

# **Sensibilidad al gluten no- celiaca (SGNC): La patología silenciosa. Revisión actual y manejo nutricional de la enfermedad**

## ***TFM Nutrición Clínica***

*Yolanda Reig Otero*  
Master Nutrición y Salud  
2013-2015  
Tutora: M<sup>a</sup> Eugènia Vilella Nebot

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>TABLA DE CONTENIDOS</b> .....	2
<b>Introducción</b> .....	1
<b>Objetivos</b> .....	4
<b>Metodología</b> .....	4
<b>Enfoque clínico</b> .....	4
<i>Patogénesis</i> .....	4
<i>Epidemiología</i> .....	9
<i>Manifestaciones clínicas</i> .....	10
<b>Enfoque nutricional</b> .....	13
<i>El trigo</i> .....	13
<i>El gluten</i> .....	15
<i>Inhibidores de la amilasa y tripsina</i> .....	16
<i>FODMAPs</i> .....	17
<i>Estrategias para el tratamiento de la sensibilidad al gluten</i> .....	18
<b>Resultados de la revisión bibliográfica</b> .....	24
<b>Conclusiones</b> .....	26
<b>Futuras líneas de investigación para la SGNC</b> .....	28
<b>Bibliografía</b> .....	29

---

## ***SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELIACA (SGNC). La patología silenciosa. Revisión actual y manejo nutricional de la enfermedad***

En la actualidad, se constata un creciente aumento de la población que refiere problemas a la ingestión de cereales que contienen gluten, sin que existan evidencias previas de enfermedad celiaca o de alergia al trigo y/o cereales con presencia de gluten. En estos últimos años, numerosos artículos científicos se hacen eco del incremento de esta sintomatología, así como de la gran confusión que existe entre los profesionales de la salud. Se ha relacionado esta “nueva enfermedad”, no solo con desórdenes gastrointestinales, manifestaciones sistémicas, sino incluso, con enfermedades de tipo inflamatorio y/o autoinmune diferentes de la enfermedad celiaca. Cada vez más, la tendencia a eliminar el gluten de la dieta se extiende entre la población afectada, reportándose en círculos no científicos una evolución positiva de los síntomas y una mejor calidad de vida. Esta tendencia dietética va en aumento, superando el 6% de la población total, aunque se sospecha que la prevalencia real es mucho más elevada. La sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es un trastorno relevante y aceptado por la mayoría de la población, pero del que no existen en la actualidad los suficientes estudios científicos, como para determinar de forma estricta esta condición.

El diagnóstico tardío de este trastorno, conduce al paciente a una serie de desórdenes, no necesariamente del ámbito intestinal, que pueden desembocar en una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria o neoplásica. Los síntomas de la SGNC no suelen ser reportados de forma inmediata a los profesionales de la salud, dado que muchos de los pacientes afectados no los consideran de relevancia dentro de su patología de base, igualmente, no los relacionan con una posible sensibilidad al gluten, o creen que estos problemas son derivados de la edad o de otras situaciones (malas digestiones, comidas, medicaciones administradas...). Por otro lado, los análisis realizados a los pacientes que reportan estos síntomas para descartar una posible celiaquía o una intolerancia alimentaria, suelen dar negativos, descartando de entrada que el gluten esté implicado en estos trastornos. Esto hace que la SGNC sea una enfermedad silenciosa, que va afectando de forma sutil al organismo, y que podría conllevar complicaciones más graves.

### **Introducción**

El consumo del trigo se ha incrementado progresivamente en los últimos cien años en la alimentación. Se prevé que la producción mundial de trigo alcance los 722 millones de toneladas en 2015 frente a las 560 millones de toneladas del 2003<sup>1</sup>. Tradicionalmente su consumo se ha concentrado en zonas templadas por su buena adaptación a las condiciones climatológicas además de por su arraigo en las tradiciones judío-cristianas. En otras zonas geográficas que por sus condiciones climáticas cultivan otro tipo de cereales, como el arroz, el consumo de alimentos de base trigo están ganando terreno a los cultivos tradicionales gracias a la exportación de tendencias dietéticas occidentales.

Desde hace 10.000 años el trigo forma parte de la dieta occidental como

alimento base, y durante este tiempo se ido seleccionando de forma espontánea y gracias a la industria alimentaria, variantes de trigo más resistentes a las plagas y a las condiciones climáticas, además de más productivas y con unas mejores características para su manipulación en la producción de masas panarias. La **viscoelasticidad** de estas masas ha sido la característica clave que ha dado una ventaja al trigo sobre otros cereales. Es una propiedad única que permite la manipulación de las masas formadas a partir de harinas de trigo y el procesado industrial de gran variedad de panes y otros productos horneados, pastas y otros alimentos<sup>2</sup> Esta propiedad la confiere el **gluten**. Es por ello que la industria ha utilizado el gluten no solo en la fabricación de masas, sino como aditivo en multitud de alimentos que requieren de estas propiedades. Este hecho podría haber favorecido considerablemente la sobreexposición de la población con el gluten, de tal manera que se podría correlacionar con el crecimiento de la prevalencia de la sensibilidad a los alimentos con gluten, aunque no hay ningún estudio que confirme esta afirmación<sup>3</sup>.

Las dos enfermedades mejor conocidas que están relacionadas con la exposición al gluten son celiacía o enfermedad celiaca (EC) y la alergia al gluten (AG). En ambas la reacción al gluten están mediadas por la activación de las células T en la mucosa gastrointestinal. **La EC es una reacción autoinmune** donde la predisposición genética juega un rol importante y está fuertemente asociada con antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA) de clase II conocidos como HLA-DQ2 y HLA-DQ8 localizados en el cromosoma 6p21. Por otro lado **la AG es una reacción alérgica** adversa a las proteínas del trigo, los anticuerpos IgE juegan un rol central en su patogénesis. Ambas mejoran con la eliminación del gluten, pero no todos los trastornos relacionados con el gluten se pueden englobar en estas dos grandes patologías<sup>4</sup>.

Hay una tendencia cada vez más extendida en la población de eliminar el gluten de la dieta. Esto se sustenta en la evidencia de personas que reportando síntomas intestinales (diarrea o estreñimiento, dolor abdominal, meteorismo, sensación de plenitud postprandial...), y extraintestinales (dolor de cabeza, fatiga, depresión, dolores musculares, dermatitis, anemia...), sin un diagnóstico evidente de padecer la enfermedad celiaca EC o alergia al gluten AG, han notado una notable mejora de estos síntomas con su eliminación, volviendo a reaparecer con la inclusión del gluten en la dieta. Este trastorno fue originalmente descrito en 1980<sup>5</sup> y redescubierto estos últimos años. Su prevalencia está lejos de ser definida, los pocos datos disponibles no se pueden considerar robustos debido a la variabilidad de las muestras utilizadas variando de un 0,6%<sup>6</sup> hasta el 10%<sup>7</sup>. Recientemente se ha clasificado por la comunidad científica dentro de los desórdenes relacionados con el gluten denominándose como **Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)** definiéndose de forma tan general como aquellos casos de reacción al gluten en donde se ha descartado tanto los mecanismos gastrointestinales autoinmunes como los alérgicos (diagnóstico por exclusión)<sup>4</sup>.

Así como la EC está claramente definida que su principal mecanismo patogénico está relacionado con la disminución de la función de la barrera epitelial o aumento de la permeabilidad<sup>8</sup>, la patogénesis de la SGNC está todavía sin definir claramente. Existen estudios en donde la relacionan con reducción de la permeabilidad o incremento de la función barrera epitelial<sup>9</sup>, si bien otros estudios no lo confirman<sup>20</sup>, incluso otros lo contradicen<sup>10</sup>.

De lo que sí hay consenso científico es que ***en la actualidad no existen biomarcadores claros para diagnosticar la SGNC***, el único diagnóstico posible en la actualidad es a partir de la exclusión una vez se obtienen resultados negativos en las pruebas para la diagnosis de la EC y la AG principalmente. Se ha demostrado que los pacientes que sufren estos síntomas es un grupo heterogéneo dado el gran espectro de síntomas que reportan los pacientes, de hecho estos síntomas desaparecen, incluso algunos de tipo neurológico, cuando se elimina el gluten de la dieta. Aunque tal aproximación diagnóstica carece de especificidad y está sujeto al riesgo del efecto placebo. Tampoco hay estudios suficientes como para validar si esta condición mantenida en el tiempo puede ser el germen de futuras enfermedades<sup>11;12,13</sup>.

La mayoría de estudios se han centrado en el gluten como responsable de estos síntomas tal y como se ha clasificado, aunque también se ha relacionado con otras proteínas del trigo como las amilasas y las tripsinas. Recientemente se ha cuestionado si estos síntomas pudiesen estar relacionados con la sensibilidad a los carbohidratos fermentables de cadena corta o FODMAPs, carbohidratos que, debido a su pequeño tamaño molecular y su rápida fermentación, pueden causar distensión del lumen intestinal<sup>14</sup>.

Es evidente el interés que genera la SGNC en la actualidad, no solo desde el punto de vista clínico al intentar encontrar biomarcadores que la puedan identificarla precozmente, establecer cuáles son los mecanismos inmunológicos que están detrás de ella y cuáles son las consecuencias a largo plazo como podrían ser posibles enfermedades degenerativas, crónicas incluso neoplasias, sino también desde el punto de vista dietético y nutricional ya que, aunque se ha demostrado que la eliminación del gluten en la dieta es eficaz, se desconoce el rol que juega las proteínas del gluten, o los contaminantes del gluten u otros constituyentes del trigo, o los carbohidratos de cadena corta. Es evidente que hay un espacio importante para la investigación nutricional relacionado con esta enfermedad diferentes a la eliminación del gluten de la dieta, por ejemplo el estudio de probióticos específicos que modifiquen la respuesta de la microbiota al gluten, la validación de tratamientos que mejoren la respuesta inmune, modificación del gluten por ejemplo con eliminación de la toxicidad del trigo, etc.

## Objetivos

El presente trabajo tiene como objetivo principal analizar los estudios más recientes centrados en este trastorno y poner a disposición de los profesionales de la nutrición y salud, distintos enfoques nutricionales que se están desarrollando en la actualidad. Los objetivos específicos son:

1. Identificar y establecer un contexto que enmarque la sensibilidad al gluten no celiaca, en base a los estudios más actuales.
2. Analizar diversas causas barajadas sobre la etiología de la sensibilidad al gluten no celiaca.
3. Identificar posibles estrategias que favorezcan el funcionamiento normal, el restablecimiento de la homeostasis intestinal y de la integridad de la mucosa epitelial, como estrategia complementaria a la eliminación del gluten en la dieta

## Metodología

Este trabajo de investigación pretende hacer una revisión de la literatura internacional existente sobre esta nueva enfermedad consultando las bases de datos PubMed y Web of Science con los términos iniciales: “Wheat intolerance”, “Wheat allergy”, “Non-Celiac Gluten sensibility”, “Gluten sensibility” y “Celiac Disease”.

