

Revisión

## Actualización de conocimientos en la enfermedad celíaca y otras patologías relacionadas con el gluten

### Update of knowledge in celiac disease and other gluten-related pathologies

Moreno ML\*, Sousa C

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla. España

\*Correspondencia: lmoreno@us.es

Recibido: 12.06.20; aceptado: 24.06.20

**Resumen:** Las patologías relacionadas con el gluten afectan de media al 1-7% de la población global y no sólo producen daño a nivel del aparato digestivo, sino que afectan a otros órganos y sistemas, y están asociadas a procesos inflamatorios. Las proteínas del gluten son las responsables de la cohesividad, viscosidad y elasticidad de la masa del trigo, la cebada, el centeno, la avena, y sus derivados, y tienen propiedades antigénicas que pueden desencadenar reacciones adversas en individuos susceptibles. El objetivo de esta revisión consiste en la actualización de los principales aspectos de epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las patologías más importantes relacionadas con el gluten como son la enfermedad celíaca (EC), la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) y la alergia al trigo (AT). A pesar de que las formas de presentación clínica y su relación con la ingesta pueden ser similares, sus mecanismos patogénicos, forma de diagnóstico y tratamiento, pero difieren en los síntomas clínica y en la repuesta inmune que generan. Por tanto, es de crucial importancia reconocer y saber interpretar los síntomas, pruebas serológicas e histológicas para el correcto diagnóstico. El seguimiento de una dieta con exclusión del gluten es común en todas, si bien en el caso de pacientes con EC debe ser estricto, en los pacientes con SGNC se recomienda pero la falta de adherencia sólo condicionará recaídas sintomáticas. En la AT el tratamiento se basa en la retirada no solo del gluten, sino del trigo en general.

**Abstract:** Gluten-related pathologies affect 1-7% of the global population and not only cause damage at the level of the digestive system, but also affect other organs and systems associated with inflammatory processes. Gluten proteins are responsible for the cohesiveness, viscosity and elasticity of the dough of wheat, barley, rye, oats, and their derivatives. They have antigenic properties that can trigger adverse reactions in susceptible patients. The objective of this review is to update the main aspects of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of the most important gluten-related pathologies such as celiac disease (CD), non-celiac gluten sensitivity (SGNC) and the wheat allergy (WA). Despite the clinical presentation is diverse and their relationship with intake may be similar, their pathogenic mechanisms, clinical symptoms, diagnostic form, treatment and the immune response they generate differ. Therefore, it is of crucial importance to recognize and know how to interpret the symptoms, serological and histological tests for the correct diagnosis. The follow-up of a gluten excluding diet is common in all pathologies; however, in CD patients must be strict and in SGNC patients is recommended, but the lack of adherence will only condition symptomatic relapses. In WA, treatment is based on the removal not only of gluten, but of wheat in general.

**Palabras clave:** Reacción adversa a alimentos, enfermedad celíaca, alergia al trigo, sensibilidad al gluten no celíaca. **Keywords:** Food adverse reaction, celiac disease, wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity.

## 1. Introducción

La mayor carga antigénica a la que se ve sometido el sistema inmunitario en nuestra vida procede de los alimentos ingeridos que se estiman en unas 100 toneladas [1]. La respuesta normal del sistema inmunitario ante los alimentos es tolerarlos, por lo que un elevado porcentaje de la población puede consumir cualquier tipo de alimento que esté en adecuadas condiciones higiénico-sanitarias sin sufrir ningún tipo de efecto adverso para la salud. Sin embargo, en una parte de la población pueden generarse respuestas clínicamente anormales que pueden atribuirse a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de algún aditivo que contengan [2, 3]. Es lo que se conoce como reacciones adversas a los alimentos (RAA). Se estima que aproximadamente el 20% de la población general presenta a lo largo de su vida alguna de sus formas clínicas y se estima que su prevalencia en adultos supera el 30% [4].

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica clasificó las reacciones adversas según los mecanismos patogénicos y en ella se incluyen las intolerancias y alergias alimentarias. Sin embargo, ambos términos a menudo se confunden por lo que conviene precisar sus diferencias.

