



Patologías relacionadas con el consumo de gluten



María Dolores Torres de la Cruz

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla





Universidad de Sevilla
Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría
Facultad de Farmacia
Departamento de Microbiología y Parasitología
Área de Microbiología

PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE GLUTEN

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Presentado por María Dolores Torres de la Cruz

Trabajo de carácter bibliográfico, tutorizado por
Isabel María Comino Montilla y Carolina Sousa Martín

Fdo: Isabel María Comino Montilla

Fdo: Carolina Sousa Martín

Fdo: María Dolores Torres de la Cruz

Sevilla, junio 2021

RESUMEN

Las reacciones adversas a los alimentos incluyen las intolerancias y alergias alimentarias, que son un problema creciente en la población infantil y adulta, destacando entre ellas las patologías relacionadas con el consumo de gluten. Por ello, el objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada sobre dichas patologías y su importancia en nuestra sociedad.

El término gluten hace referencia a las proteínas responsables de la cohesividad, viscosidad y elasticidad de la masa del trigo, la cebada, el centeno, la avena y sus derivados. Estos cereales son ampliamente usados tanto por su valor nutricional como por sus propiedades químicas, lo que les confiere una gran variedad de usos en la industria alimentaria.

Las enfermedades relacionadas con la ingesta de gluten se clasifican según los síntomas clínicos que producen y la respuesta inmune generada, distinguiéndose entre ellas la enfermedad celíaca, la sensibilidad al gluten no celíaca, la alergia al trigo, la dermatitis herpetiforme y la ataxia por gluten. El único tratamiento eficaz para todas estas patologías es la dieta sin gluten y, aunque existen numerosos condicionantes que impiden llevarla a cabo, se ha demostrado que elimina los síntomas, previene deficiencias nutricionales y mejora la calidad de vida de estos pacientes, evitando complicaciones a corto-medio plazo y reduciendo el coste socio-sanitario.

Los diferentes trastornos relacionados con el consumo de gluten presentan una clínica característica y tienen su base en una patogénesis de distinto origen, pudiendo dar lugar a respuestas de diferente tipo en el organismo (autoinmune, alérgica o no autoinmune y no alérgica). Originariamente, la enfermedad celíaca ha sido la patología más conocida y de mayor importancia clínica asociada al consumo de gluten, y en la actualidad es considerada como una de las enfermedades gastrointestinales más importantes de la sociedad occidental.

Estas patologías tienen respuestas fisiopatológicas específicas, la similitud en algunas de sus manifestaciones clínicas puede dificultar su diagnóstico diferencial. Por tanto, comprender las presentaciones clínicas y la etiología de cada una de ellas es fundamental para que los especialistas puedan realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Palabras clave: gluten, patologías relacionadas con el consumo de gluten, dieta sin gluten.

ABREVIATURAS

Anti-AGA	Anticuerpos anti-gliadina
Anti-DGP	Anticuerpos anti-gliadina deamidada
Anti-EMA	Anticuerpos anti-endomisio
Anti-tTG	Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular
AT	Alergia al trigo
ATIs	Inhibidores alfa-amilasa/tripsina
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DSG	Dieta sin gluten
EC	Enfermedad celíaca
FODMAPs	Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables
GIP	Péptidos inmunogénicos del gluten
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HMW	Alto peso molecular
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
LIEs	Linfocitos intraepiteliales
LMW	Bajo peso molecular
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
P	Aminoácido prolina
Q	Aminoácido glutamina
ppm	Partes por millón
RAA	Reacción adversa a un alimento
SGNC	Sensibilidad al gluten no celíaca
TG2 / tTG	Transglutaminasa tisular
TG3 / eTG	Transglutaminasa epidérmica
TLR	Toll-like receptor
WDEIA	Anafilaxis inducida por el ejercicio dependiente del trigo (<i>wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis</i>)
WGA	Aglutinina de germen de trigo
33-mer	Péptido de 33 aminoácidos

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	5
1.1.	EL GLUTEN Y LAS PROTEÍNAS QUE LO CONFORMAN.....	5
1.2.	LA DIETA SIN GLUTEN.....	9
1.3.	OTROS COMPONENTES PRESENTES EN LOS CEREALES.....	11
1.3.1.	ATIs y Lectinas	11
1.3.2.	FODMAPs.....	12
2.	OBJETIVOS.....	13
3.	METODOLOGÍA	14
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1.	ENFERMEDAD CELÍACA.....	15
4.1.1.	Patogénesis	16
4.1.2.	Clínica y sintomatología	18
4.1.3.	Diagnóstico	18
4.1.4.	Tratamiento.....	20
4.2.	SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA.....	21
4.2.1.	Patogénesis	22
4.2.2.	Clínica y sintomatología	23
4.2.3.	Diagnóstico	23
4.2.4.	Tratamiento.....	23
4.3.	ALERGIA AL TRIGO.....	24
4.3.1.	Patogénesis y sintomatología clínica. Respuesta inmunológica.....	25
4.3.2.	Diagnóstico	27
4.3.3.	Tratamiento.....	27
4.4.	DERMATITIS HERPETIFORME.....	28
4.4.1.	Clínica y sintomatología	28
4.4.2.	Diagnóstico	29
4.4.3.	Tratamiento.....	30
4.5.	ATAXIA POR GLUTEN.....	31
4.5.1.	Clínica y sintomatología	32
4.5.2.	Diagnóstico	33
4.5.3.	Tratamiento.....	33
4.6.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FISIOPATOLÓGICAS Y DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE GLUTEN.....	33
5.	CONCLUSIONES.....	35
6.	BIBLIOGRAFÍA	36

1. INTRODUCCIÓN

Las alergias e intolerancias alimentarias constituyen un problema cada vez más habitual en nuestra sociedad. Se estima que aproximadamente el 20% de la población podría presentar a lo largo de su vida algún tipo de alergia o intolerancia, pudiendo desarrollarse a lo largo del tiempo, llegar a desaparecer o incluso darse conjuntamente varias en una misma persona (Ortega and López, 2014). Las razones que explican su creciente aumento entre la población responden a factores genéticos, posiblemente implicados en la patogenia de los mecanismos que se desarrollan, factores ambientales y relacionados con el estilo de vida, como la exposición a la luz solar y los niveles de vitamina D, o factores étnicos y geográficos, reflejo de la variación de la dieta entre las diferentes culturas (De La Cruz et al., 2018; Gabriel et al., 2018).

Alergia e intolerancia se engloban dentro del concepto “reacciones adversas a alimentos” (RAA). Una RAA puede definirse como cualquier reacción anormal que se produce en el organismo tras la ingestión de alimentos (Tuck et al., 2019). Sin embargo, a pesar de que las manifestaciones y sintomatología originada puede ser similar, existen diferencias entre los términos alergia e intolerancia. Así, se entiende por alergia alimentaria la reacción clínicamente anormal que se origina en un individuo tras la ingestión, inhalación o contacto con un determinado alimento, en la que se ve involucrado el sistema inmunológico. Las intolerancias alimentarias, por su parte, pueden definirse como cualquier respuesta anómala que genera un alimento en una persona sin que esté implicado el sistema inmune (Crowe, 2019).

Dentro de las RAA existe un grupo particular que son las llamadas patologías relacionadas con el consumo de gluten, siendo la enfermedad celíaca (EC) la más conocida y de mayor repercusión clínica. En los últimos años, el consumo de alimentos sin gluten ha aumentado significativamente y es un hecho que este incremento en la adherencia a la dieta sin gluten (DSG) no siempre implica alguna patología, sino que en muchas ocasiones surge por la propia decisión de la población sana de no tomar alimentos que contengan estas proteínas (Pearlman and Casey, 2019).

1.1. El gluten y las proteínas que lo conforman

El gluten tiene una gran importancia en la industria alimentaria y agrícola y un gran interés médico debido a las reacciones adversas que puede provocar en la salud. Está presente en más del 80% de los productos alimenticios manufacturados, de hecho, después del azúcar, es el ingrediente más usado en la civilización Occidental. El gluten forma parte de una gran variedad de cereales de consumo humano habitual y se trata de una mezcla de proteínas de almacenamiento presentes en el endospermo de algunos granos como el trigo, la cebada, el centeno y la avena, y sus derivados, entre otros (**Figura 1**). La importancia del gluten y de los

cereales que lo contienen se evidencia tanto en la industria agrícola como en la industria alimentaria, donde sus propiedades viscoelásticas, termoestables y aglutinantes lo dotan de gran interés para la preparación de productos horneados como pan o pastas. El gluten proporciona a las masas la cohesividad necesaria para la elaboración, entre otros, de productos de panadería y bollería, debido a su capacidad de estirarse sin que se rompan y de retener gases en su interior (Delcour et al., 2012; Biesiekierski, 2017).

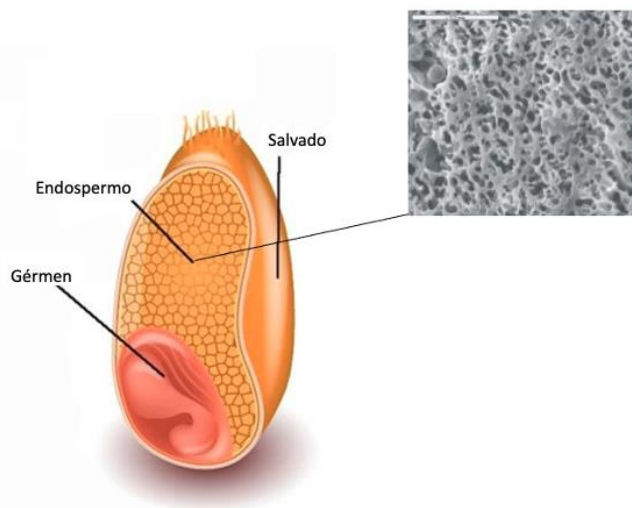


Figura 1. Partes de la semilla de los cereales. Localización del gluten en el endospermo de la semilla de los cereales (vista al microscopio electrónico de la estructura amorfa en forma de red proteica que conforma el gluten) (modificado según Medina and Moreno, 2007; FACE, 2018).

La estructura del gluten y sus propiedades se han estudiado sistemáticamente durante años. Thomas Burr Osborne en 1924 realizó una clasificación de las proteínas vegetales en función de su extracción a través de determinados disolventes y las clasificó en albúminas (solubles en agua), globulinas (solubles en solución salina diluida), prolaminas (solubles en alcohol) y glutelinas (insolubles en alcohol y en los disolventes anteriores) (Osborne, 1924; Shewry, 2019).

Las prolaminas deben su nombre al alto contenido que poseen en los aminoácidos prolina (P) y glutamina (Q) y recibe nombres específicos dependiendo del cereal: gliadina (trigo), hordeína (cebada), secalina (centeno), avenina (avena), zeína (maíz), orzeína (arroz), etc. (Espinosa et al., 2015). Aunque todas ellas son prolaminas y forman parte de la familia de las gramíneas, su relación evolutiva es diferente en función del cereal en el que se encuentren (**Figura 2**). En este sentido, algunas de ellas son inmunogénicas para los celíacos como las del trigo, la cebada, el centeno y determinadas variedades de avena (**Figura 3**), y otras en cambio no son tóxicas para estos pacientes como las del maíz, el arroz, el sorgo o el mijo (Comino et al., 2011).