## Enfoque clínico

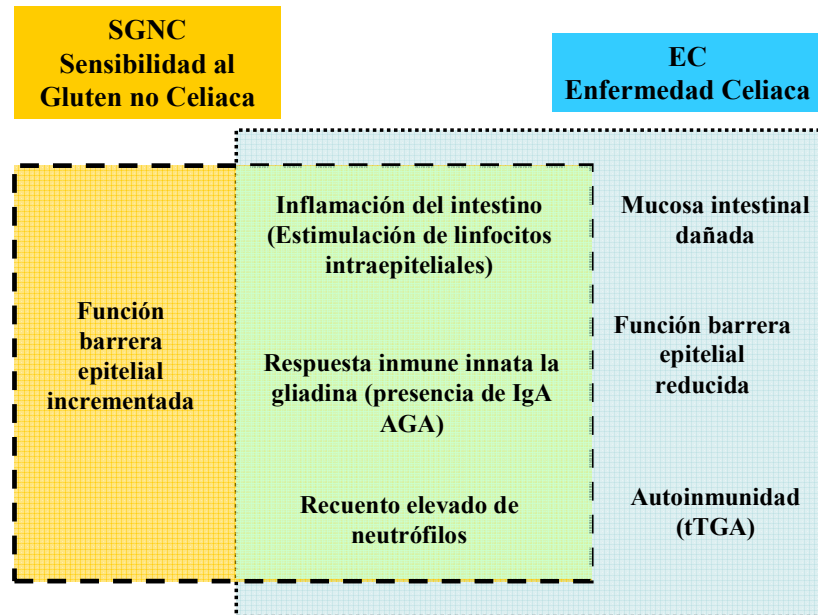
La primera vez que la sensibilidad al gluten se describió fue en 1980<sup>5</sup>, ocho pacientes, de los que no había ninguna evidencia de EC y con biopsias normales, que presentaban dolores abdominales y diarrea crónica mejoraban de forma radical con una dieta sin gluten y reapareciendo estos síntomas cuando el gluten volvía a ser introducido. Hasta el año 2010<sup>15</sup>, no se describió las características clínicas y diagnósticas de este trastorno y fue a partir de entonces cuando un número creciente de trabajos han confirmado la existencia de este trastorno, reconociéndose en la comunidad científica dentro del espectro de los desordenes relacionados con el gluten. En el 2012 se llega a un consenso en su nomenclatura como “Sensibilidad al gluten no celiaca - SGNC” dejando reflejado en el mismo término el desconocimiento que aún existe de esta condición<sup>4</sup>.

## Patogénesis

En la actualidad se desconoce cómo el gluten y/u otros componentes de la alimentación actual, pueden iniciar la patogénia de los pacientes con SGNC. La única hipótesis cierta que se parte es que una dieta libre de gluten mejora sustancialmente los síntomas y estos reaparecen cuando el gluten vuelve a introducirse en la misma.

La patogénesis de la SGNC está todavía en proceso de ser identificada, los

datos que existen actualmente, la mayor parte derivados de un estudio de Sapone et al.<sup>16</sup>, sugieren que los mecanismos que están involucrados son diferentes a la de la enfermedad celiaca, aunque hay mecanismos patogénicos comunes a ambas.

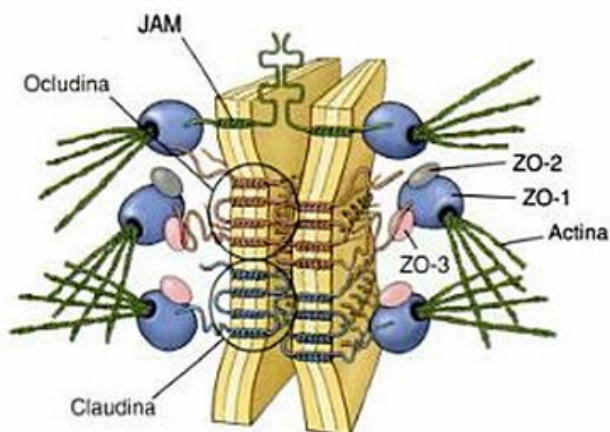


**Figura 1:** Adaptado de: Volta U, De Giorgio R. *New understanding of gluten sensibility. Nat.Rev.Gastroenterol. Hepatol. 2012; 9: 295-299.* Mecanismos patogénicos de la sensibilidad a la gluten no celiaca y la enfermedad celiaca. Inflamación del intestino, respuesta inmune innata a la gliadina y recuento elevado de neutrófilos son características comunes a la SGNC y a la EC. Función disminuida de la barrera epitelial, daño en la mucosa intestinal y autoinmunidad (en presencia de tTGA) son típicas de la enfermedad celiaca, mientras que el incremento de la función barrera epitelial se ha demostrado que aparece en la SGNC. (AGA: anticuerpos antigliadina, tTGA: antitransglutaminasa tisular).

Hay dos aspectos patológicos que han sido hasta ahora analizados por los investigadores: el **posible rol del sistema inmunitario adaptativo frente al innato y la función barrera epitelial de la mucosa intestinal**.

En relación con la **mucosa intestinal**, en la enfermedad celiaca está claramente establecido que hay una pérdida de la función barrera y que esta, representa un mecanismo clave para el desarrollo de la autoinmunidad por el continuo paso de antígenos a través del epitelio intestinal<sup>17</sup>. En el estudio de Sapone et al. se analizó la permeabilidad de la mucosa utilizando el test de la lactulosa/manitol y el análisis de la expresión de proteínas reguladoras de la permeabilidad intestinal: claudinas (CLDN), ocludinas (OCLN) y zonulinas (ZO).

Las CLDNs y las OCLNs son proteínas críticas para mantener la adhesión entre las células de las monocapas del epitelio intestinal, el balance global de las especies que se expresan de CLDNs en una célula ayuda a identificar las características de esta unión intercelular. Por ejemplo la CLDN1 y CLDN4 reducen la permeabilidad y la CLDN2 la incrementa<sup>18,19</sup>.



**Figura 2:** Diagrama que ilustra las tres proteínas transmembrana que intervienen en el epitelio intestinal. Fuente: Ross M, Paulina W. Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ª Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2008.

En el estudio realizado por Sapone et al., sujetos con SGNC no presentan cambios en la permeabilidad de la mucosa mediante el test de lactulosa/manitol, aunque en los pacientes con EC sí que se detectó un incremento de la permeabilidad. Estos resultados se repiten en otro estudio mejor diseñado, realizado en 2011 por Biesikierski et al., doble ciego aleatorio y con placebo, en personas que reportan síntomas de SGNC y no presentan la EC<sup>20</sup>. No se observan cambios significativos en la permeabilidad intestinal, ni ningún indicador anormal relacionados con la EC. Sapone et al. realizó además un análisis PCR de las proteínas de transmembrana. Se observó un incremento de la expresión de la proteína CLDN-4 en muestras de biopsias duodenales de pacientes con SGNC frente a los pacientes con EC. Esto podría ser indicativo de que los sujetos con sensibilidad celiaca tienen una **mucosa menos permeable** que aquellos con EC<sup>16</sup>, resultado que no confirma la investigación de Biesikierski et al.

Por otro lado, un reciente estudio publicado en mayo de 2015, en el que utiliza la técnica de ensayo celular TEER (resistencia eléctrica transepitelial) basado en la resistencia que oponen las células a la corriente eléctrica para valorar su grado de integridad, analiza los cambios de permeabilidad del intestino de biopsias intestinales de varios grupos de sujetos (EC, SGNC, EC en remisión y grupo de control), inducidas con un medio de gliadina digerida con pepsina-tripsina (PT-gliadin) frente a un medio neutro<sup>21</sup>. Todos los grupos presentan una permeabilidad intestinal incrementada después de la exposición a la gliadina del gluten. Tanto los pacientes con SGNC y los EC activa muestran un mayor incremento en la permeabilidad intestinal que el grupo de EC en remisión.

En relación a la posible participación de **factores genéticos**, todos los estudios realizados hasta el momento indican que la SGNC no está relacionada con un perfil genético como la mayoría de los pacientes de EC. La EC está caracterizada por una fuerte asociación con genes del complejo



mayor de histocompatibilidad (MHC) principalmente HLA clase II. El 95% de los pacientes tienen un haplotipo HLA-DQ2 y el resto 5% tienen el HLA-DQ8, mientras que solo aproximadamente el 40% de los pacientes con SGNC tienen el HLA-DQ2 y/o el HLA-DQ8, un porcentaje un poco superior a la población en general (38%)<sup>16,22</sup>. Las HLA son glucoproteínas de membrana que participan en el reconocimiento bioquímico de los tejidos propios, el rechazo de injertos y la regulación de la respuesta inmunitaria. Los genes que lo codifican forman el complejo MHC que son fundamentales en la defensa inmunológica del organismo frente a los patógenos. La función de las HLA es la presentación de antígenos a los linfocitos T.

La **inmunidad innata** constituye la primera barrera de defensa frente a la infección por agentes patógenos. Su inespecificidad, es una ventaja en cuanto su acción y eficacia, abarca por igual a un gran número de agentes patógenos. Cuando ésta no es capaz de detener el proceso infeccioso, se instaura la enfermedad, al tiempo que la **inmunidad específica adaptativa** comienza a desarrollarse. Con la ayuda de la inmunidad específica adaptativa termina por controlarse la infección y la enfermedad remite. El sistema inmunitario adaptativo adquiere memoria inmunológica, lo que significa que ante una ulterior reinfección, reacciona muy rápidamente contra el agente infeccioso, bloqueando su acción y/o destruyéndolo. Aunque tanto la inmunidad innata como adaptativa tienen un rol fundamental en el desarrollo de la EC<sup>17</sup>, parece que la SGNC está relacionada sólo con la activación de la respuesta innata. El marcador TLR2 (receptores de tipo Toll), tienen un papel central en la detección de patógenos y en la iniciación de la respuesta inflamatoria innata y está considerablemente incrementado en la SGNC frente a la enfermedad celiaca. Sin embargo recientes estudios abren la posibilidad de que haya un pequeño componente adaptativo en la patogénesis de la SGNC<sup>23</sup>, ya que un número de pacientes mostraron un incremento de las células T CD3+ intraepiteliales comparado con los controles, después de la ingesta de gluten, aunque en número muy inferior al de aquellos con enfermedad celiaca. Todo esto explica por qué la SGNC no esté acompañada con un fenómeno significativo autoinmune.

Recientemente en diversos estudios, se ha sugerido acerca de la posibilidad de que la **SGNC, implique la activación de la respuesta innata a la gliadina pero con fallo en la respuesta adaptativa posterior**. Esto es debido a la falta de algunas características necesarias para su activación como el genotipo HLA, la baja expresión de determinadas interleuquinas (IL-15) o la alteración de la permeabilidad intestinal<sup>7,21</sup>.

De todas formas, aunque los estudios que se han realizado hasta el momento sugieren que hay un fenómeno de inmunidad innata frente a la adaptativa y esto pueda explicar las diferencias serológicas de la SGNC y EC<sup>22</sup>, estos estudios son escasos y muchos realizados con modelos experimentales y con una selección de pacientes que podrían llevar a errores por ejemplo incluyendo pacientes celíacos (no identificados, o en sus

fases iniciales) debido a la no existencia de un diagnóstico claro de la SGNC.

En la Tabla 1 se relaciona las diferencias encontradas entre los marcadores para la diagnosis de la EC y los resultados obtenidos con pacientes con SGNC. El único marcador serológico utilizado para la identificación de la EC que da positivo en sujetos con síntomas de la SGNC son los anticuerpos Antigliadina (AAG-IgG), pero sólo en el 50% de los casos analizados. El resto de marcadores, los anticuerpos antiendomiso (antiEmA-IgA), anticuerpos transglutaminasa (ATGA-IgG) así como los anticuerpos antipéptido gliadina deaminada (APDG-IgA), son negativos. Además la respuesta inmunológica a la gliadina del gluten no se correlaciona con posibles marcadores genéticos de la enfermedad celíaca, como HLA-DQ2/HLA-DQ8, ni existe un aumento del número elevado de linfocitos intraepiteliales<sup>22</sup>.