### *Alergia alimentaria*

La alergia alimentaria es una reacción exagerada del organismo ante un alimento (alérgeno) mediada por mecanismos inmunológicos tipo IgE ó por células. En las alergias alimentarias o también llamadas reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE hay una primera fase llamada “fase de sensibilización”, en la que no se suele observar ninguna sintomatología clínica. En esta fase los alérgenos o antígenos (determinadas proteínas o glicoproteínas de alimentos) estimulan la producción de IgE (anticuerpos) por los linfocitos B. Las moléculas de IgE se unen a la superficie de mastocitos y basófilos lo que genera una sensibilización de los mismos frente al alérgeno lo que provoca la producción de IgE. En exposiciones posteriores al alérgeno, se da la unión antígeno-anticuerpo y se desencadena una reacción alérgica inmediata (liberación de histamina y sustancias proinflamatorias) [5].

### *Intolerancia alimentaria*

La intolerancia alimentaria se puede definir como una condición en la que se producen efectos adversos, no mediados por IgE, tras ingerir un alimento en concreto o un ingrediente culinario. No interviene la respuesta inmunitaria, siendo ésta la diferencia más importante con las alergias alimentarias [6].

Una diferencia entre la intolerancia y la alergia alimentaria es que en el caso de la primera la reacción es menor y la persona no es consciente de que se ha producido puesto que no se manifiestan los síntomas de una manera rápida. Estos pueden aparecer más lentamente y por eso no se asocian a algo ingerido varias horas antes o a un alimento ingerido de manera habitual. Por dicha razón, la intolerancia alimentaria es conocida, también, como “alergia escondida” [6].

## 2. Métodos

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, MEDLINE y SCOPUS. Las palabras clave utilizadas fueron: “enfermedad celiaca”, “alergia al trigo”, “sensibilidad al gluten no celiaca” y “reacción adversa a los alimentos”. Los criterios de selección o filtros utilizados fueron: review, free full text, 10 years, clinical trial.

## 3. Resultados y discusión

Aunque las RAA han acompañado al ser humano desde épocas remotas, hoy día son un problema creciente en la población, destacando las relacionadas con el gluten, que afectan al 1-7% de la población global y no sólo producen daño a nivel del aparato digestivo, sino que afectan a otros órganos y sistemas, y están asociadas a procesos inflamatorios [7, 8].

Como se muestra en la Figura 1 entre las patologías más importantes relacionadas con el gluten se encuentran la enfermedad celiaca (EC), la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten no celiaca, entre otras, que se clasifican según la respuesta inmune generada [7]. Si bien sus formas de presentación clínica y su relación con la ingesta pueden ser similares, sus mecanismos patogénicos, forma de diagnóstico y tratamiento difieren.

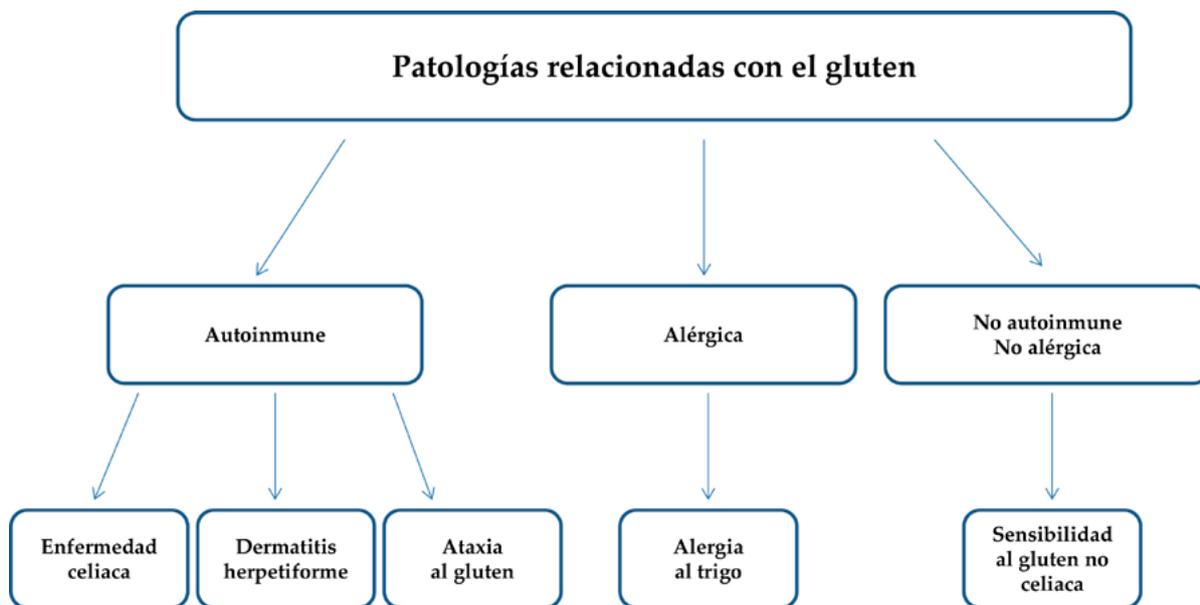


Figura 1. Patologías asociadas al gluten (adaptada de Rosell y col., 2014).

