas después de ingerir alimentos ricos en gluten y que muestran un resultado normal de los marcadores serológicos de EC y AT y de histología duodenal.^{3,5,7,9,13,14,21,26} La EC suele excluirse mediante pruebas de anticuerpos específicos negativos (IgA antitransglutaminasa tisular, IgA antiendomiso, IgG antigliadina deaminada) y la AT por la ausencia de IgE específica para las proteínas del trigo.^{1,26,41,54,62} También se debe excluir el SII siguiendo los criterios clínicos de Roma IV.^{13,41}

Hasta ahora la única prueba diagnóstica que permite confirmar la verdadera SGNC es una prueba cruzada de provocación de gluten controlada con placebo a doble ciego, tal y como se indica en los criterios de Salerno.^{1,3,4,11,13,21,26,34,40,44,45,60,67} Para poder confirmar o excluir la SGNC se recomienda realizar el proceso diagnóstico completo y así poder evaluar la respuesta clínica a la eliminación del gluten y el efecto de reintroducirlo posteriormente (Figura 20).^{1,3,4,6,11,21,40,44,51,67}



GFD: gluten free diet; A: product A (gluten or placebo); B: product B (gluten or placebo); E: evaluation (questionnaire)

Figura 20. Diagrama de flujo del proceso diagnóstico de la SGNC³

El proceso diagnóstico completo se detalla a continuación:^{1,3,4,8,11,13,21,40,44,51,67}

En un 1º paso el objetivo es conocer si el paciente responde a la DSG. Los pacientes con sospecha de SGNC deben someterse de forma preliminar a una evaluación clínica y de laboratorio completa para excluir EC y AT, mientras siguen una dieta normal con gluten de al menos 6 semanas. Durante esta fase el paciente es evaluado para establecer sus síntomas basales. El paciente identifica de 1 a 3 síntomas principales que serán evaluados cuantitativamente utilizando una escala de valoración numérica con puntuación de 1 (leve) a 10 (grave). En ocasiones, en la práctica clínica no se puede

realizar este 1º paso porque el paciente ya viene siguiendo una DSG que no permite realizar una evaluación inicial adecuada. En esos casos puede pasarse directamente al 2º paso.

Una vez descartadas la EC y AT y habiendo determinado los síntomas relacionados con la ingesta de gluten, los pacientes se someten a una DSG durante otras 6 semanas como mínimo. Durante este periodo se evalúa de forma continua la posible desaparición de los síntomas. Dicha evaluación clínica se realiza utilizando una versión modificada de la Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales. La mayoría de las veces, los síntomas desaparecen muy rápidamente en unos días, especialmente los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, es necesario mantener la dieta de forma prolongada, ya que algunos síntomas inespecíficos como la fatiga, los cambios de humor o el dolor de cabeza pueden persistir durante varias semanas. Para poder considerar que una respuesta sintomática está relacionada a la ingestión de gluten los síntomas clínicos experimentados deben disminuir al menos un 30% en la escala numérica (de 1 a 3 síntomas principales o 1 síntoma sin empeoramiento de otros) durante al menos el 50% del tiempo de mantenimiento de la DSG. El diagnóstico de SGNC se puede excluir en sujetos que no muestran una mejoría tras 6 semanas de DSG y se debe buscar otras posibles causas como, por ejemplo, el SII, intolerancia a los FODMAP o sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

En los pacientes que sí responden al tratamiento se requiere un 2º paso de exposición al gluten para confirmar el diagnóstico. Se trata de hacer una prueba cruzada de provocación con gluten a doble ciego controlada con placebo. Esta prueba presenta un alto nivel de evidencia para diagnosticar la SGNC. Dicha prueba incluye una exposición de una semana a gluten o placebo seguida de una semana de lavado con DSG estricta y un cruce de otra semana con otra exposición a gluten o placebo. En ocasiones, la duración del período de exposición puede ser superior a una semana en pacientes que presentan síntomas fluctuantes. Los síntomas se evalúan diariamente y se considera significativa una variación de al menos el 30% en la provocación con gluten frente a placebo. Este límite del 30% es arbitrario y debe ser validado en el futuro.

La dosis diaria de gluten utilizada para el desafío debe contener al menos 8 g de gluten, 0,3 g de ATI (cada 8 g de gluten) y debe estar libre de FODMAP. Todavía no se ha desarrollado el vehículo más adecuado, pero se desaconseja utilizar cápsulas de gelatina. Este podría tener forma de barra de muesli, pan o muffin, posiblemente diferente en niños y adultos. El alimento que sirve de vehículo debe contener gluten cocido distribuido de manera homogénea y conocer con exactitud el contenido de los factores proinflamatorios ATI. El placebo debe estar completamente libre de gluten. Las preparaciones de gluten y placebo deben ser indistinguibles en apariencia, textura y sabor, y deben tener un contenido equilibrado de fibra, carbohidratos, grasas y proteínas.

Lo ideal para este tipo de estudio es que paciente y evaluador estén cegados, sobre todo para fines de investigación, pero en la práctica clínica podría ser suficiente una prueba simple ciego del paciente. Se debe tener presente que en ocasiones con este procedimiento puede aparecer un

potente efecto nocebo y se deben considerar los diferentes factores que pueden alterar el resultado (Figura 21).^{1,8}

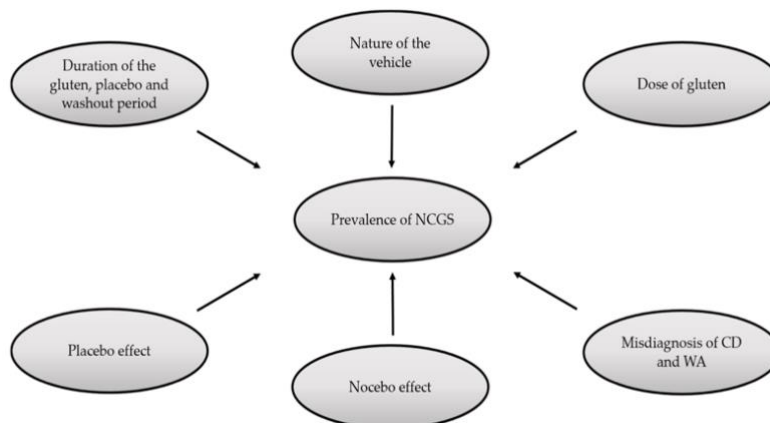


Figura 21. Factores que pueden influir en la prueba DCPC para la SGNC ⁸

Otras posibles pruebas diagnósticas

En la actualidad se están planteando otros posibles marcadores que en el futuro podrían facilitar el diagnóstico, como son los niveles de IgG AGA, la existencia de linfocitosis intraepitelial duodenal, el hallazgo de depósitos intestinales de anticuerpos IgA anti-TG2 o el incremento de la expresión de claudin 4.^{37,52}