Biomarcadores	Enfermedad celíaca	Sensibilidad al gluten no celíaca
Serología EC		
Transglutaminasa (tTGA)	Positivo	Negativo
Anticuerpos Antigliadina IgG	Positivo	Positivo (50% de los casos)
Anticuerpos IgA antiEmA	Positivo	Negativo
Anticuerpos IgG gliadina deaminada	Positivo	Negativo
Histología duodenal	Positiva	Negativa o con un nº moderado de linfocitos intraepiteliales
Haplotipos HLA (DQ2-DQ8)	Presente (95% - 5%)	Ausente/presente
Ensayos IgE y test cutáneos frente al trigo	Negativo	Negativo

**Tabla 1:** Marcadores de la EC y valores obtenidos para la SGNC

En un estudio publicado en el 2014 se ensayó la variación de anticuerpos Antigliadina (AAG-IgG) a 41 pacientes con SGNC y 40 con EC antes y después de seis meses de mantener una dieta sin gluten. Los pacientes seleccionados con SGNC eran positivos a AAG-IgG antes de someterse al ensayo. La mayor parte de ellos 40/41, que mantuvieron una dieta estricta sin gluten, al cabo de los seis meses el marcador AAG-IgG fue negativo, además los síntomas remitieron rápidamente, mientras que en 40% de los pacientes de EC estos anticuerpos se mantienen<sup>24</sup>. Este resultado refleja los diferentes mecanismos patogénicos de estos dos desórdenes. De hecho la EC es una enfermedad autoinmune reconocida mientras que la SGNC está más cerca de una hipersensibilidad al gluten sin el establecimiento de una autoinmunidad. La eliminación del gluten de la dieta para el proceso inmune y en consecuencia para la generación de anticuerpos AAG-IgG.

Por otro lado, estudios en modelos experimentales con ratones indican que se han observado **anormalidades neuromusculares gastrointestinales** y que pueden contribuir en la generación de los síntomas en pacientes con SGNC. Ratones transgénicos sensibilizados con la HLA-DQ8 y con

alimentación forzada con gliadina presentan un incremento de la liberación de acetilcolina del plexo mientérico o de Aurtherbach, encargado de de los movimientos intrínsecos gastrointestinales por tanto de la hipercontractibilidad de los músculos, y un aumento de la motilidad y de líquidos intestinales<sup>25</sup>. Estas dos anormalidades desaparecieron con la eliminación de la alimentación forzada. La sensibilidad al gluten en ratones HLA-DQ8 induce la activación inmune en ausencia de la atrofia intestinal. En otro modelo experimental, diferencias en antígenos del lumen causados por el incremento de Lactobacilos Gram-positivos en la microbiota intestinal, podrían contribuir a la respuesta inflamatoria que se produce con el consumo de antígenos de la dieta como el gluten<sup>26</sup>. Ambas respuestas estudiadas en modelos animales prueban que las gliadinas del gluten podrían causar anormalidades neuromusculares gastrointestinales y que una microbiota intestinal alterada previamente podría desencadenar los síntomas de la ingesta de las gliadinas del gluten.

## Epidemiología

En la actualidad la epidemiología de la SGNC está lejos de establecerse debido a que los estudios realizados hasta el momento presentan fallos metodológicos. Las muestras no son homogéneas en ninguno de los casos, hay estudios basados en la tolerancia al gluten percibida por el paciente sin validación clínica y que tienen el peligro que los resultados estén solapados con otros desórdenes intestinales, como el Síndrome del Intestino Irritable (SII), la Enteritis Linfocitaria (EL) o fases iniciales de la EC. Tampoco existen criterios diagnósticos concluyentes para hacer un buen triaje inicial de la muestra, en muchos casos a nivel ambulatorio los síntomas no se relacionan con la sensibilidad al gluten, incluso muchos pacientes se autodiagnostican antes de consultar con un profesional. Aún así, se presupone que la prevalencia es más elevada que la enfermedad celiaca (en torno al 1%<sup>27</sup>) situándose en un **rango del 0,55% y del 6%** según los estudios más relevantes.

Aunque puede presentarse en cualquier edad, parece ser que la sensibilidad al gluten es mas frecuente en adultos que en niños con una media de edad de 40 años, y como otros desórdenes intestinales, como el SII, la SGNC es más prevalente en mujeres que en hombres. Muchos de los casos son diagnosticados en la vejez o cuando, al cabo de los meses o años de un seguimiento clínico, se han descartado otros trastornos sin que desaparecieran los síntomas propios de la SGNC<sup>28</sup>.

En Tabla 2 se presentan lo principales estudios realizados de la prevalencia de la SGNC.

Tabla 2: Principales estudios de prevalencia realizados

Autor	Muestra	Prevalencia
<b>Biesiekierski et al<sup>20</sup></b> Publicado:2011	<b>34</b> Adultos con SII (se descarta que padecen EC)	Frecuencia de la SGNC en pacientes con SII: <b>28%</b>
<b>Tanpowpong P<sup>29</sup></b> Nueva Zelanda Publicado: 2012	<b>916</b> Niños 78% etnia europea	Prevalencia: <b>5%</b> mejoran los síntomas con la eliminación del gluten sin diagnóstico de EC
<b>Carroccio et al<sup>30</sup></b> Publicado: 2012	<b>920</b> adultos con SII Realizado durante los años 2001-2011	Frecuencia de la SGNC en pacientes con SII: <b>30%</b>
<b>Centre for celiac Disease. Univ. Maryland<sup>4</sup></b> USA	<b>5.896</b> adultos Realizado durante los años 2004-2010	Prevalencia: <b>6%</b>
<b>Digiacom, DV<sup>31</sup></b> USA (NHANES) Publicado: 2013	<b>7.762</b> adultos Realizado durante los años 2009-2010	A partir de un cuestionario se estima una prevalencia de <b>0.548%</b> Mayor en mujeres
<b>Aziz I et al<sup>32</sup></b> Reino Unido Publicado: 2014	<b>1.002</b> adultos	Cuestionario autocontestado: 13% con sensibilidad al gluten, incluido EC. 79% mujeres – edad media 39,5 21% hombres En base a un posterior diagnóstico de exclusión: de 200 pacientes el 93% se identifica SGNC: <b>18,5%</b>
<b>Volta el al<sup>33</sup></b> Italia Publicado: 2014	<b>12.255</b> pacientes (rango de 3 a 81 años) Realizado durante 2012-2013	Prevalencia: <b>3,19%</b> 84% mujeres Edad media 38 años

## Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, la SGNC se trata de un síndrome caracterizado por un amplio abanico de síntomas gastrointestinales y extraintestinales que ocurren al momento de la ingestión del gluten y que desaparecen cuando el gluten es eliminado de la dieta.

Al contrario que la EC, no es posible identificarla mediante marcadores serológicos, además hay una ausencia de daño de la mucosa intestinal. La única forma de identificarla es por exclusión una vez que se ha descartado la existencia de la enfermedad celiaca y la alergia al gluten (AG).

La SGNC presenta síntomas intestinales (96% pacientes) y extraintestinales (97%). Los principales síntomas intestinales son dolor abdominal y gases, normalmente presentes en el 77% y 72% de los casos respectivamente, seguido por la diarrea (40%) y el estreñimiento (18%). En

cuanto a los síntomas extraintestinales, el más común es la “mente nublada”, descrita como una sensación de letargo y vista borrosa que ocurre después de consumir comidas que contienen gluten y que se observa en el 42% de los pacientes, seguido por fatiga (36%), dolor de cabeza (28%), dolor de piernas y brazos (17%), depresión y ansiedad (15%) y anemia (15%)<sup>4, 22</sup>.

**Tabla 3:** Síntomas de la SGNC

Síntomas SGNC	Prevalencia (%)
<b>Gastrointestinales</b>	<b>96%</b>
Dolor abdominal	77%
Gases	72%
Diarrea	40%
Estreñimiento	18%
<b>Extraintestinales</b>	<b>97%</b>
Mente nublada	42%
Cansancio	36%
Eccemas	33%
Dolor de cabeza	32%
Dolor articular y muscular	28%
Entumecimiento piernas y brazos	17%
Depresión	15%
Anemia	15%

Los síntomas intestinales de la SGNC se identifican con síntomas del SII, a los que se añaden las manifestaciones sistémicas o extraintestinales, síntomas clave que la diferencian del SII<sup>20</sup>. Este síndrome afecta al 10% de la población y tienen los mismos síntomas intestinales que la SGNC, sin presentar además anormalidades en las biopsias intestinales. En aproximadamente el 47% de los pacientes con SGNC, esta condición coexiste con el SII y sobre el 35% han tenido un diagnóstico previo de intolerancias alimentarias como la fructosa y la lactosa, más del 20% a metales, otros alimentos o alérgenos (ácidos, polen, pelo de gato/perro, gramíneas). Otro aspecto relevante es que la SGNC es frecuente en familiares de primer o segundo grado afectados por EC.

Otro aspecto de actualidad en la clínica de la SGNC es el riesgo de complicaciones si no es diagnosticada del tipo neurológico (esquizofrenia, autismo, cambios de humor)<sup>3</sup>, reumáticas (fibromialgia, espondiloartropatías y enfermedades autoinmunes sistémicas)<sup>12</sup>, intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)<sup>13</sup>, incluso linfomas y otras neoplasias gastrointestinales<sup>11</sup>. Diversos casos de estudio muestran cómo la falta de marcadores biológicos claros para la identificación de esta enfermedad y su superposición con otros síntomas gastrointestinales y alergias, hace que no se diagnostique en un primer estadio la enfermedad, por lo que los tratamientos que se recomiendan no logran eliminar los

síntomas sino que además agravan las posibles complicaciones. Además, ensayos de laboratorio indican que más del 20% de los pacientes con SGNC presentan signos de mal absorción con niveles bajos de ferritina o ácido fólico o vitamina D.

Actualmente, en ausencia de un test diagnóstico específico, la única forma de verificar el diagnóstico de sospecha de SGNC es un ensayo de gluten doble ciego controlado con placebo, que es la única forma de excluir el efecto placebo inducido por el gluten. Simplemente la eliminación del gluten de la dieta mejoran rápidamente los síntomas y sus efectos secundarios. En la siguiente figura se hace una propuesta de diagrama de flujo para la identificación de sospecha de SGNC.