### 3.1. Enfermedad celiaca

#### Definición

La EC fue la primera patología en la que se estableció relación causal con las proteínas del gluten. Esta enfermedad se define como una enteropatía inflamatoria crónica del intestino delgado mediada inmunológicamente y causada por la ingesta de gluten en la dieta, en individuos genéticamente predispuestos. Se manifiesta por lesiones en el epitelio y en la lámina propia del intestino delgado, tales como atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltración leucocitaria, tras la ingestión de estas proteínas que se encuentra en cereales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena y, sus derivados [7, 9].

#### Patogenia

El modelo patogénico más ampliamente aceptado para esta enfermedad incluye alteraciones en la digestión y el transporte transepitelial del gluten. La respuesta inmune inapropiada a las proteínas del gluten observadas en pacientes celíacos, incluyen tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Por tanto, el gluten tiene un efecto dual en la mucosa del intestino delgado. Las proteínas del gluten poseen un alto contenido en prolina lo que les otorga resistencia ante la acción de proteasas gastrointestinales, por lo que no pueden ser totalmente digeridas y

permanecen como péptidos en el tracto digestivo sin sufrir una proteólisis total, a diferencia de la mayoría de proteínas de la dieta. Estos péptidos con un alto contenido en prolina y glutamina se acumulan en el lumen intestinal y acceden a la lámina propia bien por vía paracelular debido a una permeabilidad aumentada, o bien por vía transcelular mediante endocitosis. En cualquier caso, una vez en la lámina propia, estos péptidos derivados del gluten inducen una respuesta inmune innata que tiene lugar cuando algunos de los péptidos del gluten, como el 19-mer, incrementan de manera muy rápida la expresión de interleucina 15 (IL-15), iniciándose fenómenos de citotoxicidad y debilitamiento de las uniones tight-junctions. La respuesta adaptativa se ve facilitada por el aumento de la permeabilidad intestinal que permite el paso de péptidos inmunogénicos como el 33-mer hasta la lámina propia, donde son desaminados por la enzima transglutaminasa tisular. Esto inicia una cascada de reacciones que degeneran en hiperplasia de las criptas y aplanamiento de las vellosidades [10, 11].

#### Epidemiología

La EC tiene una distribución global a nivel mundial, existiendo una prevalencia relativamente homogénea en las personas de ascendencia caucásica [11]. La prevalencia mundial de la EC fluctúa alrededor del 0,5-1% de la población [12, 13, 14]. La heterogeneidad de

los datos entre los distintos países y continentes puede ser debido a las diferencias en el consumo de gluten y/o un acceso limitado a herramientas diagnósticas. Otra posible explicación es la variabilidad en el conocimiento y la experiencia de los médicos que realizan el diagnóstico de la EC debido a la existencia de múltiples formas de presentación clínica [11]. Normalmente el diagnóstico se basa en la combinación del historial clínico, el análisis genético para determinar el haplotipo de riesgo HLA DQ2/DQ8 (aunque existen más de 40 genes no HLA asociados con la EC) y el desarrollo de pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos específicos de la EC [15]. Sin embargo, la prueba de oro es el análisis histológico de la biopsia del intestino delgado.

Se ha descrito un aumento de frecuencia en los últimos años, llegando a duplicarse su prevalencia en los últimos 20 años. Para explicar este fenómeno se han propuesto factores ambientales, como el aumento de consumo de trigo e infecciones al inicio de la vida, si bien la evidencia aún no es concluyente.