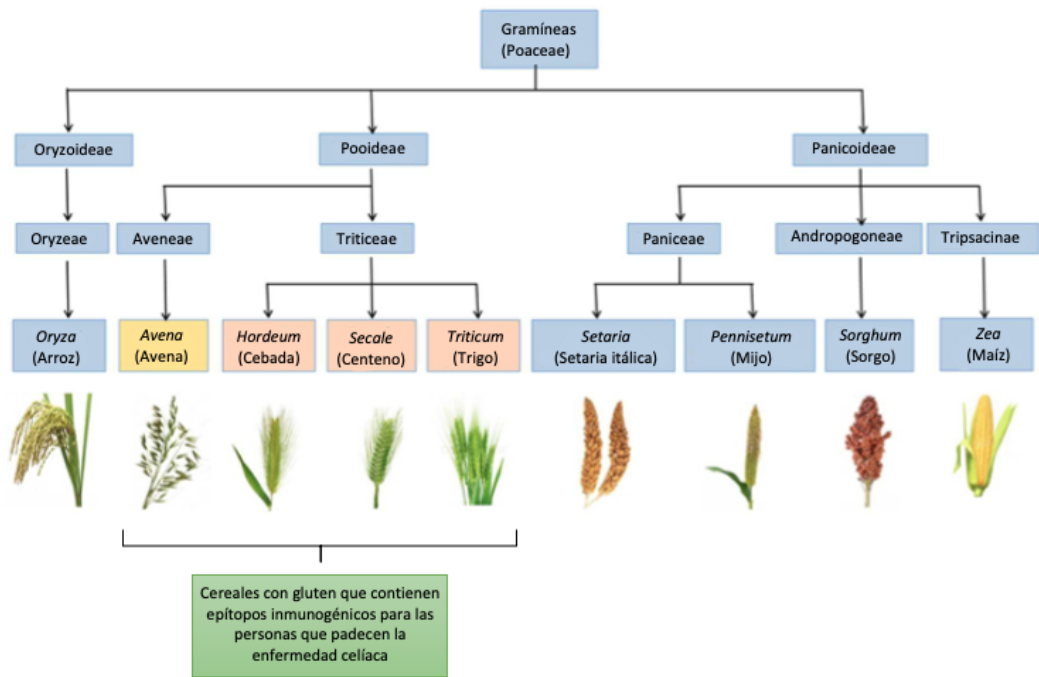


Figura 2. Relación taxonómica de los cereales. Relación de los distintos cereales que proceden de la familia de plantas conocida como gramíneas o poáceas y las subfamilias de las que derivan (modificado según Sharma et al., 2020).



Figura 3. Cereales tóxicos para los pacientes celíacos. Relación de los distintos cereales relacionados con las patologías asociadas al consumo de gluten y sus respectivas prolaminas (elaboración propia).

En el trigo, el conjunto de prolaminas puede diferenciarse en gliadinas, que son proteínas monoméricas que forman enlaces disulfuro intramoleculares; y gluteninas, que son poliméricas y contienen enlaces disulfuro intermoleculares/intramoleculares (García-Molina et al., 2019). En este contexto, puede establecerse una clasificación de las diferentes prolaminas según su estructura atendiendo a los distintos cereales en los que se encuentran (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de las prolaminas presentes en trigo, cebada y centeno según su estructura (modificado según Espinosa et al., 2015; Herrán, 2015).

	Gliadinas (monómeros)			Gluteninas (polímeros)	
Trigo	α/β -gliadinas	γ -gliadinas	ω -gliadinas	HMW-gluteninas	LMW-gluteninas
Cebada		γ -hordeínas	C-hordeínas	B-hordeínas	D-hordeínas
Centeno		γ -secalinas	ω -secalinas	HMW-secalinas	LMW-secalinas
Avena	α/β -aveninas	γ -aveninas			LMW-aveninas

Las gliadinas del trigo y sus homólogos en otros cereales como la cebada, el centeno o la avena pueden clasificarse como alfa-, beta-, gamma- y omega- en función de su movilidad electroforética bajo condiciones de pH ácido. Por otra parte, existen clasificaciones establecidas en base al peso molecular que presenten estas proteínas. En este contexto, existen las proteínas de alto peso molecular (*high molecular weight*, HMW; 80-120 kDa), donde se incluye la subunidad de alto peso molecular de la glutenina, secalina y de la D-hordeína. En segundo lugar, se encuentran las proteínas de peso molecular medio (*medium molecular weight*, MMW; 52-80 kDa), donde se encuentran las ω -gliadinas, ω -secalinas y C-hordeínas. Por último, el tercer grupo está formado por proteínas de peso molecular bajo (*low molecular weight*, LMW; 30-52 kDa) que conforma las α/β -gliadinas, γ -gliadinas, γ -secalinas, B/ γ -hordeínas y las α -, γ - y la subunidad LMW de las aveninas (Schalk et al., 2017; Wieser, 2000).

Como se ha indicado anteriormente, las proteínas del gluten presentan un alto contenido en los aminoácidos P y Q, lo que impide su proteólisis completa por parte de las enzimas gástricas, pancreáticas e intestinales (Schuppan et al., 2009; Frossi et al., 2019). Como consecuencia, las enfermedades relacionadas con la ingesta de gluten se clasifican según los síntomas clínicos que producen y la respuesta inmune generada.

Se ha descrito que los péptidos del gluten presentes en las prolaminas e implicados en la patogenia de la EC difieren entre las distintas variedades de trigo (Ozuna and Barro, 2018). La capacidad de una planta de generar híbridos con otras especies se conoce como alopoliploidía y, en este sentido, no puede hablarse de un solo trigo, sino de muchos tipos de trigo como resultado de las hibridaciones espontáneas que han surgido a lo largo de los años en los cultivos de los agricultores. Las variedades de trigo más antiguas eran diploides y a lo largo de miles de años han ido generando híbridos que han dado lugar a especies tetraploides, y estas a especies hexaploides. Las propiedades de panificación en la industria alimentaria de estos tipos de trigo se han relacionado con la presencia de determinadas prolaminas, las subunidades de HMW-

glutenina (codificado en el genoma D del trigo). Diversos estudios han demostrado que el trigo harinero moderno (*Triticum aestivum*), especie hexaploide que presenta seis copias de cada cromosoma, contiene una mayor cantidad de epítomos inmunogénicos debido a este genoma que no sólo codifica HMW-gluteninas, sino también gliadinas, lo que se traduce en una mayor capacidad inmunogénica en estos trigos (Salentijn et al., 2009; Jouanin et al., 2018). No obstante, se ha demostrado que la introducción del genoma D en el trigo puede mejorar sus propiedades en lo que se refiere a la elaboración de productos horneados, confiriéndole las características adecuadas para su amasado y proceso de fabricación. Por otro lado, existen variedades de trigo más primitivas, como las especies tetraploides y diploides, que contienen menos epítomos inmunogénicos debido a la ausencia del genoma D en comparación con el trigo moderno hexaploide, lo cual sugiere que las prácticas de cultivo actuales conducen a especies de trigo con un mayor número de epítomos inmunogénicos. (Schalk et al., 2017; Sánchez-León et al., 2018).

1.2. La dieta sin gluten

Al margen de las patologías relacionadas con el consumo de estas proteínas, la dieta sin gluten (DSG) ha alcanzado una popularidad creciente en los últimos años. Estudios recientes concluyen que hasta el 5% de la población total dentro de las sociedades occidentales siguen una DSG por voluntad propia. En este contexto, la compañía americana “NPD Group” llevó a cabo un análisis en el que se reflejó que hasta un tercio de la población adulta estadounidense, lo que supone más de 100 millones de personas, preferían llevar una dieta reducida o exenta de gluten al considerarla una dieta más saludable y que conforma en su mayoría alimentos no procesados (Diez-Sampedro et al., 2019).

Para ser considerado producto sin gluten, este no puede superar el límite de 20 mg/kg (20 ppm, partes por millón) según el Codex Alimentarius dictado por la FAO (Food and Agriculture Organization) de la Organización Mundial de la Salud. Este límite se establece en los países de la Unión Europea, así como en EEUU y Canadá (Melini and Melini, 2019), lo cual quiere decir que los productos convencionales del mercado han de cumplir este requisito para poder indicar en su etiquetado que son sin gluten.

Pese a que la legislación europea recoge el límite de 20 ppm en productos sin gluten, no es algo consensado a nivel mundial. El ejemplo de ello son países como Argentina, que establece el límite en 10 ppm (mg/kg), y otros como Australia, Nueva Zelanda y Chile que lo establecen en niveles aún inferiores de hasta 3 ppm (mg/kg) (Sharma et al., 2020). La legislación sobre los productos sin gluten fue introducida en la Unión Europea en el año 2009, regulándose en el año 2012 en dos niveles diferentes. De esta forma, actualmente se clasifica como producto sin gluten

a aquellos que poseen menos de 20 ppm (mg/kg) y se consideran productos de bajo contenido en gluten a los que tienen entre 21 y 100 ppm (mg/kg) (Rostami et al., 2017). Además de los productos procesados, existen alimentos que naturalmente no contienen gluten y otros que, por los cereales o harinas de los que proceden, se clasifican como alimentos con contenido en gluten (**Tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación de los alimentos en función de su contenido en gluten (modificado según Polanco et al., 2009).

Alimentos sin gluten	Alimentos con gluten	Alimentos que pueden contener gluten
<ul style="list-style-type: none"> • Leche y derivados: quesos, yogures, nata • Carnes y vísceras frescas y congeladas al natural • Pescados y mariscos frescos y congelados al natural • Huevos • Frutas, verduras, hortalizas, tubérculos y legumbres • Arroz, maíz, tapioca y derivados • Azúcar y miel • Aceites y mantequillas • Frutos secos crudos • Vinos y bebidas espumosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pan y harinas de trigo, cebada, centeno, espelta o kamut • Productos manufacturados que contengan alguna de estas harinas en cualquiera de sus formas: almidones, féculas y proteínas • Productos de pastelería: bollos, pasteles o galletas • Pastas italianas: fideos, macarrones, tallarines • Bebidas malteadas • Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza y algunos licores 	<ul style="list-style-type: none"> • Conservas de carne • Conservas de pescado • Frutos secos fritos y tostados con sal • Patés diversos • Productos de charcutería y embutidos • Helados • Sucedáneos del chocolate • Colorantes alimentarios

Si bien la popularidad de la DSG ha aumentado en los últimos años y su adherencia está cada vez más en auge, también muestra inconvenientes que pueden afectar a la calidad de vida del paciente celíaco. El principal de ellos es que al ser una dieta estricta puede ser muy complicado para el paciente celíaco a la hora de viajar o en la industria de la hostelería. A pesar de que los restaurantes y establecimientos se encuentran cada vez más concienciados con la situación y controlan la DSG, sigue existiendo una problemática para el paciente celíaco en otras muchas ocasiones en las que se no se les da importancia a las transgresiones de la dieta o trazas de contaminación en los alimentos. Por otra parte, los productos procesados sin gluten a menudo presentan precios caros, cuestionándose su asequibilidad con respecto a los productos convencionales, y su accesibilidad y variedad en la oferta dentro del mercado es por lo general más baja (Rostami et al., 2017). Además, los productos procesados sin gluten a menudo presentan una deficiente calidad nutricional en comparación a sus equivalentes con gluten. Esto implica que una DSG rica en alimentos procesados y pobre en productos naturales pueda provocar en el paciente celíaco ciertas carencias nutricionales como déficits de vitaminas, calcio, hierro, ácido fólico o fibra, además de enfermedades sistémicas cardiovasculares y metabólicas (Ros et al., 2020).

1.3. Otros componentes presentes en los cereales

Recientemente se ha descrito que, en el trigo, la cebada, el centeno y la avena existen determinados compuestos que pueden intervenir y desencadenar, junto con el gluten, las conocidas patologías relacionadas con el consumo de estas proteínas. De tal manera que se ha demostrado que en algunas de estas enfermedades los síntomas no mejorarían a pesar de una DSG, sino que también puede ser necesario no consumir algunos de estos componentes. Ejemplos de ello son determinadas proteínas como los ATIs (inhibidores de la alfa-amilasa/tripsina) y las lectinas o hidratos de carbono de cadena corta como los FODMAP (García-Molina et al., 2019).

1.3.1. ATIs y Lectinas

Las albúminas y globulinas, proteínas vegetales que forman parte del grano en los cereales, son ATIs que se encuentran en el endospermo de las semillas y cuya función principal es regular el metabolismo del almidón, así como proporcionar defensa a las plantas contra parásitos e insectos. Estudios recientes demuestran que los ATIs son capaces de desencadenar una respuesta inmune innata, provocando un aumento de la expresión de los receptores toll-like TLR4 en el intestino y la liberación de citoquinas proinflamatorias (Reig-Otero et al., 2017). La

respuesta inmune innata puede definirse como el mecanismo de defensa que pone en marcha el organismo contra sustancias extrañas, y el grado de esta respuesta difiere en función del cereal en cuestión (**Tabla 3**).