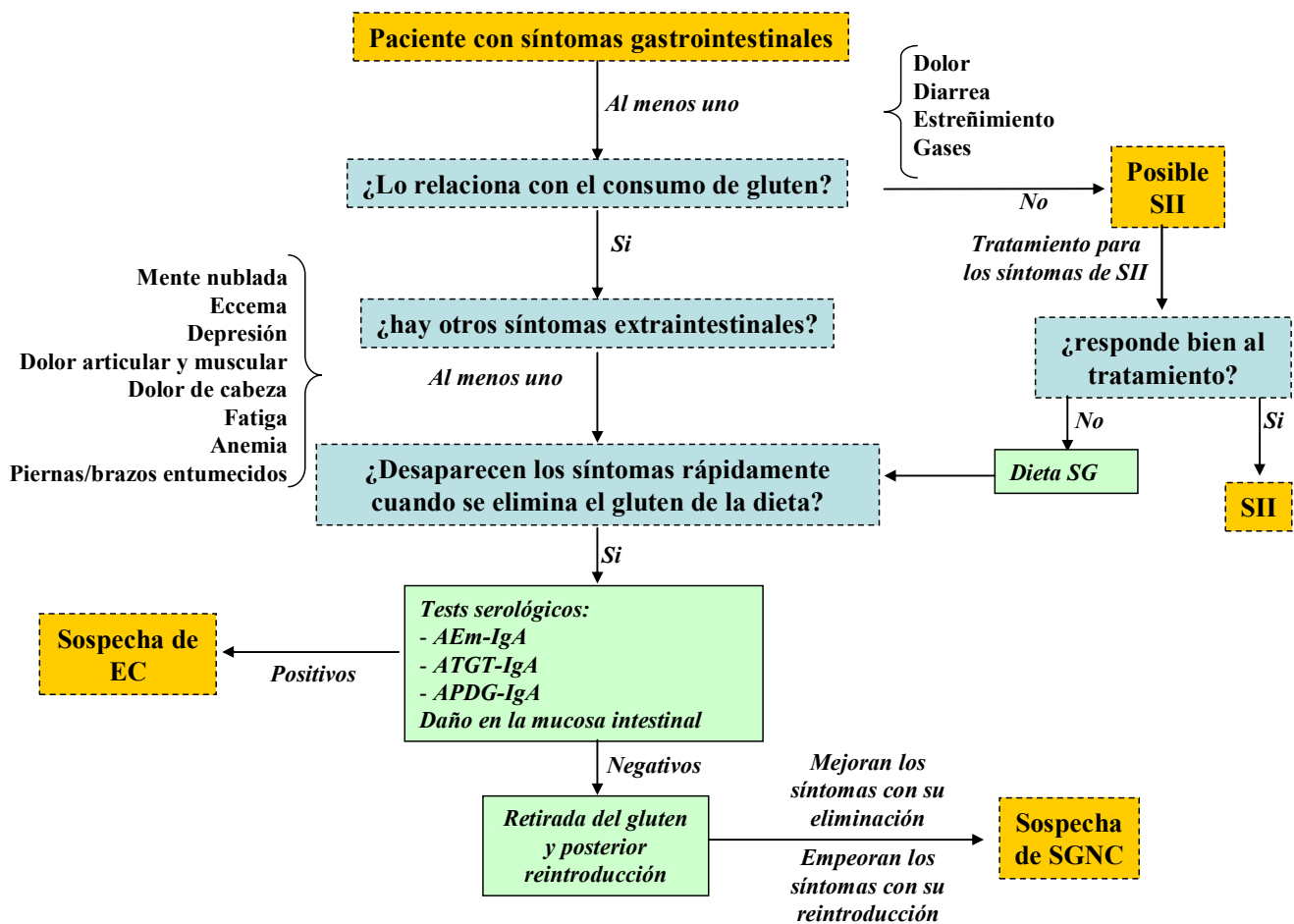


Figura 3: Propuesta de diagrama de flujo para la identificación de sospecha de SGNC. Elaboración propia

## Enfoque nutricional

La rápida mejora de los pacientes con SGNC a la eliminación del gluten de la dieta, como se ha comentado anteriormente, sugiere a priori que el principal factor alimentario causante de este trastorno es el gluten, aunque no se puede descartar otros componentes de la alimentación actual puedan estar contribuyendo a los síntomas de la SGNC.

El aumento del consumo de un gran espectro de alimentos que contienen trigo y por tanto gluten como fracción mayoritaria de sus proteínas (como el pan, bollería, pasta y pizza), podrían haber contribuido a un incremento alarmante de la incidencia de los desórdenes relacionados con el gluten en los países industrializados, como la EC. En un estudio realizado por Catassi et al<sup>34</sup>, se observó que durante los últimos 30 años, la prevalencia de enfermedades de la EC entre los adultos en los EE.UU. aumentaron 5 veces, duplicándose aproximadamente cada 15 años. Factores que podrían participar en este aumento podrían estar relacionados con el gluten y el trigo: **como la cantidad y la calidad de gluten ingerido, el tipo y duración de la fermentación de masa de trigo**, además de otras como el estado de la microbiota intestinal y sus cambios en el tiempo, infecciones entéricas, factores de estrés en general. Todos estos factores son posibles conmutadores de la respuesta inmune innata en el organismo.

### El trigo

El trigo es el cereal predominante en los países templados que se utiliza tanto en la alimentación humana como pienso para animales. Su éxito depende parcialmente de su adaptabilidad y gran potencial de cosechado y por el gluten, la fracción proteica mayoritaria de las masas, que les confiere propiedades viscoelásticas que permite ser procesadas en multitud de productos alimenticios<sup>2</sup>.

Se considera como uno de los tres cereales más consumidos en el mundo junto el arroz y el maíz con aproximadamente una producción mundial de 722 millones de toneladas esperados en 2015 frente a las 560 millones de toneladas producidas en el 2003.

En la Figura 4 se observa el crecimiento experimentando durante el periodo 2003-2013 de producción neta por habitante en todo el mundo, pasando de aproximadamente 80Tn a más de 110Tn por habitante <sup>1</sup>.

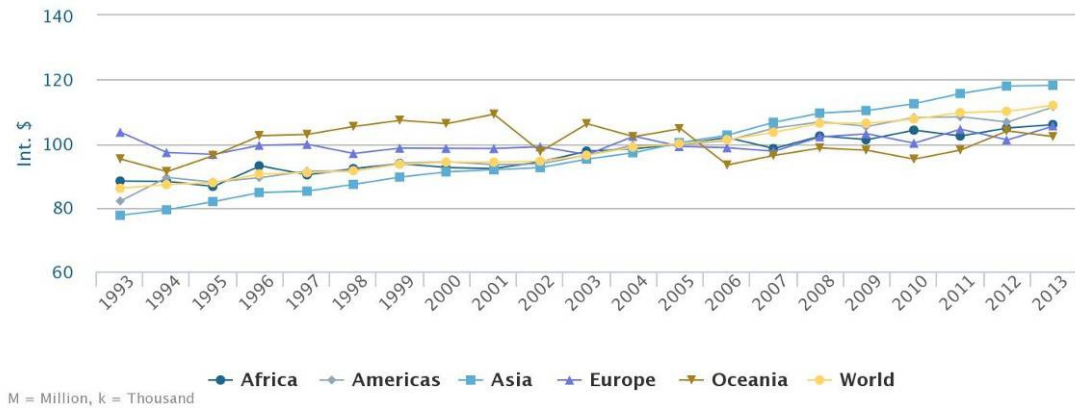


Figura 4: Fuente: FAOSTAT. Índice de producción neta por habitante (1993-2013)

El término trigo se refiere al conjunto de cereales, tanto cultivados como silvestres, del género botánico *Triticum*, tribu *Triticeae*, perteneciente a la subfamilia *Poideae* de la familia de las gramíneas. La cebada y el centeno se incluyen en la misma tribu que el trigo mientras que la avena pertenece a otra tribu de la misma subfamilia<sup>35</sup>.

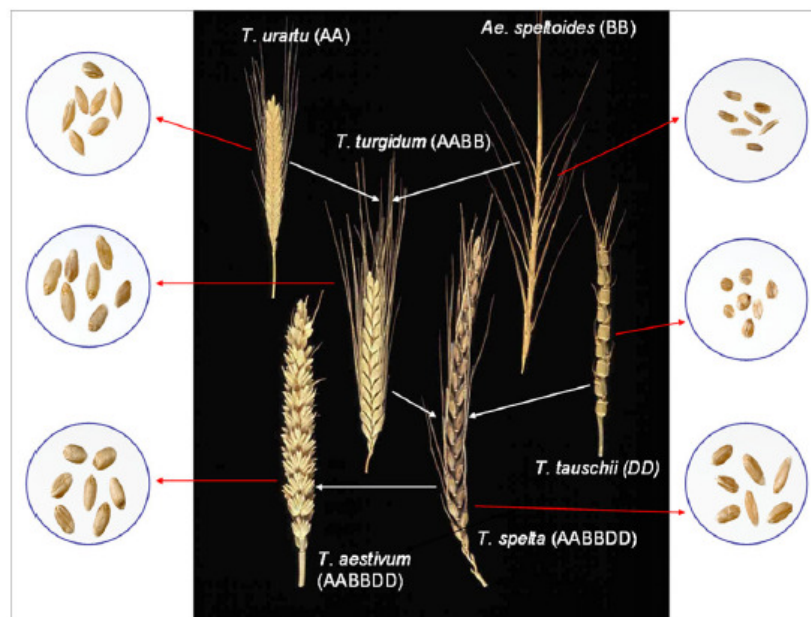


Figura 5: Evolución y relaciones entre el trigo duro y harinero cultivado y los trigos originales<sup>36</sup>

Los primeros cultivos del trigo fueron hace 10.000 años como parte de la “Revolución Neolítica”, que experimentó una transición entre la caza y la recolecta de alimentos al asentamiento de la agricultura. Este trigo tenía una estructura diploide (genoma AA) (einkorn) y tetraploide (genoma AABB) (emmer) cuyo origen se sitúa en la parte sureste de Turquía. Mediante procesos de hibridación natural y posterior poliploidización durante los siguientes 9000 años, se cultiva actualmente un trigo muy complejo utilizándose principalmente dos tipos, uno tetraploide (dos genomas AABB), el duro, para la fabricación de pastas, y otro hexaploide



(tres genomas AABBDD), el harinero, que es el 95% del trigo actualmente cultivado. Otras especies son también cultivadas de forma minoritaria como la espelta, kalmut y las dos formas primitivas (einkorn y emmer)<sup>36</sup>.

La adaptabilidad del trigo a un amplio rango de temperaturas ambiente y la gran capacidad productiva de sus campos han contribuido al gran éxito del trigo, pero esto solo no es suficiente para que sea uno de los cereales que domina gran parte de los cultivos del mundo. La característica clave que le ha dado una clara ventaja frente a otros cereales son las propiedades únicas de las masas formadas con las harinas del trigo, que le permiten ser procesadas en un amplio rango de panes y productos de panadería, pasta y otros productos procesados. Estas propiedades dependen de las estructuras y las interacciones de las proteínas de reserva que forman juntas la fracción proteínica que se denomina “gluten”<sup>36</sup>. Las proteínas de reserva tienen la función de proveer de sustancias nutritivas (aminoácidos) a la plántula en los primeros estadios de desarrollo y está compuesta por albúminas, globulinas, prolaminas (gliadinas) y glutelinas (gluteninas).