### **Cuadro clínico**

Originalmente la EC era considerada como un trastorno exclusivamente pediátrico caracterizado por la presencia de diarrea crónica junto con malabsorción y esteatorrea. Posteriormente se puso de manifiesto que la EC puede afectar también a los adultos a cualquier edad. En los últimos 20 años se ha descrito tanto en niños como adultos un descenso de las formas de presentación “clásicas” como diarrea y un incremento en las formas de presentación “no clásicas” de la enfermedad. En la actualidad, la EC se caracteriza por ser una patología con manifestaciones tanto digestivas como extradigestivas (orales, cutáneas, neurológicas, articulares, hepáticas, endocrinas, ginecológicas y psiquiátricas, entre otras). También es frecuente que se relacione con otras patologías autoinmunes y que aparezcan complicaciones graves como adenocarcinomas intestinales [16, 17, 18]. Las principales modalidades de presentación de la EC de acuerdo con las definiciones de la reunión de Consenso de Oslo son las siguientes: EC asintomática, EC clásica, EC no clásica, EC subclínica, EC sintomática y EC potencial [9].

En niños la presentación clínica se ve afectada por la edad, siendo los menores de 3 años los que frecuentemente presentan diarrea, distensión abdominal y retraso en el desarrollo mientras que los niños mayores y adolescentes presentan otros síntomas gastrointestinales como dolor abdominal y estreñimiento así como síntomas extraintestinales. En los adultos las principales formas de presentación son la diarrea así como síntomas gastrointestinales no específicos que pueden confundirse con la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable o la diarrea funcional [19].

### **Diagnóstico**

La primera vez que se establecieron unos criterios estrictos para el diagnóstico de la EC en población pediátrica fue en 1969, durante la reunión anual de la ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). La aplicación de estos criterios de forma generalizada por los gastroenterólogos pediátricos, la aparición de parámetros biológicos y serológicos, anticuerpos anti-gliadina (AAG) y anti-endomisio (AAE), propiciaron que dichos criterios fueran revisados con posterioridad en 1990 y en 2012.

Concretamente, en enero de 2012 se redactaron las “ESPGHAN guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease”, en las que aparece una nueva definición de la enfermedad, a la luz de los nuevos conocimientos científicos y aplicando criterios de medicina basada en la evidencia: la EC es una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten en individuos con predisposición genética (principalmente HLA), caracterizada por una combinación variable de: manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de EC, haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8 y enteropatía. Por primera vez se considera la enteropatía como un elemento más del diagnóstico, pero no un criterio indispensable [20].

### **Tratamiento**

El único tratamiento existente a día de hoy para la EC consiste en el seguimiento de una dieta estricta sin gluten (DSG) durante toda la vida del paciente [21]. En la mayoría de los celíacos, el cumplimiento estricto de una DSG conduce,

en pocos meses, a la recuperación rápida y completa de la arquitectura normal y la función de la mucosa del intestino delgado, así como a la remisión de los síntomas y la normalización de las pruebas serológicas [22]. Sin embargo, este tipo de dieta no es tarea sencilla debido a la ubicuidad del gluten en los alimentos, a la desinformación educativa, a las variaciones en el etiquetado de los alimentos y a la posible contaminación cruzada de éstos.

Las terapias en desarrollo para la EC se incluyen en 5 grupos: eliminación de la toxicidad del gluten, terapias lumbales, terapias de fortalecimiento de la barrera intestinal, terapias dirigidas a la reacción inflamatoria y terapias experimentales [23].

La eliminación de la toxicidad del gluten consiste en alterar las proteínas de los alimentos antes de su comercialización. Entre ellas se puede citar el uso de herramientas de ingeniería genética dirigida a la mejora vegetal eliminando las gliadinas y las gluteninas del trigo o la digestión de péptidos inmunogénicos mediante peptidasas [23, 24].

Las terapias lumbales van dirigidas a neutralizar el gluten en la luz del intestino delgado. Podemos citar en primer lugar la terapia de digestión enzimática oral que busca inactivar los péptidos de gluten en el tracto gastrointestinal. Las enzimas que han sido más ampliamente estudiadas son las prolil endopeptidasas que no se hallan presentes en humanos. Actualmente están en fase 2 de ensayo clínico 2 al menos enzimas o combinaciones de enzimas conocidas como ALV-003 y STAN1 [25, 26, 27]. En segundo lugar, los probióticos poseen una variedad de efectos inmunomoduladores y fortalecedores de la barrera [28, 29]. Otros estudios sugieren el uso de bacterias procedentes del tracto gastrointestinal humano [30]. Por último, los aglutinantes del gluten como el polímero BL-7010 ha demostrado tener efectos preclínicos beneficiosos in vitro e in vivo [31].