Aunque todavía no se han propuesto biomarcadores para la SGNC, hasta un 56,4% de los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpos anti-gliadina (IgG AGA) que tienden a volverse negativos con DSG.^{38,54} Por lo tanto, un hallazgo positivo de IgG AGA puede suponer una pista diagnóstica de SGNC, que sugiere su posible uso en la práctica clínica, particularmente en sujetos con síntomas extraintestinales. En definitiva, la IgG AGA no puede ser considerada un marcador de SGNC, aunque sí puede ser útil cuando exista la necesidad de confirmar el diagnóstico.^{6,25,34,38,41,51,54,60} Este hallazgo debe considerarse con precaución ya que la AGA, no es específica y está presente en diferentes trastornos autoinmunes, desarrollándose probablemente en la mayoría de los pacientes con alteración de permeabilidad intestinal.^{1,10,25,60}

Otra posible prueba es valorar la activación de basófilos in vitro en respuesta a antígenos alimentarios o el número de eosinófilos en la mucosa intestinal. Sin embargo, ninguna de las pruebas alcanzó un alto nivel de especificidad, por lo que no se pueden utilizar en un entorno clínico habitual.^{8,25}

A diferencia de la EC, en la SGNC la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y/o antiendomiso siempre es negativa, la combinación HLA-DQ2 / HLA-DQ8 en estos pacientes es sólo ligeramente más frecuente que en la población general, y aunque se ha observado un aumento de linfocitos intestinales intraepiteliales, no debe haber atrofia de la mucosa del intestino delgado (Marsh 0 a 1: ninguna o lesión menor según la clasificación Marsh de biopsias duodenal).^{1,11,21,25,28,35,62}

También se ha planteado la hipótesis de que la SGNC podría ser una alergia al trigo no mediada por IgE basándose en algunos aspectos clínicos (presencia de antecedentes personales de alergia alimentaria en la edad pediátrica o de enfermedades atópicas coexistentes), datos de laboratorio e histológicos (presencia de anticuerpos séricos anti-gliadina, ensayo citofluorimétrico positivo que revela la activación de basófilos in vitro por antígenos alimentarios y presencia de eosinófilos en las biopsias de la mucosa intestinal) y por nuevos hallazgos endoscópicos. De hecho, recientemente se ha demostrado una activación inmunológica innata en la mucosa intestinal de estos pacientes. Todos estos parámetros podrían resultar de interés en el diagnóstico de la SGNC.^{4,41,44}

Existe una falta de consenso sobre la permeabilidad intestinal en SGNC.^{31,44} Después de un primer informe que sugiere una reducción de la permeabilidad intestinal, estudios más recientes han demostrado una mayor permeabilidad en SGNC.⁴⁴ Sería recomendable aclarar esta cuestión, ya que existen varias herramientas de diagnóstico disponibles para evaluar la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, medir indirectamente la función de barrera intestinal.⁴⁴ Su validez y aplicabilidad en el entorno clínico, especialmente para el diagnóstico de trastornos relacionados con el gluten, aún no se ha aclarado.^{31,44} Quizás la endomicroscopia láser confocal será la herramienta diagnóstica que pueda ayudar a esclarecer este asunto.⁴⁴

Los análisis de expresión génica mostraron un aumento de la expresión del receptor tipo Toll 2 (TLR2) y una expresión reducida del marcador de células T reguladoras FOXP3 en pacientes con SGNC en comparación con pacientes con EC, lo que sugiere un papel patogénico para la inmunidad innata. A diferencia de la EC, la mayoría de los estudios muestran que la inmunidad adaptativa no está aumentada en pacientes con SGNC.¹¹

También se ha informado que los pacientes con SGNC tienen una microbiota intestinal diferente en comparación con la población general, con una menor proporción de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fecales y una presencia duodenal elevada de *Bacteroides* y *Escherichia coli*. Los pacientes con SGNC pueden presentar sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en el 9 al 55% de los casos, especialmente en pacientes que no responden a una DSG o que sufren una recurrencia de los síntomas.²⁵

Bardella et al. (2016), notificó alteraciones leves en las pruebas bioquímicas como niveles bajos de hierro y ferritina séricos, folato, vitamina B12 y vitamina D, relacionados con malabsorción.¹ Sin embargo, Igbinedion et al. (2017) indicó que, a diferencia de la EC, las deficiencias de hierro, vitamina D y vitamina B 12 no se observan de manera significativa en la SGNC.¹³

Partiendo de la base de la posible similitud entre la mucosa oral y del intestino delgado, se piensa que el gluten puede determinar una condición alérgica similar a la mucositis de contacto en pacientes con SGNC. Para ello Picarelli et al. llevaron a cabo una prueba con gluten DCPC con un parche en la mucosa oral en pacientes con sospecha de SGNC. Los autores demostraron una incidencia significativamente mayor de síntomas en la SGNC, en comparación con controles sanos y pacientes

con EC. Esta parece ser una herramienta fiable y rápida para confirmar el diagnóstico de SGNC, aunque todavía se necesitan más investigaciones.^{2,11}

En pediatría, también existe una ausencia de biomarcadores. Francavilla et al. (2014) describieron que los niños con SGNC en comparación con los controles dieron positivo para títulos de IgG de AGA, y la positividad para HLA-DQ2 fue significativamente más común, estando presente en 66% y 46% de los casos, respectivamente. No se encontraron diferencias en los marcadores nutricionales, bioquímicos o inflamatorios. El diagnóstico en niños podría ser un desafío, considerando una posible superposición con una reacción alérgica tardía, con síntomas que se pueden desarrollar desde una hora hasta varios días después de la ingestión de proteínas de trigo. Muchos de estos lactantes tendrían concentraciones séricas de IgE negativas y pruebas cutáneas por punción sin IgE específica de la proteína de trigo.^{25,27}

▪ **Efectos de la dieta sin gluten**

La exclusión de por vida del gluten de la dieta es actualmente el principal y único método tratamiento eficaz para aliviar los síntomas de los trastornos asociados al gluten como la EC, la AT o la SGNC.^{4,5,13,15,30,48,53,67}

La principal razón por la que la DSG se considera beneficiosa en los trastornos relacionados con el gluten es por su efecto en el control de los síntomas asociados. Se ha demostrado que una DSG es eficaz en el manejo de la sintomatología en personas con SGNC cuyos síntomas son provocados por el gluten, sin embargo, los estudios de provocación aleatorios, a doble ciego y controlados con placebo revelaron que la proporción real de personas sensibles al gluten puede estar sobreestimada (Figura 22).⁴⁸