Tabla 3. Grado de bioactividad de los ATIs en cereales (modificado según Zevallos et al., 2017).

Cereal / Legumbre	Bioactividad inmune innata
Trigo	Alta (100%)
Centeno	Alta (100%)
Cebada	Alta (100%)
Mijo	Media (<20%)
Avena	Baja (<10%)
Arroz	Muy baja (<2%)
Maíz	Muy baja (<2%)

Las lectinas, por su parte, constituyen una amplia familia de proteínas de unión de carbohidratos. Desempeñan un papel importante en la defensa de las plantas contra patógenos e insectos y cuentan con evidencias de poseer características antimicrobianas, insecticidas y antitumorales (Lagarda-Diaz et al., 2017; Barre et al., 2020). La aglutinina de germen de trigo (WGA) es un tipo específico de lectina que ha demostrado ser un potencial alérgeno alimentario en personas susceptibles, de manera que se une al epitelio y daña las células intestinales, reduciendo la absorción intestinal de nutrientes y desencadenando sintomatología (Sharma et al., 2020).

1.3.2. FODMAPs

Los FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) son carbohidratos de cadena corta no digeribles, presentes de forma natural en una gran variedad de alimentos como frutas, verduras, legumbres o cereales.

Son los causantes de diferentes trastornos digestivos, actuando a través de un mecanismo osmótico que hace aumentar el contenido de agua en el intestino delgado (Bellini et al., 2020). Por otro lado, estas moléculas sufren fermentación por parte de la microbiota intestinal y ello da lugar a la producción de gases que inducen síntomas como flatulencia, dolor abdominal y distensión de las paredes intestinales (Tuck et al., 2019).

2. OBJETIVOS

Actualmente, el gluten y las patologías relacionadas con su consumo tienen un papel de gran importancia en nuestra sociedad. Originariamente, la enfermedad celíaca ha sido la patología más conocida dentro de este grupo, sin embargo, en los últimos años han surgido nuevos trastornos en los que el gluten es el principal detonante y que originan otro tipo de respuestas en el organismo. Pese a que el tratamiento es el mismo en la mayoría de los casos, y se basa en una dieta exenta de gluten de por vida, existen diferencias clave en el abordaje de todas las patologías involucradas, y la complejidad de cada una de ellas puede suponer un desafío a la hora de realizar un diagnóstico clínico adecuado.

Con estos antecedentes, el **OBJETIVO GENERAL** de este Trabajo de Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada sobre el estudio clínico y patológico de las distintas patologías asociadas al consumo de gluten. Este objetivo se ha desarrollado en los siguientes

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analizar el gluten como factor desencadenante y su inmunogenicidad sobre las patologías que se relacionan con su ingestión.
- Establecer las distintas respuestas que provoca el gluten y el origen de estas en los distintos trastornos que genera, estableciendo similitudes y diferencias.
- Definir las distintas patologías en las que interviene el gluten y el trigo, su patogénesis, clínica, sintomatología, diagnóstico y tratamiento.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo es una revisión bibliográfica realizada basando la búsqueda en fuentes primarias como libros de texto y tesis doctorales, además de fuentes secundarias como revisiones bibliográficas y distintas bases de datos.

Libros de texto y tesis doctorales utilizadas:

- Borregón P. Dermatitis herpetiforme como manifestación de enfermedad celíaca. Estudio de factores epidemiológicos, genéticos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. (Tesis Doctoral). Madrid: 2017.
- Herrán RA. Papel de la microbiota humana en el metabolismo del gluten. (Tesis Doctoral). León: 2015.
- Polanco I, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchén L, et al. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Madrid: ICM; 2009.
- Reig-Otero Y. Sensibilidad al trigo y gluten no celíaca. Identificación de la enfermedad y manejo nutricional (Tesis doctoral). Valencia: 2019.
- Rozman C. Farreras: Medicina Interna. 18ª edición. Barcelona: Elsevier; 2016.

Bases de datos utilizadas:

- PubMed
- Science Direct
- Scopus
- Medline Plus

La estrategia de búsqueda usada en el proceso de recopilación de información fue la siguiente:

- Se acotaron los resultados a aquellas revisiones y artículos más recientes, de hasta 5 años atrás, sin descartar determinadas revisiones más antiguas, pero de especial interés en los temas tratados.
- Las palabras claves empleadas fueron, en su mayoría en inglés para optimizar los resultados de búsqueda: *“gluten”, “gluten-related disorders”, “gluten free diet”, “celiac disease”, “nonceliac gluten sensitivity”, “wheat allergy”, “dermatitis herpetiformis”, “gluten ataxia”, “low FODMAP diet”, “wheat amylase-trypsin inhibitors”*.

Por último, se procedió a la recopilación y el análisis de la información obtenida, con el fin de elaborar una revisión bibliográfica en consonancia con los objetivos propuestos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dentro de las patologías relacionadas con el consumo de gluten se engloban trastornos con diferencias en sus características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas. De igual manera, la respuesta que causan en el organismo es diferente y en este contexto se clasifican aquellas enfermedades que generan una respuesta autoinmune, entre las que se encuentran la enfermedad celíaca (EC), la dermatitis herpetiforme (DH) y la ataxia por gluten; las que causan una respuesta de tipo alérgico como es el caso de la alergia al trigo (AT); y aquellas que no presentan una respuesta autoinmune ni alérgica como es la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) (Figura 4).

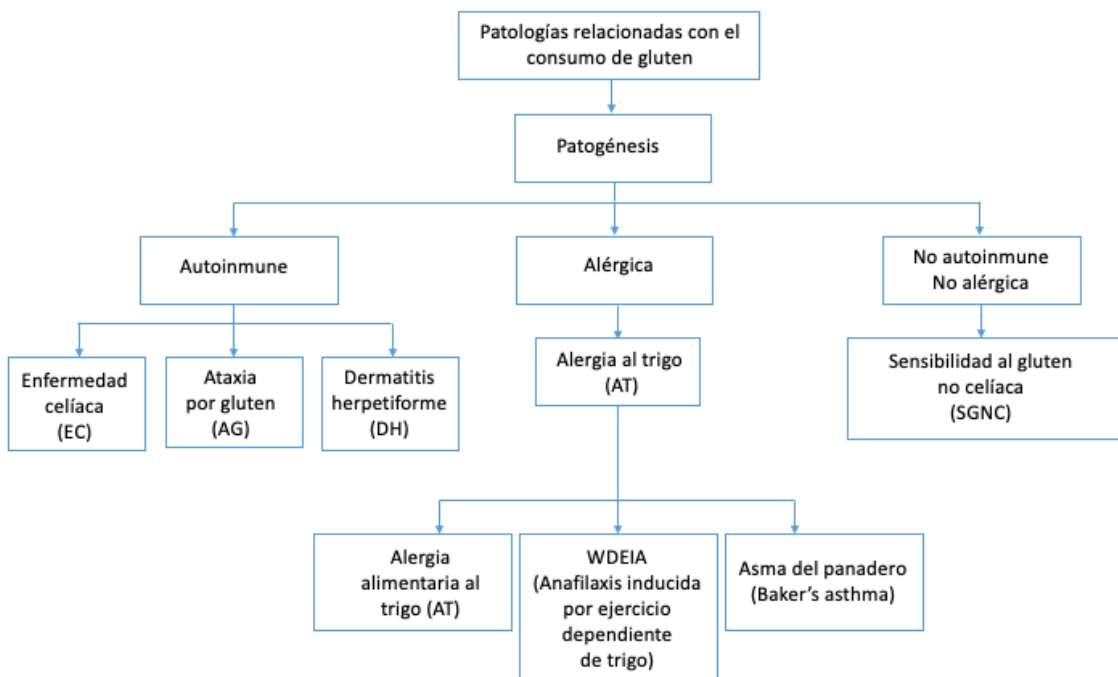


Figura 4. Clasificación general de las patologías relacionadas con el consumo de gluten. Clasificación en función de su patogénesis autoinmune, alérgica o no autoinmune y no alérgica de las distintas patologías relacionadas con el gluten.

4.1. Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico que produce una enteropatía crónica del intestino delgado, y se desarrolla mediante una respuesta inmunológica inadecuada al gluten en pacientes predispuestos genéticamente. Por lo tanto, es el resultado de la interacción del gluten con factores inmunológicos, genéticos y ambientales, por lo que se trata de una patología que puede desarrollarse a cualquier edad desde la incorporación del gluten en la dieta. Además, existen condiciones que pueden asociarse a la EC como son algunos trastornos genéticos (síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams), trastornos

autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), trastornos tiroideos o trastornos neurológicos (Leonard et al., 2017).

La EC se relaciona fundamentalmente con factores genéticos, concretamente con las moléculas HLA (*human leukocyte antigens*) -DQ2 y -DQ8 se encuentran formadas por la combinación de dos alelos que codifican las cadenas alfa y beta del heterodímero, en el que queda una hendidura donde se acoplan los antígenos, en este caso los péptidos del gluten. Esto genera una respuesta inmune en los pacientes celíacos y desencadena la patogenia. Se ha encontrado que más del 95% de los pacientes con EC expresan moléculas HLA-DQ2 y el resto de pacientes expresan moléculas HLA-DQ8, por lo que la ausencia de estas moléculas descarta en la mayoría de los casos el diagnóstico de la enfermedad (Sharma et al., 2020).

Por otra parte, la EC también puede asociarse a factores ambientales como patrones de alimentación en el primer año de vida, edad gestacional baja, colonización por *Helicobacter pylori* o posibles infecciones virales causadas por reovirus y rotavirus (Lebwohl and Rubio-Tapia, 2021). Por todo ello, y como se ha indicado anteriormente, la EC es el resultado de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos con el gluten consumido en la dieta.

4.1.1. Patogénesis

Los fragmentos de gluten se caracterizan por el alto contenido en los aminoácidos de P y Q que presentan, de hasta el 15% y el 35% respectivamente (Stern et al., 2001), lo cual los hace resistentes a la actividad enzimática gástrica, pancreática e intestinal, impidiendo la proteólisis completa. Esto hace que se generen péptidos inmunoreactivos que acceden a la lámina propia intestinal a través de la barrera epitelial, generando una respuesta inmunológica que provoca alteraciones y lesiones en el intestino del paciente celíaco (Frossi et al., 2019).

El modelo más aceptado para explicar la inmunopatogenia de la EC establece el efecto del gluten a través de una respuesta de inmunidad innata, a través del efecto tóxico directo de los péptidos de gluten sobre el epitelio intestinal, y una respuesta de inmunidad adaptativa, a través de la activación de linfocitos T CD4+ (**Figura 5**) (Lindfors et al., 2019; Sharma et al., 2020).

Respuesta inmune innata

Los péptidos tóxicos del gluten resistentes a la degradación gástrica, pancreática e intestinal son capaces de generar una lesión directa sobre la superficie intestinal, a causa de su digestión incompleta por la acumulación de fragmentos ricos en prolina y glutamina. Ello ocasiona un incremento en la permeabilidad de la barrera intestinal secundaria a la liberación de zonulina (proteína intestinal) mediada por gliadina, que facilita el paso de péptidos no digeridos hasta la lámina propia intestinal. Estos hechos suponen una alteración en el conjunto de citoquinas

proinflamatorias y factores mediadores de la inflamación, dando lugar a la producción de diferentes moléculas como interleucinas (IL-15) e interferón alfa (IFN- α), que a su vez inducen la infiltración de linfocitos intraepiteliales (LIE) en las vellosidades intestinales y la apoptosis de los enterocitos (Leonard et al., 2017).