Las terapias de fortalecimiento de la barrera disminuyen el paso de péptidos de gluten o de otros antígenos dañinos hacia la lámina propia. El acetato de larazotide o AT-001 está siendo desarrollado como modulador ya que promueve la reestructuración de la actina y previene el desmontaje de las uniones estrechas [32, 33].

Las terapias dirigidas a la inmunidad se basan en contrarrestar la reacción inflamatoria. En esta categoría se incluyen los bloqueadores de la transglutaminasa, bloqueadores del HLA, modulación de células T y otros mediadores inflamatorios y por último la vacunación que sería la única estrategia curativa si resultara eficaz.

Las terapias experimentales comprenden compuestos o estrategias biológicas que se encuentran en fase de estudio. Hasta la fecha no han sido aprobadas para uso clínico y se hallan en fase de desarrollo.

### 3.2. Alergia al trigo

#### Definición

La alergia al trigo (AT) es una reacción de hipersensibilidad a las proteínas del trigo (no solo al gluten) mediada por un mecanismo inmune, implicando la activación de los mastocitos. Es una respuesta rápida a la ingesta de trigo cada vez que se ingiere. La respuesta inmune puede ser IgE mediada o no-IgE mediada, o una combinación de ambas, en la cual la liberación de mediadores químicos como histamina juega un papel fundamental [34].

Los síntomas comunes de la AT pueden manifestarse al cabo de minutos u horas posteriores a la ingestión de los alimentos que lo contengan. Se caracteriza por la presencia de síntomas cutáneos, digestivos y/o respiratorios. Los síntomas de la piel incluyen reacciones como urticaria, inflamación alrededor de la boca y eczemas. Entre los síntomas digestivos se encuentran las diarreas, vómitos, náuseas, indigestión y dolores estomacales y abdominales [34]. La AT se confunde a menudo con la EC, ya que los síntomas son similares, especialmente en el tracto gastrointestinal.

#### Patogenia

Como en todas las alergias, la sensibilización antigénica ocurre desde el nacimiento y la fisiopatológica radica en reacciones cruzadas entre alérgenos, basófilos y mastocitos mediadas por IgE. La patogenia se basa en la pérdida de la tolerancia inmunológica ante antígenos de la dieta, es decir, la supresión antígeno-específica de las respuestas inmunes celulares o humorales. También se ha propuesto que la sensibilización

alérgica provoque una falta de maduración de la arquitectura epitelial y con ello un aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal/epidermis. El antígeno, una vez que atraviesa la mucosa es presentado por células dendríticas que provocan una respuesta Th2 caracterizada por la producción de IL-4, IL-5, e IL-13 desde las células TCD4+. Esta respuesta conlleva a la producción de IgE por los linfocitos B, que al unirse a sus receptores en la superficie de los mastocitos de la piel, tracto gastrointestinal, respiratorio y cardiovascular, los prepara para reaccionar ante una re-exposición al alérgeno [35].

Se han identificado unos 40 alérgenos en el trigo, entre ellos la omega-5 gliadina, la gamma gliadina, inhibidores de la tripsina y la amilasa (ATI), la tiorredoxina o la proteína transportadora de lípidos. Las gliadinas omega, especialmente la mega-5 gliadina estable al calor, suelen ser las responsables de la anafilaxia inducida por el ejercicio físico dependiente del trigo (del inglés WDEIA o wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) en los adultos. También parece ser el principal alérgeno de la anafilaxia inducida por el trigo y mediada por la IgE en los niños. Por el contrario, en los niños que padecen dermatitis atópica, con o sin asma, son más importantes otras fracciones de las gliadinas y las albuminas o globulinas [36, 37].

### **Epidemiología**

La prevalencia de la AT varía según la edad y la región [38]. Durante la primera infancia (0-3 años) se ven afectados normalmente por la AT clásica que vuelve a desaparecer posteriormente durante la infancia. Por el contrario, los adultos más bien padecen una AT permanente o una anafilaxia inducida por el ejercicio físico dependiente del trigo. En la mayoría de los países, la alergia a la leche de vaca y la alergia al huevo representan las dos alergias individuales más comunes, pero al AT ocupa el tercero. En Europa, se ha informado una prevalencia de AT del 1% en diferentes estudios, siendo la población del norte de Europa la que presenta más a menudo AT en comparación con la del sur de Europa. Probablemente, el motivo sea que la dieta que se toma es distinta entre zonas. Sin embargo, otros estudios ponen de manifiesto un incremento en la prevalencia que oscila entre un 2% y 3,6% [34, 39-41].