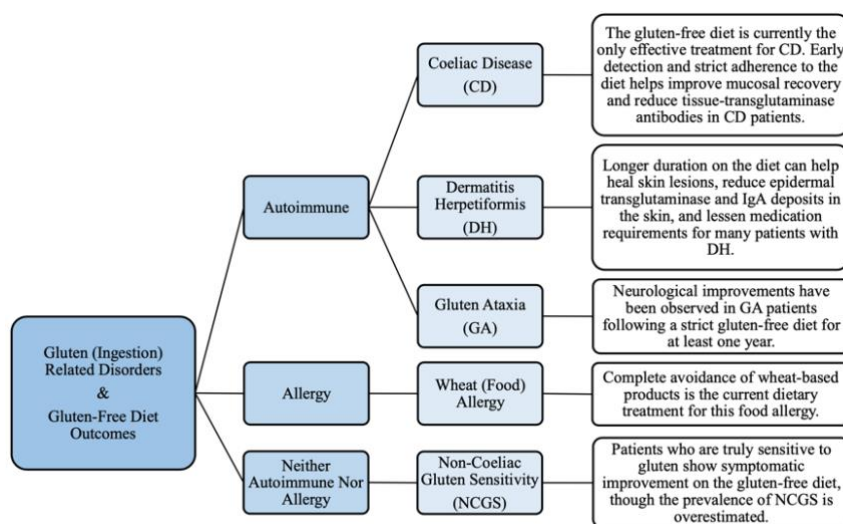


Figura 22. Resumen de los efectos de la DGS en los diferentes trastornos asociados al gluten.⁴⁸

El mantenimiento de la dieta de forma prolongada parece favorecer la recuperación de las vellosidades y de la mucosa intestinal.^{48,67} Otra forma en que la dieta puede ser beneficiosa es mediante la modulación de la microflora intestinal.⁴⁸ Aunque se necesitan estudios adicionales para aclarar este asunto, se ha demostrado que la DSG altera de forma beneficiosa la composición y

función bacteriana intestinal.⁴⁸ El bajo contenido de polisacáridos de la DSG podría ayudar a explicar algunos de los cambios observados en la microbiota. Igualmente, la curación intestinal también podría ser la razón para favorecer el crecimiento de diferentes especies bacterianas, pero, de momento, los hallazgos son inconsistentes sobre este tema, al igual que sobre la duración y adherencia necesaria a la dieta.⁴⁸

En algunos casos los afectados de SGNC pueden ser positivos a IgG antigliadina y se ha visto que una DSG produce una reducción de este marcador en pacientes no celíacos. De hecho, la DSG modula la inmunidad innata, que se cree es activada por las proteínas del gluten, lo que provoca una mejora significativa de los síntomas gastrointestinales y extraintestinales.⁵⁴

Aunque ningún estudio sistemático ha evaluado los trastornos motores gastrointestinales y de la vesícula biliar en la SGNC, alguna evidencia indirecta apoya la hipótesis de un posible trastorno de la función motora digestiva en estos pacientes.³⁰ Los resultados del estudio de Usai Satta et al. (2018) sugirieron que los pacientes con SGNC pueden presentar alteraciones de la motilidad colónica que mejoran tras la implementación de una DSG. En un ensayo controlado aleatorizado, una dieta con gluten provocó un aumento en el número de evacuaciones intestinales por día y una mayor permeabilidad del intestino delgado en comparación con una DSG en pacientes con SII. Sabiendo que el complejo de síntomas asociados a la SGNC, como la diarrea, el estreñimiento o el dolor abdominal, puede superponerse y ser similar al causado por el SII, este resultado podría ser equivalente en sujetos con SGNC. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que la ingestión de gluten puede ejercer efectos objetivos sobre la motilidad gástrica y de la vesícula biliar en sujetos sanos. Por lo tanto, de esta información se puede considerar que la restricción del gluten en estos pacientes podría mejorar los síntomas.³⁰

Palmieri et al. (2019), informaron que la DSG puede aportar beneficios en pacientes afectados por SII, SGNC y en algunas manifestaciones neurológicas, pero no existen pruebas sólidas para indicar esta dieta en enfermedades endocrinológicas, psiquiátricas, reumatológicas o para mejorar el rendimiento deportivo.^{52,54}

Una revisión sistemática con metaanálisis mostró que la restricción del gluten representa una estrategia de tratamiento eficaz para los trastornos del estado de ánimo en personas con trastornos relacionados con el gluten, incluida la SGNC. Por lo tanto, el alto porcentaje de personas con SGNC que padecen trastornos del estado de ánimo podría beneficiarse de la DSG.²³

Dieterich et al. (2019), observaron que una DSG provocó una mejora significativa de los síntomas clínicos y psicológicos en SGNC. Tras la eliminación del gluten se produjo una clara reducción de los linfocitos intraepiteliales duodenales y de las células caliciformes productoras de mucina. Igualmente se observaron diferencias microbianas significativas en las muestras de heces de los pacientes con SGNC.⁵⁹

Si bien los beneficios de la DSG están claramente respaldados en los trastornos relacionados con el gluten, en la última década ha surgido una corriente de creciente popularidad que promueve esta

dieta entre la población general y están aumentando los casos de DSG autoadministrada sin indicación médica.^{24,34,46,48,54} Por ejemplo, hay estimaciones generales de que entre el 10% y el 20% de la población de EE. UU. y Australia consume alimentos sin gluten.³⁴ Aunque los efectos beneficiosos de la dieta aún no se han demostrado en individuos sanos, los datos de las encuestas de consumidores muestran que existe una extendida creencia popular en considerar que los productos sin gluten son más saludables.^{48,52} Igualmente, se le atribuyen efectos sobre la pérdida de peso con evidencia limitada que lo corrobore.⁴⁸ Los estudios sugieren que es poco probable que el consumo de productos sin gluten confiera beneficios para la salud, a menos que exista una clara evidencia de alergia o intolerancia al gluten.⁵⁴

Dada la incertidumbre sobre la patogénesis y los desencadenantes de la SGNC, no está claro cuánto de estricta debe ser la dieta, cuánto tiempo debe durar su implementación y cómo monitorear la eficacia del tratamiento. La experiencia clínica sugiere que los pacientes afectados por SGNC van desde aquellos que necesitan adherirse a una DSG estricta de por vida hasta aquellos que pueden tolerar una posible contaminación cruzada sin consecuencias clínicas.⁵³

De hecho, hasta ahora no se han descrito complicaciones a largo plazo para esta condición, por lo tanto, se considera que la adherencia a una DSG no tendría que ser tan estricta como en la enfermedad celíaca y la alergia al trigo, sino más bien ajustada a los síntomas.³⁴

Tampoco existen datos que puedan respaldar recomendaciones claras sobre la necesidad o la frecuencia de seguimiento en estos pacientes.⁵³ Se considera adecuado hacer revisiones regularmente para control de la salud y evitar carencias nutricionales. También es aconsejable que tras una recuperación se revise la necesidad de continuar evitando el gluten estrictamente o se podría seguir una dieta menos restrictiva sin que los síntomas reaparezcan. La cuestión es conocer si es precisa una DSG estricta de por vida (como en la EC) o sería suficiente mantener una dieta a demanda, de forma transitoria, según la clínica. Muchos expertos recomiendan que los pacientes se sometan a una reevaluación periódica, por ejemplo, cada 6-12 meses, para intentar reintroducir el gluten de nuevo.⁵³ Por el momento no se conoce si la reintroducción del gluten en la dieta después de un período prolongado de tiempo asintomático puede provocar recidivas.¹³