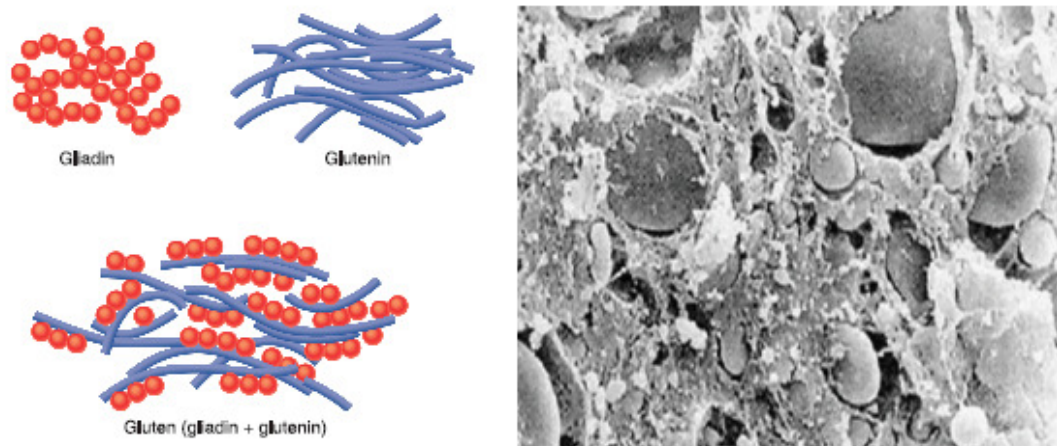
La mayoría de estudios se han centrado en el gluten como responsable de los síntomas de la SGNC, aunque también se ha relacionado con otras proteínas del trigo como la amilasa y la tripsina. Recientemente se ha cuestionado si estos síntomas pudiesen estar relacionados con la sensibilidad a los carbohidratos fermentables de cadena corta o FODMAPs, que están presentes no solo en el trigo sino en una amplia variedad de alimentos.

## El gluten

El gluten representa el 80% del total de proteína del grano del trigo y estaría formado por gliadinas y gluteninas<sup>35</sup>. El gluten está presente en otros cereales como el centeno (*Secale cereale*), cebada (*Hordeum vulgare*), espelta (*Triticum spelta*), kalmut (*Triticum turgidum*), triticale (*Triticum spp x Secale cereale*) y algunas variedades de avena (*Avena sativa*).

Según la CE se entiende como gluten como una fracción proteínica del trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas y derivados de los mismos, que algunas personas no toleran y que es insoluble en agua así como en una solución de cloruro sódico de 0,5M<sup>37</sup>. Desde el punto de vista de su uso alimentario, el gluten también puede ser definido como la masa gomosa que se obtiene cuando se lavan las masas de trigo para eliminar los gránulos de almidón y los componentes solubles. Dependiendo de la meticulosidad del lavado, el contenido en proteínas es del 75-85% y de lípidos del 5-10% en seco. En la práctica el término gluten se refiere a las proteínas dado que cumplen un rol clave en la determinación de las propiedades panarias más importante del trigo confiriéndole la capacidad de absorción de agua, cohesividad, viscosidad y elasticidad. Estas propiedades las confiere la mezcla de las dos fracciones de proteínas, podríamos asemejar el gluten como un “pegamento de dos componentes”,

las gliadinas se entenderían como plastificantes o solventes de las gluteninas, es necesaria una mezcla de ambas fracciones para conseguir la viscoelasticidad de las masas y la calidad del producto final<sup>38</sup>.



**Figura 6:** Estructura del gluten. A la izquierda la ilustración muestra las dos clases de proteínas y como interactúan. En la derecha, una imagen por microscopía electrónica muestra la interacción entre las gliadinas y gluteninas<sup>39</sup>.

**La fracción de gliadinas del gluten es mayoritariamente responsable de los efectos de la EC**, se ha identificado como la “fracción tóxica” del gluten, especialmente las  $\alpha$ -gliadinas y las  $\gamma$ -gliadinas ya que la mayoría de las células T específicas de la HLA-DQ2 o HLA-DQ8 derivadas de las biopsias de intestino delgado de los pacientes celíacos, parecen reconocer esta fracción<sup>35</sup>, y por tanto la respuesta a las gliadinas, es una respuesta del sistema inmune adaptativo. También se ha observado que pacientes con SGNC y en pacientes sanos presentan una permeabilidad intestinal, mucho más reducida que en la EC, después de la exposición a las gliadinas del gluten. **Por lo que esta fracción podría ser considerada como uno de los promotores de la sintomatología de la SGNC** aunque no hay estudios concluyentes que puedan verificar que son las proteínas del gluten las que tienen el rol más importante en el SGNC ya que en este trastorno, la respuesta del sistema inmune innata tiene un componente mayor que la respuesta del sistema adaptativo.

### **Inhibidores de la amilasa y tripsina**

Estudios recientes confirman que no solo las proteínas del gluten pueden ser el desencadenante de la SGNC, otras proteínas del trigo podrían estar involucradas en este síndrome. En particular, los investigadores se han centrado en los **inhibidores de la amilasa y tripsina (ATIs)**, demostrado que son unos fuertes activadores de la respuesta del sistema inmune innato<sup>40</sup>.

Un estudio publicado en 2012<sup>41</sup>, sobre los factores desencadenantes de la activación inmune innata en cereales, describe el papel de las ATIs del

trigo. Según los investigadores son un potente estimulador de los TLR4 en el intestino y no sólo es relevante para la EC, sino que es probable que tenga consecuencias para los pacientes con la SGNC y, posiblemente, para los pacientes con síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal e incluso para la inflamación no intestinal.

Los ATIs representan sobre el 4% del total de la proteína del trigo y son altamente resistentes a las proteasas del intestino. Estas proteínas son las moléculas principales de la resistencia de los cereales para defenderse de plagas y parásitos inhibiendo sus enzimas digestivas<sup>42</sup>. El cultivo de trigo de alto rendimiento y altamente resistente a las plagas conduce a la selección automática de variedades con un alto contenido en ATIs capaces de resistir la degradación intestinal en los humanos y estimular la liberación de citoquinas de la mucosa después de la alimentación<sup>40</sup>. No solo la selección ha potenciado el aumento de los ATIs, la amilasa-tripsina está considerada como un gen útil en la lucha contra los insectos, y diversos grupos de investigación han desarrollado plantas de trigo transgénicas con sobreexpresión de los inhibidores de la amilasa tripsina<sup>43,44,45</sup>.

## **FODMAPs**

Los FODMAP son hidratos de carbono de cadena corta, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos fermentables y polioles como los fructanos, la fructosa, los polioles, lactosa y galacto-oligosacárido. Pueden causar distensión del lumen intestinal con aumento de líquido y gas dado su pequeño tamaño molecular y su rápida fermentabilidad, pudiendo conducir a síntomas gastrointestinales. Los alimentos que contienen FODMAPs son granos y cereales, concretamente el trigo, centeno y cebada, la leche, legumbres, miel, frutas (sandía, cerezas, mango y pera) y vegetales (achicoria, hinojo, remolacha y puerro).

Los FODMAPs tienen tres características en común, su baja absorción en el intestino delgado, son rápidamente fermentados por las bacterias colónicas, lo que favorece la producción de hidrógenos, dióxido de carbono y gases metano, e incrementan el paso deliberado de agua dentro del intestino debido a su alta actividad osmótica, aumentando el agua intestinal<sup>46</sup>. Se ha demostrado que una dieta baja en FODMAPs mejora considerablemente los síntomas de pacientes con SII.

Biesiekirski et al<sup>20</sup>, realizó un ensayo de doble-ciego y placebo con 37 pacientes que reportaban síntomas de SII y SGNC pero sin EC. Se les suministró durante dos semanas una dieta baja en FODMAPs y luego se suministraba durante una semana una dieta alta en gluten (sin suero lácteo), o baja en gluten (con algo de suero lácteo) o una dieta de control (contiene suero lácteo y sin nada de gluten). En todos los participantes, los síntomas gastrointestinales mejoraron durante las dos semanas con dieta pobre en FODMAPs, pero empeoraba significativamente a los niveles de partida en todos los participantes cuando se introducía gluten o suero de

leche. Estos resultados podrían indicar que el posible efecto de la dieta libre de gluten para los pacientes de SGNC no es por la eliminación solo del gluten sino por la reducción de los FODMAPS de la dieta, siendo el trigo un alimento que contiene cantidades importantes de estos carbohidratos. Esto no significa que los FODMAPS sean los únicos responsables de los síntomas de la SGNC, ya que no se observa ningún patrón de comportamiento según que dieta se instaure, según los autores *“Estos resultados ponen de manifiesto el impacto probable que la reducción de FODMAPs y otros factores desencadenantes de la dieta, pueden tener en los pacientes con SGNC. Además, estos resultados inconsistentes muestran la importancia de contar con criterios específicos para la inclusión y reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos...son necesarios ensayos clínicos bien diseñados...”*<sup>47</sup>.

### Estrategias para el tratamiento de la sensibilidad al gluten

Actualmente el único tratamiento aceptado para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la sensibilidad al gluten es la dieta sin gluten (DSG), tratamiento único efectivo que se estableció en el 1940<sup>48</sup> en el momento que se observó que el gluten era el mayor desencadenante de la enfermedad celiaca. Igual ocurre para la SGNC, en estos momentos es la única terapia aceptada.

Independientemente de la DSG, se han estudiado otros tratamientos tanto nutricionales como farmacológicos, para mejorar los síntomas de la EC que podrían ser trasladables a la SGNC. La tabla siguiente resume las diferentes vías estudiadas.

**Tabla 4:** Diferentes vías para el tratamiento nutricional y farmacológico para tratar SGNC

Estrategia	Objetivo	Mecanismos estudiados
Modificación de la dieta	Dieta sin gluten	Eliminación de la dieta del trigo, cebada, centeno y avena o sus variedades híbridas, o alimento que lo contenga
Modificación del trigo	Reducción de la inmunotoxicidad del gluten	1. Eliminación del gluten o sustitución del gluten 2. Pretratamiento enzimática de la harina de trigo 3. Suplementos enzimáticos orales 4. Ligantes poliméricos
Modulación de la permeabilidad intestinal	Restaurar la función de la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad y restableciendo la mucosa intestinal	1. Reducción de la concentración de la Zonulina 2. Ingesta de nutrientes y probióticos con capacidad inmunomoduladora
Modulación de la respuesta inmune	Inducción de la tolerancia inmunológica	1. Vacunación de tres péptidos: gliadina, secalina y hordeína. 2. Tratamiento con lombrices del cerdo ( <i>trichuris suis</i> ) o nematodo gastrointestinales ( <i>nectator Americanus</i> ) 3. Inhibición de receptores citoquímicos específicos

**La estrategia menos comprometida para tratar la SGNC es la dieta sin gluten.** La mayoría de los estudios revisados refieren una mejora drástica de los síntomas una vez que se ha eliminado completamente del trigo, el centeno, la cebada y la avena, pero la eliminación completa de estos cereales en la dieta es imposible e impracticable y supone numerosas

restricciones debidos a sus implicaciones sociales y económicas. ***Cuando se habla de una dieta estricta sin gluten se refiere a restringir el consumo de gluten hasta un límite que sea seguro para la mayoría de los afectados.*** Hay que tener en cuenta que en la industria actual alimentaria el gluten no solo se utiliza como elemento intrínseco de determinados cereales, sino que se añade como aditivo en multitud de productos alimenticios aprovechándose de sus características viscoelásticas y de retención de agua.

En la tabla siguiente se detallan alimentos sin gluten, con gluten y aquellos que podrían contener. Un papel a nivel nacional importante relativo a facilitar las dietas sin gluten, la realiza la Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE)<sup>49</sup>, que publica anualmente una lista actualizada de estos alimentos con referencia a la marca y suministrador, esta se elabora a partir de la información que le proporcionan los fabricantes de alimentos y tras un estudio de las normativas vigentes, técnicas de fabricación y componentes de cada producto.