Respuesta inmune adaptativa o específica

La respuesta inmune adaptativa se origina cuando los péptidos inmunogénicos del gluten, como el 33-mer de la α -gliadina, sufren una deamidación por parte de la transglutaminasa tisular (TG2), enzima clave en la patogénesis de la EC (Shan et al., 2002; Tye-Din et al., 2018). Su papel consiste en convertir el aminoácido glutamina de los péptidos en ácido glutámico. Posteriormente, las células presentadoras de antígeno (células dendríticas) que expresan moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 presentan los péptidos deamidados a linfocitos T CD4+, de forma que todo ello implica una alteración en el conjunto de citoquinas proinflamatorias y mediadores de la inflamación que finalmente dan lugar a la producción de anticuerpos IgA anti-TG2 y anti-gliadina, imprescindibles en el diagnóstico de la enfermedad (Rozman, 2016; García-Molina et al., 2019).

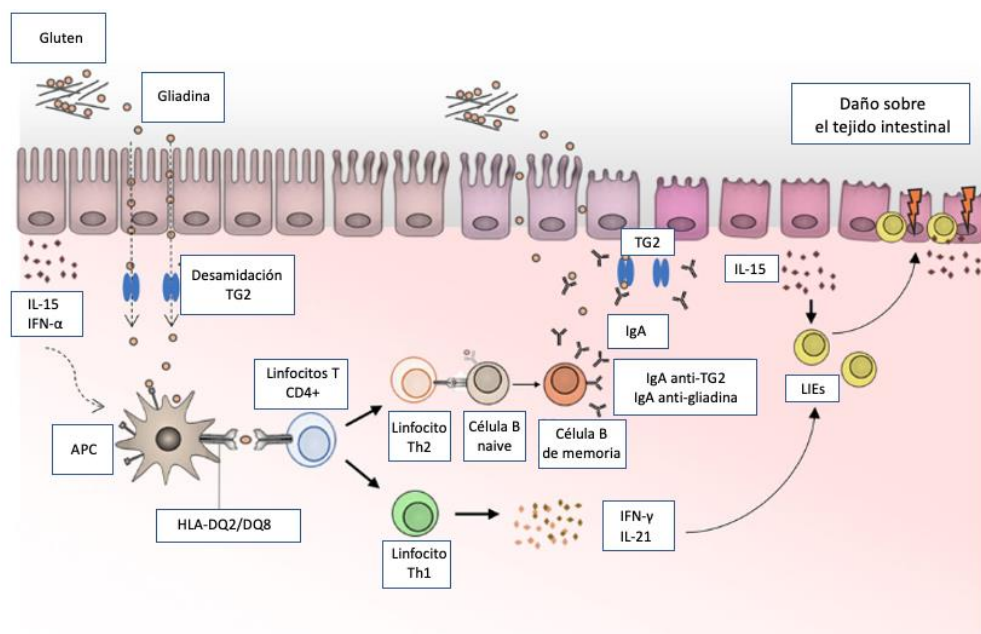


Figura 5. Patogénesis de la EC. Los péptidos de gluten a través de su efecto tóxico directo inducen estrés en las células epiteliales intestinales, las cuales sintetizan, entre otras citoquinas proinflamatorias, la interleucina (IL)-15, y generan cambios que inducen la activación de linfocitos intraepiteliales (LIEs). Los LIEs expresan receptores NKG2D, que reconocen las moléculas de estrés biológico o moléculas MICA, expresadas por los enterocitos; causando así la destrucción del epitelio (respuesta innata). Además, al llegar a la lámina propia, los péptidos son deamidados por la tTG (transglutaminasa tisular), aumentando la afinidad por las moléculas

HLA-DQ expresadas por las células presentadoras de antígenos (APC), más concretamente por las células dendríticas, que a su vez los presentan a los linfocitos T (respuesta adaptativa). Todo ello provoca una respuesta inmune que se traduce en un daño en el tejido intestinal (modificado según Cabanillas, 2019).

4.1.2. Clínica y sintomatología

La sintomatología resultante de los acontecimientos anteriores puede manifestarse a nivel intestinal y extraintestinal. Los síntomas intestinales más comunes son inflamación intestinal, dolor abdominal, diarrea, vómitos y pérdida de peso, entre otros. Las manifestaciones extra-intestinales pueden ser orales, cutáneas, neurológicas, articulares, hepáticas, endocrinas, ginecológicas, psiquiátricas y hematológicas. Por todo ello, la EC se entiende como una enfermedad multisistémica teniendo en cuenta que la atrofia vellositaria puede causar malabsorción de más nutrientes esenciales para el organismo pudiendo afectar al retraso en el crecimiento en niños o al retraso en la pubertad (Cabanillas, 2019).

Además de la EC clásica o sintomática, existen otras formas de esta patología como la EC asintomática o subclínica y la EC refractaria, entre otras. La forma subclínica se da en aquellas personas que no muestran síntomas, pero presentan vellosidades intestinales con atrofia y todas las pruebas de diagnóstico son positivas, de tal manera que la mejora solo se aprecia una vez instaurada la DSG. Por otro lado, existen pacientes en que a pesar de seguir una DSG persiste la atrofia vellositaria y no logran una mejora clínica, considerándose una forma de EC que se denomina EC refractaria que, aunque poco frecuente, obliga al paciente a replantearse la exposición al gluten de forma inadvertida, otra enfermedad concomitante o una no recuperación del intestino debido a lesiones persistentes (Caio et al., 2019; Cichewicz et al., 2019).

4.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de EC requiere la combinación de pruebas clínicas, serológicas e histopatológicas, más concretamente una biopsia del intestino delgado (**Figura 6**). Es importante tener en cuenta que estos criterios difieren entre el paciente adulto y pediátrico, y que en todos los casos deben de estar consumiendo gluten para evitar resultados que sean falsos negativos.

Existen varios anticuerpos que pueden usarse en la detección de la EC, midiéndose frecuentemente los anticuerpos IgA e IgG: anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-tTG), antiendomisio (anti-EMA), antigliadina (anti-AGA) y antigliadina deamidada (anti-DGP). Los marcadores serológicos más comunes para el diagnóstico son los anticuerpos anti-tTG por su

alta sensibilidad y especificidad, es por lo que una de las pruebas recomendadas es la de IgA-tTG (Cichewicz et al., 2019; Sharma et al., 2020; Taraghikhah et al., 2020). Es preciso también medir los niveles totales de IgA, dado que existe una condición particular de pacientes que poseen deficiencia de IgA total, lo cual puede dar lugar a falsos negativos en el diagnóstico. En estos casos, deben usarse pruebas basadas en anticuerpos IgG (IgG-tTG o IgG-DGP) para establecer el diagnóstico de la enfermedad (Al-Toma et al., 2019).

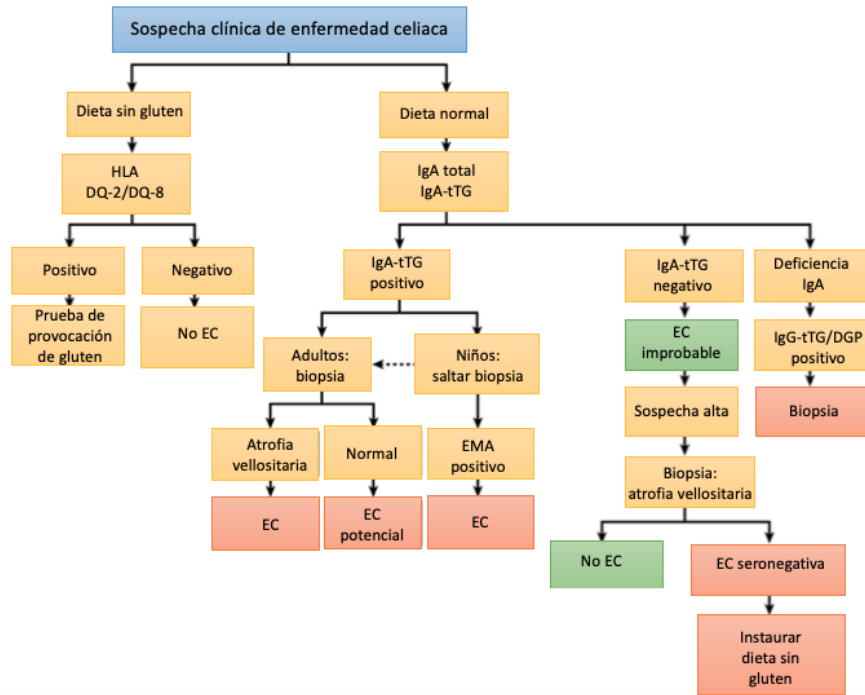


Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico de la EC. Anticuerpos IgA/IgG DGP (gliadina deamidada), tTG (transglutaminasa tisular), EMA (antiendomiso) (modificado según Lebwohl and Rubio-Tapia, 2021).

En adultos, las pruebas histológicas consisten en llevar a cabo una biopsia intestinal y comprobar el aspecto de mucosa intestinal y las vellosidades. Si bien no existen sugerencias formales sobre la clasificación a utilizar, la escala de Marsh-Oberhuber es la más usada por la mayoría de los patólogos tanto para el diagnóstico como para asegurar la regresión de las lesiones tras instaurar la DSG. En ella se distinguen 6 estadios en los que se valora la infiltración de LIEs, la atrofia vellositaria, su ausencia o disminución en su altura y la hiperplasia de las criptas (Tabla 4) (Dai et al., 2019).

Tabla 4. Clasificación histológica de la EC. Clasificación de los diferentes estadios en la histología de la EC: tipo 0 (sin lesión), tipo 1 (lesión infiltrativa), tipo 2 (hiperplasia de criptas), tipo 3 (atrofia de vellosidades: 3a: parcial; 3b: subtotal; 3c: total). Los aspectos a tener en cuenta en el estudio son la determinación de LIEs (linfocitos intraepiteliales), así como la apariencia de las criptas y vellosidades intestinales (modificado según Dai et al., 2019).

Criterio histológico	LIEs		
	(por 100 enterocitos)	Criptas	Vellosidades
Tipo 0 (Preinfiltrativo)	Normal (< 40)	Normal	Normal
Tipo 1 (Infiltrativo)	> 40	Normal	Normal
Tipo 2 (Infiltrativo con hiperplasia)	> 40	Hiperplasia	Normal
Tipo 3a	> 40	Hiperplasia	Atrofia leve
Tipo 3b	> 40	Hiperplasia	Atrofia moderada
Tipo 3c	> 40	Hiperplasia	Atrofia severa

Por último, en lo que al componente genético se refiere, al ser considerado un factor de riesgo pueden llevarse a cabo pruebas para determinar la presencia de los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, existen individuos entre la población general que presentan estos marcadores pero que no llegan a desarrollar la enfermedad, por lo que no son exclusivos de pacientes celíacos y su determinación aislada no implica EC (Lebwohl et al., 2018). Además, existe un porcentaje muy bajo de pacientes, inferior al 1%, que a pesar de no presentar ninguno de estos dos haplotipos, llegan a desarrollar la EC (Al-Toma et al., 2019).

Las directrices de la ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) indican que en pacientes pediátricos puede llevarse a cabo un diagnóstico de EC sin realizar una biopsia intestinal si se les determinan niveles de anticuerpos anti-tTG hasta 10 veces superiores a lo normal, junto con prueba positiva para anticuerpos EMA y la presencia de los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 (Taraghihah et al., 2020).

4.1.4. Tratamiento

Una vez determinado el diagnóstico, el único tratamiento que existe actualmente es la instauración de una dieta exenta de gluten de por vida. Además, deben corregirse las deficiencias nutricionales que pudieran existir en el paciente a consecuencia de la atrofia vellositaria producida y el tipo de dieta seguida (hierro, ácido fólico, vitamina B12, calcio...).