Aunque la DSG se considera segura y eficaz, la eliminación permanente del gluten sin supervisión de un profesional de la salud puede provocar riesgo de deficiencias nutricionales de vitaminas (principalmente vitaminas B, D y ácido fólico) y micronutrientes (especialmente hierro, calcio, magnesio y zinc), proteínas, así como una menor ingesta de fibra dietética. Por otro lado, con una DSG se tiende a consumir más carbohidratos y grasas simples.^{5,15,25,34,48,52,54,67} Este incremento calórico podría ser la razón principal del aumento de la incidencia de obesidad en pacientes con trastornos asociados al trigo.⁵ Por otro lado, el déficit de ácido fólico, hierro, vitamina B12 y vitamina D puede ocasionar problemas de fertilidad.⁵¹

También se han podido observar niveles significativamente más altos de arsénico en orina y de mercurio, plomo y cadmio en sangre, en personas que se adhieren a una DSG, probablemente como

consecuencia de que esta dieta a menudo es más rica en pescado y arroz, que pueden contener altas concentraciones de metales pesados.⁵²

Además, mantener una DSG puede tener implicaciones psicológicas y sociales.⁵³ Los pacientes suelen manifestar preocupación sobre el manejo de su rutina y relaciones sociales.^{53,63} La vigilancia extrema para evitar la exposición al gluten también se asocia con una menor calidad de vida autoevaluada.⁵² La asociación de una o más restricciones alimentarias puede conducir a una restricción social y por lo tanto tener un impacto emocional negativo.²³ Por lo que un buen apoyo y educación son fundamentales para que los pacientes puedan adaptarse a su nueva dieta.⁵³

Otro inconveniente de la DSG es que los productos sin gluten son sustancialmente más caros, de modo que aquellos con un nivel socioeconómico más bajo pueden tener un alto riesgo de incumplimiento.⁶³

En vista de esta información y junto con los posibles daños físicos y psicológicos asociados a la evitación del gluten, no se debe alentar el inicio de una DSG a las personas sanas, a aquellas que busquen una mejora física o atlética. En definitiva, se debe evitar el autodiagnóstico y el autotratamiento.^{1,13,25,52}

Estas son algunas de las razones por las que la valoración y la evaluación nutricional de los productos sin gluten son necesarias. Una DSG siempre debe recomendarse bajo supervisión y solo para pacientes con una condición clínica bien documentada donde sus beneficios estén respaldados por evidencia, como en la enfermedad celíaca, alergia al trigo y la SGNC.^{2,5,13,25,34}

Otras alternativas de tratamiento

Entre las nuevas propuestas dietéticas para el manejo de estos pacientes Rotondi Aufiero et al. 2018 proponen el consumo de trigos antiguos, así como el uso de la avena o de cereales modificados genéticamente, tanto por su cantidad reducida de péptidos tóxicos como por las bajas concentraciones de inhibidores de la amilasa y la tripsina (ATI).²⁸

Hiroki Ido et al. (2018), demostraron la eficacia de una mezcla de enzimas derivada de microorganismos y papaya en la mejora de síntomas en la SGNC.⁶⁴

El consumo de avena pura podría ser una buena alternativa como base de una DSG. Los resultados del estudio de Nylund et al. (2020), sugieren que su consumo frecuente no produce disbiosis de la microbiota en sujetos con SGNC y los sujetos alcanzaron el límite inferior de la ingesta de fibra recomendada.⁶⁷

Una intervención dietética dirigida a la intolerancia y/o malabsorción, por fructosa, gluten, histamina, lactosa o *Helicobacter pylori*, podría ser más eficaz que una dieta FODMAP o el uso no dirigido de una DSG.²⁷

Ianiro et al. (2019) demostraron que un producto a base de una antigua variedad de trigo duro orgánico, del tipo Senatore Cappelli, provoca menos síntomas que el trigo comercial estándar en la

SGNC.⁶⁶ Esto en parte, podría estar debido a la presencia de gluten más tóxico en las variedades industrializadas de trigo.⁵ Con esta alternativa se podría evitar posibles deficiencias nutricionales y/o metabólicas, desequilibrios en la microbiota intestinal y el elevado coste de los productos sin gluten.⁶⁶

Balakivera et al. (2016), confirmaron que la DSG es la única forma eficaz comprobada de tratar la SGNC, aunque también plantean otros enfoques terapéuticos como son los programas de prevención, la terapia enzimática, los granos modificados genéticamente con inmunotoxicidad reducida y la corrección de vías de patogenicidad del gluten.¹⁵

Las alternativas a la DSG que ofrecen los investigadores Savvateeva L. y Zamyatnin A. (2016) consisten principalmente en tratamientos inmunomoduladores, preparaciones enzimáticas para la estimulación de la degradación gastrointestinal de los péptidos del gluten, agentes para la inhibición de TG2 o mejora de la barrera intestinal evitando la entrada de péptidos del gluten, y desarrollo de vacunas destinadas a restaurar la tolerancia al gluten.⁶⁰

Los resultados de un estudio pediátrico a la exposición del trigo demostraron que las proteínas de trigo inducen una sobreexpresión de la quimiocina proinflamatoria CXCL10, pero es de destacar que esta sobreexpresión fue menor con las proteínas de cultivo de trigo antiguo en comparación con trigo moderno.⁶²

En definitiva, quedan muchas preguntas sin respuesta en cuanto al tratamiento de la SGNC. Sería necesario llevar a cabo más investigación para comprobar si la eliminación del gluten en la dieta por sí sola es suficiente para el control de los síntomas y al mismo tiempo tratar de comprender la posible influencia de otros componentes del trigo.²

▪ **Dieta FODMAP y otros componentes del trigo**

En la actualidad, es bien conocido que una DSG es el tratamiento de elección para los pacientes que padecen SGNC.⁵³ La base del conocimiento hasta la fecha sugiere que el gluten es el principal desencadenante dietético de la SGNC.^{53,54,66} Sin embargo, evidencia publicada recientemente parece limitar el papel del gluten, ya que se ha encontrado que sólo una minoría de pacientes experimenta la recurrencia de los síntomas tras la administración cegada de gluten.⁶⁶

Para investigar sobre este tema, se han realizado varios ensayos clínicos para identificar si el gluten es el verdadero desencadenante de los síntomas. Esos trabajos han mostrado resultados variables y no son concluyentes con respecto a la relación causa-efecto del gluten y los síntomas gastrointestinales.⁵³ Aunque los datos hasta la fecha si sugieren un claro beneficio de la DSG, es posible que la mejoría de los síntomas no se deba al gluten en sí, sino que podrían estar influyendo otros componentes del trigo.^{25,53,54,58,67} Por esta razón, se sospecha que estos componentes pueden estar desempeñando un papel importante en el desarrollo de síntomas asociados a la SGNC.^{53,54,58,66,67} Incluso, a raíz de esta cuestión, se ha sugerido un cambio de término de SGNC a sensibilidad al trigo no celíaca.^{14,58,67}