### **Diagnóstico**

Para realizar un diagnóstico de AT en primer lugar deben identificarse las manifestaciones mediante un cuestionario de sintomatología y molestias. A continuación, se realiza la determinación específica de anticuerpos IgE en sangre (RAST) y por último se realiza las pruebas cutáneas (prick test) o pruebas de provocación con el alérgeno [42]. En lo referente al diagnóstico mediante pruebas IgE específicas, todas las estrategias diagnósticas han mostrado tener una baja predictibilidad y especificidad por el uso de extractos de trigo de pureza insuficiente o con falta de inclusión de todos los alérgenos principales en dichos extractos [34]. Por el contrario, la prueba de activación de basófilos se considera una técnica diagnóstica *in vitro* confiable aunque no se utiliza ampliamente en la práctica clínica diaria. La introducción de la técnica de microarrays aunque incluye un gran panel de alérgenos purificados y representa un gran avance, no se usa en la práctica clínica diaria ya que es una metodología tediosa, lenta y poco rentable [38, 43].

### **Tratamiento**

El tratamiento de la AT consiste en la completa eliminación de los productos que contienen trigo. En los niños que han presentado una reacción anafiláctica, la eliminación es posible que sea de por vida, mientras que en un 75% los que predomina la manifestación gastrointestinal consiguen tolerancia durante la adolescencia [44]. En ocasiones para el tratamiento de la AT se incluyen fármacos como la epinefrina para reacciones alérgicas severas (anafilaxia), anti-histamínicos y corticoides.

### **3.3. Sensibilidad al gluten no celiaca**

#### **Definición**

La sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es un trastorno emergente y crónico, descrita por primera vez en la década de 1980 e incluida a partir del 2010 en las patologías relacionadas con el gluten. En una enfermedad que se caracteriza por la presencia de síntomas intestinales y extraintestinales, que ocurren típicamente al poco tiempo de la ingesta de gluten y desaparecen rápidamente con su retirada en personas en los que se ha descartado la EC y la AT [7, 45, 46].

## Patogenia

La fisiopatología de la SGNC aún no se conoce totalmente aunque varios estudios parecen indicar un papel importante de la inmunidad innata intestinal [47, 48, 49]. Se han descrito alteraciones en la permeabilidad intestinal y producción de interleucinas y otras citosinas. Actualmente se piensa que el gluten no es el único componente del trigo responsable de esta patología. Es posible que además los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles), presentes en el trigo y otros cereales tóxicos para las personas que sufren las patologías relacionadas con el gluten, puedan ser responsables de algunos de los síntomas de las personas que sufren la SGNC aunque no explican los síntomas extra-digestivos. También se especula con la posibilidad de que los inhibidores de la tripsina-amilasa, la lecitina y las exotoxinas sean responsables del desarrollo de los síntomas posteriores a la ingesta del gluten [50].

## Epidemiología

Se desconoce la prevalencia general de la SGNC en la población general debido principalmente a la carencia de marcadores diagnósticos y que muchos pacientes se autodiagnostican e inician una dieta sin gluten sin consejo. Los trabajos disponibles indican que es de 5 a 10 veces más frecuente que la EC [45] y se han indicado prevalencias de SGNC estimada de entre un 0,6-6% [51] e incluso en un 13% de la población [52].

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la definición de consenso de Oslo que requiere: 1) una reacción sintomática al gluten/trigo, 2) la resolución de los síntomas después de la exclusión de alimentos que contienen gluten/trigo y 3) la reaparición de los síntomas con la reintroducción de productos con gluten/trigo. El diagnóstico definitivo de SGNC es desafiante ya que todavía está cuestionado el desencadenante exacto de la enfermedad y no hay pruebas o biomarcadores específicos para su diagnóstico y se realiza una vez excluida la EC o la AT [46].

Se han utilizado otras pruebas para apoyar el diagnóstico de la SGNC como las biopsias duodenales que muestran una longitud vellositaria normal, con o sin aumento de

linfocitos intraepiteliales y menos probable aumento de eosinófilos [53, 54]. Los anticuerpos antigliadina se encuentran en aproximadamente el 50% de los pacientes con sospecha de SGNC; sin embargo, estos no son específicos y pueden estar presentes en muchas otras afecciones gastrointestinales [48].