El intestino de un paciente celíaco puede tardar meses e incluso años en recuperarse por completo desde que se instaura la DSG. En el seguimiento y monitorización del paciente celíaco no deben tenerse en cuenta la serología, sintomatología aparente ni cuestionarios, ya que pueden darse casos de pacientes sin síntomas aparente y con serología negativa que muestren lesiones intestinales y atrofia vellositaria. Dado que la biopsia intestinal es una prueba costosa e invasiva, se ha desarrollado una nueva técnica basada en la cuantificación de los péptidos inmunogénicos del gluten (*GIP, gluten immunogenic peptides*) en heces y orina que permite llevar a cabo el seguimiento del paciente. Los GIP son fragmentos proteicos del gluten resistentes a la actividad proteolítica de las enzimas digestivas, como el péptido 33-mer, que al no ser digeridos consiguen pasar a la sangre atravesando el tracto gastrointestinal y ser filtrados por el riñón. De este modo, pueden cuantificarse y servir como marcadores para identificar transgresiones en la dieta y realizar el seguimiento de los pacientes (Comino et al., 2012; Moreno et al., 2017; Ruiz-Carnicer et al., 2020).

Es importante controlar las trazas de gluten en la alimentación, dado que estas pueden movilizar los anticuerpos dependiendo de la sensibilidad de la persona. Un abuso de alimentos procesados “sin gluten”, que puedan contener bajas cantidades de gluten, pueden acumularse y llegar a ser significativos. La EC es un proceso reversible pero crónico, por lo que un intestino recuperado o la ausencia de lesiones no significan que la celiaquía haya desaparecido, sino que las lesiones han revertido pero volverán a producirse si se vuelve a incorporar el gluten en la dieta (Lebwohl et al., 2018).

4.2. Sensibilidad al gluten no celíaca

La SGNC es una patología asociada al consumo de gluten que cursa con signos y síntomas intestinales y extraintestinales, y con un diagnóstico previo negativo para la EC y la alergia al trigo. Además del gluten, estudios recientes indican que existen moléculas habitualmente presentes en cereales de consumo humano como el trigo, el centeno o la cebada que podrían contribuir a la activación de la respuesta inmune innata de la SGNC, como son los FODMAPs, los ATIs o las lectinas (en especial la WGA). La SGNC se caracteriza por tener un diagnóstico de exclusión, al no existir pruebas ni marcadores específicos para esta patología. Este hecho puede hacer que su diagnóstico sea tardío, de forma que puede derivar en otros desórdenes o complicaciones en el organismo, así como manifestaciones gastrointestinales y extra-intestinales (Molina-Infante et al., 2014; Casella et al., 2018; Reig-Otero, 2019; Khan et al., 2020).

4.2.1. Patogénesis

No existen teorías que demuestren con exactitud cómo se produce el mecanismo que induce la patogénesis en la SGNC, si bien es cierto que se han identificado el gluten y otras moléculas como los ATIs o los FODMAPs como componentes inmunológicos que pueden intervenir en esta entidad clínica.

La patogénesis de la SGNC no se relaciona con el proceso autoinmune característico de la EC que pone en marcha una respuesta inmune de tipo adaptativa, y, a diferencia de esta, la permeabilidad intestinal no se ve alterada en la SGNC. La falta de activación de linfocitos T y la aparente contribución de receptores TLR como los TLR1 o TLR2 sugiere que, en su lugar, la principal respuesta sea causada por el sistema inmune innato (Igbinedion et al., 2017). En este contexto, diversos estudios ponen de manifiesto que los ATIs del trigo son capaces de activar células dendríticas o macrófagos a través de receptores TLR4, induciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y la infiltración de eosinófilos en la mucosa intestinal (**Figura 7**). Pese a ello, se ha descrito que, en general, el daño en la mucosa intestinal en pacientes con SGNC no es significativo en comparación con las manifestaciones observadas en la EC (Cabanillas, 2019; Khan et al., 2020).

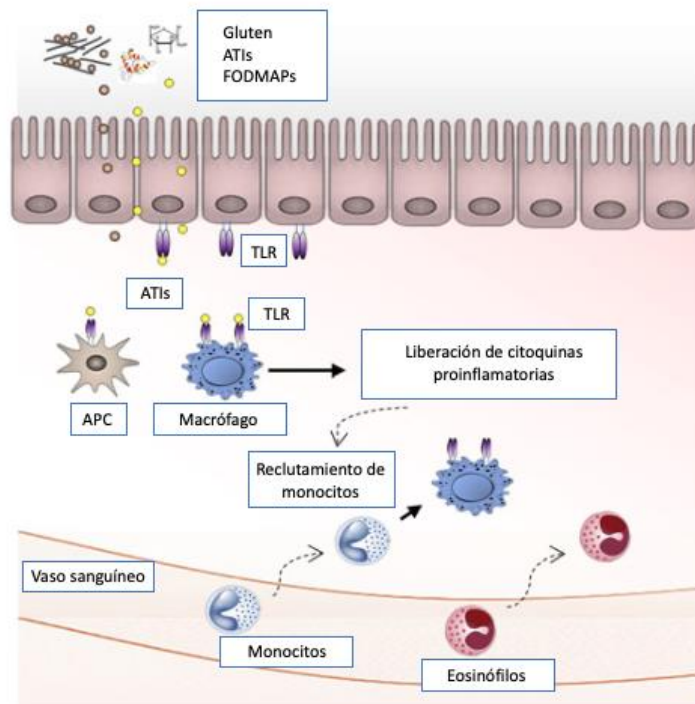


Figura 7. Patogénesis de la SGNC. ATIs (inhibidores alfa-amilasa/tripsina), APC (células presentadoras de antígenos), FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), TLR (*toll-like receptors*) (modificado según Cabanillas, 2019).

4.2.2. Clínica y sintomatología

La clínica observada y la sintomatología manifestada puede ser tanto intestinal como extraintestinal. Los síntomas intestinales pueden aparecer tras horas o días de la ingestión, y son principalmente dolor abdominal, distensión abdominal, gases o diarrea. Los síntomas extraintestinales se caracterizan a menudo por fatiga, migrañas, dolor en músculos y articulaciones, erupciones cutáneas, anemia, entre otros (Taraghikhah et al., 2020).

4.2.3. Diagnóstico

Dado que no existen biomarcadores claros para diagnosticar la SGNC, es necesario descartar previamente la EC y la alergia al trigo para establecer el diagnóstico. El protocolo general para su diagnóstico incluye, en primer lugar, la obtención de resultados negativos para estas dos patologías seguida del seguimiento del paciente con la instauración de una dieta exenta de gluten. Una vez instaurada la DSG y tras haberse comprobado una mejora en la sintomatología, una prueba de provocación con gluten será la definitiva para confirmar el diagnóstico, midiendo el efecto de su reintroducción en el paciente (Reig-Otero et al., 2017). Recientemente, se han sugerido determinados marcadores inflamatorios tales como el incremento en la infiltración de eosinófilos de la mucosa rectal como posibles biomarcadores para el diagnóstico de la SGNC (Carroccio et al., 2019).

En el caso de la SGNC, los marcadores genéticos característicos de la EC (HLA-DQ2, HLA-DQ8) solo se encuentran en el 40%-50% de los individuos afectados, por lo que no es un criterio que se use en el diagnóstico. Por otro lado, los marcadores serológicos no son determinantes ya que únicamente pueden encontrarse anticuerpos anti-gliadina en el 50% de los pacientes diagnosticados, con ausencia de anticuerpos anti-tTG o anti-EMA. En cuanto a las biopsias intestinales, estas también muestran resultados negativos con hallazgos histológicos de tipo 0-1 en la escala de Marsh, por lo que no reflejan una importante lesión intestinal ni una alteración significativa en la permeabilidad intestinal (Tanveer and Ahmed, 2019; Cárdenas-Torres et al., 2021).

4.2.4. Tratamiento

El tratamiento que se instaura tras el diagnóstico de la SGNC es una dieta exenta o reducida en gluten. Una DSG en la mayoría de los casos también es libre de ATIs, lo cual ayuda a mejorar la sintomatología. Del mismo modo, los pacientes con SGNC también podrían beneficiarse de una dieta reducida en FODMAPs. En el trigo, los FODMAPs presentes son fundamentalmente fructanos, galactooligosacáridos y manitol (Sharma et al., 2020). Es la presencia de estos FODMAPs en los cereales junto con el gluten lo que parece causar la sintomatología, de manera

que existen estudios que evidencian que una dieta baja en FODMAPs puede mejorar los síntomas gastrointestinales en pacientes con esta patología. Sin embargo, al igual que la DSG, la dieta baja en FODMAPs también implica un alto coste económico y puede resultar difícil de cumplir para el paciente (Bellini et al., 2020).

Existen estudios en los que se ha analizado la toxicidad de diferentes variedades de trigo en el abordaje de la SGNC. En este sentido, se han encontrado variedades como el trigo diploide *Triticum monococcum ssp.* que, a diferencia del trigo tetraploide o hexaploide moderno, parece que tienen una capacidad menor para activar la respuesta inmune innata que desencadena esta patología, de manera que, aunque no puedan ser consumidos por los celíacos, se ha sugerido que serían seguros en pacientes con SGNC. Además, otra opción planteada en este tipo de pacientes son cereales híbridos con menor contenido en gliadina (un ejemplo de ello es el cereal *Tritordeum*, producto de la hibridación de la variedad de trigo *Triticum durum* con cebada) (Cabanillas, 2019).

4.3. Alergia al trigo

La alergia al trigo (AT), en ocasiones conocida como alergia al gluten, se entiende como una reacción alérgica hacia determinadas proteínas del trigo que se da a través de la ingesta de alimentos, el contacto o la inhalación del polvo de la harina de trigo; de manera que las manifestaciones clínicas varían en función de la forma de exposición al alérgeno y de la respuesta provocada por el organismo. La AT implica principalmente proteínas del trigo, no necesariamente presentes en otros granos como el centeno o la cebada, de manera que este tipo de pacientes pueden consumir gluten procedente de otras fuentes; sin embargo, en determinados casos es posible que se produzca reactividad cruzada a estos cereales (Cabanillas, 2019). La AT puede darse a través de una reacción inmunológica con respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) y respuesta no mediada por IgE, dando lugar a distintas manifestaciones con sus respectivos cuadros clínicos.

En primer lugar, la AT propiamente dicha es causada por la ingesta de trigo, que origina la respuesta inmune mediada por IgE en individuos susceptibles. Los diferentes componentes del trigo pueden actuar como alérgenos y causar la sintomatología de la AT, comúnmente urticaria, asma o rinitis alérgica. Por otro lado, existe una forma particular de AT que es la WDEIA (anafilaxis inducida por el ejercicio dependiente del trigo, del inglés *wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*). La WDEIA se produce tras la ingestión de trigo seguida de ejercicio físico y sus síntomas incluyen reacciones anafilácticas causando disnea, angioedema, urticaria e hipotensión. Los principales alérgenos del trigo implicados en la WDEIA son la ω -5-gliadina y las

HMW-gluteninas. Además, la WDEIA también puede ser inducida por determinados fármacos como AINEs o alcohol. Aunque el mecanismo es algo indeterminado, se ha comprobado que el ejercicio físico mejora la osmolaridad gastrointestinal y la permeabilidad a los alérgenos; además, el aumento de temperatura corporal causa la fosforilación de proteínas que lesionan la mucosa, lo cual podría traducirse en una mayor absorción de alérgenos (Cabanillas, 2019).

Por último, el asma del panadero (del inglés *baker's asthma*) es una forma de AT considerada una patología laboral. Esta afección está mediada por anticuerpos IgE y se desarrolla tras la inhalación de alérgenos, particularmente el polvo de harina de trigo en el ambiente de trabajo. Las manifestaciones clínicas se dan fundamentalmente a nivel respiratorio, ocasionando hipersensibilidad bronquial, asma o rinitis alérgicas. Existen estudios que apuntan la importancia de los factores genéticos en esta patología, como polimorfismos en determinados genes (gen TLR4 o receptores adrenérgicos). Los principales alérgenos que intervienen son los ATIs, tiorredoxinas y peroxidasas (Sharma et al., 2020).

4.3.1. Patogénesis y sintomatología clínica. Respuesta inmunológica

Como se ha comentado anteriormente, la AT ocurre a través de una reacción inmunológica con respuesta mediada por IgE y respuesta no mediada por IgE. La respuesta alérgica mediada por IgE es el resultado de la liberación de moléculas como histamina, factor activador de plaquetas y leucotrienos procedentes de mastocitos y basófilos. Ello da lugar a la activación de una respuesta por parte de linfocitos T de tipo 2 (respuesta Th2) que conduce a la producción de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13), y hace que células B produzcan anticuerpos IgE específicos. A consecuencia de ello se da una sintomatología a nivel respiratorio (asma, rinitis, tos), gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal) o dermatológico (picazón, eccema, prurito, enrojecimiento) que ocurren por lo general de manera inmediata (Sharma et al., 2020; Taraghikhah et al., 2020).