Los componentes del trigo que podría estar influyendo en la SGNC son los inhibidores de la amilasa y la tripsina (ATI), los carbohidratos y polioles de cadena corta fermentables, denominados FODMAP (fermentables, oligo-, di-, monosacáridos y polioles) y, más recientemente incluidos, los fructanos.^{28,41,44,53,54,66,67}

Los ATI son una familia de, al menos, 11 proteínas que se encuentran en el trigo. También están presentes en otros cereales que contienen gluten como la cebada y el centeno y representan hasta el 4% de las proteínas totales de los cereales. Sirven como proteínas protectoras en el trigo y otros cereales al inhibir las enzimas del trigo y algunos parásitos. Son muy resistentes a las proteasas intestinales y pueden inducir la liberación de citocinas proinflamatorias, de monocitos, macrófagos y células dendríticas mediante la activación del receptor 4 tipo Toll (TLR4) en pacientes con EC y SGNC. Los ATI pueden provocar la activación de células inmunitarias innatas e inflamación intestinal.^{4,44,54}

Los FODMAP (*Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols*) son azúcares de cadena corta con menos de 10 átomos de carbono en la molécula. En los últimos años se está investigando sobre su posible contribución a la patogénesis de los trastornos gastrointestinales. El término FODMAP comprende fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, lactosa, fructosa y polioles, tales como sorbitol, xilolitol, maltitol y manitol. Son resistentes a su digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. Estos componentes dietéticos pueden exacerbar los síntomas intestinales al aumentar el volumen de agua del intestino delgado, la producción de gas colónico y la motilidad intestinal. Como tal, los FODMAP se consideran parte de la fibra dietética.^{4,44,54}

Los estudios en relación con la eficacia de la dieta baja en FODMAP en la SGNC, en comparación con la DSG, presentan resultados contradictorios. En algunos estudios se considera al gluten responsable de los síntomas y en otros son los FODMAP.^{1,52}

Es de destacar la investigación de Dieterich et al. (2019), que realizaron un ensayo clínico con el objetivo de analizar el efecto de una dieta baja en FODMAP versus una DSG sobre los síntomas clínicos, el bienestar psicológico, la inflamación e integridad intestinal y la microbiota fecal en pacientes con SGNC. Sus resultados mostraron que ambas dietas condujeron a una mejora significativa de los síntomas clínicos y psicológicos, especialmente la DSG. Los hallazgos sugieren una etiología multifactorial de la SGNC, debido a un efecto funcional causado por los FODMAP, combinado con una reacción inmune leve desencadenada por el gluten y un desequilibrio de la microbiota.⁵⁹

La SGNC generalmente se clasifica como una sensibilidad alimentaria más que una intolerancia. La intolerancia a los alimentos se define como una digestión anormal secundaria a la incapacidad para digerir nutrientes o la ingesta excesiva de nutrientes específicos que solo se digieren y absorben parcialmente, lo que conduce a síntomas gastrointestinales relacionados con la fermentación del azúcar de la microbiota intestinal. La sensibilidad a los alimentos son reacciones variables, mediadas

por el sistema inmunitario, a nutrientes específicos que conducen a manifestaciones clínicas intestinales y/o extra-intestinales. Sobre la base de esta definición, se ha propuesto que la SGNC y el SII son condiciones diferentes con características superpuestas. En algunos estudios, estas dos entidades clínicas se han considerado sinónimos, creando una gran confusión en la interpretación de los datos y los resultados. Esta podría ser la explicación de porqué una dieta baja en FODMAP puede resolver los síntomas de un subgrupo de pacientes con SII, mientras que no tendría ningún efecto en los verdaderos pacientes con SGNC, ya que los FODMAP no inducen una respuesta inmune.²⁵

A pesar de estos datos, hasta la fecha se desconoce si el gluten, los FODMAP u otros componentes del trigo son los desencadenantes de los síntomas por lo que se necesita más investigación en este campo.^{1,4,56}

En cuanto a la indicación de una dieta baja en FODMAP se deben tener en cuenta sus posibles desventajas. Esta dieta impone una restricción importante de las opciones dietéticas debido a la eliminación de algunos alimentos básicos, como los derivados del trigo, productos lácteos que contienen lactosa, muchas verduras y legumbres, y varios tipos de frutas.⁴⁴ Existe evidencia de que la restricción intensiva de FODMAP y productos de trigo podría tener consecuencias negativas a largo plazo, tanto desde el punto de vista nutricional como del impacto en la microbiota intestinal.² Los pacientes pueden correr el riesgo de sufrir carencias de fibra, calcio, hierro, zinc, ácido fólico, vitaminas B y D y antioxidantes naturales. Además, la reducción en la ingesta de FODMAP puede ocasionar consecuencias fisiológicas sobre el metabolismo de los colonocitos, la microbiota intestinal y el estado nutricional.⁴⁴ Para evitar estos problemas y prevenir futuras complicaciones clínicas, se ha propuesto la identificación de los FODMAP más ofensivos en pacientes específicos para poder limitar las restricciones alimentarias.² Igualmente, se podría considerar el uso de suplementos nutricionales para evitar posibles deficiencias inducidas por el mantenimiento de una dieta estricta a largo plazo.^{44,57}

▪ Fortalezas

Las principales fortalezas de este trabajo radican en que para su elaboración se han revisado un total de 62 artículos publicados en los últimos 5 años, de los cuales 46 eran revisiones. Este número elevado de trabajos consultados de reciente publicación ha permitido extraer una gran cantidad de información actualizada. Además, otro aspecto que destacar es que la recopilación de muchas revisiones ofrece una visión generalizada y extensa del conocimiento existente hasta la fecha.

▪ Limitaciones

Como principal limitación podemos resaltar el hecho de que muchos de los artículos consultados presentaron un nivel bajo de evidencia, sobre todo como consecuencia de que muchas de las

revisiones no detallan la metodología aplicada para realizar la búsqueda. Esto genera cierta incertidumbre a la hora de poder considerar la validez de la información transmitida.

Otra limitación existente esta relacionada directamente con el tema concreto de la sensibilidad al gluten no celíaca. El problema es que se trata de una entidad relativamente nueva y desconocida para la mayoría de los profesionales de la salud y de la que se empieza a tener un mayor conocimiento prácticamente desde la última década.