## Tratamiento

El tratamiento de la SGNC es idéntico al de la EC una DSG de forma estricta durante toda la vida aunque los mecanismos patogénicos y las alteraciones inmunológicas de ambas enfermedades son diferentes. Sin embargo, la eficacia de una DSG para la SGNC es controvertida dado que se ha postulado recientemente otros componentes del trigo contribuyentes de la aparición de los síntomas. Además de dietas restrictivas, se ha propuesto que podrían ser beneficiosas terapias adicionales como probiótico o enzimas derivadas de bacterias; sin embargo, la evidencia al respecto es escasa [56].

## 4. Conclusiones

En la actualidad, la elevada prevalencia y efectos nocivos para la salud de las patologías relacionadas con el gluten representan un reto diagnóstico terapéutico importante ya que incluyen enfermedades que pueden tener complicaciones como la EC, hasta situaciones puramente sintomáticas como la SGNC.

Aunque las patologías relacionadas con el gluten tienen un espectro similar de síntomas clínicos que pueden confundirse fácilmente, existen diferencias entre ellas y la correcta interpretación de las pruebas diagnósticas y el adecuado conocimiento de la clínica conducen al abordaje apropiado. La EC pertenece a las enfermedades autoinmunes, la AT es un trastorno alérgico, y la SGNC no representa enfermedades autoinmunológicas ni alérgicas. La SGNC es un diagnóstico de exclusión de la EC y de la AT debido a la ausencia de marcadores diagnósticos específicos.

Todas las enfermedades mencionadas requieren como parte del tratamiento una dieta con exclusión del gluten. Sin embargo, mientras que en los pacientes con EC deben someterse a estricta DSG, los pacientes con SGNC, si

bien se recomienda este tipo de dieta, la falta de adherencia sólo condicionará recaídas sintomáticas. En el caso de los pacientes con AT la exclusión no es del contenido de gluten en los cereales sino del trigo en exclusividad.

**Contribuciones de los autores:** Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

“Conceptualización, MLM; escritura-preparación del borrador, MLM y CS; escritura: revisión y edición, MLM y CS; adquisición de fondos, CS.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2017-83700-R).

**Conflicto de interés:** Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Gimeno E. Alergias alimentarias. *Offarm*. 2004;23:88-94.
2. Chivato T. ¿Qué es la alergia? ¿Qué estudia la alergología? En: Zubeldia JM, Baeza ML, Júregui I, Senent CJ (editores). Libro de las enfermedades alérgicas 2012 y del Tratado de Alergología 2007. Fundación BBVA y SEAIC. 2012.
3. Kleine-Tebbe J, Waßmann-Otto A, Mönnikes H. Food Allergy and Intolerance: Distinction, Definitions and Delimitation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(6):705-22.
4. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
5. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-65.
6. Ruiz JG, Palma S, Pelegrina B, López B, Bermejo LM, Gómez-Candela C. A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and foodintolerance. *Nutr Hosp*. 2018;35:102-8.
7. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1195-204.
8. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med*. 2017;49(7):569-81.
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62: 43-52.
10. Arranz E, Montalvillo E. Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca. *Salud i Ciencia*. 2014; 20(7):738-46.
11. Escudero-Hernández C, Garrote JA, Arranz E. Patogenia de la enfermedad celíaca. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten. Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. *Omnia Science*. 2018. p. 143-70.
12. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33(2):141-6.
13. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
14. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836.e2.
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelegman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group