Por otro lado, la respuesta alérgica no mediada por IgE se caracteriza por la infiltración crónica de eosinófilos y linfocitos en el tracto gastrointestinal, dando lugar a la aparición de esofagitis o gastritis eosinofílicas. En este caso el cuadro clínico más común es digestivo, y se producen entidades como la enterocolitis por las proteínas alimentarias, enteropatías o proctocolitis alérgica. Además de estas manifestaciones intestinales y otras típicas como diarrea, vómitos o indigestión, se dan otras a nivel extraintestinal tales como dolores de cabeza y artralgias que pueden desencadenarse varias horas o incluso días tras la ingestión de los alérgenos. Este tipo de alergia, además, suele asociarse con otras alergias alimentarias (leche de vaca, clara de huevo, cacahuets...) (Claver and Pinto, 2019; Taraghikhah et al., 2020).

Los alérgenos implicados en la AT están ampliamente distribuidos en las distintas fracciones del grano de trigo. Las albúminas y globulinas, que conforman hasta el 10-15% del contenido de proteína total, incluyen ATIs o proteínas de transferencia de lípidos (LPT) que intervienen en la patogénesis de la AT. Otros alérgenos implicados son varias prolaminas como gliadinas de tipo alfa, beta, gamma y omega y gluteninas de alto y bajo peso molecular; además de moléculas como beta-amilasas, tiorredoxinas y peroxirredoxinas. Algunos de estos alérgenos están asociados con manifestaciones clínicas específicas de la AT (por ejemplo, la ω -5-gliadina es un alérgeno específico para la WDEIA), mientras que otros están implicados en la sintomatología general de la AG. (Cabanillas, 2019; Ricci et al., 2019).

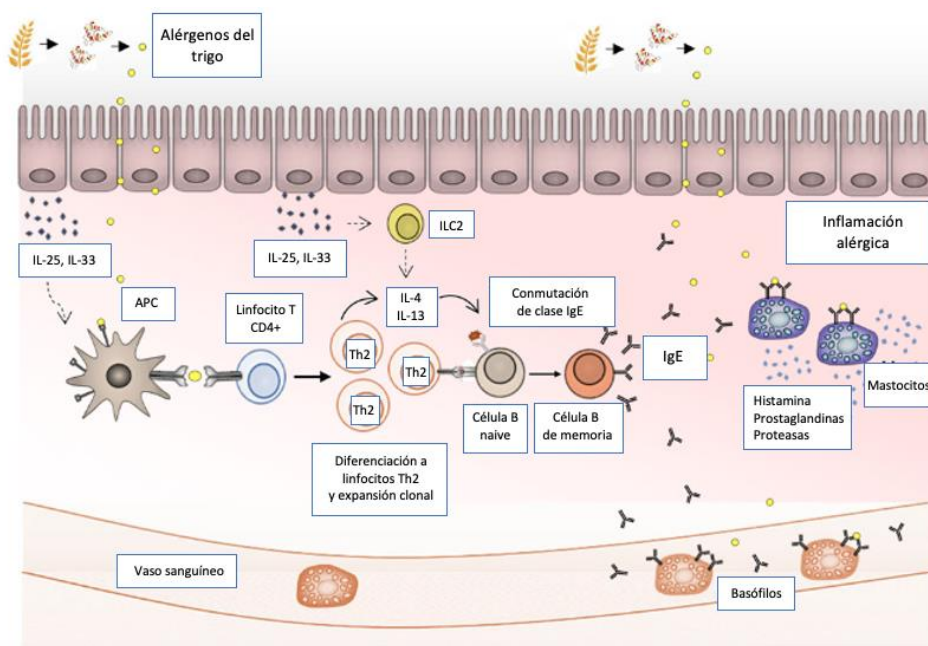


Figura 8. Patogénesis en la AT. APC (células presentadoras de antígenos), IgE (inmunoglobulina E), IL (interleucinas), ILC2 (células linfoides innatas de tipo 2), Th2 (linfocitos T *helper* tipo 2) (modificado según Cabanillas, 2019).

Como muestra la **Figura 8**, la reacción inmunológica mediada por IgE se produce como consecuencia de determinadas proteínas del trigo, consideradas alérgenos. Los linfocitos Th2 y las células linfoides innatas de tipo II (ILC2) juegan un papel fundamental en la inducción de anticuerpos IgE por los linfocitos B, que se produce en la fase inicial de la respuesta alérgica o fase de sensibilización. Tras una nueva exposición a los alérgenos del trigo, los anticuerpos IgE unidos a receptores FcεR1 de células que intervienen en la respuesta alérgica, como mastocitos o basófilos, reconocen los epítomos alérgicos y llevan a cabo la activación y liberación de mediadores inflamatorios como histamina, prostaglandinas o proteasas (Cabanillas, 2019).

4.3.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la AT se basa en la prueba cutánea (del inglés SPT, *skin prick test*) con medición de IgE total y de IgE específicos del trigo. Sin embargo, la prueba SPT no tiene suficiente especificidad para establecer un diagnóstico de AT y, además, los niveles específicos de IgE no se relacionan con la gravedad de los síntomas y pueden variar según la alergia en cada paciente. Para confirmar el diagnóstico, puede considerarse una prueba de provocación alimentaria doble ciego y controlada con placebo, observando las posibles reacciones que se produzcan. Por otro lado, se ha investigado el método diagnóstico de la prueba de activación de basófilos por citometría de flujo (BAT), que cuantifica la respuesta de los basófilos a alérgenos específicos del trigo y que cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, aunque requiere equipo de laboratorio especializado. La AG puede ser transitoria y sus síntomas pueden mejorar o llegar a desaparecer con los años, sobre todo en niños pequeños (Taraghikhah et al., 2020). En el caso de la alergia no mediada por IgE, las únicas pruebas disponibles para el diagnóstico son una historia clínica detallada y una prueba de exclusión-provocación (Claver and Pinto, 2019).

4.3.3. Tratamiento

El enfoque del tratamiento se basa en una dieta exenta de trigo y la administración inmediata de epinefrina o adrenalina en casos agudos de exposición al trigo de forma accidental con manifestaciones graves. La inmunoterapia oral a alérgenos alimentarios (ITO) puede inducir tolerancia a los alérgenos mediante la modificación de mecanismos inmunitarios tanto innatos como adaptativos. En pacientes sometidos a ITO, se encontró una disminución de mastocitos y basófilos inductores de mediadores inflamatorios, así como un aumento inicial y posterior disminución de niveles de IgE específicos. La ITO se inicia con dosis iniciales pequeñas que comúnmente se corresponden con las dosis empleadas en la prueba de provocación de doble ciego controlada con placebo, y dichas dosis van aumentando en cantidad proporcionalmente. Esta fase se lleva a cabo en el hospital dado el alto riesgo de reacción sistémica, y tras ella se identifica una dosis inicial de seguridad para la administración domiciliaria. La siguiente fase es de acumulación, en la cual se aumenta la cantidad de alimento cada cierto periodo de tiempo hasta que se alcanzan dosis de mantenimiento. La ITO es evaluada según estudios en términos de desensibilización y tolerancia en los pacientes, que se va siguiendo durante el periodo de tiempo conveniente (Pacharn and Vichyanond, 2017).

4.4. Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme (DH) es un trastorno cutáneo-intestinal crónico, autoinmune y recurrente identificado en individuos genéticamente susceptibles, que a menudo se asocia con la EC (Borregón, 2017). En las últimas décadas, la incidencia a nivel global de la DH ha ido decreciendo significativamente, lo cual concuerda con el aumento en paralelo en el diagnóstico de la EC. La DH puede darse a cualquier edad, pero aparece típicamente durante la etapa adulta, mayoritariamente entre los 30-40 años. Llama la atención que la incidencia de DH se da más en hombres que en mujeres, a pesar de que la EC se da más habitualmente en mujeres (Antiga et al., 2019). La DH puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes como la DM1, anemia perniciosa, lupus eritematoso, trastornos tiroideos, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o vitíligo (Taraghikhah et al., 2020).

4.4.1. Clínica y sintomatología

A diferencia de la EC, los pacientes con DH no suelen presentar manifestaciones gastrointestinales. La clínica habitual se presenta a través de lesiones cutáneas muy pruriginosas, acompañadas en ocasiones de sensación de escozor y quemazón, que se distribuyen fundamentalmente por la superficie de las extremidades, el cuello, el cuero cabelludo y el tronco. Esta distribución de las lesiones es característicamente bilateral y simétrica (Rozman, 2016; Borregón, 2017). La apariencia de las lesiones suele darse en forma de vesículas y ampollas que se agrupan en forma de racimo, con distribución herpetiforme, y su contenido suele ser claro o transparente (**Figura 9**). Hay ocasiones en las que se observan excoriaciones ocasionadas por el picor, máculas residuales que aparecen hipopigmentadas o hiperpigmentadas y lesiones que derivan del rascamiento y cuya apariencia puede confundirse a la hora de establecer el diagnóstico. La DH sigue un curso con brotes, en los que se muestran períodos de agravamiento de las lesiones y otros de mejoría o remisión. La observación al microscopio muestra infiltrados de neutrófilos y eosinófilos en las vesículas dérmicas y subepidérmicas (Polanco et al., 2009).

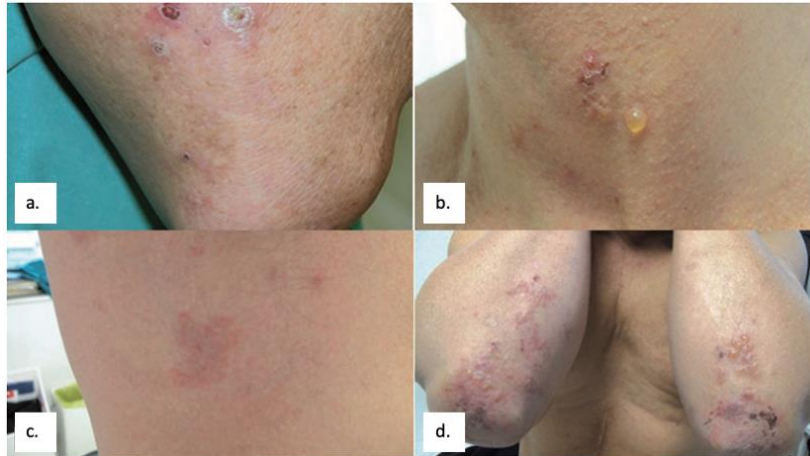


Figura 9. Lesiones características en la DH. a) Lesiones erosivas y excoriaciones del rascado, b) Ampolla de contenido seroso, c) Placas eritematosas urticariformes y d) Lesiones vesiculoampollosas en codos y antebrazos (modificado según Iranzo Fernández, 2010).

4.4.2. Diagnóstico

La DH es una enfermedad que a menudo está infradiagnosticada, debido principalmente a que la apariencia de las lesiones puede llegar a confundirse con otras enfermedades dermatológicas más frecuentes, lo que puede dificultar su diagnóstico. Además, los pacientes con DH raramente presentan los síntomas clásicos a nivel gastrointestinal de la EC, lo que puede hacer descartar esta enfermedad y no relacionar las lesiones a nivel tópico con esta (Antiga et al., 2019; Salmi and Hervonen, 2020; Muddasani et al., 2021).