Es una necesidad que en un futuro cercano se investigue más acerca de este síndrome y tratar de generar publicaciones con un mayor nivel de evidencia.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Aplicabilidad

En los últimos años, la sensibilidad al gluten no celíaca ha ganado interés y amplia visibilidad tanto entre la comunidad científica como en la población general. Durante los últimos años el número de pacientes diagnosticados de SGNC y las publicaciones sobre este tema han aumentado considerablemente. Al mismo tiempo se ha generado un aumento de popularidad en el consumo de productos sin gluten entre personas con problemas gastrointestinales sin diagnóstico o incluso en gente sana, por considerarlos más saludables. Sin embargo, continúa habiendo mucha confusión en relación con el síndrome de SGNC o sobre las ventajas o desventajas de mantener una dieta sin gluten. En la literatura científica todavía existen muchas cuestiones sin resolver en todo lo que concierne a este síndrome. No está claro cómo diagnosticar, ni cómo manejar este trastorno y los mecanismos fisiopatológicos no han sido aún bien determinados. Esta falta de conocimiento puede ser la razón por la que una gran parte de la población se autodiagnostica y decide por elección personal seguir una DSG sin prescripción de un profesional sanitario y sin supervisión, con el posible riesgo de sufrir carencias nutricionales, además del elevado coste económico de los productos sin gluten. Conociendo estos problemas, es fundamental esclarecer muchas dudas y controversias relacionadas con este trastorno relacionado con la ingesta de gluten.

El objetivo de realizar esta revisión bibliográfica ha sido intentar recopilar la información existente más relevante para poder determinar cuales son los signos y síntomas característicos de esta patología, averiguar si se han definido unos criterios diagnósticos específicos y cual es el efecto terapéutico de aplicar ciertas restricciones de alimentos en la dieta como el gluten u otros componentes del trigo.

Es fundamental conocer y distinguir cuales son las manifestaciones clínicas de este trastorno, establecer un criterio diagnóstico concreto y fiable y precisar cuáles son los efectos terapéuticos de aplicar una dieta sin gluten u otros elementos para poder estimar de forma más adecuada la prevalencia de la SGNC y poder diseñar un plan diagnóstico y terapéutico más ajustado para estos pacientes.

Líneas de investigación

Centrando la atención en la cuestión diagnóstica, de momento, no existen biomarcadores específicos fiables o anomalías histológicas que puedan validar el diagnóstico de SGNC y hasta ahora la única prueba diagnóstica que permite confirmar la verdadera sensibilidad al gluten es una prueba cruzada de provocación de gluten controlada con placebo a doble ciego, tal y como se indica en los criterios de Salerno. Los expertos determinaron un procedimiento diagnóstico concreto en el que se valora la respuesta clínica del paciente a la exposición o restricción de gluten. En el protocolo diagnóstico de Salerno se determinaron algunos parámetros como la cantidad de gluten u otros componentes (ATI, o FODMAP) que debería contener el alimento utilizado como vehículo para la prueba o sus características en cuanto a textura, apariencia, sabor. En relación con este protocolo, existen algunos puntos no estandarizados en el diagnóstico propuesto por los expertos. Esto ocasiona que haya una enorme heterogeneidad con respecto a los parámetros de tiempo de exposición al gluten, dosis de gluten y periodo de lavado para la evaluación de SGNC, ya sea en clínica o entornos de investigación.

Concretamente en este procedimiento diagnóstico, para la evaluación de los síntomas, se acordó de forma arbitraria establecer un umbral del 30% de variación mediante escala numérica para poder categorizar a un paciente sometido a diagnóstico de SGNC.

Para poder considerar que una respuesta sintomática está relacionada a la ingestión de gluten los síntomas clínicos experimentados deben variar al menos un 30% en la escala numérica.

El límite de 30% es algo arbitrario por acuerdo de los expertos, pero este umbral debería ser validado científicamente. Por lo tanto, determinar con exactitud un límite de porcentaje adecuado y validado para el diagnóstico de estos pacientes con sospecha de SGNC podría ser una línea de investigación muy interesante y de enorme aplicabilidad. Este porcentaje se podría contrastar con el marcador serológico de anticuerpos de anti-gliadina (Ig AGA) que ha mostrado ser el que con mayor frecuencia puede dar un resultado positivo en pacientes con SGNC. Se trata de una prueba poco específica, pero de gran ayuda en este proceso en el que interesa más la sensibilidad de la prueba. En caso necesario también se podría evaluar los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y/o antiendomiso y la combinación HLA-DQ2 / HLA-DQ8 que deberían ser negativos en la SGNC.

Título del proyecto: Validación del porcentaje de variación en los síntomas según la Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales para SGNC.

Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado

Población diana: 60 sujetos adultos de 30 a 60 años, con sospecha de SGNC y que respondan positivamente al 1º paso del protocolo diagnóstico de Salerno. (Sería interesante hacer un cálculo muestral previo mediante T de Student para ajustar el número de participantes necesario para obtener una significación estadística)

Intervención: Los 60 sujetos se asignarán de forma aleatoria a 4 grupos, de forma que cada grupo estará formado por 15 sujetos. Los 40 sujetos se someterán a la prueba cruzada de provocación con

gluten y placebo a doble ciego. La diferencia será que en cada grupo se aplicará un porcentaje diferente para clasificar a los pacientes como positivos o no en SGNC. Los síntomas se evaluarán diariamente y se considerará significativa una variación en la escala numérica de al menos el 20% para el grupo 1, 30% para el grupo 2, 40% para el grupo 3 y 40% para el grupo 4, en la provocación con gluten frente a placebo. A continuación, todos los sujetos se someterán a una prueba de serología para obtener el marcador Ig AGA. Los sujetos clasificados en cada grupo según el porcentaje de variación de los síntomas se compararán con los clasificados como positivos en Ig AGA.

Variables de estudio: Variables dependientes. Puntuación numérica en la Escala de Calificación de Síntomas Gastrointestinales para SGNC y marcador serológico Ig AGA.

Estrategia de análisis de datos: Se analizarían los datos mediante programa SPSS. Análisis estadístico descriptivo mediante tablas de contingencia para dos variables cualitativas dicotómicas ya que nos interesa contrastar si los sujetos son positivos o negativos según el porcentaje en la escala numérica de síntomas en comparación con si son positivos o negativos en el diagnóstico mediante marcador serológico. El grupo que obtenga mayor nivel de acuerdo nos guiará de cual es el porcentaje de variación de síntomas más ajustado para poder determinar cual sería el umbral de porcentaje ideal para poder categorizar a los pacientes con sospecha de SGNC.

Consideraciones éticas: A los sujetos de estudio se les informará de que la participación es totalmente voluntaria, libre y se les mantendrá informados en todo momento de cualquier paso del estudio. Para poder incluir los sujetos a estudio deberán firmar consentimiento informado.

7. Conclusiones

La sensibilidad al gluten no celíaca es un síndrome caracterizado por síntomas gastrointestinales y extraintestinales asociados a la ingestión de gluten, en pacientes sin enfermedad celíaca, ni alergia al trigo. Su prevalencia varía del 0,6 al 10,6% de la población y se presenta principalmente en adultos, con mayor frecuencia en mujeres.