**Tabla 5:** Alimentos prohibidos o aptos en las dietas sin gluten

<b>Alimentos sin gluten</b>	<b>Alimentos con gluten</b>	<b>Alimentos que pueden contener gluten</b>
Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada Carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural. Cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra Pescados frescos, congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite Huevos Verduras, hortalizas y tubérculos Frutas Arroz, maíz y tapioca así como sus derivados Legumbres Azúcar y miel Aceites y mantequillas Café en grano o molido, infusiones y refrescos Vinos y bebidas espumosas Frutos secos Sal, vinagre de vino, especias en rama y grano y todas las naturales	Pan, harinas de trigo, cebada, centeno, avena o triticale Productos manufacturados en los que en su composición figure cualquiera de las harinas citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas Bollos, pasteles, tartas y demás de productos de pastelería Pastas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo Bebidas malteadas Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores, etc.	Embutidos Productos de charcutería Yogures de sabores y con trocitos de fruta Quesos fundidos, en porciones, de sabores Patés diversos Conservas de carne Conservas de pescado con distintas salsas Caramelos y gominolas Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina Frutos secos fritos y tostados con sal Helados Sucedáneos de chocolate Colorante alimentario

Según el Reglamento (CE) núm. 41/2009 de la Comisión, de 20 de enero de 2009, sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten<sup>50</sup>, se establece el límite de 20ppm de contenido en gluten, a este producto se le clasificaría como “sin gluten”, o por debajo de 100ppm denominado “muy bajo contenido en gluten”. En el 2014 se publicó un nuevo reglamento, Reglamento n° 828/2014<sup>37</sup>, que regula las menciones que pueden asociarse con las declaraciones “sin gluten” o “muy bajo contenido en gluten”. Estas podrán adicionalmente acompañarse de las menciones “adecuado para las personas con intolerancia al gluten” o “adecuado para celíacos”. En el caso de los alimentos específicamente elaborados, preparado y/o procesado se permite también el empleo adicional de las expresiones “elaborado específicamente para personas con intolerancia al gluten” o “elaborado específicamente para celíacos”. El nuevo Reglamento comenzará a aplicarse a partir del 20 de julio de 2016.

Existen otros cereales como la avena, que se incluyen entre los cereales que contienen gluten, aunque su toxicidad está en entredicho. Se ha demostrado que además de la sensibilidad individual de cada paciente, la inmunotoxicidad de la misma varía en función de la variedad de la avena cultivada, encontrándose variedades inocuas para los pacientes con la EC<sup>51</sup>.

La poca disponibilidad de alimentos, la dificultad de la identificación del gluten a través de las etiquetas y los altos costes de los alimentos específicos sin gluten en el mercado contribuye a la insatisfacción de los pacientes, y a que la adherencia a largo plazo a una dieta sin gluten esté solo en el 17-45%<sup>17</sup>. El tratamiento solamente con una restricción del gluten tiene sus limitaciones de eficacia, por ello nuevas estrategias son interesantes para mejorar no solo la salud sino la calidad de vida que los pacientes de la SGNC y la EC.

**La modificación del trigo** es una de las estrategias que podrían ser utilizadas en el tratamiento de SGNC. El objetivo es eliminar los efectos tóxicos del gluten, bien por extracción, sustitución, digestión mecánica y química (mediante reacciones enzimáticas) o inactivación (mediante ligantes). Los estudios realizados en este campo se pueden enmarcar en cuatro tipos diferentes de mecanismos utilizados<sup>52</sup>.

- 1. Sustitución y extracción del gluten.** En la sustitución se pretende utilizar cereales que no contiene la fracción tóxica del gluten. Los cereales más utilizados en la industria alimentaria sin gluten son el arroz, maíz, trigo sarraceno, sorgo y el teff. El problema del uso de estos cereales para la fabricación de masas es la ausencia de viscoelasticidad, por lo que es necesario siempre añadir algún hidrocoloide, emulgente, enzina o proteína, con el inconveniente de que son deficientes en macronutrientes y micronutrientes, por lo que la incorporación de otros ingredientes como aceites omega-3, proteínas específicas, probióticos y prebióticos

son alternativas para mejorar la composición<sup>53</sup>. Uno de los cereales que cada vez hay más interés es el sorgo, *Sorghum bicolor L.* (grano milo, maíz de Guinea, mijo grande, sorgo blanco). Es un grano consumido desde hace miles de años en África y Asia. Se ha utilizado para hacer multitud de productos libres de gluten con propiedades organolépticas muy parecidas al trigo. Estudios realizados en vivo a pacientes con EC no han mostrado ningún problema gastrointestinal ni cambios en los valores serológicos<sup>54,55</sup>.

Otra aproximación es la extracción del gluten, utilizando la fertilización e hibridación de diferentes especies de trigo para la eliminación de la fracción tóxica del gluten. Existen muchas diferencias entre las distintas especies y cultivos de trigo en los niveles de estimulación de linfocitos T, aunque todas las variedades son tóxicas y muy por encima de los niveles permitidos. Mediante ARN de interferencia es posible silenciar determinados genes, con esta técnica se han obtenido variedades de trigo que muestran muy reducidas las fracciones de gliadinas estimuladores de los linfocitos T que podrían ser aptas para patologías relacionadas con el gluten como la SGNC, aunque no serían aptos para enfermos celíacos<sup>35</sup>.

2. **Pretratamiento enzimática de la harina de trigo.** La fermentación de las masas trigo con lactobacilos y proteasas fúngicas es una de las formas de obtener trigo menos tóxico. Combinaciones específicas de estos dos elementos dan lugar a una hidrolización completa del gluten en la harina de trigo, estas masas mantienen las propiedades mecánicas del trigo. La masa fermentada de trigo con lactobacilos puede ser mezclada con otras harinas sin gluten para producir un pan con una textura similar a las masas fermentadas normales de trigo. Este pan fermentado no parece que contribuya a incrementar la permeabilidad intestinal de los pacientes con EC<sup>56,57</sup>. Otro método de pretratamiento enzimático usa la transamidación enzimática de la harina de trigo para dejar solamente la fracción de las alfa-gliadinas no tóxicas. Esta reacción enzimática se obtiene a través de la incubación de harina de trigo comercial con transglutaminasa microbiana y lisina metil éster<sup>58,59,60</sup>.
3. **Suplementos enzimáticos orales.** Los residuos del gluten son altamente resistentes a la degradación por las proteasas gástricas y pancreáticas, que normalmente se encargan de dividir las moléculas para después digerirlas. Las **glutenasas** son endopeptidasas que están diseñadas para identificar y destruir los residuos de glutaminas y gliadinas, y por tanto disminuir la inmunotoxicidad del gluten. En la actualidad existen glutenasas como suplementos enzimáticos que pueden ser usados conjuntamente con una dieta sin gluten para disminuir la toxicidad de la exposición accidental con gluten<sup>61</sup>, También se ha estudiado el tratamiento con otras enzimas,

concretamente con la AN-PEP, es una propil-endopeptidasa derivada del *Aspergillus Niger*. Esta enzima es activa a un PH de 2-8 con una actividad óptima a 4-5, resiste la digestión de la pepsina y degrada todos los péptidos del gluten ensayados entre 2,4-6,2 minutos. Los ensayos en laboratorio muestran que cuando el pan es ingerido, la AN-PEP se adhiere a los péptidos del gluten, concretamente las gliadinas, procediendo a su digestión mecánica y química en el estómago. Además estos ensayos han demostrado que la AN-PEP elimina la habilidad del gluten de estimular las células T<sup>62,63</sup>. Posteriormente se ha ensayado otra enzima, la EP-B2, que también se activa bajo condiciones de acidez y es capaz de romper la glutanina. Se comprobó que una mezcla de ambas elimina la toxicidad del gluten bajo las condiciones duodenales y dentro de los 10min de su administración, evitando la reacción del sistema inmunitario y los consiguientes síntomas<sup>64</sup>.

4. **Ligantes poliméricos.** Los ligantes poliméricos son moléculas de alto peso molecular diseñadas para secuestrar al gluten en el tracto gastrointestinal y por tanto prevenir la degradación, absorción y evitar la reacción inmunológica. La molécula Poly(HEMA-co-ss) es un ligante polimérico que se ha visto efectivo uniéndose a la  $\alpha$ -gliadina a pH representativos tanto del estómago como del duodeno. En estudios realizados esta molécula parece que prevenga los efectos de la gliadina en los cambios de permeabilidad<sup>65,66</sup>.

Otra de las estrategias que están en estudio es la **modulación de la permeabilidad intestinal**. El objetivo es reducir la permeabilidad intestinal. Esta permeabilidad se ha visto en un reciente estudio que está aumentada en cualquier individuo tenga o no ninguna enfermedad relaciona con la sensibilidad al gluten, aunque es muy superior en los pacientes que sufren EC y SGNC comparados con el grupo de control<sup>21</sup>.

1. **La zonulina** es el único modulador de las uniones estrechas entre las células de la pared del tracto digestivo descrito hasta el momento y está envuelta en el tráfico de las macromoléculas y por lo tanto en el balance de la tolerancia o la respuesta inmune<sup>39</sup>. Los niveles de esta proteína están elevada con la ingesta de gliadinas del gluten tanto en el intestino de pacientes con EC como en pacientes no celíacos<sup>67</sup>, aunque en el caso de la EC está marcadamente sobre expresada. La empresa ALBA Therapeutics está desarrollando un antagonista de los receptores de la zonulina, AT-1001 (Larazotide acetate), en febrero de 2014 terminó con éxito los ensayos clínicos de fase II<sup>68</sup>. Este fármaco ingerido oralmente evitaría el pasaje de residuos de péptidos tóxicos del gluten y la respuesta inmunológica de las células T. En las fases I y II de ensayos clínicos han demostrado que es eficaz para tratar la EC, también se ha ensayado en animales con SII con resultados positivos, por lo que se estima que igualmente sería efectivo para tratar la SGNC.



2. Otra manera de modular la barrera intestinal es mediante la suplementación de **nutrientes y probióticos con capacidad inmunomoduladora**, estos pueden ayudar a regular las respuestas inmunológicas e inflamatorias y restablecer la barrera intestinal. Inmunomoduladores como aminoácidos (glutamina, arginina, triptófano y citrulina - precursor de la arginina), ácidos grasos (cadena corta, omega-3 y ácido linoleico conjugado) y probióticos (*Bifidobacterium*, *Saccharomyces* y *Lactobacillus*) son posibles compuestos que en la actualidad han sido estudiados por su efecto regulador de la permeabilidad intestinal. El uso de inmunomoduladores en modelos animales antes o/y después de un daño intestinal se ha visto que restauran la homeostasis de la barrera intestinal y el balance de la respuesta inmunológica sistémica y local<sup>69</sup>.

Los probióticos puede ser una terapia complementaria para los pacientes con SGNC, varios estudios han demostrado los efectos de la *Bifidobacterium infantis* tiene un potencial antiinflamatorio en enfermos con EC. La presencia de cepas de bifidobacterias durante la digestión intestinal produce secuencias diferentes y menos tóxicas de la gliadina que podría modificar la respuesta inflamatoria inhibiendo el aumento de la permeabilidad epitelial en el intestino<sup>70</sup>. También se han realizado ensayos de una bacteria perteneciente al género de *Bifidobacterium longum*, en dos ensayos clínicos realizados primero con adultos y después con niños celíacos se observaron cambios en la composición de la flora intestinal y alguno de los marcadores de la respuesta inflamatoria están reducidos de forma significativa respecto al grupo que recibió placebo<sup>71</sup>. Concretamente con esta cepa, la empresa valenciana Biópolis SL conjuntamente con Central Lechera Asturiana desarrollaron un producto lácteo; PROCELIAC, pensado y diseñado para enfermos celíacos, que igualmente podría ser interesante para enfermos con SGNC, que pretende paliar la inflamación intestinal y restablecer la microbiota intestinal<sup>72</sup>.