A diferencia de la EC, la biopsia de la mucosa intestinal no es necesaria para el diagnóstico de la DH. El diagnóstico de la DH se basa en cuatro pilares fundamentales que son los hallazgos de la exploración física, el estudio histopatológico de las lesiones, la inmunofluorescencia y los estudios serológicos. En primer lugar, la exploración física de las lesiones papulovesiculosas con la sintomatología característica de picor intenso. En segundo lugar, es preciso el estudio histopatológico de dichas lesiones, que se lleva a cabo mediante una biopsia de la zona de la piel afectada. Los hallazgos histológicos para un diagnóstico positivo se basan en infiltrados de neutrófilos en las papilas dérmicas para las lesiones más recientes, pudiendo encontrar eosinófilos y restos de fibrina en las lesiones de más de 48 horas. El diagnóstico diferencial de la DH debe hacerse con técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD), dado que los hallazgos histológicos pueden confundirse con otros trastornos dermatológicos como el lupus ampolloso o la dermatosis IgA lineal. La IFD se considera la prueba estándar oro para el diagnóstico de la DH, siendo el hallazgo característico depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas, lo que daría un resultado positivo (**Figura 10**) (Borregón, 2017).

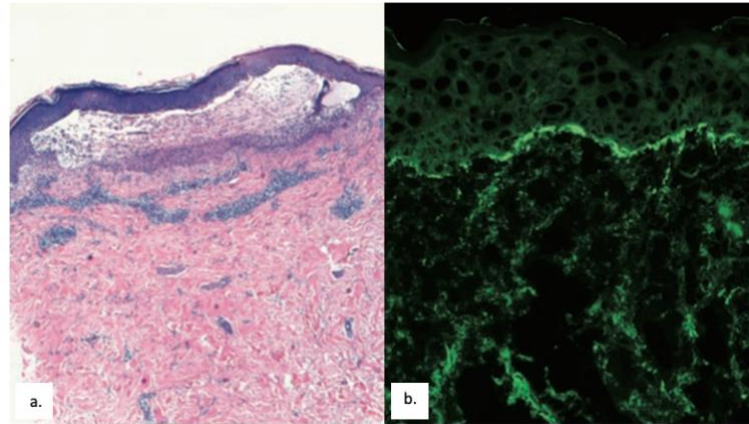


Figura 10. Microscopía característica en la DH. a) Ampolla subepidérmica con neutrófilos en su interior y b) IFD donde se observan depósitos granulares de IgA a lo largo de la unión dermoepidérmica (modificado según Iranzo Fernández, 2010).

En último lugar, el estudio serológico de anticuerpos es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico y para realizar el seguimiento de la enfermedad una vez eliminado el gluten de la alimentación del paciente. Los marcadores que aparecen en la DH son anticuerpos específicos IgA antitransglutaminasa tisular (tTG o TG2) y antitransglutaminasa epidérmica (eTG o TG3) y anticuerpos antiendomiso. Los anticuerpos IgA anti-tTG han demostrado ser muy precisos en el diagnóstico de la EC, pero en la DH pueden estar limitados a pacientes que presenten atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal, y por lo tanto un resultado negativo no excluye la DH. Sin embargo, junto con un cuadro clínico compatible, estos anticuerpos sugieren un diagnóstico de DH y además indican daño en la mucosa del intestino delgado. Los anticuerpos antitransglutaminasa epidérmica, sin embargo, constituyen el principal autoantígeno en la DH. Los anticuerpos TG3, a pesar de ser característicos en el diagnóstico de la DH, también pueden encontrarse en pacientes con EC sin síntomas actuales de la piel. En este sentido, estudios recientes sugieren que dichos pacientes podrían ser susceptibles a desarrollar en un futuro DH, especialmente si no cumplen con una DSG estricta (Salmi and Hervonen, 2020).

4.4.3. Tratamiento

El tratamiento principal en la DH es la instauración de una dieta exenta de gluten, que mejora tanto las lesiones dérmicas como las intestinales. Debido a que la respuesta a una DSG puede ser tardía, la mayoría de los pacientes que padecen DH requieren una intervención farmacológica para controlar la enfermedad a corto y medio plazo. La dapsona y otras sulfonamidas han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la DH, destacando la rápida respuesta de la piel, aunque no del intestino, y eliminando el prurito a los pocos días de iniciar

el tratamiento (**Tabla 5**). Los pacientes sometidos al tratamiento con dapsona vía oral requieren un control sanguíneo, sobre todo durante las primeras fases del tratamiento, dado que pueden darse efectos secundarios hematológicos que incluyen hemólisis, metahemoglobinemia o agranulocitosis (Salmi and Hervonen, 2020). El tratamiento con dapsona está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ya que puede desencadenar efectos adversos más graves en este tipo de pacientes (Antiga et al., 2019).

Como tratamientos de segunda y tercera línea, en pacientes que no son capaces de tolerar la dapsona, pueden probarse otras sulfonamidas como la sulfametoxipiridazina, la sulfapiridina y la sulfasalazina. Estas sulfonamidas, aunque pueden causar anemia hemolítica y malestar gastrointestinal, requieren un control menos estricto que la dapsona. Además, se ha estudiado la terapia combinada con dapsona y sulfasalazina en pacientes que no toleran dosis crecientes de dapsona en monoterapia. Por último, los corticosteroides tópicos pueden ser de utilidad a corto plazo para reducir el prurito (Mirza et al., 2021).

Tabla 5. Tratamiento en la DH (modificado según Mirza et al., 2021)

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
- DSG	- DSG	- DSG
- Dapsona (25-150 mg/día)	- Sulfametoxipiridazina	- Sulfapiridina (250-750 mg/día)
- Corticoides tópicos	(0,5-1,5 g/día)	- Sulfasalazina (1-2 g/día)

4.5. Ataxia por gluten

La ataxia es un trastorno que se caracteriza por una alteración en la capacidad de coordinación del movimiento voluntario, acompañada de temblor y dificultad para mantener el equilibrio y realizar movimientos precisos. La ataxia en sí misma no es considerada una enfermedad, sino un síntoma de procesos degenerativos que, por lo general, tienen un curso crónico y progresivo. El grado de progresión de la ataxia puede depender de diversos factores, como genéticos, ambientales y personales, pudiendo aparecer los síntomas en cualquier etapa de la vida (FADAES, n.d.).

La ataxia por gluten (AG) es un tipo de ataxia de carácter autoinmune que afecta a individuos sensibles al gluten y genéticamente susceptibles, con mayor incidencia en pacientes de más de 50 años. Este trastorno se caracteriza por la presencia de una lesión cerebelosa que afecta principalmente a las células de Purkinje y tiene un curso progresivo. Existen estudios que sugieren posibles mecanismos para el desarrollo de ataxia en pacientes con EC, como la absorción intestinal alterada que conduce a una deficiencia de vitamina E o la malabsorción de

nutrientes que puede dañar las neuronas a nivel del cerebelo (Taraghikhah et al., 2020). La ataxia por gluten puede tener asociadas otras enfermedades autoinmunes como la DM1, alteraciones en el tiroides y anemia perniciosa (Mitoma et al., 2018).

4.5.1. Clínica y sintomatología

El examen a nivel neurológico se considera a nivel de los ojos, el habla, las extremidades y la marcha (Sheng-Han Kuo, 2019). Los síntomas y signos suelen estar relacionados con la ubicación de las lesiones en el cerebelo. Entre ellos, los mas característicos y que pueden sugerir un diagnostico de ataxia son la inestabilidad en la postura, ataxia de la marcha que cursa con descoordinación de las extremidades inferiores, disdiadococinesia (incapacidad para realizar rápidamente movimientos alternantes) y disritmocinesia (asimetría en el desplazamiento con velocidad desigual), temblor, disartria o dificultad en el habla, nistagmo, movimientos sacádicos oculares, entre otros (Ashizawa and Xia, 2016).

Solo la mitad de los pacientes con AG presentan la enteropatía a nivel intestinal característica que se relaciona con la EC. La mayor parte de los pacientes con esta patología presentan ataxia de la marcha y de la postura, mientras que la ataxia de las extremidades, la disartria y el nistagmo se observa tan solo en el 60-70% de los pacientes (Mitoma et al., 2018).

A nivel neurológico, estos pacientes pueden mostrar signos de atrofia cerebelosa y otros síntomas como encefalopatía, miopatía, mielopatía y mioclonía. Además, pueden presentar bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo de inmunoglobulinas e infiltración de linfocitos CD8+ que evidencian la inflamación a nivel del cerebelo (Mitoma et al., 2018). Estudios recientes han puesto de manifiesto atrofia neuronal cerebelosa y pérdida de células de Purkinje acompañada de gliosis en pacientes con ataxia por gluten (**Figura 11**) (Rouvroye et al., 2020).

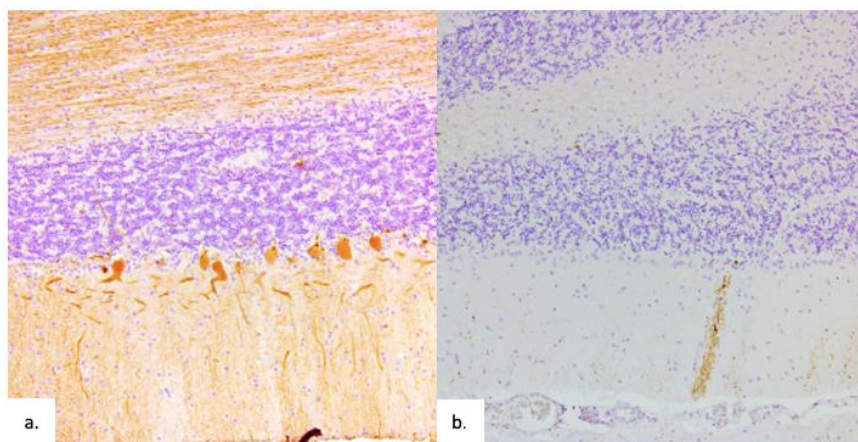


Figura 11. Microscopía en la AG. a) Cerebelo normal de un paciente control con capa de células de Purkinje y b) Pérdida completa de células de Purkinje en el cerebelo en un paciente con AG (modificado según Rouvroye et al., 2020).

4.5.2. Diagnóstico

La AG tiene un comienzo insidioso y crónico, puede aparecer lentamente y su diagnóstico se dificulta ya que primero se deben descartar otras causas de ataxia. El HLA tipo DQ2 o DQ8 puede ser un marcador genético que ayude al diagnóstico, ya que se detecta en el 70% de los pacientes con ataxia por gluten (Mitoma et al., 2018).

Con respecto a los marcadores serológicos, los anticuerpos séricos antigliadina (AGA) y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (TG2) se asocian con la AG (Sheng-Han Kuo, 2019). Los anticuerpos contra la transglutaminasa tipo 6 (TG6) se consideran un biomarcador potencialmente útil en el diagnóstico de la ataxia por gluten al ser considerado específico de las manifestaciones neurológicas de la sensibilidad al gluten (De Silva et al., 2019).

En el estudio llevado a cabo por Hadjivassiliou et al. (2013), se demostró por primera vez que los anticuerpos TG6 son dependientes del gluten, observándose que estos se reducían significativamente al cabo del año de adherencia a una DSG.

4.5.3. Tratamiento

En cuanto al tratamiento, la DSG se considera una terapia eficaz para la AG, la cual se basa en evitar los antígenos que pueden desencadenar mecanismos inmunológicos. En casos de mala respuesta a la DSG puede considerarse un tratamiento con inmunosupresores como micofenolato, ciclosporina y ciclofosfamida. Se realizaron estudios en pacientes con ataxia grave, que fueron tratados con inmunoglobulinas intravenosas y mostraron una repuesta satisfactoria junto con mejoras clínicas (Mitoma et al., 2018).

4.6. Características clínicas, fisiopatológicas y de diagnóstico y tratamiento de las patologías relacionadas con el consumo de gluten

Los diferentes trastornos asociados al consumo de gluten presentan una clínica característica y poseen respuestas fisiopatológicas específicas. La similitud en algunas de sus manifestaciones clínicas puede dificultar su diagnóstico diferencial, por lo que es fundamental comprender las presentaciones clínicas y la etiología de cada una de ellas para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado.

A continuación, en la **Tabla 6** se muestran las principales características clínicas, fisiopatológicas y referidas al diagnóstico y tratamiento de las patologías descritas relacionadas con la ingesta de gluten.