El objetivo de esta revisión ha sido tratar de esclarecer algunas cuestiones sin resolver sobre este síndrome. Concretamente se buscaba conocer cuáles son sus síntomas característicos, si existe un criterio diagnóstico establecido y la efectividad de restringir el gluten u otros componentes del trigo de la dieta.

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de esta enfermedad, los posibles factores que participan en la patogénesis de la sensibilidad al gluten no celíaca son en gran parte desconocidos.

La presentación clínica de la sensibilidad al gluten es variable con múltiples síntomas que pueden aparecer horas o incluso días después de la exposición al gluten. Los síntomas gastrointestinales que aparecen con mayor frecuencia son distensión abdominal, malestar y dolor abdominal, diarrea,

estreñimiento o hábitos intestinales alternos, dolor epigástrico y pirosis. También se pueden presentar náuseas, reflujo gastroesofágico, aerofagia y ulceración aftosa, aunque estos síntomas son menos frecuentes. Entre las manifestaciones extraintestinales habituales están el cansancio, la falta de bienestar, la confusión mental, visión borrosa, cefalea, dolores musculares o articulares, parestesias o entumecimiento de extremidades, trastornos anímicos, trastornos por déficit de atención o hiperactividad, ansiedad o depresión, trastornos neurológicos, pérdida de peso, erupción cutánea y anemia.

Hasta la fecha, la sensibilidad al gluten no celíaca continúa siendo un diagnóstico de exclusión en relación con la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. Por el momento, no existen biomarcadores específicos fiables o anomalías histológicas que puedan validar el diagnóstico y hasta ahora la única prueba diagnóstica que permite confirmar la verdadera sensibilidad al gluten es una prueba cruzada de provocación de gluten controlada con placebo a doble ciego, tal y como se indica en los criterios de Salerno.

La exclusión de por vida del gluten de la dieta es actualmente el principal y único método de tratamiento eficaz para aliviar los síntomas de los trastornos asociados al gluten como la enfermedad celíaca, la alergia al trigo o la sensibilidad al gluten no celíaca. Aunque los beneficios de la dieta sin gluten están claramente respaldados en los trastornos relacionados con el gluten, en la última década ha aumentado su popularidad entre la población general considerando que los productos sin gluten son más saludables. Es preciso remarcar que los estudios sugieren que es poco probable que el consumo de productos sin gluten confiera beneficios para la salud, a menos que exista una clara evidencia de alergia o intolerancia al gluten. Se debe evitar el autodiagnóstico y se recomienda seguir esta dieta bajo supervisión profesional para disminuir el riesgo de sufrir deficiencias nutricionales.

Por otra parte, en los últimos años se está planteando la posible implicación de los FODMAP u otros componentes del trigo en el origen de los síntomas. Los estudios en relación con la eficacia de la dieta baja en FODMAP, en comparación con la dieta sin gluten, presentan resultados contradictorios. Hasta el momento, no se dispone de suficiente información para asegurar un mayor beneficio de una dieta baja en FODMAP frente a una dieta sin gluten en los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca por lo que se necesita más investigación en este campo.

8. Bibliografía

1. Bardella MT, Elli L, Ferretti F. Non Celiac Gluten Sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2016;18(12):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-016-0536-7>
2. Soares RLS. Irritable bowel syndrome, food intolerance and non-celiac gluten sensitivity. A new clinical challenge. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):417–22.
3. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966–77.

4. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-celiac gluten sensitivity: A review. *Med.* 2019;55(6):1–19.
5. Tanveer M, Ahmed A. Non-celiac gluten sensitivity: A systematic review. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2019;29(1):51–7.
6. Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Quiles Blanco MJ, Majid Abu Naji JA, González Iglesias MJ. Celiac disease and new diseases related to gluten. *Nutr Hosp.* 2016;33(4):44–8.
7. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Alvarez Y. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: Comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):417–23.
8. Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N, Cabrera-Chavez F. Gluten vehicle and placebo for non-celiac gluten sensitivity assessment. *Med.* 2019;55(5):1–10.
9. Isasi C, Tejerina E, Morán LM. Sensibilidad al gluten no celíaca y enfermedades reumatológicas. *Reumatol Clin.* 2016;12(1):4–10.
10. Losurdo G, Principi M, Iannone A, Amoruso A, Ierardi E, DiLeo A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol.* 2018;24(14):1521–30.
11. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med.* 2017;49(7):569–81.
12. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): An update. *Nutrients.* 2017;9(11).
13. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol.* 2017;23(40):7201–10.
14. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF. Non-celiac gluten or wheat sensitivity: It's complicated! *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(8):1–7.
15. Balakireva A V., Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients.* 2016;8(10).
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Vol. 62, *Journal of Clinical Epidemiology.* 2009. 1–34 p.
17. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507–11.
18. CASPE - Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español [Internet]. Available from: www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos
19. Caio G, Riegler G, Patt Urelli M, Facchiano A, De Magistris L, Sapone A. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: Where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):16–21.

20. Mitsinikos FT, Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity: what's the difference? *Adolesc Med.* 2016;027:19–33.
21. Casella G, Villanacci V, Di Bella C, Bassotti G, Bold J, Rostami K. Non celiac gluten sensitivity and diagnostic challenges. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench [Internet].* 2018;11(3):197–202. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=130356918&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
22. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Aghdaei HA, Rostami-Nejad M, Busani L, et al. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-pacific region: A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019;28(1):95–105.
23. Gadelha De Mattos YA, Zandonadi RP, Gandolfi L, Pratesi R, Nakano EY, Pratesi CB. Self-reported non-celiac gluten sensitivity in Brazil: Translation, cultural adaptation, and validation of Italian questionnaire. *Nutrients.* 2019;11(4):7–9.
24. Francavilla R, Cristofori F, Verzillo L, Gentile A, Castellaneta S, Polloni C, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial for the diagnosis of non-celiac gluten sensitivity in children. *Am J Gastroenterol [Internet].* 2018;113(3):421–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.483>
25. Llanos-Chea A, Fasano A. Gluten and functional abdominal pain disorders in children. *Nutrients.* 2018;10(10):1–16.
26. Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D. Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep [Internet].* 2016;18(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-016-0512-2>
27. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Mangge H, Holasek SJ. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res.* 2018;67(4):279–84.
28. Rotondi Aufiero V, Fasano A, Mazzarella G. Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(9):1–8.
29. Garcia-Mazcorro JF, Rivera-Gutierrez X, Cobos-Quevedo O de J, Grube-Pagola P, Meixueiro-Daza A, Hernandez-Flores K, et al. First insights into the gut microbiota of Mexican patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients.* 2018;10(11).
30. Usai-Satta P, Oppia F, Lai M, Cabras F. Motility disorders in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: The impact of a gluten-free diet. *Nutrients.* 2018;10(11):1–7.
31. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, et al. Intestinal Barrier Function in gluten-related disorders. *Nutrients.* 2019;11:2325.
32. Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, Di Bella C, et al. Neurological disorders and Celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;62(2):197–206.