Por último otro de los mecanismos estudiados tiene como objetivo la **modulación de la respuesta inmune**. Hay varias líneas de investigación, una de ellas, propone la introducción de la tolerancia al gluten mediante la vacunación, estrategia ampliamente utilizada en enfermedades alérgicas en la que el paciente se vacuna con dosis cada vez mayores de un alérgeno con el objetivo de inducir tolerancia inmunológica. Una vacuna, Nexvax 2, que es una combinación de tres péptidos (gliadina, hordeína y secalina), ha sido desarrollada por la empresa ImmusanT y ya se encuentra en estos momentos en el inicio de la fase II. Los ensayos clínicos previos presentan resultados positivos para aquellos pacientes con intolerancia al gluten con el halotipo HLA-DQ2. Después de 3 semanas de vacunación. se ha visto que es segura y bien tolerada por pacientes EC que están siguiendo una dieta sin gluten<sup>73</sup>.

## Resultados de la revisión bibliográfica

**Desde el punto de vista clínico**, hay dos aspectos patológicos que han sido analizados: el posible rol del sistema inmunitario adaptativo frente al innato y la función barrera epitelial de la mucosa intestinal.

Parece ser que **la SGNC está relacionada sólo con la activación de la respuesta innata a diferencia de la EC**. El marcador TLR2, tienen un papel central en la detección de patógenos y en la iniciación de la respuesta inflamatoria innata y está considerablemente incrementado en la SGNC frente a la enfermedad celiaca. Se ha sugerido acerca de la posibilidad de que la SGNC implique la activación de la respuesta innata a la gliadina pero con fallo en la respuesta adaptativa posterior por la falta de algunas características necesarias para su activación como el genotipo HLA, la baja expresión de determinadas interleuquinas, como la IL15, o la alteración e la permeabilidad intestinal.

Al contrario de la EC, **no hay definidos unos biomarcadores** claros para la identificación de la SGNC. El único marcador serológico utilizado para la identificación de la EC que da positivo en sujetos con síntomas de la SGNC son los anticuerpos Antigliadina (AAG-IgG), pero sólo en el 50% de los casos analizados. El resto de marcadores característicos de la EC, son negativos. Además la respuesta inmunológica a la gliadina del gluten no se correlaciona con posibles marcadores genéticos de la enfermedad celiaca, como HLA-DQ2/HLA-DQ8 ni existe un aumento del número elevado de linfocitos intraepiteliales.

Respecto a **la barrera epitelial de la mucosa intestinal**, solamente hay acuerdo en que en los pacientes con SGNC no hay atrofia en las células epiteliales en las biopsias realizadas, no he encontrado resultados concordantes respecto a la permeabilidad intestinal. En dos de los estudios más representativos que se han realizado hasta el momento<sup>16,20</sup>, no se observan cambios significativos en la permeabilidad intestinal de los pacientes identificados como SGNC mediante el test de lactulosa/manitol, mientras Sapone et al, sugiere que podría haber una disminución de la permeabilidad intestinal ya que observa incrementada la CLDN-4, Biesiekierski et al, no encuentra variaciones. Contrariamente, un estudio publicado este año<sup>21</sup>, mediante el ensayo celular TEER obtiene unos resultados diferentes, todos los grupos analizados (EC, SGNC, EC en remisión y grupo de control) presentan una permeabilidad intestinal incrementada después de la exposición a la gliadina del gluten. Aunque tanto los pacientes con SGNC y los EC activa, muestran un mayor incremento en la permeabilidad intestinal que el grupo de EC en remisión y el grupo de control.

**La epidemiología de la SGNC está lejos de establecerse** debido a que los estudios realizados hasta el momento presentan fallos metodológicos. Aún así, se presupone que la prevalencia es más elevada que la enfermedad

celiaca (1%), los estudios más relevantes la sitúan en un rango que varía entre el 0,55% y del 6%. En la Tabla 2 se presenta un resumen de los estudios realizados hasta el momento para identificar la prevalencia de la SGNC.

***El 96% de los pacientes con SGNC presentan síntomas gastrointestinales además el 97% de los pacientes refieren síntomas extraintestinales.*** Un problema que se ha detectado es el riesgo de complicaciones del tipo neurológico, reumáticos, otras complicaciones intestinales, incluso linfomas y otras neoplasias gastrointestinales, cuando no es diagnosticada correctamente. La problemática principal reside en que al no haber biomarcadores claros es difícil su diagnóstico precoz, en la actualidad la manera de verificar el diagnóstico de sospecha de SGNC es, una vez descartada la EC, un ensayo de gluten doble ciego controlado con placebo, que es la única forma de excluir el efecto placebo inducido por el gluten.

El único tratamiento actualmente aceptado para tratar la SGNC es la dieta sin gluten. Esto equivale a eliminar de la dieta el trigo, la cebada el centeno y la avena, sus derivados y los alimentos que lo contienen. Se especula con que el crecimiento de las enfermedades relacionadas con el gluten se debe al aumento del consumo de un gran espectro de alimentos que contienen trigo y por tanto gluten, aunque no se ha encontrado ningún estudio que lo confirme. ***La fracción de gliadinas del gluten*** es mayoritariamente responsable de los efectos de la EC, se ha identificado como la “fracción tóxica” del gluten, especialmente las  $\alpha$ -gliadinas y las  $\gamma$ -gliadinas. ***Esta fracción podría ser considerada como uno de los promotores de la sintomatología de la SGNC*** aunque estudios recientes confirman que otras proteínas del trigo podrían estar involucradas en este síndrome. En particular, los investigadores se han centrado en los ***inhibidores de la amilasa y tripsina (ATIs)***, principales moléculas responsables de la resistencia de los cereales para defenderse de plagas y parásitos, que son fuertes activadores de la respuesta del sistema inmune innato.

Existen otros componentes de la dieta que pueden ser responsables de los síntomas de la SGNC, ***los FODMAPs, hidratos de carbono de cadena corta***, como los fructanos, la fructosa, los polioles, lactosa y galacto-oligosacárido, pueden causar distensión del lumen intestinal con aumento de líquido y gas dado su pequeño tamaño molecular y su rápida fermentabilidad. Los resultados de uno de los estudios mejor diseñado, realizado por Biesiekierski et al, indica que los síntomas gastrointestinales mejoran durante las dos semanas con dieta pobre en FODMAPs, pero empeoran significativamente a los niveles de partida en todos los participantes cuando se introducía gluten o suero de leche, por lo que, según este estudio, el posible efecto de la dieta libre de gluten para los pacientes de SGNC no es por la eliminación solo del gluten sino por la reducción de los FODMAPS de la dieta.

La poca disponibilidad de alimentos específicos sin gluten en el mercado, la dificultad de la identificación del gluten a través de las etiquetas y los altos costes de los alimentos contribuye a la insatisfacción de los pacientes, y a que **la adherencia a largo plazo a una dieta sin gluten esté solo en el 17-45%**, por lo que el tratamiento solamente con una restricción del gluten tiene sus limitaciones de eficacia, de ahí la importancia de el estudio de nuevos mecanismos complementarios a la DSG.

Una aportación interesante de este trabajo es la recopilación de diversas estrategias que se están investigando, tanto nutricionales como farmacológicas, para mejorar los síntomas de la EC que podrían ser trasladables a la SGNC. Estas estrategias se pueden clasificar en **tres líneas de investigación: la modificación de la fracción tóxica de los cereales, la modulación de la permeabilidad intestinal y la modulación de la respuesta inmune**. Son líneas que en la actualidad están abiertas y varias de ellas ya se encuentran en fases clínicas II.

## Conclusiones

- La SGNC es un trastorno que se enmarca dentro de los desórdenes relacionados con el gluten, cuyo elemento desencadenante es el consumo de gluten con una patogenia y clínica diferente a otros trastornos y enfermedades como el síndrome del intestino irritable o de la enfermedad celiaca, con síntomas tanto gastrointestinales como otros extraintestinales.
- En la actualidad todavía se desconoce el mecanismo de porqué se inicia la activación del sistema inmune innato cuando se consume gluten en la SGNC, mientras en la EC se conoce perfectamente que hay una activación exagerada del sistema inmune adaptativo y que esta activación tiene una estrecha relación con los halotipos HLA-DQ2/DQ8 en el 95% de los casos.
- En la SGNC no hay una disposición genética clara, tampoco hay definidos unos biomarcadores que se puedan utilizar para identificarla. Muchos autores reconocen que se está en un estado de conocimiento de este trastorno parecido al que se tenía hace 40 años con la enfermedad celiaca.
- Los pocos estudios que se han realizado para estimar su prevalencia y para entender un poco más su patogénesis reconocen que tienen dificultades al identificar los pacientes ya que pueden solaparse con otras dolencias o enfermedades, incluso que puede haber un efecto placebo añadido. Independientemente, se ha estimado que hay una prevalencia alrededor del 6% de la población, que es bastante superior a la EC que está en el 1%.

- ***A nivel clínico, queda mucho por conocer de esta enfermedad y, lo más importante, se ha de trabajar para disponer de unos biomarcadores claros para su identificación temprana con el fin de evitar complicaciones futuras de estos pacientes.***
- Al igual que en la EC, el gluten parece ser el componente de la alimentación principal desencadenante de esta patología, en el momento que se elimina de la dieta, los síntomas desaparecen, volviendo a aparecer con su reintroducción.
- Parece que las gliadinas, fracción tóxica del gluten, son las promotoras ya que se observa variaciones en la permeabilidad intestinal tanto en este grupo de pacientes como en aquellos con EC. Aunque hay estudios que sugieren que podrían estar involucrados tanto los FODMAPs (hidratos de carbono de cadena corta) como los inhibidores de las amilasas tripsinas, componentes de los cereales y principal mecanismo natural de las plantas para defenderse de las plagas e insectos, que en las variedades actuales del trigo están aumentadas. Las ATIs son un claro activador del sistema inmune innato.
- Actualmente, la única estrategia aceptada para tratar esta enfermedad es la eliminación del gluten de la dieta de los pacientes.
- Hay varias estrategias nutricionales y farmacológicas, diferentes a la DSG, que se han estudiado para paliar los síntomas de la EC que pueden ser viables para el tratamiento de la SGNC y permiten proteger frente al consumo accidental de gluten en la dieta. Estas estrategias se pueden clasificar en tres líneas de investigación: la modificación de la fracción tóxica de los cereales, la modulación de la permeabilidad intestinal y la modulación de la respuesta inmune.
- ***A nivel nutricional, la eliminación del gluten de la dieta es el único tratamiento ampliamente aceptado y muchas de las estrategias estudiadas ya para el tratamiento de la EC son aplicables para la SGNC, desgraciadamente la mayoría no se encuentran en el mercado ya están todavía en fases clínicas previas.***
- ***Faltan muchos estudios que permitan esclarecer las dudas que se observan en todos los realizados hasta el momento y sobre todo, falta diseñar trabajos de investigación sólidos tanto en la elección de la muestra como en los marcadores a analizar***

En este trabajo se realizó una revisión crítica de toda la información disponible respecto a la SGNC, se ha establecido una propuesta sencilla para su identificación, se han recopilado estrategias coadyuvantes a la dieta

sin gluten que permiten tolerar el consumo accidental del gluten y aumentar la adherencia de los pacientes a la DSG.