- on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
16. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:75-9.
  17. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients.* 2018;10(6):755.
  18. Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac Disease Symptom Resolution: Effectiveness of the Gluten-free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:48-52.
  19. Mearín ML, Montoro-Huguet M, Polanco I, Ribes-Köninckx C, Sanolara S. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celiaca y criterios diagnósticos: diferencias entre niños, adolescentes y adultos. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten.* Sociedad Española de Enfermedad Celiaca. Omnia Science. 2018; p. 259-304.
  20. Ruíz B, de Toro MT. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celiaca. En: Sánchez D, Rodríguez-Herrera A, Moreno ML, editores. *Actualizaciones en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Celiaca.* Instituto de Especialidades Digestivas. 2018; p. 26-35.
  21. Ludvigsson JF. Commentary: coeliac disease, mortality and malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:839-40.
  22. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003; 362:383-91.
  23. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. New coeliac disease treatments and their complications. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(3):191-204.
  24. McCarville JL, Caminero A, Verdu, EF. Terapias adyuvantes y opciones sin gluten en la enfermedad celiaca. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten.* Sociedad Española de Enfermedad Celiaca. Omnia Science. 2018; p. 199-228.
  25. Krishnareddy S, Stier K, Recanati M, Lebwohl B, Green PH. Commercially available glutenases: a potential hazard in coeliac disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(6):473-81.
  26. Cavaletti L, Taravella A, Carrano L, Careni G, Sigurtà A, Solinas N, Caro S, Stasio LD, Picascia S, Laezza M, Troncone R, Gianfrani C, Mamone G. E40, a novel microbial protease efficiently detoxifying gluten proteins, for the dietary management of gluten intolerance. *Sci Rep.* 2019;9(1):13147.
  27. Moreno ML, Arévalo-Rodríguez M, Durán EM, Martínez Reyes JC, Sousa C. A new microbial gluten-degrading prolyl endopeptidase: Potential application in celiac disease to reduce gluten immunogenic peptides. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218346.
  28. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, de Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients.* 2018;10(12):1824.
  29. Serena G, Fasano A. Use of Probiotics to Prevent Celiac Disease and IBD in Pediatrics. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:69-81.
  30. Gutiérrez S, Pérez-Andrés J, Martínez-Blanco H, Ferrero MA, Vaquero L, Vivas S, Casqueiro J, Rodríguez-Aparicio LB. The human digestive tract has proteases capable of gluten hydrolysis. *Mol Metab.* 2017;6(7):693-702.
  31. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David C, Drasarova H, Tuckova L, Leroux JC, Verdu EF. The copolymer P(HEMA-coSS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology.* 2012;142(2):316-25 e1-12.
  32. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, Rasmussen H, Wang C, Bercik P, Bachir NM, Murray JA. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1311-9.e6.

33. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37-49.
34. Armentia A, Arranz E, Garrote JA, Santos J. El trigo como alérgeno: asma del panadero, alergia alimentaria y al trigo. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten*. Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. Omnia Science. 2018; p. 415-40.
35. Jiménez AI, Martínez RM, Quiles MJ, Majid JA, González IMJ. Celiac disease and new diseases related to gluten. *Nutr Hosp*. 2016;33:345.
36. Gordins P, McLean-Tooke A, Spickett GP. The Role of Omega-5 Gliadin-Specific IgE Test in Diagnosing Exercise-Induced Wheat Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155:93-94.
37. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat Allergy and Intolerance; Recent Updates and Perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(1):13-24.
38. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, Kuitunen M, Pelkonen AS. Wheat allergy in children—new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1420-30.
39. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, Keil T. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1210-8.
40. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, Henning AK, Stablein D, Sampson HA, Sicherer SH. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*. 2012;130:e25-e32.
41. Longo G, Ber I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013;382:1656-64.
42. Jiménez AI, Martínez RM, Quiles MJ, Majid JA, González MJ. Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutr Hosp*. 2016;33:44-8.
43. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110-9.
44. Ros I. Patología relacionada con el gluten. Actualización en *Helicobacter pylori*. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0. 2017. p. 67-77.
45. Molina-Infante J, Santolaria S, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celíaca. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Avances en el Conocimiento de las Patologías Relacionadas con el gluten y evolución de los alimentos sin gluten*. Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. 2018. p. 395-414.
46. Pinto MI, Verdú EF. Controversias y desafíos en la sensibilidad al gluten/trigo no celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019;49(2):166-82.
47. 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 Med*. 2011;9:23.
48. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
49. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:680-5.
50. Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med Int Méx*. 2017;33(4):487-502.

51. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, Newrick L, Sanders DS. 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):33-9.
52. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):807-20.
53. Marsh M, Villanacci V, Srivastava A. Histology of gluten related disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:171-7.
54. Talley NJ, Walker MM. Celiac Disease and Nonceliac Gluten or Wheat Sensitivity: The risks and benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:615-6.
55. 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*. 2012;152:75-80.
56. Ido H, Matsubara H, Kuroda M, Takahashi A, Kojima Y, Koikeda S, Sasaki M. Combination of gluten-digesting enzymes improved symptoms of non-celiac gluten sensitivity: a randomized single-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:181

Este trabajo debe ser citado como:

Moreno ML, Sousa C. Actualización de conocimientos en la enfermedad celíaca y otras patologías relacionadas con el gluten. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(1):34-44.