33. Casella G, Pozzi R, Cigognetti M, Bachetti F, Torti G, Cadei M. Mood disorders and non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;63(1):32–27.
34. Cruchet S, Lucero Y, Cornejo V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(1):43–50.
35. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Psychiatric Comorbidity in Children and Adults with Gluten-Related Disorders: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2018 Jul;10(7):875. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=131048103&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
36. Makhoulouf S, Messelmani M, Zaouali J, Mrissa R. Cognitive impairment in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: review of literature on the main cognitive impairments, the imaging and the effect of gluten free diet. *Acta Neurol Belg.* 2018;118(1):21–7.
37. Vasagar B, Cox J, Herion JT, Ivanoff E. World epidemiology of non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):5–15.
38. Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):1–4.
39. Losurdo G, Principi M, Iannone A, Giangaspero A, Piscitelli D, Ierardi E, et al. Predictivity of Autoimmune Stigmata for Gluten Sensitivity in Subjects with Microscopic Enteritis: A Retrospective Study. *Nutrients* [Internet]. 2018 Dec;10(12):2001. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=133723056&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
40. Ruemmele FM. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain. *Ann Nutr Metab.* 2019;73(Suppl 4):39–46.
41. Shahbazkhani B, Fanaeian MM, Farahvash MJ, Aletaha N, Alborzi F, Elli L, et al. Prevalence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Refractory Functional Dyspepsia: a Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59532-z>
42. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: A clinical dilemma. *Nutrients.* 2015;7(12):10417–26.
43. Casella G., Di Bella C., Salemme M., Villanacci V., Antonelli E. BVBG. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):267–71.
44. Catassi C, Lionetti E, Di Liberto D, Elli L, Fasano A, Sapone A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients* [Internet]. 2017 Nov;9(11):1268. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=126414153&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>

lang=es&site=ehost-live&scope=site

45. Barone M, Gemello E, Viggiani MT, Cristofori F, Renna C, Iannone A, et al. Evaluation of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Previous Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar;12(3):705. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=142564634&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
46. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients*. 2016;8(2).
47. Newberry C, McKnight L, Sarav M, Pickett-Blakely O. Going Gluten Free: the History and Nutritional Implications of Today's Most Popular Diet. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(11).
48. El Khoury D, Balfour-Ducharme S, Joye IJ. A review on the gluten-free diet: Technological and nutritional challenges. *Nutrients*. 2018;10(10):1–25.
49. Bathrellou E, Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Celiac disease and non-celiac gluten or wheat sensitivity and health in later life: A review. *Maturitas* [Internet]. 2018;112(January 2018):29–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.014>
50. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, Rolfsen KL, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(3):529-539.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.040>
51. Pieczyńska J. Do celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have the same effects on reproductive disorders? *Nutrition*. 2018;48(2018):18–23.
52. Lerner BA, Green PHR, Lebwohl B. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease—Worthwhile or Not? *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(7):1740–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05663-x>
53. Roncoroni L, Bascuñán KA, Vecchi M, Doneda L, Bardella MT, Lombardo V, et al. Exposure to Different Amounts of Dietary Gluten in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): An Exploratory Study. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan;11(1):136. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=134330969&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
54. Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. Gluten-free diet in non-celiac patients: Beliefs, truths, advantages and disadvantages. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(2):153–62.
55. Erlichman J, Hall A, Dean A, Godwin B, Mascarenhas M. Integrative nutrition for pediatrics. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2016;46(6):165–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2015.12.007>
56. Molina-Infante J, Serra J, Fernandez-Bañares F, Mearin F. The low-FODMAP diet for irritable bowel

- syndrome: Lights and shadows. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(2):55–65.
57. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The low FODMAP diet: Many question marks for a catchy acronym. *Nutrients*. 2017;9(3).
 58. DeGeeter C, Guandalini S. Food Sensitivities: Fact Versus Fiction. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2018;47(4):895–908. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.012>
 59. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, Schwappacher R, Wirtz S, Agaimy A, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr* [Internet]. 2019;38(2):697–707. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.03.017>
 60. V. Savvateeva L, A. Zamyatnin A. Prospects of Developing Medicinal Therapeutic Strategies and Pharmaceutical Design for Effective Gluten Intolerance Treatment. *Curr Pharm Des*. 2016;22(16):2439–49.
 61. Dinu M, Macchia D, Pagliai G, Gori AM, Cesari F, Marcucci R, et al. Symptomatic efficacy of buckwheat products in Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS). *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Jul;26(4):630–6. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=124324345&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
 62. Alvisi P, De Fazio L, Valerii MC, Cavazza E, Salerno A, Lacorte D, et al. Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(8):1005–12.
 63. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):226–43.
 64. Ido H, Matsubara H, Kuroda M, Takahashi A, Kojima Y, Koikeda S, et al. Combination of Gluten-Digesting Enzymes Improved Symptoms of Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Randomized Single-blind, Placebo-controlled Crossover Study. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2018;9(9):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41424-018-0052-1>
 65. Haro C, Villatoro M, Vaquero L, Pastor J, Giménez MJ, Ozuna C V, et al. The Dietary Intervention of Transgenic Low-Gliadin Wheat Bread in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) Showed No Differences with Gluten Free Diet (GFD) but Provides Better Gut Microbiota Profile. *Nutrients* [Internet]. 2018 Dec;10(12):1964. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=133723019&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
 66. Ianiro G, Rizzatti G, Napoli M, Matteo MV, Rinninella E, Mora V, et al. A Durum Wheat Variety-Based Product Is Effective in Reducing Symptoms in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Double-Blind Randomized Cross-Over Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019 Apr;11(4):712. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=136164010&authtype=athens&>

lang=es&site=ehost-live&scope=site

67. Nylund L, Hakkola S, Lahti L, Salminen S, Kalliomäki M, Yang B, et al. Diet, Perceived Intestinal Well-Being and Compositions of Fecal Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Oat-Using Subjects with Celiac Disease or Gluten Sensitivity. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep;12(9):2570. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=146686417&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
68. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr* [Internet]. 2014;164(3):463-467.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.007>

9. Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de interés en la elaboración de esta revisión bibliográfica.

10. Listado de abreviaturas

- SGNC: Sensibilidad al gluten no celíaca.
- EC: Enfermedad celíaca.
- AT: Alergia al trigo.
- SII: Síndrome del intestino irritable.
- ATI: Inhibidores de la amilasa y tripsina.
- FODMAP: Fermentables oligo-, di-, monosacáridos y polioles (*Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols*)
- DSG: Dieta sin gluten.
- DCPC: Doble ciego placebo-control.
- Ig AGA: Anticuerpos anti-gliadina