Tabla 6. Características clínicas, fisiopatológicas, diagnóstico y tratamiento de las patologías relacionadas con la ingesta de gluten (elaboración propia).

	EC	SGNC	AT	DH	AG
Respuesta en el organismo	Autoinmune	No autoinmune y no alérgica	Alérgica	Autoinmune	Autoinmune
Haplotipo HLA-DQ2/DQ8	Positivo en más del 95% de los casos	Positivo en el 50% de los casos	Negativo	Positivo en más del 95% de los casos	Positivo en el 70% de los casos
Atrofia vellositaria	Presente	Ausente	Presente o ausente	Presente	Presente o ausente
Manifestaciones intestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos de manera frecuente	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos de manera frecuente	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos ante la exposición del alérgeno	Solo un 20% de pacientes presentan síntomas intestinales clásicos	Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan enteropatía a nivel intestinal
Manifestaciones extraintestinales	Anemia, osteoporosis, retraso en la pubertad, dermatitis herpetiforme	Dolor de cabeza, migraña, fatiga, eccema cutáneo	Urticaria, angioedema, asma, tos, eccema, goteo nasal	Lesiones cutáneas muy pruriginosas, escozor, quemazón	Ataxia de la marcha y la postura, disartria, nistagmo, alteraciones neurológicas
Diagnóstico	Marcadores serológicos junto con biopsia intestinal duodenal	Diagnóstico de descarte para EC y AT. DSG con mejora de la sintomatología. Prueba de provocación con gluten para confirmar	Prueba de punción cutánea, presencia en suero de anticuerpos IgE a la gliadina o a las proteínas del trigo	Exploración física con hallazgo de lesiones, estudio histopatológico de las lesiones, inmunofluorescencia y estudios serológicos	Marcadores serológicos junto con la observación de pérdida de células de Purkinje en microscopía
Abordaje y tratamiento	DSG	DSG, probióticos	DSG, epinefrina subcutánea para episodios agudos	DSG, dapsona y otras sulfonamidas, corticosteroides	DSG, inmunosupresores

AG (Ataxia por gluten), AT (Alergia al trigo), DH (Dermatitis herpetiforme), DSG (Dieta sin gluten), EC (Enfermedad celíaca), SGNC (Sensibilidad al gluten no celíaca).

5. CONCLUSIONES

1. El factor desencadenante de las patologías relacionadas con el gluten son estas proteínas y otras relacionadas que se encuentran presentes en determinados cereales como el trigo, el centeno, la cebada, la avena y sus derivados.
2. Existen otros compuestos presentes en los cereales que son tóxicos para los pacientes con patologías relacionadas con el consumo de gluten como son los FODMAPS, ATIs o lectinas que han demostrado estar implicados en estas enfermedades, como por ejemplo en la sensibilidad al gluten no celíaca.
3. El gluten puede provocar en el organismo respuestas de distinto origen según la patología en cuestión: respuesta autoinmune (enfermedad celíaca, dermatitis herpetiforme y ataxia por gluten), respuesta alérgica (alergia al trigo), o respuesta no autoinmune y no alérgica (sensibilidad al gluten no celíaca). El tipo de respuesta inmunológica difiere entre los distintos tipos de enfermedades provocadas por el consumo de estas proteínas.
4. La ingesta de gluten puede traer consigo manifestaciones tanto intestinales como extra-intestinales, estas últimas pueden ser orales, cutáneas, neurológicas, articulares, hepáticas, endocrinas, ginecológicas, psiquiátricas y hematológicas.
5. El único tratamiento para las patologías relacionadas con el consumo de gluten consiste en llevar a cabo una dieta sin gluten estricta, si bien esta puede traer consigo ciertas carencias nutricionales que deben solventarse y vigilarse.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7:583–613.
- Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al. Dermatitis herpetiformis: Novel perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1290.
- Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Contin (Minneap Minn)*. 2016;22:1208–26.
- Barre A, Damme EJM Van, Simplicien M, Benoist H, Rougé P. Are Dietary Lectins Relevant Allergens in Plant Food Allergy? *Foods*. 2020;9:1724.
- Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. 2020;12:148.
- Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:78–81.
- Borregón P. Dermatitis herpetiforme como manifestación de enfermedad celiaca. Estudio de factores epidemiológicos, genéticos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. (Tesis Doctoral). Madrid: 2017.
- Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;60:2606–21.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17:142.
- Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figueroa-Salcido OG. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Med*. 2021;57:526.
- Carroccio A, Giannone G, Mansueto P, Soresi M, La Blasca F, Fayer F, et al. Duodenal and Rectal Mucosa Inflammation in Patients With Non-celiac Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:682–90.
- Casella G, Villanacci V, Di Bella C, Bassotti G, Bold J, Rostami K. Non celiac gluten sensitivity and diagnostic challenges. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2018;11:197–202.
- Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, et al. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64:2095–106.
- Claver A, Pinto C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:195–206.
- Comino I, Real A, De Lorenzo L, Cornell H, López-Casado MÁ, Barro F, et al. Diversity in oat potential immunogenicity: Basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*. 2011;60:915–22.

- Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:670–7.
- Crowe SE. IBS ADVANCES IN IBS Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients. *Gastroenterology & Hepatology.* 2019;15:38–40.
- Dai Y, Zhang Q, Olofson AM, Jhala N, Liu X. Celiac disease: Updates on pathology and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2019;26:292–312.
- Díez-Sampedro A, Olenick M, Maltseva T, Flowers M. A Gluten-Free Diet, Not an Appropriate Choice without a Medical Diagnosis. *J Nutr Metab.* 2019;2019.
- Espinosa NH, Reyes MR-, Jiménez FEG, Bretón LCN, Bribiesca BLC. Importancia de las proteínas de almacenamiento en cereales (prolaminas). *VERTIENTES Rev Espec En Ciencias La Salud.* 2015;18:3–7.
- FACE. ¿Qué es el gluten? | Federación de Asociaciones de Celíacos en España 2018. <https://celiacos.org/que-es-el-gluten/> (accessed March 18, 2021).
- FADAES. Qué es la ataxia | Federación de Ataxias de España n.d. <https://fedaes.org/que-es-la-ataxia/> (accessed April 20, 2021).
- Frossi B, Carli M De, Calabrò A. Coeliac disease and mast cells. *Int J Mol Sci* 2019;20:3400.
- Gabriel J, Sánchez R, Milla SP, Cortés BP, Plaza BL, María L, et al. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp.* 2018;35:102–8.
- García-Molina MD, Giménez MJ, Sánchez-León S, Barro F. Gluten free wheat: Are we there? *Nutrients.* 2019;11:487.
- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Bandmann O, Haddock G, Aeschlimann DP. Anticuerpos antitransglutaminasa 6 en el diagnóstico de ataxia asociada al gluten. *Neurol Edición Argentina.* 2013.
- Herrán RA. Papel de la microbiota humana en el metabolismo del gluten. (Tesis Doctoral). León: 2015.
- Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol.* 2017;23:7210–7210.
- Irazo P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2010;38:5–15.
- Jouanin A, Gilissen LJWJ, Boyd LA, Cockram J, Leigh FJ, Wallington EJ, et al. Food processing and breeding strategies for coeliac-safe and healthy wheat products. *Food*

Res Int. 2018;110:11–21.

- Khan A, Suarez MG, Murray JA. Nonceliac Gluten and Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1913-1922.
- De La Cruz S, González I, García T, Martín R. Food allergies: The importance of food allergen management. *Nutr Clin y Diet Hosp*. 2018;38:142–8.
- Lagarda-Diaz I, Guzman-Partida AM, Vazquez-Moreno L. Legume lectins: Proteins with diverse applications. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1242.
- Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:63–75.
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391:70–81.
- Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318:647–56.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5.
- Medina O, Moreno L. Microestructura de harinas tratadas con glucosa oxidasa y amilogucosidasa. *Bistua Rev La Fac Ciencias Básicas*. 2007;5:106–15.
- Melini V, Melini F. Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*. 2019;11:170.
- Mirza HA, Gharbi A, Bhutta BS. *Dermatitis Herpetiformis*. StatPearls Publishing. 2021.
- Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated Cerebellar Ataxias: Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. *Curr Neuropharmacol*. 2018;17:33–58.
- Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: Una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:362–71.
- Moreno MDL, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66:250–7.
- Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL. Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *Int J Dermatol*. 2021;60:281–8.
- Ortega RM, López AM. Primeras Jornadas UCM-ASEN Avances y controversias en nutrición y salud. *Nutr Hosp*. 2014;30:1–104.
- Ozuna C V., Barro F. Characterization of gluten proteins and celiac disease-related immunogenic epitopes in the Triticeae: cereal domestication and breeding contributed

- to decrease the content of gliadins and gluten. *Mol Breed.* 2018;38.
- Pacharn P, Vichyanond P. Immunotherapy for IgE-mediated wheat allergy. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13:2462–6.
 - Pearlman M, Casey L. Who Should Be Gluten-Free? A Review for the General Practitioner. *Med Clin North Am.* 2019;103:89–99.
 - Polanco I, Ribes C, Rodrigo L, Riestra S, Fonseca E, Menchén L, et al. Libro blanco de la enfermedad celiaca. Madrid: ICM; 2009.
 - Reig-Otero Y. Sensibilidad al trigo y gluten no celiaca. Identificación de la enfermedad y manejo nutricional (Tesis Doctoral). Valencia: 2019.
 - Reig-Otero Y, Mañes J, Manyesi Font L. Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC): manejo nutricional de la enfermedad. *Nutr Clin y Diet Hosp.* 2017;37:171–82.
 - Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat allergy in children: A comprehensive update. *Medicina (B Aires).* 2019;55:400.
 - Ros G, De la Calle I, Peñalver R, Nieto G. Enfermedad celiaca: causas, patología y valoración nutricional de la dieta sin gluten. Revisión. *Nutr Hosp.* 2020;37:1043–51.
 - Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. *Nutrients.* 2017;9:846.
 - Rouvroye MD, Zis P, Van Dam AM, Rozemuller AJM, Bouma G, Hadjivassiliou M. The neuropathology of gluten-related neurological disorders: A systematic review. *Nutrients.* 2020;12:822.
 - Rozman C. Farreras: Medicina Interna. 18ª edición. Barcelona: Elsevier; 2016.
 - Ruiz-Carnicer A, Garzon-Benavides M, Fombuena B, Segura V, Garcia-Fernandez F, Sobrino-Rodriguez S, et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: New proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2020;112:1240–51.
 - Salentijn EM, Goryunova S V., Bas N, van der Meer IM, van den Broeck HC, Bastien T, et al. Tetraploid and hexaploid wheat varieties reveal large differences in expression of alpha-gliadins from homoeologous Gli-2 loci. *BMC Genomics.* 2009;10:48.
 - Salmi T, Hervonen K. Current concepts of dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:115–21.
 - Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna C V., Giménez MJ, Sousa C, Voytas DF, et al. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J.* 2018;16:902–10.

- Schalk K, Lang C, Wieser H, Koehler P, Scherf KA. Quantitation of the immunodominant 33-mer peptide from α -gliadin in wheat flours by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Sci Rep.* 2017;7:45092.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology.* 2009;137:1912–33.
- Shan L, Molberg M, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in Celiac Sprue. *Science.* 2002;297:2275–9.
- Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, et al. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Front Nutr.* 2020;7:6.
- Sheng-Han Kuo M. Ataxia. *Contin (Minneapolis Minn).* 2019;25:1036–54.
- Shewry P. What Is Gluten - Why Is It Special? *Front Nutr.* 2019;6:101.
- De Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, Hunt B, Giunti P, Hadjivassiliou M. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. *Pract Neurol.* 2019;19:196–207.
- Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:741–7.
- Tanveer M, Ahmed A. Non-celiac gluten sensitivity: A systematic review. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2019;29:51–7.
- Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: Clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:20–258.
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients.* 2019;11:1684.
- Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr.* 2018;6:1–19.
- Wieser H. Comparative investigations of gluten proteins from different wheat species. *Eur Food Res Technol.* 2000;211:262–8.
- Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology.* 2017;152:1100–13.