La SGNC, si realmente tiene una prevalencia del 6%, es un dato que ha de estimular a grupos de investigación y nutricionistas a seguir trabajando en la búsqueda de soluciones, incluso la industria alimentaria, parte del problema y de la solución, tendría que invertir en el uso racional del gluten en sus composiciones, facilitar el etiquetado identificando claramente el contenido en gluten, incluso en poner al mercado productos que utilicen las diferentes estrategias que se han analizado para ayudar a estos pacientes a mejorar no solo su salud sino también su calidad de vida facilitando su integración social.

### **Futuras líneas de investigación para la SGNC**

1. Mejora del conocimiento de la patología mediante ensayos mejor diseñados con marcadores que se identifiquen mejor con la SGNC y con pacientes previamente identificados como SGNC.
2. Conocer cómo influyen los diferentes componentes de la dieta identificados (gluten, trigo, FOMAPs, ATIs) en los síntomas de la SGNC.
3. Definir biomarcadores para su identificación y diferenciación con otras enfermedades.
4. Establecer unos criterios para diagnosticar la enfermedad en sus fases iniciales que sean diferentes al diagnóstico por exclusión. Desarrollar protocolos de identificación a nivel ambulatorio.
5. Establecer la relación entre la SGNC y posibles complicaciones a largo plazo.
6. Conocer la prevalencia real de la enfermedad y analizar diferencias en distintas poblaciones.
7. Ensayar las diferentes estrategias identificadas en este estudio en pacientes con SGNC y analizar el impacto en su vida cotidiana.

## Bibliografía

<sup>1</sup> <http://faostat3.fao.org/home>

2 Shewry PR. Wheat. *Journal of Experimental Botany*. 2009; vol. 60, no. 6, pp. 1537–1553.

3 Catassi C, Anderson RP, Hill ID, Koletzko S, Lionetti E, Mouane N et al. World perspective on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(5):494-499.

4 Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadijvassiliou M et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.

5 Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*. 1980; 79: 801-6.

6 Digiacomio, DV, Tennyson, CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: Results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand. J. Gastroenterol*. 2013; 48: 921–925.

7 Molina-Infante J, Santolaria S, Montoso M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(6); 362-371.

8 Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242

9 Volta U, de Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 295–299.

10 Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–11.

11 LA Anderson SA McMillan RGP Watson P Monaghan AT Gavin C FOX LJ Murray. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):146-51.

12 Isasi C, Tejerina E, Morán LM. Non-celiac gluten sensibility and reumatologic diseases. *Reumatol Clin*. 2015.

13 Porcelli B, Verdino V, Bossini L, Terzuoli L, Fagiolini A. Celiac and non-celiac gluten sensitivity: a review on the association with schizophrenia and mood disorders. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(2):55-61.

- 
- 14 Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320.
- 15 Sapone A; Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, Fasano A. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2010;152:75–80.
- 16 Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC medicine*. 2011; 9(1):23-.
- 17 Castillo N, Theethira T, Leffler D. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology Report*. 2015; 3 (1): 3-11.
- 18 Lu Z., Ding L., Lu Q., Chen Y. H.. Claudins in intestines Distribution and functional significance in health and diseases. *Tissue barriers*. 2013; 1:e24978
- 19 Barmeyer C, Schulzke JD, Fromm M. Claudin-related intestinal diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2015.
- 20 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):508–14.
- 21 Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2015;7(3):1565-76.
- 22 Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):680.
- 23 Brottveit M, Beitnes AR, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen F, et al. Mucosal Cytokine Response After Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):842-50.
- 24 Caio G, Volta U, Tolovi F, De-Giorgio R. Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patines with non-celiac gluten sensibility. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:26
- 25 Verdu EF, Huang X, Natividad J, Lu J, Blennerhassett PA, David CS, et al. Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2008;294(1):G217-25



- 
- 26 Natividad JM, Huang X, Slack E, Jury J, Sanz Y, David C, et al. Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. *PloS one*. 2009;4(7):e6472.
- 27 Catassi C, Anderson RP, Hill ID, Koletzko S, Lionetti E, Mouane N, Schumann M, Yachha SK. World perspective on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(5):494–9.
- 28 Vojdani A, Perlmutter D. Differentiation between Celiac Disease, Nonceliac Gluten Sensitivity, and Their Overlapping with Crohn’s Disease: A Case Series. *Case Reports in Immunology*. 2013;2013:1-9.
- 29 Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*. 2012;97(1):12.
- 30 Carroccio A., Mansueto P., Iacono G., Soresi M., D’Alcamo A., Cavataio F., Brusca I., Florena A.M., Ambrosiano G., Seidita A., et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity. *Am. J. Gastroenterol*. 2012;107:1898–1906.
- 31 DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(8):921-5.
- 32 Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):33.
- 33 Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR, Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC medicine*. 2014;12(1):85-.
- 34 Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42(7):530-8.
- 35 Gimenez MJ, Barro F. Variedades de trigo aptas para celíacos. En Peña AS, Rodrigo L. editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience. 2013; 463-477.
- 36 Sherry PR. Wheat. *J Exp Botany*. 2009; 60(6):1537-1553
- 37 REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) No 828/2014 DE LA COMISIÓN de 30 de julio de 2014 relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos.

---

DOUE del 31 de julio de 2014. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0828&rid=1>.

38 Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. 2007;24:115-119.

39 Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011;91(1):151.

40 Schuppan D, Zavallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis*. 2015;33(2):260-3.

41 Junker Y, Zeissig S, Kim S, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395-408.

42 Franco OL, Rigden DJ, Melo FR, Grossi-de-Sá MF. Plant  $\alpha$ -amylase inhibitors and their interaction with insect  $\alpha$ -amylases. Structure, function and potential for crop protection. *European Journal of Biochemistry*. 2002; 269: 397-412.

43 Altpeter, F., Diaz, I., McAuslane, H., Gaddour, K., Carbonero, P., Vasil, I. K. Increased insect resistance in transgenic wheat stably expressing trypsin inhibitor CMe. *Molecular Breeding*. 1999;5(1): 53-63.

44 Bi R, Jia H, Feng D, Wang H. Transgenic wheat (*Triticum aestivum* L.) with increased resistance to the storage pest obtained by *Agrobacterium tumefaciens*-mediated. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2006;22(3):431.

45 Vasil IK. Molecular genetic improvement of cereals: transgenic wheat (*Triticum aestivum* L.). *Plant Cell Rep*. 2007;26(8):1133-54.

46 Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014; 2013;146:67.

47 Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European gastroenterology journal*. 2015;3(2):160.

48 García VM. Historia de la enfermedad celiaca. En Rodrigo L y Peña AS, Editores. *Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona. España: OmniaScience. 2013;45-49.

49 <http://www.celiacos.org/>

50 REGLAMENTO (CE) No 41/2009 DE LA COMISIÓN de 20 de enero de 2009 sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten. DOUE 21 de enero de 2009. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:016:0003:0005:ES:PDF>

- 
- 51 Comino I, Real A, Moreno ML, Cebolla A, Sousa C. Detección de la fracción inmunotóxica del gluten: Aplicaciones en seguridad alimentaria. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona. España: OmniaScience. 2013;433-445.
- 52 Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac Disease-Advances in Treatment via Gluten Modification. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):859-862.
- 53 Molina-Rosell C. Alimentos sin gluten derivados de cereales. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona. España: OmniaScience. 2013;447-461
- 54 Pontieri P, Mamone G, De Caro S, Tuinstra MR, Roemer E, Okot J, et al. Sorghum, a healthy and gluten-free food for celiac patients as demonstrated by genome, biochemical, and immunochemical analyses. *J Agric Food Chem*. 2013;61(10):2565
- 55 Ciacci C1, Maiuri L, Caporaso N, Bucci C, Del Giudice L, Rita Massardo D, et al. Celiac disease: in vitro and in vivo safety and palatability of wheat-free sorghum food products. *Clin Nutr*. 2007 Dec;26(6):799-805.
- 56 Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2007; 73(14):4499-507.
- 57 Rizzello CG, Curiel JA, Nionelli L, Vincentini O, Di Cagno R, Silano M et al. Use of fungal proteases and selected sourdough lactic acid bacteria for making wheat bread with an intermediate content of gluten. *Food Microbiol*. 2014;37:59-68.
- 58 Gianfrani C, Siciliano RA, Facchiano AM, Camarca A, Mazzeo MF, Costantini S, et al.. Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal T cells in celiac disease. *Gastroenterology*. 2007;133(3):780-9.
- 59 Heredia-Sandoval NG, Islas-Rubio AR, Cabrera-Chávez F, Calderón de la Barca AM. Transamidation of gluten proteins during the bread-making process of wheat flour to produce breads with less immunoreactive gluten. *Food Funct*. 2014;5(8):1813-8.
- 60 Mazzarella G, Salvati VM, Iaquinto G, Stefanile R, Capobianco F, Luongo D, et al. Reintroduction of Gluten Following Flour Transamidation in Adult Celiac Patients: A Randomized, Controlled Clinical Study. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:329150-10.
- 61 Bethune MT, Khosla C. Oral enzyme therapy for celiac sprue. *Meth Enzymol*. 2012;502:241.
- 62 Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease:

---

implications for celiac disease. American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology. 2006;291(4):G621.

63 Salden BN, Monserrat V, Troost FJ, Bruins MJ, Edens L, Bartholomé R, et al. Randomised clinical study: Aspergillus niger-derived enzyme digests gluten in the stomach of healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther. 2015.

64 Siegel M, Bethune MT, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, et al. Rational Design of Combination Enzyme Therapy for Celiac Sprue. Chem Biol. 2006;13(6):649-58.

65 Liang L, Pinier M, Leroux JC, Subirade M. Interaction of alphasgliadin with polyanions: design considerations for sequestrants used in supportive treatment of celiac disease. Biopolymers. 2010;93:418-28.

66 Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David CS, et al. The Copolymer P(HEMA-co-SS) Binds Gluten and Reduces Immune Response in Gluten-Sensitized Mice and Human Tissues. Gastroenterology. 2012;142(2):316,325.e12.

67 Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Sapone ATA, Thakar M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. Scand J Gastroenterol. 2006;41(4):408-19.

68 Albatherapeutics.com [sede Web]. Baltimor: Alba Therapeutics Corporation; 11 de febrero de 2014 [fecha de acceso 28 de junio de 2015]. Alba Therapeutics Corporation announced today the positive results of their Phase IIB trial evaluating its investigational product, larazotide acetate, a first-in-class tight junction regulator, intended for the treatment of patients with celiac disease (CeD). <http://www.albatherapeutics.com/Portals/0/pdf/Alba%20Therapeutics%20FINAL%20Press%20Release%20CLIN1001-012%20Larazotide%20Acetate%20February%2011%202014.pdf>

69 Andrade MER, Araújo RS, de Barros PAV, Soares ADN, Abrantes FA, Generoso SdV, et al. The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. Clinical Nutrition. 2015.

70 Laparra JM, Sanz Y. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. J Cell Biochem. 2010; 2009;109(4):801-7.

71 Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of Bifidobacterium longum CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. Br J Nutr. 2014;112(1):30-40.

72 Ramón D. Diseño científico de un producto lácteo para celíacos. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona. España: OmniaScience. 2013;447-461.

73 Petersen J, Montserrat V, Mujico JR, Loh KL, Beringer DX, van Lummel M, et al. T-cell receptor recognition of HLA-DQ2-gliadin complexes associated with celiac disease. *Nature structural & molecular biology*. 2014;21(5):480-8.